

<https://doi.org/10.24245/mim.v40iNoviembre.9152>

# Estrategias y objetivos del tratamiento contra el lupus eritematoso sistémico: una revisión integral

## Treatment strategies and targets of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review.

Gabriel Santos Vázquez,<sup>1</sup> Luis Asdrual Zepeda Gutiérrez,<sup>1</sup> Karla Vannesa Lomelí Estrada<sup>2</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Proporcionar una visión integral de las estrategias de tratamiento contra el lupus eritematoso sistémico con base en la gravedad de la enfermedad, la administración de glucocorticoides y enfoques novedosos para reducir el daño relacionado con el tratamiento.

**METODOLOGÍA:** Análisis exhaustivo de las pautas, estudios y recomendaciones actuales basado en la evidencia relacionados con el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Se examinaron las estrategias propuestas por EULAR y GLADEL para lograr la remisión y la baja actividad de la enfermedad basadas en las puntuaciones del Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI) y las dosis de medicamentos.

**RESULTADOS:** La estrategia “tratar hasta el objetivo”, que insiste en la remisión completa de la enfermedad, es fundamental en el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. La baja actividad de la enfermedad ha demostrado apego sostenido por parte de los pacientes y protección contra recaídas y daño orgánico.

**CONCLUSIONES:** El tratamiento óptimo de pacientes con lupus eritematoso sistémico implica ajustarlo conforme a la gravedad de la enfermedad, administrar glucocorticoides de manera prudente e integrar enfoques emergentes para mitigar el daño asociado con el tratamiento. El seguimiento regular y el apego a las pautas establecidas son fundamentales para lograr resultados favorables en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

**PALABRAS CLAVE:** Lupus eritematoso sistémico; tratamiento; glucocorticoides; riesgo cardiovascular.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To provide a comprehensive overview of treatment strategies for systemic lupus erythematosus, focusing on disease severity-based management, glucocorticoid utilization, and novel approaches to reduce treatment-related harm.

**METHODOLOGY:** An extensive analysis of current guidelines, studies, and evidence-based recommendations related to systemic lupus erythematosus treatment. We examined strategies proposed by EULAR and GLADEL for achieving remission and low disease activity based on SLE Disease Activity Index (SLEDAI) scores and medication doses.

**RESULTS:** The treat to target strategy, emphasizing complete disease remission, is central in systemic lupus erythematosus management. Low disease activity has shown sustained patient adherence and protection against relapse and organ damage.

**CONCLUSIONS:** The optimal management of systemic lupus erythematosus entails aligning treatment with disease severity, judicious glucocorticoid use, and integration of emerging approaches to mitigate treatment-associated harm. Regular follow-up and

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** agosto 2023

**Aceptado:** septiembre 2023

### Correspondencia

Gabriel Santos Vázquez  
gabriel.santosv@incmnsz.mx

**Este artículo debe citarse como:** Santos-Vázquez G, Zepeda-Gutiérrez LA, Lomelí-Estrada KV. Estrategias y objetivos del tratamiento contra el lupus eritematoso sistémico: una revisión integral. Med Int Méx 2024; 40 (10): 664-672.

adherence to established guidelines are crucial for achieving favorable outcomes in systemic lupus erythematosus patients.

**KEYWORDS:** Lupus erythematosus, systemic, Treatment; Glucocorticoids; Heart disease risk factors.

## ANTECEDENTES

El tratamiento del lupus eritematoso sistémico se basa en las normas establecidas por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR, por sus siglas en inglés). En sus últimas guías de 2019 se definieron de forma esquemática los objetivos del tratamiento según la gravedad de la enfermedad, con insistencia en alcanzar la remisión clínica o la baja actividad de la enfermedad. Entre las opciones para categorizar la actividad puede usarse el sistema BILAG, SLEDAI, SELENA-SLEDAI, entre otros. SLEDAI muestra relativamente mayor practicidad para su aplicación.<sup>1</sup>

### Definiciones

Para normar el tratamiento es importante definir los objetivos propuestos en las guías del Grupo Latinoamericano de Estudio de Lupus (GLADEL):<sup>2</sup>

Remisión sin tratamiento:

- SLEDAI = 0 sin esteroide o inmunosupresores.

Remisión con tratamiento:

- SLEDAI = 0 dosis de prednisona  $\leq 5$  mg/día, inmunosupresor a dosis de mantenimiento o ambos.

