

# Presentación de trabajo de incorporación: “Mitos y Realidades en la estrategia terapéutica contemporánea (T2T) del Lupus”

---

AN Dra Graciela S. Alarcón

*Titular Emérita de la Cátedra Jane Knight Lowe de Medicina en Reumatología, Universidad de Alabama en Birmingham, Birmingham, AL, USA*

*Profesora Emérita de Medicina, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú*

---

## Introducción

Un tema de gran importancia en el estado actual del conocimiento del Lupus Eritematoso Sistémico (LES o, más concretamente conocido como Lupus) es lo que hoy se denomina T2T, acrónimo de Treatment to Target, estrategia terapéutica contemporánea de uso a nivel mundial.

De inicio, es importante señalar que, históricamente, la expectativa de vida para el Lupus, hace alrededor de 70 años, era muy corta. De acuerdo con datos de la cohorte del Hospital Johns Hopkins, en Baltimore, Maryland, durante la década de 1950, prácticamente la mitad de los pacientes habían fallecido a los cuatro años del comienzo de la enfermedad, cifra abismalmente grande, sobre todo si se considera que los pacientes con lupus están aún en la edad productiva y reproductiva de la vida (1) (Figura N° 1).

Dos hechos muy importantes de impacto significativo en el pronóstico de esta enfermedad tuvieron lugar en periodos muy cercanos. El primero fue el descubrimiento de la célula LE, lo que permitió hacer el diagnóstico de lupus a pacientes con enfermedad menos severa (2), y el segundo fue el descubrimiento y utilización de corticosteroides, potentes agentes antiinflamatorios que permitieron por primera vez

controlar en cierta medida las manifestaciones clínicas de la enfermedad (3).

Estos avances resultaron en una mejoría significativa de la expectativa de vida de los pacientes con Lupus. Los datos de la cohorte de lupus de Hopkins, correspondientes a la primera década del presente siglo, demuestran que la probabilidad de sobrevivir a cuarenta años era entonces comparable a la de cuatro años de décadas atrás, tal como se evidencia en la Figura N° 2 (4). Ambos hechos, el descubrimiento de la célula LE y el de la cortisona, tuvieron lugar en la Clínica Mayo; los protagonistas del descubrimiento de los corticosteroides, los Dres. Hench, Kendall y Reichstein recibieron el premio Nobel de Medicina en 1950 por tan importante descubrimiento (5).

## T2T (Treatment-to-Target)

El concepto de T2T no es nuevo en medicina. De hecho, el establecimiento de blancos u objetivos (targets) de tratamiento para entidades clínicas diversas ha ganado terreno en base a la adquisición de nuevos conocimientos. Ejemplos de esta estrategia incluyen el control de la presión arterial, de la glicemia y de los lípidos (6-8).

Y el concepto tampoco es nuevo en Reumatología. Su primera aplicación se hizo en el manejo de pacientes con Artritis Reumatoide (AR), alrededor de los años ochenta. Hasta esa época, como comentaba un connotado reumatólogo americano, los médicos escribían en las historias clínicas que al paciente con AR “le iba bien” cuando en realidad sus articulaciones se iban deformando progresivamente a ojos vista. Establecida la necesidad de T2T, su implementación se inició con la elaboración y uso de instrumentos que cuantificaran la actividad de la enfermedad (clinimetría); uno de estos instrumentos, que ha perdurado a través del tiempo y se usa hoy a nivel mundial es el DAS-28, o Disease Activity Score”, con 28 referido al número de articulaciones que se examinan (9). Este índice se usa actualmente no solo en estudios terapéuticos aleatorizados, sino también en la práctica clínica diaria.

### **T2T en Lupus**

En cuanto al Lupus, transcurrió más de una década, en comparación con la AR, para el desarrollo de instrumentos que cuantifiquen la actividad de la enfermedad. Sin embargo, el logro de Remisión en Lupus resulta menos factible que en AR, por lo que se habla mejor de lograr un estadio de baja actividad o LLDAS (Low Lupus Disease Activity State) (10, 11).

