



Original

Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico

Jaime Calvo-Alén^a, Lucía Silva-Fernández^{b,*}, Eduardo Úcar-Angulo^c, José María Pego-Reigosa^d, Alejandro Olivé^e, Carmen Martínez-Fernández^f, Víctor Martínez-Taboada^g, José Luis Marenco^h, Estíbaliz Lozaⁱ, Javier López-Longo^j, Juan Jesús Gómez-Reino^k, María Galindo-Izquierdo^l, Antonio Fernández-Nebro^m, María José Cuadradoⁿ, María Ángeles Aguirre-Zamorano^o, Antonio Zea-Mendoza^p e Íñigo Rúa-Figueroa^q

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitario Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^b Sección de Reumatología, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^c Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España

^d Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Instituto de Investigación Biomédica de Vigo (IBIV), Vigo, Pontevedra, España

^e Servicio de Reumatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^f Unidad de Investigación, Sociedad Española de Reumatología, Madrid, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, Cantabria, España

^h Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Valme, Sevilla, España

ⁱ Instituto de Salud Músculo-Esquelética, Madrid, España

^j Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^k Departamento de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^l Servicio de Reumatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^m Servicio de Reumatología, Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Universidad de Málaga, Málaga, España

ⁿ Lupus Research Unit, Saint Thomas' Hospital, Londres, Reino Unido

^o Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Reina Sofía, IMIBIC, Córdoba, España

^p Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^q Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de marzo de 2013

Aceptado el 3 de abril de 2013

On-line el 17 de julio de 2013

Palabras clave:

Consenso

Recomendaciones

Guías

Terapias biológicas

Lupus eritematoso sistémico

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar unas recomendaciones que sirvan de referencia a los reumatólogos y otros profesionales implicados en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) que vayan a utilizar o consideren la utilización de terapias biológicas en su manejo.

Métodos: Las recomendaciones se emitieron siguiendo la metodología de grupos nominales y basadas en revisiones sistemáticas. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron según el modelo del *Center for Evidence Based Medicine de Oxford* y el grado de acuerdo se extrajo por técnica Delphi.

Resultados: Se realizan recomendaciones sobre el uso de belimumab, actualmente única terapia biológica con aprobación para el tratamiento del LES, y otras terapias biológicas sin indicación aprobada en LES. El objetivo del tratamiento es la respuesta clínica completa, entendida como la ausencia de actividad clínica percibida o constatable. Se matiza el uso de terapias biológicas en LES y cuál debe ser la evaluación previa y la vigilancia del paciente que recibe estos fármacos.

Conclusiones: Se presentan las recomendaciones SER sobre el uso de terapias biológicas en el LES.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

SER Consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Objective: To provide a reference to rheumatologists and other physicians involved in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) who are using, or about to use biologic therapies.

Methods: Recommendations were developed following a nominal group methodology and based on systematic reviews. The level of evidence and degree of recommendation were classified according to

Keywords:

Consensus

Recommendations

Guides

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luciasilva@ser.es (L. Silva-Fernández).

Biological therapy
Systemic lupus erythematosus

a model proposed by the Center for Evidence Based Medicine at Oxford. The level of agreement was established through a Delphi technique.

Results: We have produced recommendations on the use of belimumab, the only biological agent with approved indications for SLE, and other biological agents without an indication for SLE. The objective of treatment is to achieve a complete clinical response, taken as the absence of perceived or evident disease activity. Nuances regarding the use of biologic therapies in SLE were reviewed as well, such as the evaluation that should be performed prior to administration and the follow up of patients undergoing these therapies.

Conclusions: We present the SER recommendations for the use of biological therapies in patients with SLE.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad muy heterogénea, tanto en sus manifestaciones clínicas como en su curso clínico¹. Es más frecuente en el sexo femenino y en determinadas razas, y su pico de incidencia se sitúa entre los 15 y los 40 años de edad. En España, el estudio EPISER estimó una prevalencia de hasta 91 casos por 100.000 habitantes².

El tratamiento del LES se ha basado clásicamente en el uso de glucocorticoides, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos, antipalúdicos y diversos inmunosupresores. Estos tratamientos han mejorado notablemente el pronóstico de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, aunque no todos responden y en ocasiones su uso conlleva una importante toxicidad.

En los últimos años se han desarrollado terapias biológicas (TB) dirigidas a dianas concretas importantes en la patogenia del LES³. El belimumab (BLM) es la primera TB con indicación específica para LES en la ficha técnica⁴, aunque también se han utilizado para su tratamiento otras TB con indicación aprobada para otras enfermedades reumáticas⁵.

Todo esto justifica que desde la Sociedad Española de Reumatología se genere un consenso sobre el uso de TB en LES, en el que se emiten recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible y la opinión de expertos. El objetivo es ayudar a los profesionales que traten pacientes adultos con LES en relación con el uso de TB, para: *a)* reducir la variabilidad en el uso de TB en LES; *b)* aproximar la práctica clínica a la mejor evidencia científica actual, y, en definitiva, *c)* dar apoyo a los implicados en la toma de decisiones acerca del tratamiento de los pacientes con LES.

Metodología

Desde la Sociedad Española de Reumatología (SER) se consideró pertinente la elaboración de recomendaciones sobre el uso de las TB en el LES. Para realizar este consenso se utilizó una modificación de la metodología RAND/UCLA⁶. Se crearon grupos nominales y se realizaron encuestas Delphi y revisiones sistemáticas de temas controvertidos.

Se creó un panel de expertos en LES según los siguientes criterios: *a)* que tuvieran artículos publicados sobre LES; *b)* que los artículos estuvieran indexados en MEDLINE o publicados en REUMATOLOGÍA CLÍNICA o *Revista Española de Reumatología*, y/o *c)* existiera un interés y experiencia evidentes en este campo.

Se realizó una reunión del grupo nominal moderada por miembros de la Unidad de Investigación (UI) de la SER, en la que se tomaron decisiones sobre el contenido y los apartados del documento, así como el alcance y los usuarios. Partiendo del contenido decidido, los panelistas formularon preguntas que pudieran responderse mediante revisión sistemática.

En una primera fase, se asignó a cada panelista la elaboración de uno de los apartados del consenso. Una vez unificados todos los apartados en un solo documento y editados por miembros de la UI,

se reenvió el texto completo a todo el panel para su corrección y la generación de recomendaciones. Finalmente, se evaluó el grado de acuerdo de las recomendaciones y se redactó el documento definitivo. El grado de acuerdo se definió como el porcentaje de consenso entre los panelistas obtenido de la votación de cada recomendación por medio de una encuesta anónima. Se consideró consenso cuando al menos el 70% de los panelistas votaron 7 o más de 7 en una escala de 1 (total desacuerdo) a 10 (acuerdo total). Aquellas recomendaciones que no alcanzaron un nivel de acuerdo superior al 70% fueron reformuladas y sometidas nuevamente a votación. El nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron de acuerdo con el modelo del *Center for Evidence-Based Medicine* de Oxford⁷.

Consideraciones previas

Valoración del estado de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico

La actividad del LES fluctúa en el tiempo, pudiendo estar ausente durante períodos variables y añadir o no daño acumulado en el curso de la enfermedad. *Los pacientes con LES precisan una monitorización estandarizada y objetiva con instrumentos validados para determinar, con la mayor exactitud posible, el grado de actividad y discriminar entre lesión activa y daño (NE 5; GR D; GA 100%).* La disponibilidad de nuevos fármacos inmunosupresores y TB para su uso en el LES hace particularmente necesaria una cuidadosa y experta monitorización de todos los aspectos de la enfermedad, utilizando instrumentos validados y fiables.

Instrumentos para medir la actividad en el lupus eritematoso sistémico

Para la valoración de la actividad disponemos de varias herramientas. La más sencilla es la valoración global de la actividad por parte del médico (VGM)^{8,9}. Sin embargo, esta está sujeta a una importante variabilidad intra e interobservador¹⁰.

Los índices de actividad se desarrollaron como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con LES¹¹. Se sabe que son capaces de predecir daño y mortalidad. Además, permiten estandarizar el seguimiento del LES y valorar de forma más precisa la enfermedad, y facilitan la toma de decisiones terapéuticas, aunque su utilidad en la práctica clínica diaria está menos establecida. Al igual que EULAR¹², *el panel recomienda la utilización de un índice global numérico validado para valorar la actividad del LES (NE 5; GR D; GA 100%).* Aunque su uso no está muy extendido en la práctica clínica, *estos índices deberían ser aplicados a todos los pacientes con LES o, al menos, a aquellos que estén en tratamiento con TB (NE 5; GR D; GA 93%).*

Además, el panel recomienda evaluar la actividad de la enfermedad en el LES cada 15 días-6 meses en función de los datos clínico-analíticos previos y los cambios en el tratamiento (NE 5; GR D, GA 100%).

Tabla 1
Índices de actividad y daño en LES

Nombre del instrumento	Viabilidad Tiempo empleado, claridad y aceptación	Fiabilidad			Validez			Sensibilidad al cambio	Aplicabilidad
		Consistencia interna: α Cronbach	Intraob test-retest: CCI/Cohen kappa	Interob error de medición: SEM SDC LoA	Validez aparente: relevante y comprensible	Validez de constructo: 1. Estructural 2. Test de Ho (correlaciones) 3. Cross-cultural (DIF)	Validez de criterio: gold standard (Correlaciones/ROC: variables continuas y S/E: dicotómicas)		
British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) BILAG 2004 ¹¹¹	Precisa una HC y EF completa. 5-20 min	$\alpha = 0,35^{112}$	Kappa = 0,79- 0,97 ¹¹³ CCI = 0,48 (IC del 95%, 0,23-0,81) ¹¹¹ Kappa evaluación brote lúpico ¹¹⁴ BILAG = 0,54 SELENA = 0,21 VGM = 0,18		Se comparó la puntuación con decisiones reales de tratamiento en un grupo de pacientes ¹¹⁵	Asociación con aumento de VSG, dsADN y SLEDAI y con disminución de C3 y C4 ¹¹⁶ VGP rho = 0,50 y VGM rho = 0,43 ¹¹² \uparrow VSG: OR = 2,9, \uparrow dsADN: OR = 2,7 SLEDAI > 4: OR = 20 \downarrow C3: OR = 5 \downarrow C4: OR = 4,2 ¹¹⁷	BILAG «A» score: S = 87% y E = 99% VPP = 80% (> dosis de esteroides e IS) ¹¹³ GS/cambio medicación: OR = 19,3, p < 0,01, S = 81%, E = 91,9%, VPP = 56,8% y VPP = 93,6% ¹¹⁷	SRM (VGM) = 0,68 ¹¹⁸ Un aumento en el BILAG se asocia con un aumento del tto ¹¹⁹	Entrenamiento Recomendaciones específicas para ECR y multicéntricos
European Consensus lupus activity measurement (ECLAM) ^{9,118,120}	Precisa HC y EF. 5-10 min Sencillo de calcular			Coef. de correla- ción = 0,90- 0,93 ¹²⁰	Selección de variables que mejor se correlac. con la VGM	Correlaciones con SLAM, SLEDAI y BILAG 0,72 a 0,78 ¹¹⁸	GC/VGM: r = 0,69 Similar a otros índices: BILAG 0,63; SLAM 0,61; SLEDAI 0,66	SRM (VGM) = 0,75 ¹¹⁸	Precisa cierto entrenamiento
Systemic Lupus Activity Measure (SLAM) ¹²¹⁻¹²⁴	Precisa HC y EF. 10-15 min			0,86 ¹²¹		Correlaciones con otros índices 0,81 a 0,97 y correlación con VGM 0,76-0,96 ¹²¹ Correlación con BILAG = 0,79 ¹²⁵		SRM (VGM) = 0,62 ¹¹⁸ SRM (LS) Mejor: -0,88 Peor: 0,61 ¹²⁴	Precisa entrenamiento
SLAM-R ¹²²			Intraob = 0,78 por ANOVA	Interob = 0,78 por ANOVA		Correlaciones de Pearson con: VGM = 0,87 dsADN = 0,51, C3 = -0,60, C4 = -0,29	GS: SLEDAI-2K ¹²⁶ : S = 73% E = 33%	VGM: control-SRM = M: -0,47; P: 0,65 VGP: control-SRM = M: -0,31; P: 0,48 ¹²⁷	Incluye manifestaciones subjetivas: fatiga, artralgia y mialgias
Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure (SLEDAI) ^{123,128}	Requiere HC, EF y análisis 10 a 20 min		ICC = 0,79	Spearman Intraob = 0,66- 0,99 Interob = 0,60- 0,80 ¹²⁸ Interob = 0,47 Intraob = 0,33 ¹²⁹		Pearson con VGM: R = 0,64-0,79 ¹²⁸ Spearman con: VGM rho = 0,55 ¹²⁹ Correlación: BILAG = 0,76 SLAM = 0,73 ¹²⁵		SRM (VGM) = 0,48 ¹¹⁸ VGM: control- SRM = Mejor: -0,42 Peor: 0,66 VGP: control- SRM = mejor: -0,18 peor: 0,05 ¹²⁷ SRM (LS); Mejor: -0,43 y peor: 0,57 ¹²⁴	
SLEDAI-2K ¹³⁰	Ídem					Spearman con: SLEDAI rho = 0,97 ¹³⁰ SLAM-R rho = 0,59 VGM rho = 0,68 ¹²⁶			

