

## Tratamiento dirigido al objetivo en el lupus eritematoso sistémico Target-Directed Treatment in Systemic Lupus Erythematosus

Miguel Hernán Estévez del Toro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Docente Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [director@hha.sld.cu](mailto:director@hha.sld.cu)

Recibido: 08/01/2024

Aceptado: 08/01/2024

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune que puede afectar cualquier órgano o tejido, y hasta hoy es de causa desconocida, en su etiología se involucran factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos, que afectan sobre todo a las mujeres en la edad fértil de cualquier edad, aunque tiene la tendencia de ser más frecuente y grave entre las jóvenes hispanas, afroamericanas y asiáticas.

Esta enfermedad cursa de manera variable, desde cuadros clínicos leves a otros que se colocan en riesgos para la vida, con períodos que alternan remisión y exacerbación, en su conjunto se convierte en una de las enfermedades más complejas de la práctica médica. La demora en el reconocimiento y en el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico puede influir en los resultados que se tienen en cuanto al manejo de estos enfermos, como es el caso del retardo, que se ha logrado reducir entre otras cosas, en cuanto la disponibilidad para el diagnóstico de criterios de clasificación con una aceptable sensibilidad y especificidad.<sup>(1,2,3)</sup>

Existen tres objetivos esenciales en la atención de los pacientes con LES: lograr el incremento de la supervivencia, optimizar la calidad de vida relacionada con la salud y evitar la afectación irreversible a nivel de órganos y sistemas que se instauran sobre todo por el proceso inflamatorio activo de la enfermedad como: las exacerbaciones, las crisis, los efectos nocivos que producen los medicamentos utilizados para controlar dicho padecimiento, conocido como daño, el cual tiene una influencia importante en la mortalidad, por tanto, el tercer objetivo es relevante ya que es decisivo para lograr los dos iniciales, y para ser evaluado, los profesionales disponen de un instrumento validado e identificado como *Índice Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI)*.<sup>(4)</sup>

La supervivencia de los pacientes con LES se ha incrementado, se han logrado valores superiores al 90 % a los 5 años y al 80 % a los 10 años, no obstante, al comparar con personas de la población general en cuanto al sexo y la edad, la razón de mortalidad estandarizada es casi 3 veces mayor para estos pacientes.<sup>(5,6)</sup>

Para obtener los objetivos anteriormente mencionados es a partir del control de la actividad de la enfermedad, minimizando las comorbilidades que pueden presentarse, junto a la toxicidad de los tratamientos. Para evaluar la actividad se dispone de varios instrumentos, los más utilizados son el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI), el *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI-2K), cuya diferencia con el primero se basa en considerar la actividad hasta 30 días antes en lugar de 10 días, el *Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment* (SLEDAI) (SELENA-SLEDAI) que incluye una escala analógica visual (EVA) de valoración de la actividad global por el médico entre 0 y 3 puntos y el MEX-SLEDAI realizado por investigadores mexicanos, versión del SLEDAI, que excluye manifestaciones serológicas.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Los instrumentos mencionados son útiles para determinar la actividad de la enfermedad, sus modificaciones, los estados de remisión o baja actividad, así como las exacerbaciones o crisis, que facilitan considerar las modificaciones de los tratamientos.

En los últimos años en diferentes enfermedades crónicas se ha pasado de un modelo de tratamiento establecido en el control rutinario al basado en objetivos preestablecidos, con un seguimiento bien definido en tiempos, donde se intensifica el tratamiento o se recomienda modificar los estilos de vida como es el caso de la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia o la diabetes *mellitus* (DM). Y en la HTA alcanzar unos objetivos determinados de tensión arterial sistólica o diastólica ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo. Por otro lado, en el manejo actual de la DM, lograr determinados valores de glucosa en sangre ha resultado, además, un mejor pronóstico de la enfermedad.