Por otro lado, al igual que con la AR, el concepto de Remisión en LES ha existido desde hace varias décadas, pero su definición ha sido muy vaga. Cuando se habla de Remisión, se implica la ausencia de actividad de la enfermedad, ausencia que debe ser duradera. Por lo tanto, fue necesario, primero, desarrollar instrumentos que midan la actividad de la enfermedad, así como el daño a órganos y tejidos, producido por la misma y por los tratamientos recibidos, principalmente los corticoesteroides, pero también los inmunosupresores. Cuanto más exigente la definición de Remisión, menor es el porcentaje de pacientes que la alcanzan y, sobre todo, por un tiempo prolongado. La alternativa como ya se dijo, es alcanzar un bajo nivel de actividad. Esto tiene relevancia tanto en la práctica clínica como en la investigación.

Existe una relación estrecha entre la actividad de la enfermedad y el daño producido por ella o por los tratamientos utilizados para controlarla. Tal como se demuestra en la Figura N° 3, la actividad es fluctuante, y a veces llega realmente a estar ausente, aunque lo más frecuente es que se llegue a un nivel bajo de actividad e inclusive a una actividad que solo se demuestra en el laboratorio; por el contrario, el daño es acumulativo.

Existen manifestaciones clínicas de variada severidad en lo que se refiere a la actividad del Lupus; entre las menos severas se incluyen manifestaciones mucocutáneas y articulares [erupciones (rash), artritis y úlceras en las mucosas], en tanto que las más serias y hasta con posibilidades letales incluyen compromiso renal, hematológico y del sistema nervioso, entre otras. (12); varias de estas manifestaciones se pueden controlar farmacológicamente.

### **Grupos DORIS y APLAR**

Al momento actual existen dos grupos de investigadores que están trabajando en definir mejor estos conceptos. Uno es el grupo Europeo- Americano denominado DORIS (de Definition of Remission In SLE) y el otro es el grupo de Asia y países de la Cuenca del Pacífico o APLAR (de Asia Pacific League of Associations of Rheumatology)(10-11). El primero ha trabajado en el concepto de Remisión y el segundo en el de Baja Actividad.

Cuando se habla de Remisión se incluyen cuatro dominios o áreas: Manifestaciones Clínicas, Actividad Serológica, Duración (“cuanto mayor, mejor”) y Tratamiento (¿Se ha alcanzado remisión mediante la toma de medicamentos o no? (13).

Para definir Remisión, el grupo DORIS siguió una metodología rigurosa que contempló un sinnúmero de opciones. Al final del proceso, que incluyó reuniones virtuales y presenciales de expertos, 93% de los integrantes del grupo estuvieron de acuerdo en que debería ser duradera, el 98% que se debería usar un instrumento

validado para medir la actividad de la enfermedad, y el 100% que se debería distinguir si el/la paciente obtiene remisión tomando o no medicamentos (10).

El siguiente paso es tratar de validar esta definición. En estudios llevados a cabo en la cohorte de Hopkins, se examinó el tiempo que transcurre hasta que se alcanza remisión (Curvas de Kaplan-Meier). Se demostró que este intervalo varía, siendo más corto en aquellos pacientes que al comienzo del estudio NO recibían tratamiento agresivo independientemente del nivel de actividad al inicio de la enfermedad (14).

En otro estudio, procedente de Italia, se demostró que el permanecer con enfermedad activa, era un factor claro de riesgo para la ocurrencia de daño en órganos y tejidos del paciente. El odds ratio dejaba claro que pacientes con enfermedad permanentemente activa tenían un riesgo dos veces y media mayor de desarrollar daño en órganos y tejidos que aquellos con manifestaciones clínicas no permanentemente activas (15). En un análisis subsecuente en la misma cohorte, se demostró que cuanto más duradera era la remisión menor era el daño. Los autores de este estudio consideran que la remisión debe durar por lo menos dos años para que tenga tal efecto (16).

Al igual que con Remisión, los expertos encargados de la definición y otras precisiones en relación a Nivel Bajo de Actividad se pusieron de acuerdo mediante un proceso que incluyó reuniones presenciales y virtuales con el propósito de definir los elementos de los cuatro dominios ya mencionados. En cuanto al dominio clínico se definió como un nivel bajo el medido por el SLEDAI-2K ( $\leq 4$ ), un instrumento comúnmente usado; que no hubiese un nuevo compromiso y que, en una escala de 0-3, la actividad, determinada por el médico, fuera igual o menor a 1; se señaló también que no hubiese actividad serológica, medida como los niveles de complemento y de anticuerpos anti-DNA; y en cuanto a tratamiento, que se podrían utilizar dosis de mantenimiento de inmunosupresores y productos biológicos aprobados y una dosis no mayor de 7.5 mg de prednisona al día (11).