Tabla 1 (continuación)

Nombre del instrumento	Viabilidad Tiempo empleado, claridad y aceptación	Fiabilidad			Validez			Sensibilidad al cambio	Aplicabilidad
		Consistencia interna: α Cronbach	Intraob test-retest: CCI/Cohen kappa	Interob error de medición: SEM SDC LoA	Validez aparente: relevante y comprensible	Validez de constructo: 1. Estructural 2. Test de Ho (correlaciones) 3. Cross-cultural (DIF)	Validez de criterio: gold standard (Correlaciones/ROC: variables continuas y S/E: dicotómicas)		
MEX-SLEDAI ¹³¹	Se completa en 16,9 min			Spearman interob = 0,87- 0,89		VGM rho = 0,68 SLEDAI rho = 0,77 ¹³¹ Spearman con: SLAM-R rho = 0,75 VGM rho = 0,54 ¹²⁶ LAI/VGM = 0,64 ¹²⁹	GS: SLEDAI-2K ¹²⁶ S=58% y E= 93%	Método de Guyatt (gráfica)	
UCSF/JHU Lupus Activity Index (LAI) ¹²⁹	1 min		Interob = 0,89 Intraob = 0,81 ¹²⁹						
Systemic Lupus Activity questionnaire (SLAQ) ^{132,133,a}	Lo completa el propio paciente	$\alpha = 0,87$				SLAM (no lab) rho = 0,62, p < 0,001 VGM rho = 0,73 SF-36 rho = 0,66		SRM = 0,12	Desarrollado para estudios epidemiológicos
Índices para evaluar daño estructural									
Systemic Lupus International collaborating clinics damage index (SLICC-DI; SDI) ¹³⁴⁻¹³⁷	Se necesita una HC y EF Aprox. 15 min (según complejidad)	$\alpha = 0,41$ ¹³⁸	ICC = 0,553	10 ptes y 6-10 médicos de 5 países ¹³⁷		Spearman: BILAG = 0,19 Tto = 0,33 ¹³⁸			Seguir recomendaciones de algún miembro del SLICC
Lupus Damage Index Questionnaire (LDIQ) ^{139,a}	Lo completa el paciente				Grupo de 37 ptes y 7 reu	LDIQ/SDI rho = 0,48	GS: SDI: S = 53,3% y E = 94,6%		

AUC: área debajo la curva; E: especificidad; EF: exploración física; GS: «gold standard»; HC: historia clínica; Interob: interobservadores; Intraob: intraobservador; LHR-: razón de verosimilitud negativa; LHR+: razón de verosimilitud positiva; LS: escala Likert; r: coeficiente de correlación Pearson; rho: coeficiente de correlación Spearman; S: sensibilidad; SRM: estándar response mean; VGM: valoración global por el médico; VGP: valoración global por el paciente; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

^a Realizados por el paciente.

Las características de los índices más empleados se exponen en la **tabla 1**. El panel recomienda preferiblemente el uso de SLEDAI (en sus versiones actualizadas: SLEDAI-2k o SELENA-SLEDAI) (NE 5; GR D; GA 93%). Es un índice global numérico, validado, breve, fiable y sencillo de aplicar, incluso para los no expertos^{13,14}. Otros índices globales numéricos, como ECLAM o SLAM-R, pueden ser igualmente válidos. El panel considera que, a pesar de ser el BILAG el único índice de actividad por órganos o aparatos, la limitada disponibilidad de la herramienta informática (BLIPS) necesaria para su correcto uso, hace poco viable su implantación en la práctica diaria. Este índice requiere, además, de un entrenamiento específico para garantizar su correcta aplicación.

El panel recomienda utilizar regularmente la VGM junto con un índice global numérico, dado que puede aportar información complementaria (NE 5; GR D; GA 79%)¹⁵.

Definición de actividad clínica y brote de la enfermedad

Actividad clínica y brote son 2 conceptos relacionables pero no superponibles. Conceptualmente, entendemos por actividad un escenario clínico en el que la enfermedad no está adecuadamente controlada, lo que se traduce en diferentes manifestaciones clínicas y/o analíticas. Brote se refiere a la reaparición de actividad clínica, en un momento concreto, en un paciente previamente controlado. Por tanto, actividad es un concepto de carácter más estático, en cuanto es algo que está persistiendo de forma más o menos continuada en el tiempo, mientras que brote tiene un carácter más dinámico, ya que es un cambio que se produce en un momento concreto. Aunque el concepto de actividad es sencillo de entender su categorización de una forma objetiva es más complicada y se ha realizado siempre de forma arbitraria. Para ello se han utilizado definiciones basadas en los distintos índices de actividad previamente descritos. Los más utilizados han sido el SLEDAI (con diversos puntos de corte) y el BILAG (aparición de un BILAG A o 2 BILAG B), aunque otras se han propuesto otras definiciones.

En la actualidad, no disponemos de una definición universalmente aceptada de brote o exacerbación de LES^{16,17}. Recientemente, la *Lupus Foundation of America* ha propuesto la definición de brote lúpico como un incremento medible de actividad en uno o más órganos con empeoramiento o aparición de nuevos signos y síntomas, y/o anomalías en los parámetros de laboratorio¹⁸. Una alternativa sería usar una definición de brote de enfermedad ligada a un punto de corte en un índice de actividad, como puede ser un cambio en SLEDAI ≥ 3 ¹⁹, pero ello puede suponer el no captar brotes de manifestaciones no contempladas en el índice o bien el definir como brote un cambio serológico sin correlato clínico. Finalmente, en el estudio SELENA se utilizó una nueva versión del SLEDAI (SELENA-SLEDAI) y se definieron y clasificaron los brotes (en moderados y severos) utilizando un nuevo instrumento, el SELENA-SLEDAI Flare Index (SFI), que utilizaba varios puntos de corte en el índice de actividad y además incluía en las definiciones diversos tipos de manifestaciones clínicas y cambios terapéuticos así como la valoración global del médico²⁰. El panel propone como definición de brote cualquier cambio clínico o biológico potencialmente reversible recogido en los índices de actividad o en la VGM que lleve a considerar un incremento en el tratamiento.

El panel recomienda el registro sistemático de los brotes de actividad lúpica en cada visita, preferiblemente usando un instrumento como el SFI (SELENA-SLEDAI FLARE INDEX), aunque tenga una utilidad limitada (NE 5; GR D; GA 86%)²¹.

Medición de daño acumulado

Se define como daño acumulado aquellas lesiones irreversibles y clínicamente relevantes, atribuibles al LES, a los tratamientos empleados o a las complicaciones asociadas.

Se recomienda evaluar anualmente el daño acumulado en todos los pacientes con LES (NE 5; GR D; GA 100%). Actualmente, solo se dispone de un instrumento validado que es el índice SLICC/ACR/DI^{11,22}.

Clasificación del lupus eritematoso sistémico con fines terapéuticos

El LES muestra marcada heterogeneidad clínica en cuanto a la extensión y gravedad. En consecuencia, el tratamiento del LES debe adecuarse a la situación clínica del paciente y a la gravedad de la enfermedad. Genéricamente, las manifestaciones clínicas de LES pueden clasificarse en 3 niveles^{23,24}: menores, moderadas y graves (**tabla 2**).

Objetivos del tratamiento del lupus eritematoso sistémico

El objetivo del tratamiento del LES es la respuesta clínica completa, entendida como la ausencia de actividad clínica percibida o constatable e, idealmente, poder suspender el tratamiento inmunosupresor empleado en cada caso, así como el tratamiento esteroideo o al menos llegar a una dosis mínima estable aceptable (≤ 5 mg/24 h de prednisona o equivalente). En su defecto, el objetivo terapéutico será la actividad mínima tolerable^{25,26}. El objetivo terapéutico debe incluir la estabilización de la enfermedad, evitando la aparición de nuevos brotes, la afectación de nuevos órganos y el desarrollo de daño tisular irreversible. No se considera subsidiario de tratamiento al paciente serológicamente activo, clínicamente quiescente.

Lupus eritematoso sistémico refractario

No existe una definición universalmente aceptada de LES refractario. Se entiende como tal aquel que no ha respondido al tratamiento estándar o que requiere una dosis inaceptable de glucocorticoides para mantener la remisión²⁷⁻³¹. Siempre se debe constatar que ha habido adherencia al régimen terapéutico y considerar la posibilidad de daño acumulado, no susceptible de mejorar con el tratamiento del LES. El panel propone una definición de LES refractario por cada órgano o sistema que se detalla en la **tabla 3**.

Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico

Actualmente, el BLM es la única TB con indicación aprobada en LES, aunque se han utilizado fuera de indicación el rituximab, tocilizumab, abatacept (ABT) y los inhibidores del TNF- α .

En la **tabla 4** se resume la ficha técnica de BLM. El resumen de las fichas técnicas de los tratamientos biológicos sin indicación aprobada en el LES se puede consultar en el documento de *Consenso SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas*³².

Terapia biológica con indicación aprobada en lupus eritematoso sistémico

Belimumab

Descripción del producto

El BLM es un anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B, una citocina clave para la supervivencia de los linfocitos B y que está sobreexpresada en el LES³³⁻³⁹.

Estudios básicos

En el ensayo inicial fase II controlado con placebo, el BLM no alcanzó los objetivos de eficacia basados en el índice de actividad SELENA-SLEDAI a las semanas 24 y 52⁴⁰. Sin embargo, un análisis

Tabla 2
Manifestaciones leves, moderadas y graves del LES

	Definición	Afección	Tratamiento
Manifestaciones menores	Aquellas que, aun afectando a la calidad de vida del paciente, no suponen una amenaza para la vida y no producen un daño irreversible, o secuela relevante	Fatiga Febrícula Artralgias o artritis intermitente Manifestaciones cutáneas Serositis leve	AINE Antipalúdicos
Formas moderadas		Artritis persistente, deformante o erosiva. Lesiones cutáneas graves, extensas o desfigurantes Serositis moderada Trombocitopenia moderada	Dosis bajas de esteroides (< 0,125 mg/kg/día) MTX AZA Leflunomida Anticalcineurínicos
Formas graves	Afección de órgano mayor, con peligro para la vida y potencial producción de daño crónico con disfunción orgánica importante	Renal relevante (glomerulonefritis proliferativa clase III o IV, microangiopatía trombótica) Neuropsiquiátrica grave (convulsiones, síndrome cerebral orgánico, vasculitis del sistema nervioso central, mielitis transversa, psicosis, etc.) Pulmonar (neumonitis lúpica y hemorragia alveolar) Cardíacas y vasculares graves (hipertensión pulmonar, hipertensión portal, etc.) Cutánea muy grave (lupus ampolloso, panculitis lúpica desfigurante, etc.) Citopenias graves	Dosis altas de esteroides MMF CFM

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; MMF: micofenolato mofetilo; MTX: metotrexato.