En varias enfermedades reumáticas se ha implementado esta conducción del tratamiento dirigido a objetivos específicos, como en la artritis reumatoide (AR), la aplicación de la estrategia de tratamiento dirigido a objetivos en las enfermedades reumáticas es más complejo por la ausencia de un marcador específico para evaluar la actividad, por lo que es necesario utilizar puntuaciones compuestas que incluyen biomarcadores y mediciones realizadas por los médicos con resultados informados por los pacientes.

En el caso de la AR el instrumento más utilizado es el *Disease Activity Score* (DAS-28), con puntuaciones que definen el objetivo óptimo de remisión, y el de la actividad baja como objetivos terapéuticos aceptables, donde se evalúan mensualmente, y se introducen modificaciones hasta alcanzarlo, después que se logra esta evaluación es cada tres meses.<sup>(11)</sup> Este enfoque en la AR mejora la atención de los pacientes y orienta la atención de los profesionales para optimizar el uso de los medicamentos modificadores de la enfermedad, como es el caso del metotrexato, que disminuye la necesidad de utilizar otros medicamentos más complejos del tipo de las terapias biológicas.

Según las experiencias anteriores, se publica por primera vez en el año 2014 la necesidad de implementar la estrategia de tratamiento, dirigido hacia el objetivo de una enfermedad compleja como es el caso del LES, donde un grupo de expertos internacionales indicaron un conjunto de principios generales y de recomendaciones que deben constituir la base de la organización del trabajo de los servicios que atienden a los pacientes con LES, con el fin de lograr la optimización de los tratamientos existentes, a partir de los conocimientos y las experiencias adquiridas en el manejo de la enfermedad, teniendo en cuenta, además, las condiciones particulares de los centros hospitalarios.<sup>(12)</sup>

### Principios generales:

1. El manejo del LES debe basarse en la decisión compartida entre los médico y los paciente.
2. El objetivo del tratamiento debe estar encaminado para asegurar la supervivencia a largo plazo, a la prevención de daño orgánico y a la optimización de la calidad de vida relacionada con la salud, mediante el control de la actividad de la enfermedad, minimizando las comorbilidades y las toxicidades medicamentosas.
3. El manejo requiere de la comprensión de múltiples aspectos y manifestaciones, que puede ser abordado desde una manera multidisciplinaria.
4. Los pacientes necesitan un seguimiento regular y a largo plazo para establecer revisiones y ajustes acerca del tratamiento, sobre todo en aquellos que no se han logrado el objetivo, el cual, debe ser al menos mensual y en los que sí respondieron al tratamiento deben tener un período al menos semestral.

### Recomendaciones:

1. El objetivo del tratamiento del LES debe ser la remisión de los síntomas sistémicos y manifestaciones orgánicas o, si la remisión no puede alcanzarse, la mínima actividad de la enfermedad.
2. La prevención de brotes (especialmente los brotes graves) es un objetivo realista y debe ser uno de los objetivos terapéuticos.
3. No se recomienda el tratamiento en los pacientes clínicamente asintomáticos basándose únicamente en la actividad serológica.
4. El daño predice más daño y muerte, por lo que, la prevención del daño debe ser un objetivo fundamental.
5. Los factores que influyen en la calidad de vida de manera negativa como es la fatiga, el dolor y la depresión deben evaluarse, además del control de la enfermedad y la prevención del daño.
6. El diagnóstico y el tratamiento precoz de la afectación renal es recomendado.
7. En la nefritis lúpica, se recomienda el tratamiento inmunosupresor de mantenimiento en un período de al menos 3 años.
8. En el tratamiento de mantenimiento se debe ir en busca de la mínima dosis de glucocorticoides (GC), necesaria para el control de la actividad, y si fuera posible, deben ser eliminados completamente.
9. La prevención y el tratamiento del síndrome antifosfolípido y de la morbilidad relacionada con la enfermedad son objetivos de tratamiento.
10. Se debe tener especial consideración al tratamiento con antimaláricos, independientemente del uso de otros tratamientos.
11. Se deben considerar las terapias adyuvantes y la inmunomodulación para controlar las comorbilidades.