En la fase de aplicaciones prácticas de esta definición, se vio que aquellos pacientes que presentaban un nivel bajo de actividad, definida en los términos señalados arriba, tenían una menor probabilidad de agudización o flares, particularmente de un nivel muy alto de severidad (11).

Un nivel bajo de actividad de enfermedad también impacta las diferentes esferas de la calidad de vida (17). En la gráfica correspondiente a esa publicación (Figura N° 4), la línea sólida interna, con puntajes más bajos, representa a los pacientes con niveles altos de actividad; la punteada, con puntajes más altos que representan mejor calidad de vida, representa a aquellos pacientes con baja actividad de enfermedad.

### **Trabajo del Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus (GLADEL)**

Para finalizar este reporte, se muestran datos de la cohorte latinoamericana de Lupus estudiada por GLADEL, con la participación de 34 centros en 9 países del continente, Perú incluido (Hospitales de la Seguridad Social en Lima).

En este estudio se demuestra que, tanto en relación a Remisión como a Bajo Nivel de Actividad, la probabilidad de desarrollar daño disminuye sustancialmente cuando se les compara con aquellos pacientes que permanecen en fase activa de la enfermedad. En el caso de remisión hubo una probabilidad 70% menor de desarrollar daño y de casi un 60% en el caso de baja actividad o LLDAS (20). Estos datos se muestran en la Tabla N° 1.

### **Conclusiones**

Al igual que lo ocurrido en otras áreas de Reumatología y Medicina, en el caso del LES es altamente deseable llegar a la Remisión de la enfermedad o, por lo menos a la alternativa de alcanzar el menor grado de actividad posible (LLDAS). Las definiciones propuestas deben ser validadas en diferentes cohortes de pacientes alrededor del mundo. Obviamente, el mejor estadio

es el de Remisión sin medicamentos y es deseable que tanto la Remisión como LLDAS sean lo más duraderas posible. El balance entre el beneficio de los medicamentos actualmente disponibles y el daño que ellos puedan ocasionar debe ser sopesado en función de la estrategia T2T.

## Referencias

1. Merrell M, Shulman LE. Determination of prognosis in chronic disease, illustrated by systemic lupus erythematosus. *J Chronic Dis.* 1955; 1: 12-32.
2. Hargraves MM. Discovery of the LE cell and its morphology. *Mayo Clin Proc.* 1969; 1969: 44; 579-99.
3. Hench PS. A reminiscence of certain events before, during and after the discovery of cortisone. *Min Med* 1953; 36: 705-10.
4. Kasitanon M, Madger LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85: 147-56.
5. Stemberg EM, Judd LL. Conference summary and conclusions: A comprehensive approach to predicting and managing mood effects of glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1179: 229-33.
6. Hoffman U. Blood pressure targets: the lower the better does not suit all. *Internist (Berl).* 2018; 59: 309-15.
7. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; Jun 8. 6: CD010137.
8. Tucker SC, Konn KV. Emerging targets in lipid-based therapy. *Biochem Pharmacol.* 2013; 85: 673-88.
9. van Gestel AM, Haasgma CJ, van Reil PLMC. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1845-50.
10. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Arnaud L, Askanase A, et al. A framework for Remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of Remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 554-61.
11. Franklyn K, Sing Lau C, Navarra SV, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijovo L, et al. Definition and initial validation of a lupus Low disease activity state (LLDAS). *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 1615-21.
12. Franklyn K, Hoi A, Nikpour M, ccc, vvv, nnnn, et al. The need to define treatment goals for systemic lupus erythematosus. *Nature Rev Rheumatol.* 2014; 10: 567-71.
13. Van Vollenhoven R, Aranow C, Bertsias G, et al. Treat to SLE: Remission in SLE: Consensus findings from a large international panel on definitions of Remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 2015; 73: 671.
14. Wilhelm TR, Magder LS, Petri M. Remission in systemic lupus erythematosus: Durable remission is rare. *Ann Rheum Dis* 2017; 78: 547-53.
15. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: Prevalence and outcomes. *Ann Rheu Dis.* 2015; 74: 2117-22.
16. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, et al. The effect of different durations of remission on damage accrual: Results from a prospective monocentric cohort of Caucasian patients. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 562-5.
17. Golder V, Kandane-Rathnayake R, Hoi AY-B, et al. Association of lupus low disease activity state (LLDAS) with health-related quality of life in a multinational prospective study. *Arthritis Res The.* 2017; 19:62-73.
18. Ugarte-Gil M, Wokdyla D, Pons-Estel G, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: Data from a multi-ethnic, multinational Latin American Lupus cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1-4.