Baja actividad de la enfermedad:

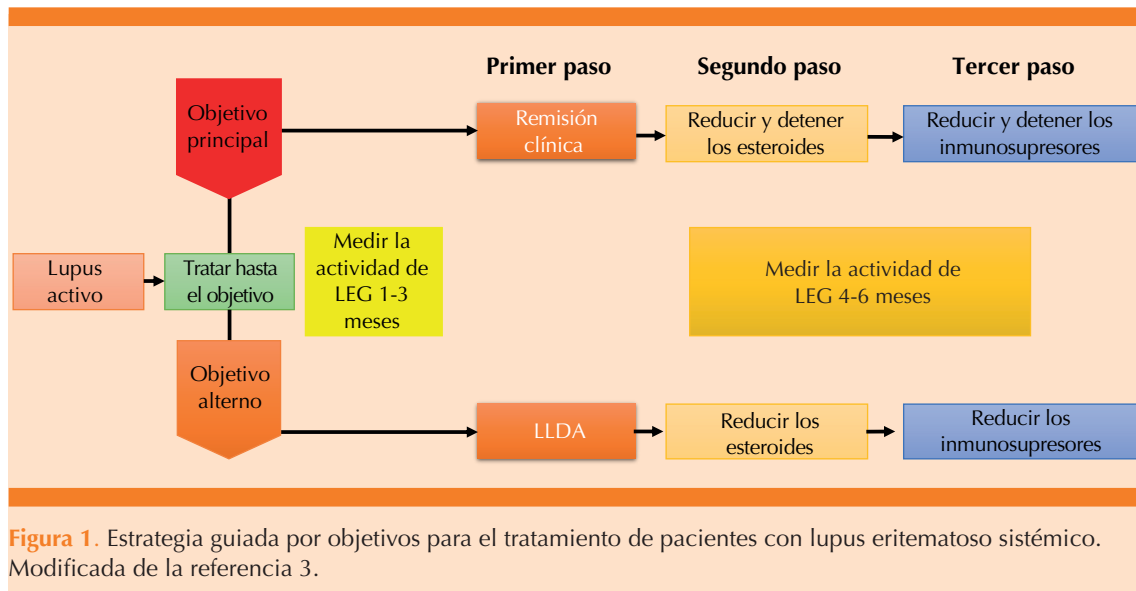
- SLEDAI  $\leq 4$ , prednisona  $\leq 7.5$  mg/día, inmunosupresor a dosis de mantenimiento o ambos.

No controlado:

- SLEDAI  $> 4$ , prednisona  $> 7.5$  mg/día, inmunosupresor a dosis de inducción o ambos.

En el objetivo propuesto por la EULAR, en concordancia con las guías para el tratamiento de otras enfermedades reumatológicas, como la artritis reumatoide, se propuso la estrategia: *Treat to target* o tratamiento guiado por objetivos,<sup>3</sup> en el que el objetivo principal es alcanzar la remisión completa de la enfermedad. **Figura 1**

En un estudio se evaluaron de forma prospectiva tres estrategias de remisión de la enfermedad, con las siguientes definiciones: actividad mínima de la enfermedad: SLEDAI-2K ( $\leq 1$  más hidroxiquina más prednisona  $< 5$  mg/d), bajo índice de actividad: SLEDAI-2K  $\leq 2$  más hidroxiquina sin glucocorticoides o inmunosupresores, baja actividad de la enfermedad: SLEDAI-2K  $\leq 4$  más prednisona  $< 7.5$  mg/día más inmunosupresor. Se encontró que la única que logró mantener de forma sostenida apego por parte de los pacientes a lo largo de los años fue la baja actividad de la enfermedad. Además,



**Figura 1.** Estrategia guiada por objetivos para el tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Modificada de la referencia 3.

el grupo de pacientes que se mantuvo con baja actividad de la enfermedad fue el único que mostró menos recaídas de la enfermedad y menos daño órgano-específico medido por *SLIC group damage index* (SDI).<sup>4</sup>

Entre los pacientes que alcanzan baja actividad de la enfermedad, la evidencia muestra que a partir de dos años tienen menos daño de forma significativa.<sup>5</sup> Específicamente en población latinoamericana, en la cohorte GLADEL, se demostró que en pacientes en remisión clínica con o sin tratamiento vs con los de baja actividad de la enfermedad tuvieron menos daño *de novo* y agravamiento del daño previo. Sin diferencia en mortalidad ni daño inducido por esteroides entre ambos grupos.<sup>2</sup>

Para iniciar el tratamiento debe clasificarse la gravedad de las manifestaciones con el uso de SLEDAI con el objetivo de alcanzar en primer lugar la baja actividad de la enfermedad por su factibilidad y desenlaces.