Tabla 3
LES refractario

Órgano/sistema	Criterios refractariedad
Sistema músculo-esquelético	Fallo a antipalúdicos, AINE, dosis bajas de GC (< 7,5 mg-10 mg/día de prednisona o equivalente) y MTX hasta 20-25 mg/semana, durante al menos 2-3 meses ^{140,141}
Sistema cutáneo-mucoso	Necesidad de tratamiento con > 5 mg diarios de prednisona o equivalente para mantener una respuesta aceptable o una remisión Fallo a tratamiento tópico con GC e inhibidores de la calcineurina (o con GC intralesionales en el caso de lesiones discoides) y sistémico con antipalúdicos a dosis plenas (6,5 mg/kg de hidroxyclocloroquina o 4 mg/kg de cloroquina, incluyendo biterapia con quinacrina si estuviese disponible) ¹⁴² o dosis bajas de GC (7,5-10 mg) ¹⁴³ , durante al menos 2-3 meses Necesidad de tratamiento con > 5 mg diarios de prednisona o equivalente para mantener una respuesta aceptable o una remisión. Se puede considerar el uso de MTX como ahorrador de GC en algunas formas cutáneas de LES ¹⁴¹
Serositis	Fallo a antipalúdicos, AINE y dosis medias-bajas de GC (< 30 mg/día de prednisona o equivalente), con persistencia del dolor o de derrame pericárdico clínicamente relevante tras al menos un mes de terapia corticoidea ¹⁴⁴
Afectación renal	Glomerulonefritis membrano-proliferativa que no ha respondido a dosis altas de GC (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente y pulsos de metilprednisolona de 500 a 1.000 mg/día durante 3 días) y al menos uno de los siguientes inmunosupresores: CFM intravenosa (pauta NIH o ELNT), MMF (a dosis de 3 g/día) o ácido micofenólico (a dosis de 2.160 mg/día) ¹⁴⁵⁻¹⁵⁰ En el caso de la glomerulonefritis membranosa a la anterior definición, se añade la falta de respuesta a un inhibidor de la calcineurina, siempre y cuando se haya realizado el tratamiento de inducción de remisión con MMF ¹⁵¹
Afectación neuropsiquiátrica grave	Fallo a dosis altas de GC (1 mg/kg de prednisona o equivalente, e incluyendo pulsos de metilprednisolona de 500-1.000 mg/día durante 3 días) y tratamiento inmunosupresor con CFM (con o sin plasmaféresis) ^{12,152} . Se excluye de esta definición el ictus trombótico o de origen aterosclerótico
Afectación pulmonar grave	Fallo a dosis altas de GC (al menos 3 pulsos de 0,5 g de metilprednisolona en días consecutivos) y CFM (con o sin plasmaféresis) ¹⁵³
Afectación hematológica grave	Fallo dosis altas de GC durante 3-4 semanas e inmunoglobulinas intravenosas (en caso de trombocitopenia), no consiguiéndose cifras seguras de plaquetas ($\geq 30.000-50.000/\mu\text{l}$, dependiendo de los factores de riesgo de sangrado) ¹⁵⁴ o una cifra de hemoglobina \geq de 10 g/dl Necesidad de tratamiento con > 5 mg diarios de prednisona o equivalente en combinación con un agente inmunosupresor (AZA o MMF) durante 3 meses para mantener una respuesta aceptable o una remisión; o bien el uso continuado de inmunoglobulinas por vía intravenosa o agonistas del receptor de la trombopoyetina ¹⁵⁵ para mantener cifras seguras de plaquetas, en el caso de la trombocitopenia En cuanto a la PTT se considera refractaria en caso de fallo de dosis altas de GC y plasmaféresis, bien por falta de respuesta o bien por dependencia de la misma ^{156,157}

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; ELNT: EuroLupus Nephritis Trial; GC: glucocorticoides; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato mofetilo; NIH: National Institute of Health; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

Tabla 4
Información resumida de la ficha técnica de belimumab

Posología y administración	Dosis (según peso corporal): 10 mg/kg Vía: perfusión intravenosa Frecuencia: días 0, 14 y 28, y posteriormente en intervalos de 4 semanas
Indicaciones	Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p. ej., anti-dsADN positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Efectos adversos	Muy frecuentes: infecciones bacterianas como bronquitis o cistitis, diarrea, náusea Frecuentes: gastroenteritis vírica, faringitis, nasofaringitis, leucopenia, reacciones de hipersensibilidad, depresión, insomnio, migraña, dolor en extremidades, reacciones relacionadas con la perfusión, pirexia Raros: reacción anafiláctica, angioedema, urticaria, erupción cutánea
Nombre comercial	Benlysta® 120 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

post hoc demostró que el BLM reducía significativamente la actividad de la enfermedad en pacientes con anticuerpos antinucleares (ANA) o anti-ADN positivos. Por este motivo, los ensayos de registro de BLM (BLISS-52⁴¹ y BLISS-76⁴²) incluyeron únicamente pacientes con ANA y/o anti-dsADN positivos, con un SELENA-SLEDAI ≥ 6 . Los pacientes fueron aleatorizados a recibir infusiones por vía intravenosa de 1 mg/kg de BLM, 10 mg/kg de BLM o placebo en los días 0, 14 y 28, y posteriormente, cada 28 días. La medida de desenlace primaria fue una respuesta *SLE Responder Index* (SRI) a la semana 52, definida como ≥ 4 puntos de reducción en el SELENA-SLEDAI, ningún BILAG A, no más de un BILAG B y ausencia de empeoramiento en la VGM.

En el BLISS-52⁴¹ se registraron significativamente mayores porcentajes de pacientes con una respuesta SRI y una reducción ≥ 4 puntos en el SELENA-SLEDAI, y menores porcentajes de nuevos BILAG A o B y empeoramiento de la VGM en los grupos BLM frente a placebo. En el BLISS-76⁴², un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de BLM 10 mg/kg alcanzó una respuesta SRI a la semana 52 frente al grupo placebo ($p = 0,017$). En ambos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), la tasa de eventos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento.

Utilización en situaciones específicas

No hay evidencia en relación con el uso del BLM en manifestaciones del LES como la nefritis lúpica o en las manifestaciones neurológicas graves, ya que los pacientes con estos 2 tipos de afectación fueron específicamente excluidos de los ensayos. En un análisis post hoc de los ensayos fundamentales fase III, se ha sugerido un efecto beneficioso de BLM sobre las medidas de desenlace renales en pacientes con afectación renal no grave⁴³. Así mismo, otros análisis post hoc recientemente publicados han puesto de manifiesto un efecto beneficioso en las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas^{44,45}.

Recomendación

El panel recomienda la utilización de BLM en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar (NE 1; GRA; GA 93%). A día de hoy, los pacientes con manifestaciones clínicas no mayores (como artritis o afectación cutánea) refractarias y con datos analíticos de actividad parecen ser el escenario clínico más adecuado para el uso de este agente.

Actualmente, no se puede recomendar el uso de BLM en pacientes con LES y afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o nefritis lúpica grave (NE 1; GRA; GA 93%).

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

Aunque el perfil de seguridad mostrado por el BLM en los ensayos clínicos fue bueno, todavía existe poca experiencia en su uso a largo plazo. Recientemente, se ha publicado la experiencia del seguimiento de los primeros pacientes que entraron en ensayos clínicos con este fármaco y que posteriormente continuaron usándolo en fases de extensión durante 4 años (experiencia total acumulada de 1.165 paciente-años), observándose que la incidencia de efectos adversos, incluyendo reacciones infusionales, infecciones, neoplasias, alteraciones analíticas, o el número de abandonos del tratamiento por efectos no deseados se mantenían estables o declinaban⁴⁶.

Ante un paciente con LES que vaya a iniciar tratamiento con BLM, se debe considerar la posible existencia de infecciones, cáncer, insuficiencia cardíaca, citopenias o cualquier otra comorbilidad relevante que se deba vigilar o sea una contraindicación para iniciar el tratamiento.

Una infección activa sistémica o localizada constituye una contraindicación para el inicio de BLM (NE 2 b; GR B; GA 100%). En caso de infecciones crónicas, infecciones recurrentes o de un alto riesgo de

infección, deberá valorarse estrictamente el riesgo-beneficio de su empleo y establecer una estrecha vigilancia. Se debe prestar además una atención especial al posible desarrollo de infecciones durante el tratamiento. Si se diera esta situación, resultan fundamentales un diagnóstico y un tratamiento precoces, así como la supresión temporal de BLM. Una vez resuelta la infección, se puede reiniciar la TB.

Se desconoce el riesgo de utilizar BLM en pacientes con tuberculosis (TBC) activa o latente. El panel aconseja seguir las recomendaciones generales para el uso de terapias biológicas en enfermedades reumáticas que se pueden consultar en el documento *Consenso SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas*³².

Previamente al inicio del BLM, *se debe tener en cuenta la historia de tumores malignos y trastornos linfoproliferativos (NE 5; GR D; GA 100%).* Cuando existan estos antecedentes, se recomienda una especial precaución en su empleo, aunque no hay evidencia de riesgo incrementado de tumores sólidos en pacientes tratados con BLM. En caso de diagnosticarse una neoplasia maligna durante el tratamiento con BLM, este debería ser suspendido.

Antes de empezar el tratamiento con BLM se debe evaluar la existencia de citopenias. En caso que se atribuyan al LES, podría iniciarse el tratamiento con precaución. En caso contrario, no se debería iniciar el tratamiento hasta su resolución (NE 5; GR D; GA 100%). Si el paciente desarrolla una citopenia grave durante el tratamiento con BLM, se recomienda suspenderlo y buscar otras potenciales causas. Tras su resolución, el tratamiento podría reiniciarse.

Se recomienda realizar serologías de VHB y VHC. Se recomienda la administración de la vacuna antineumocócica y antigripal previamente al inicio del tratamiento con BLM (NE 3 b; GR C; GA 100%). Se desaconseja el empleo de vacunas con gérmenes atenuados o vivos durante los 30 días previos o simultáneamente al empleo de BLM.

No se recomienda el uso de BLM en pacientes > 65 años, a menos que los beneficios esperados superen los riesgos. Tampoco está recomendado su uso en los pacientes con manifestaciones del SNC, nefritis lúpica activa grave, virus de la inmunodeficiencia humana, antecedentes o infección activa por VHB o VHC, 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, al no haber sido utilizado en esas situaciones (NE 5; GR D; GA 93%).

No se recomienda la administración de BLM junto con otros tratamientos que actúan sobre la célula B o con ciclofosfamida (CFM) (NE 5; GR D; GA 93%).

El BLM no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, debido a la ausencia de datos, se recomienda tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (NE 5; GR D; GA 93%).

Se debe evitar el embarazo durante el período de tratamiento con BLM y los 4 meses posteriores a su finalización. No debe usarse BLM durante el embarazo, a no ser que sea claramente necesario (NE 5; GR D; GA 100%). Respecto a la lactancia, se debe considerar el beneficio de la misma para el niño y el beneficio del tratamiento con BLM para la madre y decidir.