Figura N° 1. Sobrevida de pacientes con lupus. Cohorte del Hospital Johns Hopkins (1953).

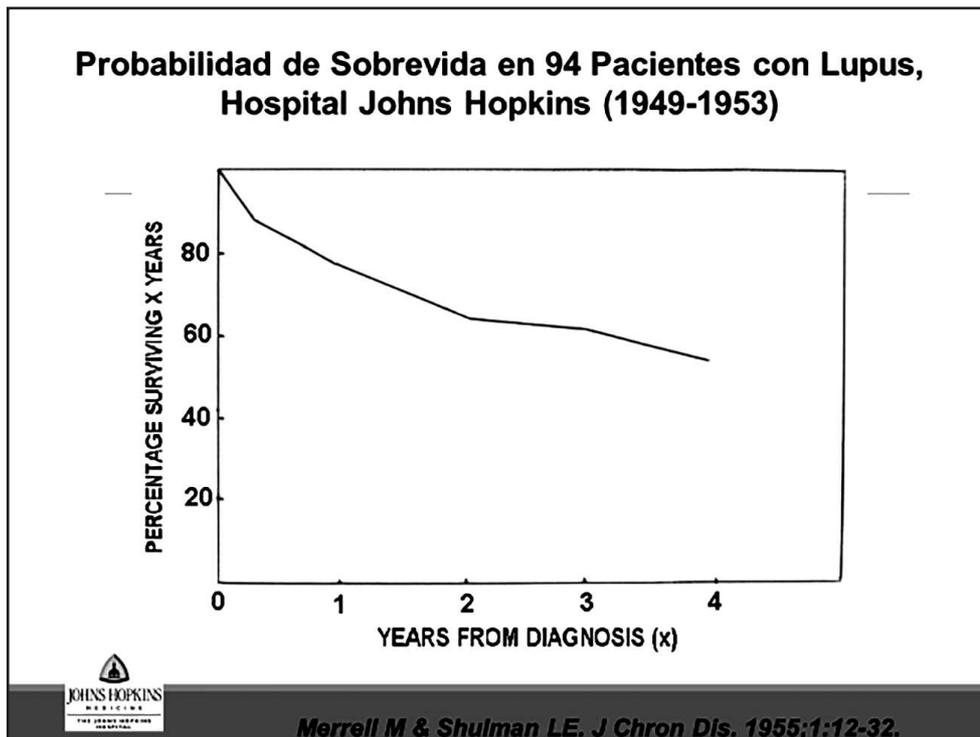


Figura N° 2. Sobrevida de pacientes con lupus. Cohorte del Hospital Johns Hopkins (2006).