### Tratamiento acorde con la gravedad de las manifestaciones

La meta del tratamiento, en general, es la supervivencia a largo plazo con la menor actividad posible, evitar el daño irreversible a los diferentes órganos diana que afecta el lupus, además de reducir la toxicidad del tratamiento.<sup>6,7</sup>

### Atención en Urgencias

En un paciente con lupus eritematoso sistémico que acude a Urgencias siempre debe diferenciarse si el motivo de consulta es la actividad de la enfermedad o algún otro. La base para el diagnóstico se sustenta en la historia clínica apropiada y la exploración física completa.

### Figura 2

Es importante verificar el apego adecuado al tratamiento, pues de no ser así, es posible que sea el mecanismo desencadenante de las manifestaciones, sin perder de vista que sus efectos

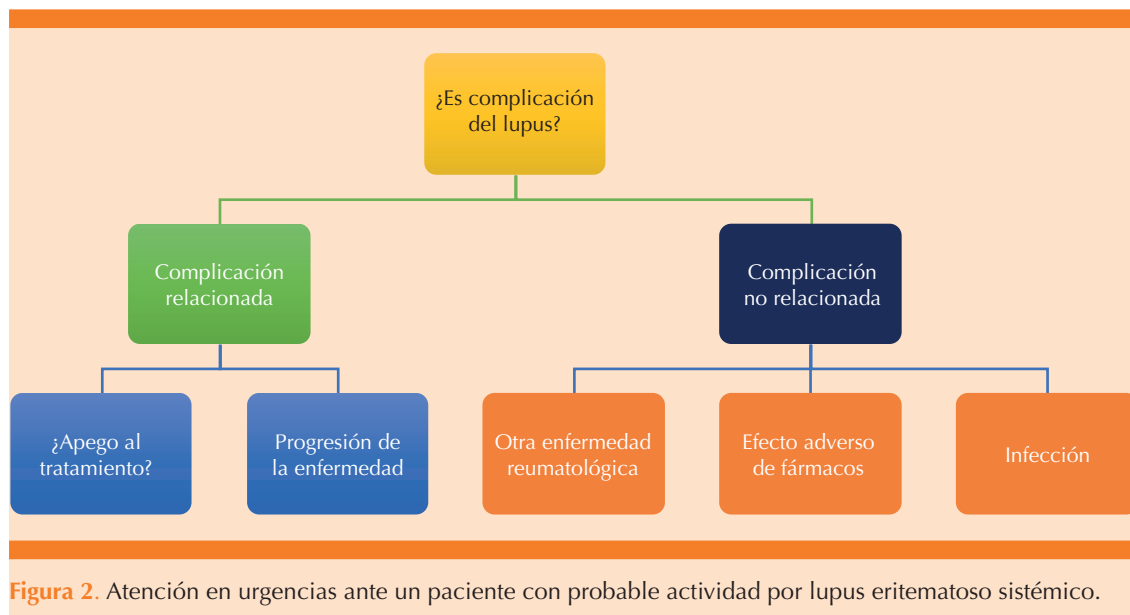


Figura 2. Atención en urgencias ante un paciente con probable actividad por lupus eritematoso sistémico.

secundarios pueden ser motivo de atención en Urgencias.

### Opciones terapéuticas

El Cuadro 1 muestra las opciones terapéuticas y sus principales características y efectos adverso.<sup>8-11</sup>

De particular interés es la utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico, sobre todo debido a sus efectos genómicos y no genómicos. Los primeros se basan en transactivación y transreducción y se alcanza la saturación del 100% de receptores nucleares con dosis de 30 mg de prednisona, mientras que los mecanismos no genómicos dependen de dosis  $\geq 100$  mg de prednisona, en particular con la metilprednisolona o dexametasona. Este efecto actúa en la membrana celular y ocurre en minutos. Las dosis de 1 mg/kg al día no tienen sustento clínico ni por estudios básicos.<sup>12,13,14</sup>