En los pacientes que se vayan a someter a una cirugía, al no existir suficiente experiencia hasta la fecha, el panel recomienda suspender BLM en las 2 semanas previas a la intervención y reanudarlos tras 2-4 semanas desde la cirugía, dado el mayor riesgo de infecciones, citopenias y trastornos de coagulación en este período (NE 5; GR D; GA 100%).

Durante el seguimiento, se llevará a cabo una evaluación clínica y analítica del paciente, con una periodicidad de las visitas mensual al inicio y, posteriormente, entre 1 y 3 meses, en función de la evolución del paciente (NE 5; GR D; GA 100%).

Terapia biológica sin indicación autorizada en lupus eritematoso sistémico

Rituximab

Descripción del producto

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico soluble dirigido contra el receptor de membrana CD20, presente en la mayor parte de las fases celulares en la ontogenia de la célula B (desde la célula pre-B hasta la célula B memoria), pero no en la célula plasmática. La infusión de este anticuerpo produce por diversos mecanismos (citotoxicidad mediada y no mediada por anticuerpos y apoptosis) una depleción de la población de células durante un período de 6 o más meses.

Estudios principales

Actualmente, el RTX no tiene indicación aprobada en ficha técnica para el LES. Sin embargo, existen numerosos estudios abiertos que avalan el uso de RTX en diversas situaciones, incluidas formas graves como nefritis, citopenias o afectación del sistema nervioso. Sin embargo, el estudio EXPLORER no fue capaz de probar superioridad del RTX frente a placebo asociado al tratamiento convencional en pacientes con lupus activo en su variable principal (alcanzar y mantener una respuesta clínica en la semana 52 usando BILAG de 8 órganos)⁴⁷. Este ECA doble ciego fase II/III evaluó la eficacia y la seguridad de RTX (2 dosis de 1 g separadas por 14 días) o placebo añadido al tratamiento estándar (dosis variables de glucocorticoides, azatioprina [AZA], micofenolato mofetilo [MMF] o metotrexato [MTX]) en 257 pacientes con lupus sin afectación renal con actividad moderada a grave. Se han sugerido diversos problemas de diseño que podrían explicar este resultado desfavorable, como una potencia estadística insuficiente para demostrar diferencias entre 2 grupos de pacientes con medicación activa, uso de dosis variables de glucocorticoides e inmunosupresores, escaso tiempo de seguimiento (un año posiblemente no permitió evaluar efectos terapéuticos diferidos) o criterios de mejoría poco sensibles. Otro ECA realizado en pacientes con nefritis lúpica, el estudio LUNAR⁴⁸, que se comentará posteriormente, tampoco identificó un beneficio adicional con el uso de RTX. No obstante, este estudio también adoleció de similares problemas metodológicos que el EXPLORER⁴⁹.

La dosis específica de RTX en LES no ha sido establecida. En los ensayos clínicos generalmente se ha utilizado la misma pauta que en la artritis reumatoide, consistente en la infusión de 2 dosis de 1 g separadas 14 días^{47,48,50-52}. Sin embargo, numerosos estudios abiertos han utilizado la pauta indicada en linfomas de 4 infusiones semanales de 375 mg/m²^{53,54}. Incluso se ha sugerido que una pauta reducida de 4 infusiones semanales de 100 mg podría ser eficaz⁵⁵.

No se ha establecido tampoco la conveniencia de administrar RTX en monoterapia o en combinación con otros inmunosupresores. En la mayor parte de los estudios abiertos se han asociado 2 dosis por vía intravenosa de 500–750 mg de CFM en los días 3 y 17 a la pauta de 375 mg/m² de RTX. No obstante, esta combinación no ha demostrado ninguna ventaja en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica⁵⁶. En el estudio LUNAR⁴⁸ todos los pacientes recibieron MMF concomitantemente, por lo que no se pueden extraer conclusiones sobre la conveniencia de la combinación de fármacos. Recientemente, se ha relacionado la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con LES tratados con RTX con el uso previo o concomitante de agentes alquilantes⁵⁷.

En el registro AIR⁵⁸, la combinación con cualquier inmunosupresor, incluyendo la CFM, consiguió mayores descensos en los niveles de SELENA-SLEDAI después de 6 ± 3 meses tras la infusión y un tiempo hasta la recidiva más prolongado. En la cohorte LESIMAB⁵⁹ el uso concomitante de cualquier inmunosupresor distinto de la CFM se asoció a una probabilidad 3,5 veces mayor de alcanzar una respuesta clínica tras un tiempo medio de seguimiento de

20 ± 15,2 meses. En la serie de Vital et al.⁶⁰, los pacientes que recibían un inmunosupresor concomitantemente obtuvieron mejores resultados que los pacientes en monoterapia, sin encontrar diferencias entre los diferentes fármacos.

El panel recomienda mantener la terapia inmunosupresora previa en aquellos pacientes con LES en los que se inicia tratamiento si se ha constatado respuesta insuficiente a los mismos (NE 4; GR C; GA 86%). Sin embargo, el panel llama la atención sobre los posibles riesgos del uso combinado con ciertos inmunosupresores, como la CFM, en cuyo caso el riesgo debería ser balanceado con la gravedad de la manifestación que se trata (NE 5; GR D; GA 93%).

En pacientes en situaciones especialmente graves también se ha usado la combinación de bolos de glucocorticoides y RTX con o sin bolos de CFM. La dosis de glucocorticoides utilizada también es variable y depende del estado del paciente.

En los ECA LUNAR y EXPLORER, la dosis de RTX se repitió a los 6 meses del tratamiento inicial y el estudio observacional de Turner-Stokes et al.⁶¹ sugiere que la repetición sistemática de dosis de RTX es más conveniente que el tratamiento a demanda. Sin embargo, y a pesar de que se ha visto que la mayoría de los pacientes con LES requiere ciclos repetidos, se ha generalizado más el uso a demanda en los pacientes que presentan una respuesta inicial. *En ausencia de actividad lúpica, el panel no recomienda la administración sistemática de nuevos ciclos de RTX, salvo en pacientes con brotes particularmente graves de enfermedad, en los que un nuevo brote pudiera traer consecuencias nefastas (NE 5; GR D; GA 79%).*

Utilización en situaciones específicas

Nefritis lúpica. El estudio LUNAR^{48,50,51} comparó la eficacia de MMF y glucocorticoides en nefritis lúpica vs. su asociación con RTX. Aunque RTX no logró mejorar las medidas de desenlace clínicas, sí se registró una mayor reducción en los niveles de anti-dsADN y complemento con respecto a los pacientes del grupo control. Estudios abiertos no controlados en pacientes refractarios a inmunosupresores sí han mostrado eficacia de RTX en nefritis lúpica^{58,62}. En el registro AIR⁵⁸, de los 42 pacientes con nefritis refractarias a tratamiento convencional que recibieron RTX, el 48% alcanzó una respuesta completa y un 23% una respuesta parcial. En la serie de 164 pacientes con nefritis refractarias tratados con RTX del grupo UK-Biogeas⁶², el 67% consiguió alguna respuesta renal, la proteinuria mejoró en el 90% de los pacientes y el filtrado glomerular mejoró en la mitad de la cohorte. En la cohorte LESIMAB⁵⁹ el 82% de los 63 pacientes con afectación renal alcanzaron respuesta renal tras el tratamiento con RTX. Finalmente, una revisión sistemática publicada en 2010⁶³ encontró que el 29% de los casos con nefritis tratados con RTX conseguían una respuesta completa y el 37%, una respuesta parcial.

Por tanto, pese a no haber demostrado un claro efecto positivo añadido al tratamiento con MMF en ensayos clínicos, *el RTX puede ser un fármaco eficaz en el control de pacientes refractarios a inmunosupresores habituales, especialmente CFM y MMF (NE 2 b; GR B; GA 93%).*

Artritis. No existen ensayos clínicos que evalúen específicamente la eficacia y seguridad de RTX en la artritis del LES. En la cohorte LESIMAB, el 93% de los pacientes que presentaban artritis activa al iniciar el tratamiento respondieron a RTX⁵⁹. Una revisión de 100 pacientes también ha observado esta eficacia de RTX a nivel articular⁶⁴. De los 36 pacientes con artritis tratados con RTX evaluados en el registro AIR, el 52% consiguió una remisión completa y el 20% una remisión parcial tras el tratamiento con RTX⁵⁸. Por último, en la serie retrospectiva de 52 pacientes de García-Carrasco et al.⁶⁵, el 76% de los 25 que tenían artritis intensa alcanzaron una remisión completa a los 6 meses de tratamiento. Sobre la base de estos datos procedentes de estudios abiertos, se considera que el

Tabla 5

Tabla de evaluación previa a la prescripción de un fármaco biológico y control durante el tratamiento en pacientes con LES

Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Suspensión del tratamiento
a) Aspectos clínicos: – Descartar: infección activa (incluyendo TBC), descartar infección latente TBC, cáncer, citopenia, comorbilidad relevante – Descartar contactos recientes con pacientes con TBC – Desaconsejar embarazo b) Pruebas complementarias: – Hemograma, bioquímica, Ig – Serología VHB, VHC – Rx de tórax – Mantoux y retest c) Otras actuaciones: – Vacuna antineumocócica y antigripal – Valorar vacuna VHB, antimeningocócica, para Haemophilus según enfermedad de base o comorbilidad d) Evitar vacunas con gérmenes atenuados o vivos durante 30 días antes o simultáneamente a BLM	a) Aspectos clínicos – Aparición de infecciones (incluyendo TBC), cáncer, citopenia grave b) Pruebas complementarias: – Hemograma y bioquímica general mensual durante los 3 primeros meses, posteriormente cada 3-4 meses c) Otras actuaciones: – En función de la evolución del paciente	a) Aparición de cáncer, citopenia grave u otros eventos graves relacionados con el fármaco b) Suspensión temporal si infección o cirugía mayor electiva en período perioperatorio c) Valorar si embarazo o lactancia

BLM: belimumab; Rx: radiografía; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

RTX es eficaz en el tratamiento de la artritis del LES (NE 4; GR C; GA 93%).

Afectación del sistema nervioso central. La experiencia con RTX en el neurolupus es escasa y se limita a varias series de casos publicadas. En una serie de 22 pacientes con lupus del SNC⁶⁶ tratados con RTX, el 72% experimentó una rápida mejoría, mientras que en el 28% restante la enfermedad progresó o se mantuvo estable. El tipo de afectación que más mejoró fue el estado confusional agudo, seguido de la disfunción cognitiva, la psicosis y las convulsiones. En otra serie⁶⁷ con 12 pacientes con neurolupus tratados con RTX se observó una mejoría en 9 de ellos (4 con mielopatía, 4 con polineuropatía y uno con polineuropatía y convulsiones). En la cohorte LESIMAB⁵⁹, 11 pacientes recibieron RTX por neurolupus, observándose resultados favorables en más de un 70% de los casos. Por lo tanto, *se puede utilizar RTX en pacientes con formas difusas de neurolupus, déficits cognitivos, psicosis o crisis comiciales* (NE 4; GR C; GA 93%).

Afectación hematológica. Se han publicado numerosas series de casos de pacientes con citopenias, fundamentalmente trombocitopenia, tratados con RTX. En una serie retrospectiva⁶⁸ de 31 pacientes con LES y trombocitopenia refractaria a esteroides e inmunoglobulinas, el 56% de los pacientes normalizaron los recuentos plaquetarios a los 6 meses de tratamiento con RTX. Otras series con menos de 10 pacientes han obtenido resultados similares^{54,64,65,67}. En la serie de 10 pacientes de Chen et al.⁵⁵, el 70% alcanzó una respuesta completa (> 50.000 plaquetas) tras recibir 4 infusiones de solo 100 mg de RTX. Se ha descrito también algún caso con buena respuesta a RTX tras fallar la esplenectomía⁶⁹.