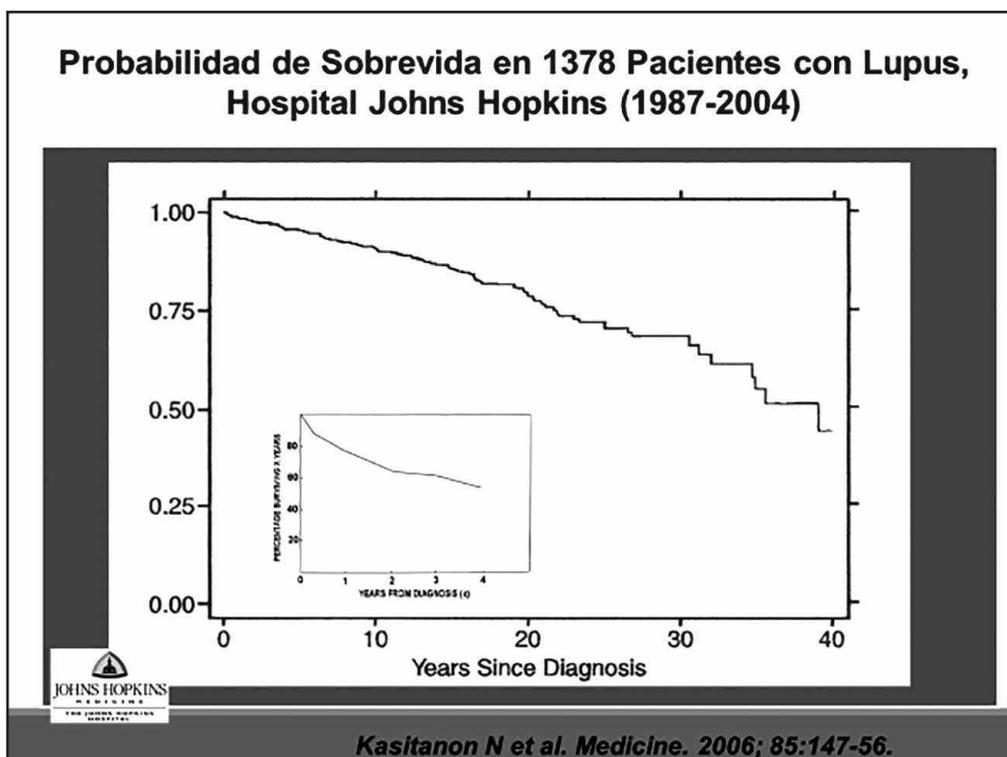


Figura N° 3. Representación gráfica de la relación entre actividad de enfermedad y daño.

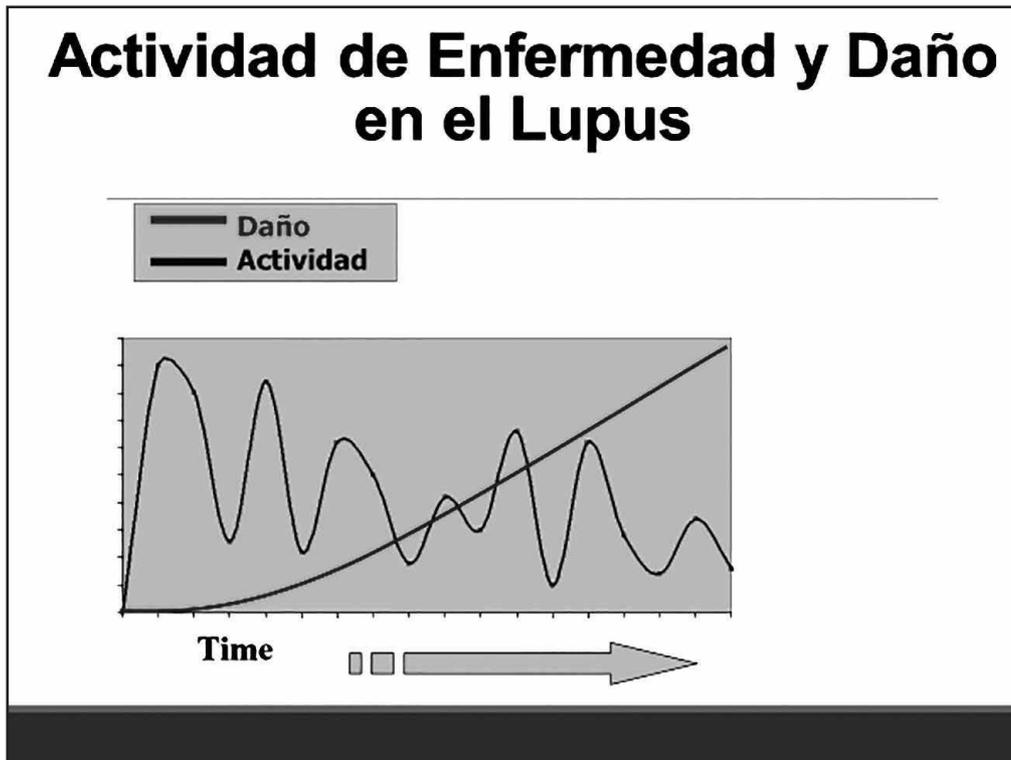


Figura N° 4. Relación entre actividad de enfermedad y calidad de vida relacionada con la salud.