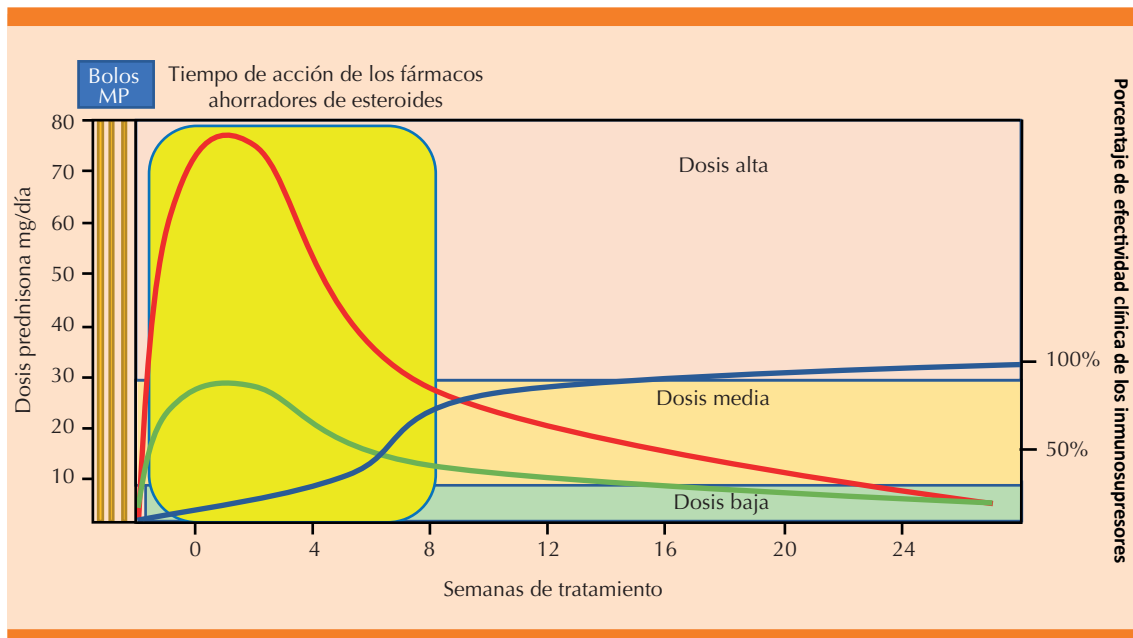
Por tanto, debe identificarse qué tipo de actividad de los glucocorticoides resulta útil para el

tratamiento del paciente. En caso de afección moderada-grave de la enfermedad, es prioritaria la administración temprana de dosis para activación de vías no genómicas. Mientras que, en fase de mantenimiento, deben administrarse dosis de actividad genómica de 30 mg al día de prednisona con reducción a menos de 7.5 mg e idealmente menos de 5 mg al día de prednisona en menos de 12 semanas. Este esquema de dosis-reducción se basa en la serie de lupus CRUCES con evidencia de reducción sustancial en los efectos secundarios mediada por la administración a largo plazo de esteroides a nivel cardiovascular.<sup>15</sup> En este estudio se demostró que los esquemas con menos dosis de esteroide reducen los efectos secundarios de estos fármacos sin exacerbación en la actividad del lupus eritematoso sistémico.

La dosis-reducción de los esteroides se sustenta en el tiempo de latencia clínica de los fármacos ahorradores de esteroide, que se ejemplifica en la Figura 3. La nueva propuesta de tratamiento ante una exacerbación de la enfermedad se muestra en la Figura 4, que se basa en reducir

**Cuadro 1.** Opciones de tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico por grupo farmacológico y sus principales características y efectos adversos