El RTX es una opción válida de tratamiento en la trombocitopenia u otras citopenias refractarias a glucocorticoides, hidroxiquina y al menos un inmunosupresor (AZA o MMF) (NE 4; GR C; GA 93%).

Recomendación de uso

El RTX debe reservarse para pacientes con actividad moderada o grave y respuesta insuficiente, o resistentes, al tratamiento estándar con corticoides, inmunosupresores (AZA, MTX, MMF, CFM o anticalcineurínicos) y actualmente BLM (dependiendo de la manifestación de que se trate) (NE 2b; GR B; GA 93%). La necesidad de dosis relativamente altas de glucocorticoides para mantener el control de la enfermedad también puede constituir una indicación (tabla 5).

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

En relación con la gestión del riesgo, se ha visto que el retratamiento con RTX es seguro durante al menos 6-12 meses⁷⁰.

A falta de datos de farmacovigilancia específica, se recomienda seguir las indicaciones emitidas sobre gestión del riesgo del uso de RTX en otras enfermedades articulares inflamatorias crónicas (NE 5; GR D; GA 93%).

Antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa

Descripción del producto

Los niveles de TNF- α sérico están muy aumentados en pacientes con LES y se correlacionan con la actividad de la enfermedad⁷¹⁻⁷³. Es por ello que a priori su bloqueo pudiese ser eficaz en el tratamiento de estos pacientes.

Estudios principales

En relación con la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad con estos agentes en el LES, se debe señalar que los 2 únicos ECA con infliximab (IFX) y etanercept (ETN) doble ciego frente a placebo se cerraron de forma prematura^{74,75}, por lo que actualmente los datos disponibles se basan en pequeños estudios abiertos no controlados o series de casos.

En una publicación⁷⁶ que mostraba datos de 13 pacientes refractarios a la terapia estándar, 6 procedentes de un estudio abierto anterior⁷⁷ y 7 de diversos centros, se observó que un ciclo de 4 infusiones de IFX junto con inmunosupresores mejoró la nefritis lúpica (III, IV, V) en términos de mejoría > 50% de la proteinuria y estabilización de la creatinina sérica en 7 de 9 pacientes, de los que 4 continuaron estables en el tiempo (hasta 5 años) y 3 empeoraron a pesar nuevos ciclos de IFX. Los 5 pacientes con artritis entraron en remisión, aunque el tratamiento crónico mantuvo su efecto solo en 2 pacientes. En otro estudio abierto con 11 pacientes⁷⁸ se constató que IFX durante 6 meses fue superior al tratamiento estándar en la mejoría del SLEDAI pero no hubo diferencias en los cambios de dosis de corticoides, SF-36, SLICC/ACR/DI, proteinuria, complemento o niveles de autoanticuerpos. Un tercer estudio abierto con IFX ha mostrado resultados muy similares a los anteriores⁷⁹. Por otro lado, existen casos o series de casos sobre el uso de IFX en pacientes con afectación pulmonar o linfocitosis hemofágica^{76,80-82}.

Existen algunos casos publicados de pacientes con LES y ETN⁸³⁻⁸⁵. Igualmente, no existe evidencia suficiente en relación con el uso de adalimumab, certolizumab y golimumab, así como tampoco sobre el uso de anti-TNF- α para otras manifestaciones clínicas relevantes del LES.

Utilización en situaciones especiales. Recomendaciones

En pacientes con nefritis lúpica refractarios a glucocorticoides e inmunosupresores, incluyendo la CFM, AZA y MMF, así como el RTX, se puede valorar la posibilidad de un ciclo corto de anti-TNF como terapia fuera de indicación (NE 4; GR C; GA 73%).

En pacientes con LES y artritis la utilización de agentes anti-TNF podría plantearse solo en aquellos casos de fallo al tratamiento inmunosupresor estándar, así como a otras terapias biológicas (o imposibilidad de su uso) como BLM, RTX y, probablemente, ABT. En cualquier caso, su uso mantenido debería hacerse únicamente tras un cuidadoso análisis del balance riesgo/beneficio (NE 5; GR D; GA 73%).

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

En relación con la gestión del riesgo del uso de los anti-TNF, dado el escaso volumen de pacientes y el tiempo de exposición no se pueden extraer datos concluyentes. Se han descrito casos de infecciones graves y linfoma. Igualmente, se ha observado que en el tratamiento a corto plazo con IFX se producen incrementos transitorios de autoanticuerpos pero en el largo plazo puede aumentar los niveles de anti-ADN de doble cadena⁷⁶. De la misma manera, al menos hay un paciente descrito que desarrolló una trombosis venosa profunda que pudo estar en relación con la medicación, sugiriéndose que pueda ser más frecuente en casos de nefritis lúpica tipo v⁸⁶.

A falta de datos de farmacovigilancia específica, se recomienda seguir las indicaciones emitidas sobre gestión del riesgo del uso de anti-TNF en otras enfermedades articulares inflamatorias crónicas (NE 5; GR D; GA 100%).

Se recomienda precaución en pacientes con síndrome nefrótico y/o proteinuria masiva (más frecuente en la nefritis lúpica tipo v), a los que se les pauten un anti-TNF por el riesgo potencial de desarrollar una trombosis venosa profunda (NE 5; GR D; GA 86%).

Abatacept

Descripción del producto

El ABT es una proteína de fusión formada por el dominio extracelular del CTLA-4 humano unido a un fragmento Fc de la IgG1 humana. El ABT inhibe de forma selectiva la coestimulación linfocitaria bloqueando la unión de CD80/CD86 a CD28 sin producir depleción de células T⁸⁷.

Estudios principales

La eficacia y la seguridad de ABT en pacientes con LES ha sido estudiada en ECA en 2 situaciones bien diferenciadas. Por un lado, en pacientes con manifestaciones activas extrarrenales⁸⁸, y, más recientemente, en pacientes con nefritis lúpica⁸⁹.

En un ECA doble-ciego y controlado con placebo⁸⁸ se evaluaron la eficacia y la seguridad de ABT en pacientes con LES sin afectación renal. Se incluyó a 180 pacientes con enfermedad activa (poliartritis, serositis y lupus discoide), que fueron aleatorizados a recibir ABT 10 mg/kg o placebo durante un año. Todos los pacientes recibieron prednisona (30 mg/día durante un mes y posteriormente pauta descendente). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes con nuevo brote de LES (BILAG A o B) tras iniciar el descenso de prednisona ni en ninguno de los objetivos secundarios dependientes del BILAG.

En un análisis post hoc se observó una mayor eficacia de ABT para la poliartritis (62,5 vs. 36,5%), la valoración del brote por parte del médico (82,3 vs. 63,6%) y en la proporción de pacientes sin recidiva durante los meses 10-12 en tratamiento con dosis menores de 7,5 mg/día de prednisona (42,4 vs. 28,1%). El ABT demostró cierta eficacia en variables dependientes de los pacientes (SF-36, fatiga o trastornos del sueño). La frecuencia de acontecimientos adversos graves fue mayor en el grupo de ABT (19,8 vs. 6,8%).

Otro ECA doble-ciego y controlado con placebo⁸⁹ evaluó la eficacia y la seguridad de ABT en 298 pacientes con nefritis lúpica activa clase III o IV. Los pacientes recibieron ABT 10 mg/kg/mes durante 12 meses, o 30 mg/kg/mes durante 3 meses seguido de 10 mg/kg/mes durante 9 meses o placebo durante un año. Todos los pacientes recibieron MMF 1,5-3 g/d y prednisona (hasta 60 mg/día durante un mes, y posteriormente en pauta descendente). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al tiempo hasta la respuesta renal completa ni tampoco en los objetivos secundarios. En un subanálisis de los pacientes con síndrome nefrótico (n = 122), se observó una tendencia a una mayor eficacia de ABT en la reducción de la proteinuria a partir del sexto mes, manteniéndose hasta el final del estudio.

Estos resultados negativos de ABT en ECA contrastan con los datos en modelos animales, y con la experiencia clínica fuera de ensayos clínicos. Aspectos dependientes del diseño de los estudios, como su corta duración, objetivos no validados, poblaciones heterogéneas o el uso de terapias concomitantes sumamente eficaces, parecen contribuir de forma clara a los resultados negativos de estos ECA^{90,91}. En el caso del ABT, la posible eficacia en subgrupos de pacientes con poliartritis o síndrome nefrótico sugiere al menos una cierta utilidad en determinados pacientes con LES⁹².

Recomendación de uso

El panel no aconseja la utilización de ABT para el tratamiento del LES, ni en sus manifestaciones renales como extrarrenales (NE 1; GR A; GA 93%).

No obstante, en pacientes con poliartritis refractaria a otras terapias, y en los que no sea posible otra opción terapéutica, el ABT puede ser de utilidad (NE 4; GR D; GA 86%).

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

A falta de datos de farmacovigilancia específica, se recomienda seguir las indicaciones emitidas sobre gestión del riesgo del uso de ABT en otras enfermedades articulares inflamatorias crónicas (NE 5; GR D; GA 100%).

Tocilizumab

Descripción del producto

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el receptor de la IL-6. Suprime la señal IL-6 mediada por receptores membranosos y solubles de IL-6⁹³. En el LES existe un aumento de IL-6 sérica^{71,73,86,94-96} que se relaciona con la actividad clínica y con la concentración de anticuerpos anti-dsADN.

Estudios principales

No existen ECA doble-ciego que demuestren la eficacia de TCZ en el tratamiento del LES. Shirota et al.⁹⁷ comunicaron en 2005 los resultados de un estudio en el que se administraron infusiones de TCZ quincenales, a dosis de 2 mg/kg (n = 4), 4 mg/kg (n = 6) u 8 mg/kg (n = 3) durante 12 semanas a pacientes con LES, con un seguimiento posterior de 8 semanas. Observaron que el tratamiento con TCZ disminuye la activación linfocitaria, altera la homeostasis de las células T y B, bloqueando la diferenciación y/o el tráfico en pacientes con LES, y normaliza los subgrupos de células T y B anormales.

En un estudio abierto con escalada de dosis⁹⁸ se evaluaron la seguridad y la eficacia de TCZ en 16 pacientes con LES moderado activo. Se administraron 7 infusiones quincenales (2 mg/kg en 4 pacientes, 4 mg/kg en 6 pacientes y 8 mg/kg en otros 6), durante 12 semanas, con un seguimiento posterior de 8 semanas. Se observó una neutropenia relacionada con la dosis, recuperándose tras la suspensión del tratamiento. Se observaron 11 infecciones no relacionadas con la neutropenia. Hubo una mejoría en el SELENA-SLEDAI en 8 de 15 pacientes y la artritis mejoró en los 7 pacientes que la tenían basalmente, resolviéndose por completo en 4. Sin

Tabla 6
Terapias experimentales

Diana	Fármaco	Fase del estudio	Resultados	Referencia
<i>Terapias dirigidas a células B</i>				
Anti-CD22	Epratuzumab	Fase II	Mejoría transitoria de los pacientes con actividad moderada, sobre todo, mucocutánea y musculoesquelética	158
TACI	Atacicept	Fase IIb	Publicación en forma de comunicación. Resultados alentadores	159
		Fase II para nefritis lúpica	Reducción importante de inmunoglobulinas, incluidos los autoanticuerpos. Todos los pacientes estaban con MMF. Finalizado por complicaciones infecciosas	160
		Fase II-III para lupus no renal	En marcha. Se han excluido pacientes en tratamiento con MMF. Pendiente de resultados	161
<i>Moléculas de coestimulación</i>				
CD40-CD40L	Anticuerpo anti-CD40L (Biogen Hu5c9)	Fase I	Finalizados por complicaciones tromboembólicas	162
	IDEC-131 (Ac monoclonal anti-CD54)	Fase I y II	No diferencias con placebo en cuanto a beneficio clínico	103,104
ICOS-B7RPI	Anticuerpo anti-B7RPI (AMG557)	Fase I	En marcha	
<i>Terapia anticitocina</i>				
IL-10	B-N10 (anticuerpo monoclonal murino frente a IL-10 humana)	Estudios piloto con resultados alentadores	Mejoría en afectación cutánea y articular en un número reducido de pacientes	107
IL-18	Bloqueo IL-18	Solo estudios murinos	No estudios en desarrollo con anticuerpo anti-IL-10 humanizado	
IL-15	Bloqueo IL-15		No ensayos en LES	
IFN- α	MEDI-545 (sifalimumab)	Fase I	Resultados alentadores	163
IFN- α	Rontalizumab	Fase I	Finalizado, pendiente de resultados	164
<i>Otros tratamientos:</i>				
C5	Eculizumab	Fase I	No mejoría del LES	110

ICOS: inducible costimulator; IFN- α : interferón-alfa; IL: interleucina; LES: lupus Eritematoso Sistémico; MMF: micofenolato de mofetilo; TACI: transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor.

embargo, no se observó mejoría de la proteinuria en los 5 pacientes con nefropatía. Los niveles de anti-dsADN e IgG disminuyeron en los grupos de 4 y 8 mg/kg, sugiriendo una acción específica del TCZ sobre las células productoras de autoanticuerpos. Aunque en AR se ha comunicado un aumento de ALT/AST y colesterol relacionado con el TCZ^{99,100}; en este último estudio⁹⁸ no se observaron cambios significativos en sus concentraciones séricas en pacientes con LES. En todos los casos se produjo una disminución significativa de volumen de sedimentación globular y proteína C reactiva.