La aplicación de la primera recomendación, requiere del conocimiento y la utilización para el seguimiento de los pacientes de las definiciones disponibles de remisión y de baja actividad,

ya que estas constituyen una parte fundamental en la aplicación de la estrategia de tratamiento dirigido al objetivo.

Un grupo de expertos internacionales publicó los criterios que definen la remisión en los pacientes, *Definition Of Remission In SLE* (DORIS).<sup>(13)</sup>

Definición de estado de remisión:

- \_ SLEDAI = 0.
- \_ Evaluación global del médico < 0,5 (0-3).
- \_ Permitido el uso de tratamiento con antimaláricos, dosis bajas de GC (prednisolona o equivalente  $\leq 5$  mg/día) y/o dosis estables de inmunosupresores, incluyendo los biológicos.

Varios investigadores publicaron criterios que son considerados para definir el estado de baja actividad, la alternativa al deseado de remisión, dado que su obtención puede ser más difícil de lograr.<sup>(14)</sup>

Definición de estado de baja actividad:

- \_ .SLEDAI  $\leq 4$  sin actividad en órgano mayor (renal, cardiopulmonar, sistema nervioso central, vasculitis o fiebre) y sin anemia hemolítica o actividad gastrointestinal.
- \_ . No aparecen nuevas manifestaciones clínicas en comparación con la visita anterior.
- \_ . Evaluación global del médico  $\leq 1$  (escala 0-3).
- \_ . Dosis actual de prednisolona (o equivalente)  $\leq 7,5$  mg/día.
- \_ .Permitido el uso de terapias inmunosupresoras o biológicos, aprobados a dosis de mantenimiento y bien toleradas, excluyendo las terapias en investigación.

La definición de brote no está universalmente aceptada pero debe ser considerada en la atención de los pacientes, la más aplicada utiliza el instrumento SLENA-SLEDAI e incorpora varios criterios según las manifestaciones clínicas que se presentan, como los inmunosupresores que se emplean y las dosis de GC.<sup>(9,15)</sup>

El Servicio de Reumatología del Hospital Hermanos Ameijeiras ha logrado disponer de una cohorte de pacientes con LES que alcanza los 974 enfermos, atendidos en la institución en sus 40 años, la incorporación de la protocolización de la asistencia médica en los últimos años ha permitido una aproximación a la estrategia de tratamiento dirigido al objetivo en el manejo de dichos pacientes; consideramos, además, que ha influido en la frecuencia de daño que han presentado los pacientes y en las tasas de supervivencia que se han logrado.

## Referencias bibliográficas

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780400928>

2. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, *et al.* Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-86. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.34473>.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2019;71(9):1400-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40930>
4. 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 [acceso 15/12/2023];27(2):373-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10685799/>
5. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus.* 2016;25(7):727-34. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203315627202>
6. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(4):608-16. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22173>
7. 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(6):630-40. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.1780350606>
8. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. SLEDAI-2K for a 30-day window. *Lupus.* 2010;19(1):49-51. DOI: <https://doi.org/10.1177/0961203309346505>
9. 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(12 Pt 1):953-62. DOI: [https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12\\_part\\_1-200506210-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00004)
10. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol.* 1992 [acceso 15/12/2023];19(10):1551-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1464867/>
11. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, *et al.* Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):631-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>.
12. Vollenhoven RF van, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, *et al.* Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):958-67. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-205139>
13. Vollenhoven RF van, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand E, Petri MA, *et al.* DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1):e000538. DOI: <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>

14. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, *et al*; Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615-21. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>
15. Petri MA, Merrill JT, Maciuga R, Davis J, Kennedy W. FRI0293 Validation of the revised selena flare index in systemic lupus erythematosus *Ann Rheum Dis*. 2014;72(Suppl 3):A473-A474. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-eular.1420>

### Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.