Grupo farmacológico	Tiempo para el efecto clínico	Indicaciones y efectos	Seguridad y efectos secundarios
Antimaláricos 200-400 mg/día (dosis máxima 5 mg/kg/día)	60 horas	Indicado en todos los grados de lupus eritematoso sistémico	Hiperpigmentación, arritmias. Toxicidad retiniana (en especial en sujetos con más de 20 años de consumo). Se describe como maculopatía en ojo de buey No incrementa el riesgo de infecciones o malignidad
Micofenolato de mofetilo Dosis 2-3 g/día	2 a 3 meses	Primera línea en nefritis lúpica, útil en afección hematológica	Efectos gastrointestinales, hematológicos. Contraindicado en el embarazo
Azatioprina Dosis 2-3 mg/kg/día	2 meses	Actividad hematológica, constitucional y neurológica	Efectos gastrointestinales, hematológicos Evitar alopurinol En el embarazo menos de 2 mg/kg/día
Inhibidores de calcineurina Ciclosporina ≤ 2.5 mg/día Tacrolimus 1-3 mg/día	1-2 meses	Útil en mantenimiento de nefritis lúpica. Afección cutánea y hematológica	Efectos metabólicos, gastrointestinales, hiperplasia gingival
Metotrexato Dosis ≤ 25 mg/semana	2-3 meses	Primera línea en afección articular, cutánea y de serosas	Efectos gastrointestinales, hepáticos y hematológicos
Ciclofosfamida Dosis: 0.75-1 g/m <sup>2</sup> mensual 6 a 7 dosis	7-28 días	Primera línea en actividad grave, nefritis y neurológica	Toxicidad gonadal, neoplasias secundarias, hematológicos
Glucocorticoides	Pulsos 125-500 mg/día/3 días Mantenimiento < 5mg/día	Tratamiento inicial y de mantenimiento	Efectos metabólicos Aumenta el riesgo de osteoporosis Infecciones > 7.5 mg/día
Rituximab	15-30 días	Tratamiento para pacientes con mala respuesta a los medicamentos de primera línea	Exacerbación del virus de hepatitis B Hipogammaglobulinemia e infecciones
Belimumab	15-30 días	Tratamiento coadyuvante en pacientes con enfermedad activa que han recibido tratamiento estándar durante más de 5 años. Puede combinarse con rituximab	Efectos gastrointestinales, infecciones
Anifrolumab	La administración cada 4 semanas incrementa la respuesta a las 52 semanas	Para pacientes con terapia estándar con lupus moderado a grave. No se recomienda en nefritis lúpica grave o afectación grave al sistema nervioso central	Predispone a infecciones, en especial respiratorias. Incrementa el riesgo de malignidad



**Figura 3.** Bases del tratamiento del lupus eritematoso sistémico. Se muestran los bolos de metilprednisolona, seguidos del equivalente de dos esquemas distintos de reducción de esteroide: dosis alta mayor de 30 mg de prednisona (línea roja), dosis media 10-30 mg de prednisona (línea verde), así como el tiempo de acción de fármacos inmunosupresores no esteroideos (línea azul).  
Modificada de: Mejía-Vilet JM, Ayoub I. Front Med 2021.

los efectos secundarios de la administración excesiva de esteroide.

### Seguimiento en consulta externa

El seguimiento en caso de enfermedad activa debe hacerse cada uno a tres meses. Mientras que, en pacientes con baja actividad de la enfermedad, debe hacerse cada cuatro a seis meses (6-12 meses según la EULAR). Deben practicarse estudios mínimos (citología hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, examen general de orina, C3 y C4) y complementar de acuerdo con las manifestaciones. Los estudios generales que deben solicitarse a pacientes con lupus eritematoso sistémico son los siguientes (deberán individualizarse según las manifestaciones):