Recomendaciones de uso

El panel propone considerar la utilización de TCZ en pacientes seleccionados con LES refractario a los tratamientos clásicos (hidroxicloroquina, glucocorticoides, AZA, MTX, ciclosporina, CFM y MMF) que no respondan o no toleren BLM y RTX (NE 4; GR C; GA 86%).

Farmacovigilancia y gestión del riesgo

En relación con la gestión del riesgo del uso de TCZ, dado el escaso volumen de pacientes y tiempo de exposición no se pueden extraer datos concluyentes. Se han descrito casos de neutropenia y se ha observado que en el tratamiento a corto plazo con TCZ se producen incrementos transitorios de transaminasas, colesterol y triglicéridos en pacientes con AR, aunque este efecto no se ha observado en LES.

A falta de datos de farmacovigilancia específica, se recomienda seguir las indicaciones emitidas sobre gestión del riesgo del uso de TCZ en otras enfermedades articulares inflamatorias crónicas (NE 5; GR D; GA 100%).

Terapias experimentales

Introducción

Otros tratamientos actualmente en fase de desarrollo incluyen fármacos específicos frente a células B, moléculas de coestimulación, citocinas y determinadas vías de señalización intracelular. De todos ellos, cabe destacar epratuzumab, atacicept, rontalizumab y sifalimumab, anticuerpos monoclonales dirigidos frente

al antígeno de superficie específico de células B CD22, TACI e interferón-alfa (IFN- α) (los 2 últimos agentes), respectivamente.

A continuación, se dará una breve explicación del mecanismo de acción de cada molécula. Los estudios disponibles con cada una de ellas se resumen en la tabla 6.

Epratuzumab

El antígeno CD22 es una glucoproteína de 135 kDa que se expresa de forma restringida en los linfocitos B y participa regulando su activación e interacción con las células T¹⁰¹. Se expresa en el citoplasma de las células pro-B y pre-B, y en la superficie de las células B maduras. Epratuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD22, con un 90-95% de origen humano. Tiene un efecto fundamentalmente inmunomodulador sobre las células B a diferencia del RTX, que es sobre todo un agente citotóxico.

Atacicept

Atacicept es una proteína quimérica de fusión del dominio extracelular del receptor *Transmembrane Activator and Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor* (TACI) unido al dominio IgG1 humano, que bloquea la estimulación de las células B dependiente de Bly y de APRIL. Estudios realizados en modelos murinos y en humanos han demostrado una marcada reducción en los niveles de inmunoglobulinas (incluyendo los autoanticuerpos) tras el tratamiento debido a su efecto sobre las células plasmáticas.

Bloqueo de señales reguladoras

Las señales de coestimulación promueven la diferenciación de las células T y la proliferación y activación de las células B. Dentro de todas las vías de coestimulación conocidas, en el LES solo se ha estudiado específicamente la compuesta por CD40-CD40 ligando (CD40L o CD154) y la de B7-CD28. Los anticuerpos neutralizantes de CD40L pueden interferir con las reacciones que ocurren en los centros germinales y reducen también la activación de los linfocitos B de la zona marginal¹⁰². Se han realizado estudios en pacientes con LES finalizados prematuramente por complicaciones tromboembólicas.

Se han realizado otros 3 ensayos con IDEC-131, un anticuerpo monoclonal frente a CD154, que han incluido a un total 110 pacientes^{103–105} y han demostrado la seguridad y la buena tolerancia al fármaco en pacientes con LES. En cuanto a la eficacia, no alcanzó diferencias significativas respecto a placebo¹⁰⁵.

La molécula *inducible costimulator* (ICOS) es una molécula específica de las células T, estructural y funcionalmente relacionada con CD28. Se induce en la superficie de las células T tras ser activadas. Transmite señales de coestimulación para las células T. ICOS y su ligando participan en la interacción entre células T y B, y en la diferenciación de estas últimas. Aunque parece una diana terapéutica prometedora en modelos murinos de lupus, no existe experiencia en humanos¹⁰⁶. Por último, y en relación con las moléculas de coestimulación, en la actualidad hay un ensayo en fase I con el anticuerpo anti-B7RP1 (AMG557) en pacientes con LES.

Tratamientos anticitocina

Aunque el papel de la IL-10 en la patogenia del LES no está del todo definido, sí parece estar implicada en la hiperactivación de las células B y la producción de anticuerpos. Se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal murino que neutraliza la IL-10 humana (B-N10), existiendo un pequeño estudio abierto con 6 pacientes con mejoría de la actividad clínica y reducción de la dosis de prednisona. Sin embargo, este agente no ha tenido desarrollo clínico con posterioridad¹⁰⁷.

El IFN- α es una citocina pleiotrópica esencial en la patogenia del LES¹⁰⁸. Sus niveles están aumentados en suero en los pacientes con LES, el perfil de expresión génica de las células mononucleares de sangre periférica es dependiente de IFN- α y, por último, el suero de los pacientes con LES es capaz de inducir la maduración de las células dendríticas por un efecto dependiente también de IFN- α . Casi 2 tercios de los pacientes con LES muestran unas características comunes ligadas a IFN- α . En ratones, además, se ha demostrado su implicación en la linfopenia dependiente de células B, la diferenciación de los centros germinales y la generación de células plasmáticas. De ahí que se considere como una muy buena diana terapéutica. Hasta la fecha, se han probado 2 anticuerpos monoclonales frente a IFN- α , el sifalimumab y el rontalizumab. No obstante, resultados de un ensayo fase II de este último agente recientemente reportados¹⁰⁹ no parecen mostrar diferencias con respecto al placebo.

Otras dianas

Recientemente, se han diseñado nuevos anticuerpos monoclonales anti-CD20 humanizados, como ofatumumab (HuMax CD20), IMMU-106 (hA20), GA-101, con alto potencial citotóxico sobre las células B. Su experiencia se limita a estudios preclínicos pero no se han probado todavía en pacientes con LES.

Por último, eculizumab es un anticuerpo que inhibe específicamente la activación terminal del complemento¹¹⁰.

Conclusiones

Al igual que en otras enfermedades reumatológicas, los tratamientos con fármacos biológicos han irrumpido con fuerza en el LES. De hecho, el primer fármaco que ha recibido la aprobación en las últimas 5 décadas como tratamiento específico para el LES ha sido un anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de una citocina esencial en la supervivencia y la maduración de los linfocitos B. Sin embargo, el LES, a diferencia de otros tipos de enfermedades, es una entidad especialmente heterogénea, con diferentes tipos de manifestaciones clínicas y que, por tanto, plantea enormes dificultades a la hora de realizar una evaluación estandarizada y objetiva sobre su situación clínica en un momento determinado, así como de la respuesta ante los diferentes esfuerzos terapéuticos. Todo ello

ha dificultado, en muchos casos, el desarrollo de ensayos o bien ha condicionado que sus resultados resulten poco concluyentes.

Por todo lo anterior, la aprobación de BLM como terapia específica para LES ha constituido un hecho relevante en esta enfermedad y que puede marcar un punto de inflexión en su tratamiento. Sin embargo, la indicación clínica que se especifica en la ficha técnica del producto resulta un tanto indefinida y, por tanto, dificulta un posicionamiento claro de este agente en el arsenal terapéutico del LES.

El presente documento nace con el objetivo de clarificar y optimizar el uso de los fármacos biológicos en una enfermedad tan compleja como el LES. Partiendo de un análisis de la evidencia disponible un panel de expertos en el manejo de estos pacientes y de acuerdo con una metodología validada y preestablecida se han establecido por consenso unas recomendaciones de utilización de estos agentes para que puedan servir de guía en esta materia.

En primer lugar, se considera necesario que, a pesar de las limitaciones que tienen los diferentes índices de actividad clínica, se debe hacer un esfuerzo en conseguir una aplicación rutinaria de los mismos en la atención a los pacientes con LES con el objeto de lograr una utilización lo más racional posible de este tipo de fármacos, sin que ello conlleve un menoscabo del juicio clínico del médico en una situación clínica concreta.

El BLM (ya aprobado para su utilización en el LES) y el RTX son los 2 fármacos biológicos en la actualidad tienen, potencialmente, una mayor cuota de utilización en el LES. En el primer caso, su posicionamiento actual parece estar como primer agente biológico a utilizar en casos resistentes al tratamiento inmunosupresor estándar con manifestaciones clínicas no mayores, especialmente pacientes con artritis, manifestaciones cutáneas y quizá cuadros vasculíticos no críticos. La ausencia de indicación en casos graves de nefritis o afectación del SNC no debe tomarse como una contraindicación, sino como una falta de datos sobre su utilidad en estos casos. Por su parte, el RTX, y al margen de las contradicciones de la literatura ya expuestas, parece que puede ser útil en los pacientes que fracasen al tratamiento con BLM y fundamentalmente en los pacientes con manifestaciones clínicas mayores (nefritis, SNC, citopenias graves) que no hayan respondido a los inmunosupresores adecuados.

El ABT, los antagonistas del TNF- α y el TCZ constituyen opciones muy excepcionales en la actualidad. La experiencia acumulada en cualquiera de estos agentes es escasa y siempre deben quedar en segundo plano frente a los anteriores agentes biológicos ante su fallo o una posible intolerancia. El ABT puede ser especialmente efectivo en casos de artritis, los antagonistas del TNF- α podrían considerarse en casos de nefritis multirresistentes y del TCZ existen evidencias analíticas y experimentales que fundamentan su utilización en LES, pero la experiencia clínica es todavía más escasa y no se pueden establecer escenarios clínicos específicos para su indicación.

El presente documento finaliza con una descripción del futuro en el LES en el campo de los biológicos, incluyendo agentes en pleno desarrollo, como el epratuzumab, un modulador de la célula B, o los agentes anti-IFN- α o agentes dirigidos frente a otras dianas terapéuticas, como el receptor inducible ICOS, la IL-10 o la IL-17. Hoy por hoy, estos agentes no tienen papel en la práctica clínica pero abren importantes expectativas de futuro para la mejora en el tratamiento de los pacientes con esta compleja enfermedad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

María Ángeles Aguirre Zamorano ha asistido a cursos/congresos patrocinada por BMS y GSK.