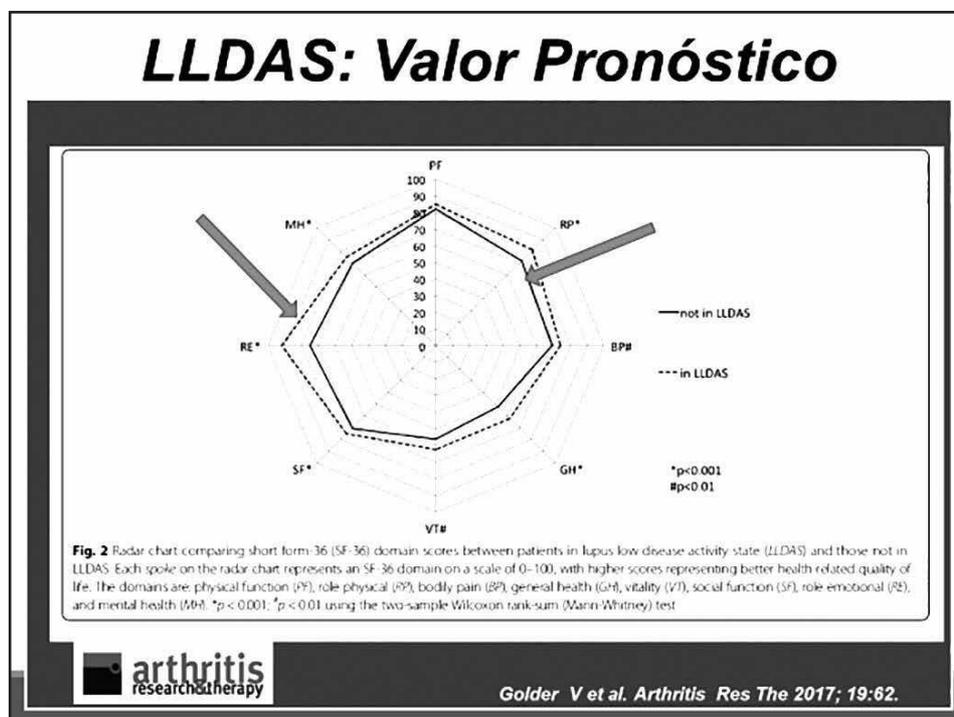


Tabla N° 1. Remisión y Nivel bajo de actividad en el lupus protegen de daño en el lupus eritematoso sistémico. Datos de la cohorte de GLADEL.

## LLDAS & Remisión en GLADEL

**Endpoint: 3-Points Increase in SLICC Damage Index**

Group	Number of Intervals	Number of Events	Rate per 100 patient/years	Hazard Ratio (95% CI)	
				Unadjusted	Adjusted*
Remission Off Therapy	106	3	2.69	0.639 (0.204 – 2.005)	0.781 (0.247 – 2.475)
Remission On Therapy	534	5	1.05	0.237 (0.097 – 0.581)	0.218 (0.080 – 0.594)
LLDAS	539	10	2.04	0.483 (0.254 – 0.915)	0.540 (0.283 – 1.029)
Not Optimally Controlled	4094	159	4.14	1.000	1.000
p-value				0.0022	0.0023
Remission (On/Off Therapy)	640	8	1.36	0.311 (0.152 – 0.637)	0.317 (0.147 – 0.682)
LLDAS	539	10	2.04	0.483 (0.255 – 0.916)	0.540 (0.284 – 1.030)
Not Optimally Controlled	4094	159	4.14	1.000	1.000
p-value				0.0008	0.0033

\* Adjusting for age at cohort entry, gender, medical coverage, socio-economic status, education, ethnic group and SDI at baseline.

**ARD**

*Ugarte-Gil M et al. Ann Rheum Dis 2017 (Under review)*

### Agradecimientos

Quisiera reconocer muy de veras a todas las personas que han hecho posible mi carrera académica a lo largo de cinco décadas; ellos incluyen los Fellows e investigadores que han trabajado y trabajan conmigo en la Universidad de Alabama en Birmingham, USA, en

América Latina: México, Argentina, Chile, Colombia y por supuesto en el Perú (Hospitales Guillermo Almenara y Nacional Cayetano Heredia), y en España. Mi especial gratitud a Renato, mi compañero de más de 50 años, y a nuestros hijos y nietos que iluminan mi vida y me han apoyado en todo instante.