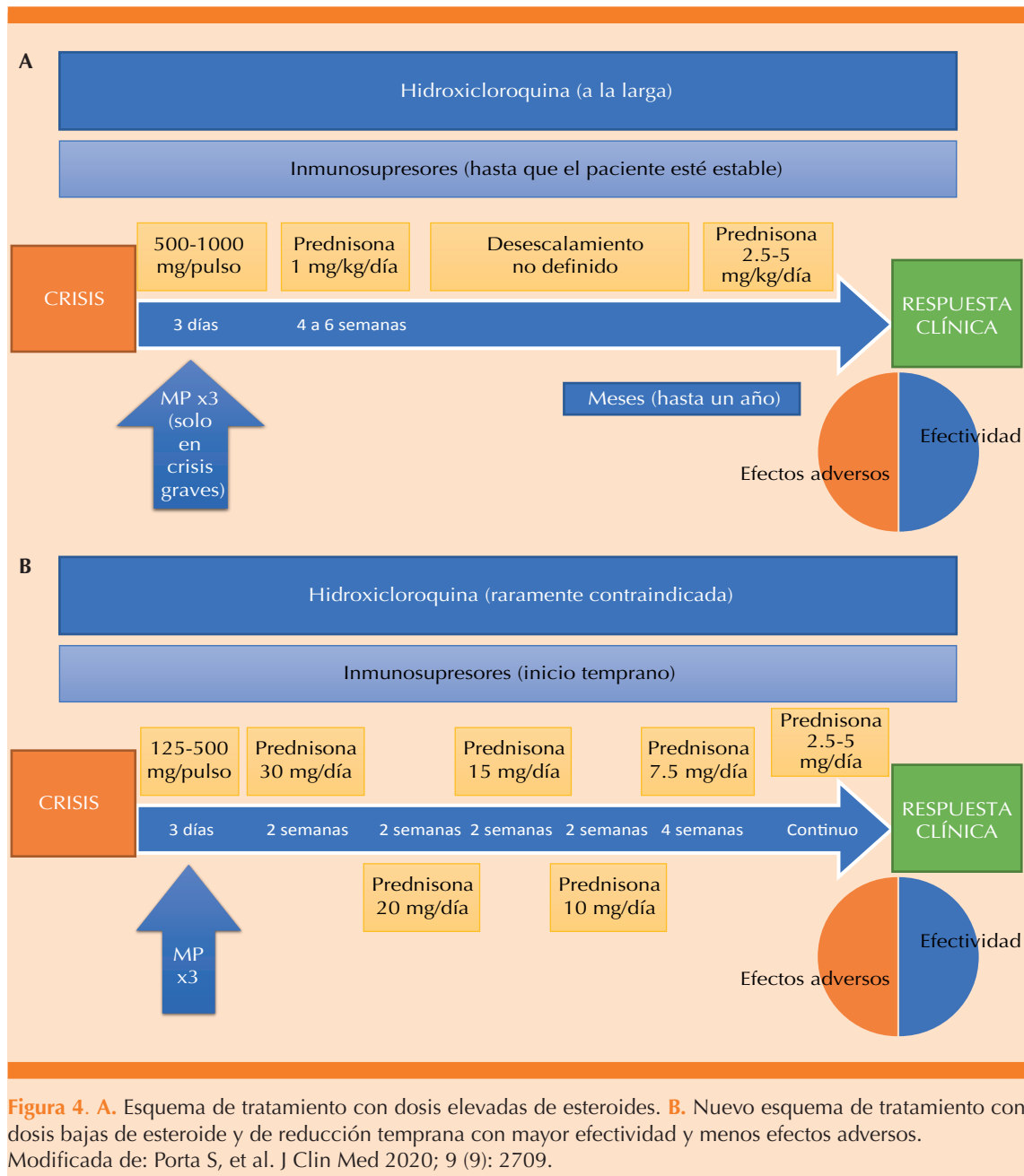
- Citometría hemática, química hepática, renal.

- Relación proteínas-creatinina urinaria al azar o proteínas de 24 horas
- Complemento (C3 y C4)
- Anticuerpos anti-ADN bicatenario
- Microscopia urinaria
- Velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva

Debe hacerse valoración oftalmológica anual.<sup>16</sup>

### Control cardiovascular

Las metas de control de presión arterial y dislipidemia son las mismas que las estipuladas por la *American Heart Association*, con insistencia en el cese del tabaquismo. Entre los factores



del lupus asociados con riesgo cardiovascular destaca la actividad de la enfermedad mayor de dos años, coexistencia de nefritis, síndrome antifosfolípido y la administración crónica de glucocorticoides.<sup>1,16,17</sup> Hace poco se demostró que, al menos en uno de cinco pacientes con lupus, está infraestimado el riesgo cardiovascular por cualquiera de las calculadoras disponibles.<sup>18</sup> En población mexicana solo está validado el índice Globorisk.

### Metabolismo óseo

En pacientes con administración de prednisona > 7.5 mg/día durante más de 3 meses deben considerarse los antirresortivos, así como en sujetos con antecedente de fracturas, en hombres mayores de 70 años y en mujeres posmenopáusicas. El resto debe categorizarse mediante la escala FRAX y la densitometría. Las medidas no farmacológicas deben incluir la reducción de tabaco y alcohol y favorecer la actividad física.<sup>16,17</sup>

### Cáncer en lupus eritematoso sistémico

Debido al estado inflamatorio crónico, es importante estar consciente del riesgo incrementado respecto de la población general de linfoma no Hodgkin y cáncer de pulmón, hígado y tiroides, así como cáncer vesical en fumadores y en tratamiento con ciclofosfamida.<sup>19</sup>