Jaime Calvo Alén ha asistido a cursos/congresos patrocinado por Abbott, MSD y Pfizer.

María José Cuadrado ha asistido a congresos patrocinada por GSK.

Antonio Fernández Nebro ha realizado ensayos clínicos para MSD, Pfizer, Roche y UCB, y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por MSD, Pfizer y Roche.

María Galindo Izquierdo ha recibido becas de investigación por ≥ 5.000 €/persona/año de GSK y MSD, ha realizado ensayos clínicos para Roche y ha asistido a cursos/congresos patrocinada por Abbott, BMS, GSK, MSD y UCB.

Juan J. Gómez-Reino ha recibido becas de investigación por ≥ 5.000 €/persona/año de BMS, MSD, Roche y UCB, ha recibido honorarios por ponente por ≥ 5.000 €/persona/año de BMS, MSD, Pfizer, Roche y UCB y ha realizado ensayos clínicos para Abbott, BMS, GSK, MSD, Pfizer, Roche y UCB.

Javier López Longo ha realizado ensayos clínicos para Roche y UCB, ha tenido contratos con GSK y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por Abbott, BMS, GSK, Roche y UCB.

Estibaliz Loza ha realizado revisión de *slides* y ha asistido a cursos patrocinada por Roche.

José Luis Marenco ha recibido honorarios o pagos por ≥ 5.000 €/persona/año de Abbott, MSD, Pfizer y Roche, ha dado charlas en Atención Primaria para BMS, ha realizado ensayos clínicos para Roche y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por BMS, MSD, Pfizer y Roche.

Carmen Martínez Fernández declara no tener ningún conflicto de interés.

Víctor M. Martínez Taboada ha recibido becas de investigación por ≥ 5.000 €/persona/año de Roche y honorarios por ≥ 5.000 €/persona/año de Abbott, ha realizado ensayos clínicos para MSD, Pfizer, Roche y UCB, ha tenido contratos con Abbott, Pfizer, Roche, UCB y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por Abbott, BMS, Pfizer, Roche y UCB.

Alejandro Olive ha recibido becas de investigación, pagos y honorarios por ponente por ≥ 5.000 €/persona/año, ha realizado ensayos clínicos y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por Abbott, BMS, MSD, Pfizer y Roche,

José María Pego Reigosa ha recibido becas de investigación por ≥ 5.000 €/persona/año de GSK, Pfizer, Roche y UCB, ha dado charlas en Atención Primaria para MSD, ha realizado ensayos clínicos para UCB y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por Abbott, GSK y Pfizer.

Íñigo Rúa-Figueroa ha tenido contratos con GSK y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por GSK y MSD.

Lucía Silva-Fernández ha asistido a cursos/congresos patrocinada por Abbott, Pfizer, Roche y UCB.

Eduardo Úcar Angulo declara no tener ningún conflicto de interés.

Antonio Zea Mendoza ha recibido becas de investigación por ≥ 5.000 €/persona/año de MSD, ha realizado ensayos clínicos para Abbott, MSD, Pfizer y Roche, y ha asistido a cursos/congresos patrocinado por Abbott, BMS, MSD, Pfizer, Roche y UCB.

Bibliografía

1. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550–7.

2. Estudio EPISER. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Sociedad Española de Reumatología (Monografía). Ed. Merck, Sharp & Dohme, España. 2001.
3. Ponticelli C, Moroni G. Monoclonal antibodies for systemic lupus erythematosus. *Pharmaceuticals.* 2010;3:300–22.
4. EMA. Ficha técnica de Belimumab [consultado Abril 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002015/WC500110150.pdf%3E;%5B
5. Ramos-Casals M, Garcia-Hernandez FJ, de Ramon E, Callejas JL, Martinez-Berriotxoa A, Pallares L, et al. Off-label use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:468–76.
6. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. 2011 [consultado 7 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.rand.org/pubs/monograph-reports/MR1269.html>
7. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of evidence. 2009 [consultado 27 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
8. FitzGerald JD, Grossman JM. Validity and reliability of retrospective assessment of disease activity and flare in observational cohorts of lupus patients. *Lupus.* 1999;8:638–44.
9. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:541–7.
10. Isenberg D, Bacon P, Bombardier C, Gladman D, Goldsmith CH, Kalunian K, et al. Criteria for assessing disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1989;16:1395–6.
11. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, Edworthy S, Furst D, Gladman D, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: Consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol.* 1999;26:504–7.
12. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2074–82.
13. Hawker G, Gabriel S, Bombardier C, Goldsmith C, Caron D, Gladman D. A reliability study of SLEDAI: A disease activity index for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:657–60.
14. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzman J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23:846–9.
15. Wollaston SJ, Farewell VT, Isenberg DA, Gordon C, Merrill JT, Petri MA, et al. Defining response in systemic lupus erythematosus: A study by the Systemic Lupus International Collaborating Clinics group. *J Rheumatol.* 2004;31:2390–4.
16. Nikpour M, Urowitz MB, Ibanez D, Gladman DD. Frequency and determinants of flare and persistently active disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1152–8.
17. Petri M. Disease activity assessment in SLE: Do we have the right instruments? *Ann Rheum Dis.* 2007;66 Suppl 3:iii61–4.
18. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus.* 2011;20:453–62.
19. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000;27:377–9.
20. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550–8.
21. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142 Pt 1:953–62.
22. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:673–5.
23. Ioannou Y, Isenberg DA. Current concepts for the management of systemic lupus erythematosus in adults: A therapeutic challenge. *Postgrad Med J.* 2002;78:599–606.
24. King JK, Hahn BH. Systemic lupus erythematosus: Modern strategies for management: A moving target. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:971–87.
25. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: systemic lupus erythematosus—developing medical products for treatment [consultado 12 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
26. Bertsias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR points to consider for conducting clinical trials in systemic lupus erythematosus: Literature based evidence for the selection of endpoints. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:477–83.
27. Urowitz MB, Gladman DD, Ibanez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C, et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:132–7.
28. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, Martinez-Berriotxoa A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infelctus in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R109.

29. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: Data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2008;59:176–80.
30. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349:2399–406.
31. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus: Report of a consensus meeting. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3427–31.
32. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Canete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2011;7:284–98.
33. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, et al. Generation and characterization of LymphoStat-B, a human monoclonal antibody that antagonizes the bioactivities of B lymphocyte stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3253–65.
34. Halpern WG, Lappin P, Zanardi T, Cai W, Corcoran M, Zhong J, et al. Chronic administration of belimumab, a BlyS antagonist, decreases tissue and peripheral blood B-lymphocyte populations in cynomolgus monkeys: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and toxicologic effects. *Toxicol Sci*. 2006;91:586–99.
35. Moore PA, Belvedere O, Orr A, Pieri K, LaFleur DW, Feng P, et al. BlyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science*. 1999;285:260–3.
36. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BlyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 2009;119:1066–73.
37. Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, Stohl W. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1313–9.
38. Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcon GS, Fessler BJ, et al. Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2001;166:6–10.
39. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2453–9.
40. Wallace DJ, Stohl W, Furie RA, Lisse JR, McKay JD, Merrill JT, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1168–78.
41. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:721–31.
42. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3918–30.
43. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase AD, Roth D, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: Results from phase 3 belimumab clinical trials in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63 10 Suppl:S963.
44. Collins CE, Narayanan S, Dall'Era M, Dennis G, Oglesby A, McGuire MB. Outcomes associated with belimumab in black/African American patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings in the United States [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2011;64 Suppl 10:2617.
45. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:1833–8.
46. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al. Long-term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3364–73.
47. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:222–33.
48. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1215–26.
49. Coca A, Sanz L. Updates on B-cell immunotherapies for systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:451–6.
50. Furie R, Looney RJ, Rovin B, Kevin M, Latinis K, Appel G, et al. Efficacy and safety of rituximab in subjects with active proliferative lupus nephritis (LN): Results from the Randomized, Double-Blind Phase III LUNAR Study. *Arthritis Rheum*. 2009;60 Suppl:S429.
51. Furie R, Rovin BH, Kamen DL, Latinis KM, Appel G, Sanchez-Guerrero J, et al. Trial design and baseline characteristics of patients in the randomized double-blind, placebo controlled phase III lupus nephritis assessment with rituximab study (LUNAR). *Ann Rheum Dis*. 2009;68 Suppl 3:253.
52. Merrill J, Buyon J, Furie R, Latinis K, Gordon C, Hsieh HJ, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus*. 2011;20:709–16.
53. Garcia Hernandez FJ, Ocana Medina C, Gonzalez Leon R, Garrido Rasco R, Colorado Bonilla R, Castillo Palma MJ, et al. [Rituximab for treatment of patients with systemic autoimmune diseases]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:458–62.
54. Garcia-Hernandez FJ, Diaz-Cobos C, Callejas-Rubio JL, Ocana-Medina C, Ortego-Centeno N, Sanchez-Roman J, et al. [Experience with rituximab in the treatment of systemic erythematosus lupus]. *Reumatol Clin*. 2006;2:23–30.
55. Chen H, Zheng W, Su J, Xu D, Wang Q, Leng X, et al. Low-dose rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus—a prospective pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1640–4.
56. Li EK, Tam LS, Zhu TY, Li M, Kwok CL, Li TK, et al. Is combination rituximab with cyclophosphamide better than rituximab alone in the treatment of lupus nephritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:892–8.
57. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: evolving role of biologic therapies. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3043–51.
58. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2458–66.
59. Fernández-Nebro A, Marengo-de la Fuente JL, Carreño L, Galindo-Izquierdo M, Tomero E, Hernández-Cruz B, et al. Multicenter longitudinal study of B-lymphocyte depletion in refractory systemic lupus erythematosus: The LESI-MAB study. *Lupus*. 2012;21:1063–76.
60. Vital EM, Dass S, Emery P. Concomitant cyclophosphamide and oral immunosuppressants with rituximab for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1131–2.
61. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: An evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1401–8.
62. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martinez-Berriotxoa A, et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: Pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev*. 2012;11:357–64.
63. Murray E, Perry M. Off-label use of rituximab in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Clin Rheumatol*. 2010;29:707–16.
64. Sfrikakis PP, Boletis JN, Tsokos GC. Rituximab anti-B-cell therapy in systemic lupus erythematosus: Pointing to the future. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:550–7.
65. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*. 2010;19:213–9.
66. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayama S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:470–5.
67. Pinto LF, Velasquez CJ, Prieto C, Mestra L, Forero E, Marquez JD. Rituximab induces a rapid and sustained remission in Colombian patients with severe and refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20:1219–26.
68. Lindholm C, Borjesson-Asp K, Zendjanchi K, Sundqvist AC, Tarkowski A, Bokarewa M. Longterm clinical and immunological effects of anti-CD20 treatment in patients with refractory systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:826–33.
69. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, Terrell DR, George JN. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2004;140:112–20.
70. Ng KP, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein MR, Cambridge G, Isenberg DA. Repeated B cell depletion in treatment of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:942–5.
71. Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18:565–70.
72. Iwano M, Dohi K, Hirata E, Kurumatani N, Horii Y, Shiiki H, et al. Urinary levels of IL-6 in patients with active lupus nephritis. *Clin Nephrol*. 1993;40:16–21.
73. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991;147:117–23.
74. ClinicalTrials.gov. Etanercept for the treatment of lupus nephritis. 2012 [consultado 20 Feb 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00447265?term=00447265&rank=1>
75. ClinicalTrials.gov. TNF blockade with remicade in active lupus nephritis WHO class V. 2012 [consultado 20 Feb 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368264?term=00368264&rank=1>
76. Aringer M, Houssiau F, Gordon C, Graninger WB, Voll RE, Rath E, et al. Adverse events and efficacy of TNF-alpha blockade with infliximab in patients with systemic lupus erythematosus: Long-term follow-up of 13 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1451–4.
77. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: An open-label study. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3161–9.
78. Uppal SS, Hayat SJ, Raghupathy R. Efficacy and safety of infliximab in active SLE: A pilot study. *Lupus*. 2009;18:690–7.
79. Matsumura R, Umeyama K, Sugiyama T, Sueishi M, Umibe T, Ichikawa K, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult-to-treat lupus nephritis: A prospective series of nine patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27:416–21.
80. Hayat SJ, Uppal SS, Narayanan Nampoory MR, Johnny KV, Gupta R, Al-Oun M. Safety and efficacy of infliximab in a patient with active WHO class IV lupus nephritis. *Clin Rheumatol*. 2007;26:973–5.