### Infecciones en lupus eritematoso sistémico

Debe hacerse tamizaje de las infecciones crónicas causantes de hepatitis, VIH y tuberculosis, en particular previo al tratamiento biológico. La vacunación en población adulta con lupus eritematoso sistémico es la indicada acorde con la normativa de la OMS, con insistencia en que, idealmente, los biológicos deben aplicarse en remisión o en baja actividad de la enfermedad con dosis de prednisona menor de 20 mg al día.<sup>3,16</sup>

Está indicada la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol 160-800 mg tres veces por semana contra *Pneumocystis jirovecii* en caso de recibir dosis mayores a 20 mg al día de esteroide por más de dos meses.

Vacunas recomendadas:

- Influenza
- Neumococo (PPSV23)
- VPH
- SARS-CoV-2
- Hepatitis B (0 y 6 meses)
- Evitar virus vivos atenuados en caso de la administración concomitante de agentes inmunosupresores o prednisona (o equivalentes) a dosis superiores a 20 mg al día.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico e infección por SARS-CoV-2 está demostrado el mayor riesgo de desenlaces adversos.<sup>20</sup> La vacunación en esta población es sumamente efectiva con efectos adversos menores y recaída del lupus eritematoso sistémico tras la vacunación en menos del 3%, por lo que debe priorizarse la inmunización contra SARS-CoV-2.<sup>21</sup>

### CONCLUSIONES

El tratamiento de pacientes con lupus eritematoso sistémico debe indicarse conforme a la gravedad de las manifestaciones. Los nuevos esquemas de esteroides permiten reducir el daño mediado por éstos sin disminuir su efectividad. El seguimiento en consulta externa debe enfocarse en mantener el control de la enfermedad con los tamizajes apropiados.

## REFERENCIAS

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019; 78 (6): 736-745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089
2. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (12): 2071-2074. doi:10.1136/annrheumdis-2017-211814
3. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15 (1): 30-48. doi:10.1038/s41584-018-0133-2
4. Kang JH, Shin MH, Choi SE, Xu H, Park DJ, Lee SS. Comparison of three different definitions of low disease activity in patients with systemic lupus erythematosus and their prognostic utilities. *Rheumatol (United Kingdom)* 2021; 60 (2): 762-766. doi:10.1093/rheumatology/keaa407
5. 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 (3): 562-565. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210154
6. Fanouriakis A, Tziolos N, Bertsias G, Boumpas DT. Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (1): 14-25. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218272
7. Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (6): 958-967. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-205139
8. Pons-Estel G, Catoggio L, Cardiel M, et al. Lupus in Latin American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* 2015; 24: 536-545. doi:10.1177/0961203314567753
9. Ugarte-Gil M, Wojdyla D, Pastor-Asurza C, et al. Predictive factors of flares in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic Latin American cohort. *Lupus* 2018; 27: 536-544. doi:10.1177/0961203317728810
10. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic, multinational Latin American Cohort. *J Rheumatol* 2019; 46 (10): 1299-1308. doi:10.3899/JRHEUM.180433
11. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatol (United Kingdom)* 2021; 59: V69-V81. doi:10.1093/rheumatology/keaa403
12. Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (12): 1560-1567. doi:10.1136/ard.2007.072157
13. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4 (10): 525-533. doi:10.1038/ncprheum0898
14. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: An update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (11): 3408-3417. doi:10.1002/art.20583
15. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodríguez I, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: An observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70 (4): 582-591. doi:10.1002/ACR.23322
16. Gordon C, Amissah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57 (1): e1-e45. doi:10.1093/rheumatology/kex286
17. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, et al. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatol Clin* 2019; 15 (1): 3-20. doi:10.1016/j.reuma.2018.03.011
18. Drosos GC, Konstantonis G, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Underperformance of clinical risk scores in identifying vascular ultrasound-based high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 346-352. doi:10.1177/2047487320906650
19. Chowdhary VR. Broad concepts in management of systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc* 2017; 92 (5): 744-761. doi:10.1016/j.mayocp.2017.02.007
20. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73 (8): 30-45. doi:10.1002/art.41877
21. Felten R, Kawka L, Dubois M, et al. Tolerance of COVID-19 vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: the international VACOLUP study. *Lancet Rheumatol* 2021; 3 (9): e613-e615. doi:10.1016/s2665-9913(21)00221-6