81. Ideguchi H, Ohno S, Takase K, Hattori H, Kirino Y, Takeno M, et al. Successful treatment of refractory lupus-associated haemophagocytic lymphohistiocytosis with infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:1621–2.
82. Hayat SJ, Uppal SS. Therapeutic efficacy and safety profile of infliximab in active systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2007;17:174–7.
83. Kikuchi H, Yamamoto T, Asako K, Takayama M, Shirasaki R, Ono Y. Etanercept for the treatment of intractable hemophagocytic syndrome with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2012;22:308–11.
84. Micheloud D, Nuno L, Rodriguez-Mahou M, Sanchez-Ramon S, Ortega MC, Aguaron A, et al. Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus*. 2006;15:881–5.
85. Takahashi N, Naniwa T, Banno S. Successful use of etanercept in the treatment of acute lupus hemophagocytic syndrome. *Mod Rheumatol*. 2008;18:72–5.
86. Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mullberg J, Jostock T, Wirtz S, et al. Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against apoptosis in chronic intestinal inflammation: evidence in crohn disease and experimental colitis in vivo. *Nat Med*. 2000;6:583–8.
87. Najafian N, Sayegh MH. CTLA4-Ig: A novel immunosuppressive agent. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:2147–57.
88. Merrill JT, Burgos-Vargas R, Westhovens R, Chalmers A, D'Cruz D, Wallace DJ, et al. The efficacy and safety of abatacept in patients with non-life-threatening manifestations of systemic lupus erythematosus: Results of a twelve-month, multicenter, exploratory, phase IIb, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3077–87.
89. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL, et al. Efficacy and safety of abatacept over 12 months in patients with lupus nephritis: Results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II/III study. *Arthritis Rheum*. 2011;63 10 Suppl:S971.
90. Coca A, Anolik JH. Two negative randomized controlled trials in lupus: now what? *F1000 Med Rep*. 2009;1:28.
91. Lateef A, Petri M. Biologics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:504–9.
92. Wofsy D, Hillson JL, Diamond B. Abatacept for lupus nephritis: Alternative definitions of complete response support conflicting conclusions. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3660–5.
93. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized antihuman IL-6 receptor antibody, tocilizumab. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;181:151–60.
94. Chun HY, Chung JW, Kim HA, Yun JM, Jeon JY, Ye YM, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol*. 2007;27:461–6.
95. Peterson E, Robertson AD, Emlen W. Serum and urinary interleukin-6 in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1996;5:571–5.
96. Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y. The therapy of autoimmune diseases by anti-interleukin-6 receptor antibody. *Expert Opin Biol Ther*. 2005;5:683–90.
97. Shirota Y, Yarboro CH, Sims G. The impact of in vivo anti IL-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005;52 Suppl:S697.
98. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K, et al. Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: Data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:542–52.
99. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008;371:987–97.
100. Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3143–50.
101. Tedder TF, Tuscano J, Sato S, Kehrl JH. CD22, a B lymphocyte-specific adhesion molecule that regulates antigen receptor signaling. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:481–504.
102. Grammer AC, Slota R, Fischer R, Gur H, Girschick H, Yarboro C, et al. Abnormal germinal center reactions in systemic lupus erythematosus demonstrated by blockade of CD154-CD40 interactions. *J Clin Invest*. 2003;112:1506–20.
103. Kalunian KC, Davis Jr JC, Merrill JT, Totoritis MC, Wofsy D. Treatment of systemic lupus erythematosus by inhibition of T cell costimulation with anti-CD154: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:3251–8.
104. Davis Jr JC, Totoritis MC, Rosenberg J, Sklenar TA, Wofsy D. Phase I clinical trial of a monoclonal antibody against CD40-ligand (IDEC-131) in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001;28:95–101.
105. Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Lessons learned from anti-CD40L treatment in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2004;13:391–7.
106. Iwai H, Abe M, Hirose S, Tsushima F, Tezuka K, Akiba H, et al. Involvement of inducible costimulator-B7 homologous protein costimulatory pathway in murine lupus nephritis. *J Immunol*. 2003;171:2848–54.
107. Llorente L, Richaud-Patin Y, Garcia-Padilla C, Claret E, Jaquez-Ocampo J, Cardiel MH, et al. Clinical and biologic effects of anti-interleukin-10 monoclonal antibody administration in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1790–800.
108. Lee PY, Reeves WH. Type I interferon as a target of treatment in SLE. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006;6:323–30.
109. Kalunian K, Merrill JT, Maciuga R, Wenjun Ouyang JM, McBride JM, TM J, et al. Efficacy and safety of rontalizumab (anti-interferon alpha) in SLE subjects with restricted immunosuppressant use: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2012;64 10 Suppl:S1111.
110. Rother RP, Mojck CF, McCroskery EW. Inhibition of terminal complement: A novel therapeutic approach for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13:328–34.
111. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:902–6.
112. Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1996;55:756–60.
113. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med*. 1993;86:447–58.
114. Isenberg DA, Allen E, Farewell V, D'Cruz D, Alarcon GS, Aranow C, et al. An assessment of disease flare in patients with systemic lupus erythematosus: A comparison of BILAG 2004 and the flare version of SLENA. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:54–9.
115. Symmons DP, Coppock JS, Bacon PA, Bresnihan B, Isenberg DA, Maddison P, et al. Development and assessment of a computerized index of clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. Members of the British Isles Lupus Assessment Group (BILAG). *Q J Med*. 1988;69:927–37.
116. Nasiri S, Karimifar M, Bonakdar ZS, Salehi M. Correlation of ESR, C3, C4, anti-DNA and lupus activity based on British Isles Lupus Assessment Group Index in patients of rheumatology clinic. *Rheumatol Int*. 2010;30:1605–9.
117. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Rahman A, Teh LS, Griffiths B, et al. British Isles Lupus Assessment Group 2004 index is valid for assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:4113–9.
118. Ward MM, Marx AS, Barry NN. Comparison of the validity and sensitivity to change of 5 activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2000;27:664–70.
119. Yee CS, Farewell V, Isenberg DA, Griffiths B, Teh LS, Bruce IN, et al. The BILAG-2004 index is sensitive to change for assessment of SLE disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:691–5.
120. Mosca M, Bencivelli W, Vitali C, Carrai P, Neri R, Bombardieri S. The validity of the ECLAM index for the retrospective evaluation of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:445–50.
121. Liang MH, Socher SA, Larson MG, Schur PH. Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1989;32:1107–18.
122. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:405–9.
123. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Sensitivity to change of 3 Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Indices: International validation. *J Rheumatol*. 1994;21:1468–71.
124. Fortin PR, Abrahamowicz M, Clarke AE, Neville C, Du Berger R, Fraenkel L, et al. Do lupus disease activity measures detect clinically important change? *J Rheumatol*. 2000;27:1421–8.
125. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Bombardier C, Isenberg D, et al. Crosscultural validation and reliability of 3 disease activity indices in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19:608–11.
126. Uribe AG, Vila LM, McGwin Jr G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcon GS. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:1934–40.
127. Chang E, Abrahamowicz M, Ferland D, Fortin PR. Comparison of the responsiveness of lupus disease activity measures to changes in systemic lupus erythematosus activity relevant to patients and physicians. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:488–97.
128. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum*. 1992;35:630–40.
129. Petri M, Hellmann D, Hochberg M. Validity and reliability of lupus activity measures in the routine clinic setting. *J Rheumatol*. 1992;19:53–9.
130. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
131. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19:1551–8.
132. Yazdany J, Yelin EH, Panopalis P, Trupin L, Julian L, Katz PP. Validation of the systemic lupus erythematosus activity questionnaire in a large observational cohort. *Arthritis Rheum*. 2008;59:136–43.
133. Karlson EW, Daltroy LH, Rivest C, Ramsey-Goldman R, Wright EA, Partridge AJ, et al. Validation of a Systemic Lupus Activity Questionnaire (SLAQ) for population studies. *Lupus*. 2003;12:280–6.
134. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363–9.
135. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1996;35:248–54.

136. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, Bacon P, Fortin P, Ginzler E, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. *J Rheumatol*. 2000;27:373–6.
137. Gladman DD, Urowitz MB, Goldsmith CH, Fortin P, Ginzler E, Gordon C, et al. The reliability of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:809–13.
138. Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Association of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index with measures of disease activity and health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1997;24:309–13.
139. Costenbader KH, Khamashta M, Ruiz-Garcia S, Perez-Rodriguez MT, Petri M, Elliott J, et al. Development and initial validation of a self-assessed lupus organ damage instrument. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:559–68.
140. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacombe D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59:1796–804.
141. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol*. 1998;25:243–6.
142. Chang AY, Piette EW, Foering KP, Tenhave TR, Okawa J, Werth VP. Response to antimalarial agents in cutaneous lupus erythematosus: a prospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147:1261–7.
143. Callen JP. Management of «refractory» skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:767–84.
144. Man BL, Mok CC. Serositis related to systemic lupus erythematosus: Prevalence and outcome. *Lupus*. 2005;14:822–6.
145. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1103–12.
146. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: Results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:2083–9.
147. Houssiau FA. Therapy of lupus nephritis: Lessons learned from clinical research and daily care of patients. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:202.
148. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:61–4.
149. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886–95.
150. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, et al. American college of rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:797–808.
151. Austin 3rd HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:901–11.
152. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2011;25:721–36.
153. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: Old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:469–80.
154. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg Jr L, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190–207.
155. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168–86.
156. Hepburn AL, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2243–54.
157. Olivé A, Monreal M. Manifestaciones hematológicas. En: Khamashta M, Vilar-dell M, editores. *Lupus eritematoso sistémico*. 3.ª ed. Barcelona: Caduceo Multimedia; 2009.
158. Dorner T, Kaufmann J, Wegener WA, Teoh N, Goldenberg DM, Burmester GR. Initial clinical trial of epratuzumab (humanized anti-CD22 antibody) for immunotherapy of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R74.
159. Daridon C, Blassfeld D, Reiter K, Mei HE, Giesecke C, Goldenberg DM, et al. Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R204.
160. The efficacy and safety of ataccept in combination with mycophenolate mofetil used to treat lupus nephritis. 2009 [consultado 20 Feb 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>
161. Atacept phase II/III in generalized systemic lupus erythematosus (April SLE). 2010 [consultado 20 Feb 2012]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>
162. Boumpas DT, Furie R, Manzi S, Illei GG, Wallace DJ, Balow JE, et al. A short course of BG9588 (anti-CD40 ligand antibody) improves serologic activity and decreases hematuria in patients with proliferative lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:719–27.
163. Yao Y, Richman L, Higgs BW, Morehouse CA, de los Reyes M, Brohawn P, et al. Neutralization of interferon-alpha/beta-inducible genes and downstream effect in a phase I trial of an anti-interferon-alpha monoclonal antibody in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1785–96.
164. McBride JM, Morimoto A, Drappa J. Genentech's rontalizumab is well-tolerated by lupus patients in a phase I clinical trial. Lupus Foundation of America Website [consultado 3 Jun 2012]. Disponible en: