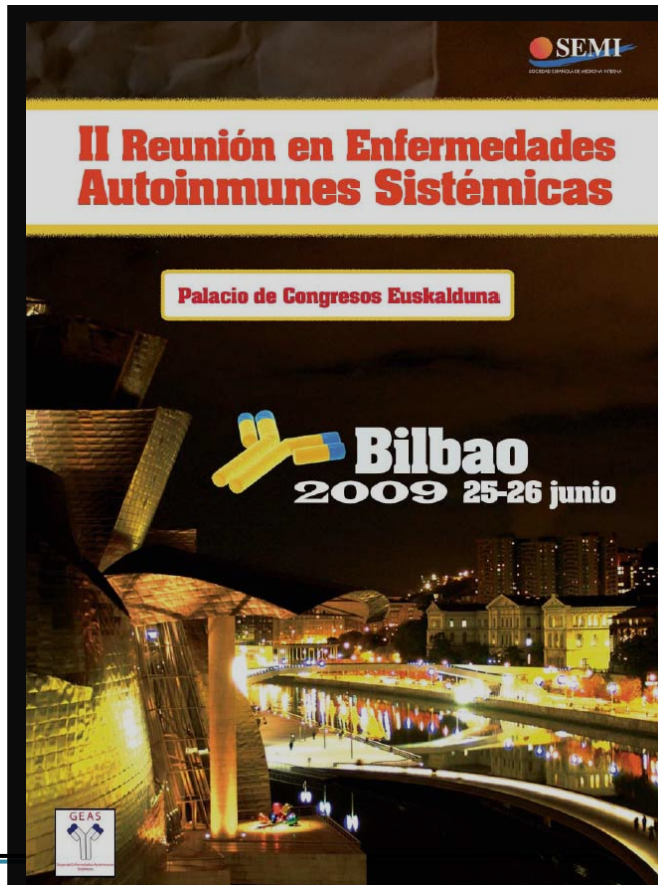


II Reunión en

# ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS



## Duración del Tratamiento Inmunodepresor en el LES

Dr. Lucio Pallarés Ferreres  
Hospital Universitario Son Dureta  
Palma. Mallorca

# ¿Por qué damos inmunodepresores?

Bilbao, 25-26 junio 2009

- Para inducir o mantener la remisión
- Para reducir la frecuencia de brotes o recidivas
- Para reducir glucocorticoides manteniendo el control clínico

Evitar el desarrollo de daño que condicionará la morbi-mortalidad y por tanto el pronóstico en el LES

# ¿Por qué damos inmunodepresores?

Bilbao, 25-26 junio 2009

Elección del Inmunodepresor influenciado por la extensión de la afectación orgánica o sistémica, la severidad de la lesión de un órgano en concreto y la progresión de la enfermedad

## **Actividad o brote:**

- Fase inducción remisión: dosis y duración conocidas
- Fase Mantenimiento: falta experiencia, seguimiento corto (3-5 años)

**Una vez en remisión:**  
¿seguimos? o ¿tratamos brotes?

# ¿Por qué damos inmunodepresores?

Bilbao, 25-26 junio 2009

CORTICOIDES y CICLOFOSFAMIDA: parar en cuanto podamos.

AZATIOPRINA y MICOFENOLATO: nos lo ponen más difícil.....

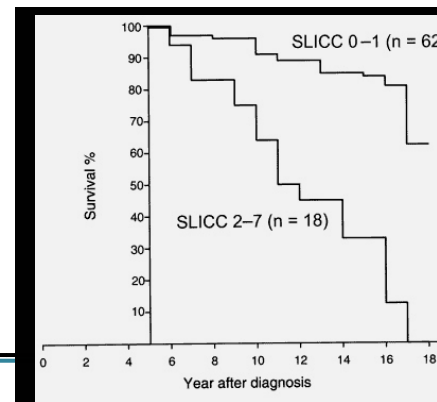
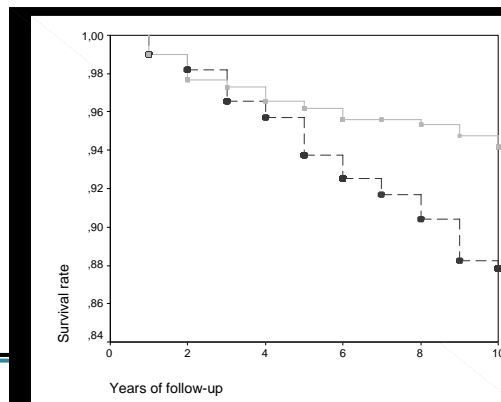
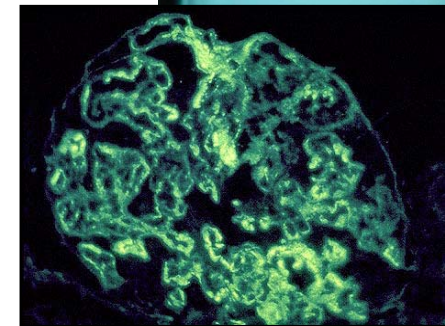
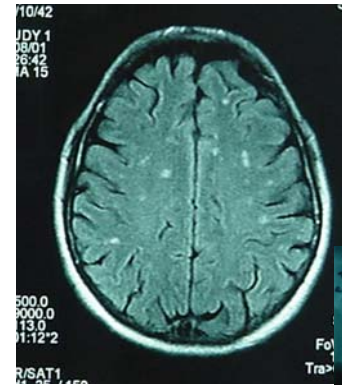
Muchos de los efectos 2º de mantener el tratamiento a largo plazo lo han sido por los Corticoides y la Ciclofosfamida, no por los actuales inmunodepresores más selectivos.

El debate surge en el paciente en remisión, con buena tolerancia al tratamiento ¿qué hacemos con este paciente?

# Situaciones que condicionan un mal pronóstico

Bilbao, 25-26 junio 2009

1. Afectación SNC
2. Afectación PULMONAR
3. Afectación RENAL
4. Anticuerpos ANTIFOSFOLIPÍDICOS
5. Desarrollo de ATEROMATOSIS PRECOZ
6. Desarrollo de DAÑO CRÓNICO



# Pronóstico y Supervivencia

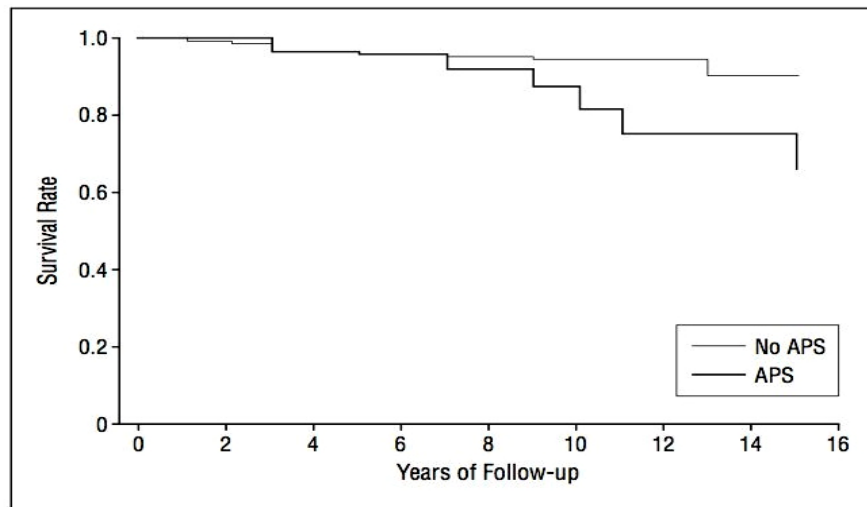
Bilbao, 25-26 junio 2009

## ORIGINAL INVESTIGATION

### High Impact of Antiphospholipid Syndrome on Irreversible Organ Damage and Survival of Patients With Systemic Lupus Erythematosus

Guillermo Ruiz-Irastorza, MD, PhD; Maria-Victoria Egurbide, MD; Jon Ugalde, MD; Ciriaco Aguirre, MD, PhD

*Arch Intern Med.* 2004;164:77-82



**Figure 1.** Cumulative survival at 15 years for patients with (n=28) and without (n=174) antiphospholipid syndrome (APS) ( $P=.03$  for the difference, log-rank test).



**Prevención Primaria  
AAS**

# Pronóstico y Supervivencia

Bilbao, 25-26 junio 2009

## Factores Pronósticos

- Renal disease (especially diffuse proliferative glomerulonephritis)
- Hypertension
- Male sex
- Young age
- Older age at presentation
- Poor socioeconomic status
- Black race, which may primarily reflect low socioeconomic status
- Presence of antiphospholipid antibodies
- Antiphospholipid syndrome
- High overall disease activity

## Morbilidad

- ~~El LES~~ es un riesgo de morbilidad importante en relación con la actividad de la enfermedad y con los efectos secundarios de los fármacos.

# Pronóstico y Supervivencia

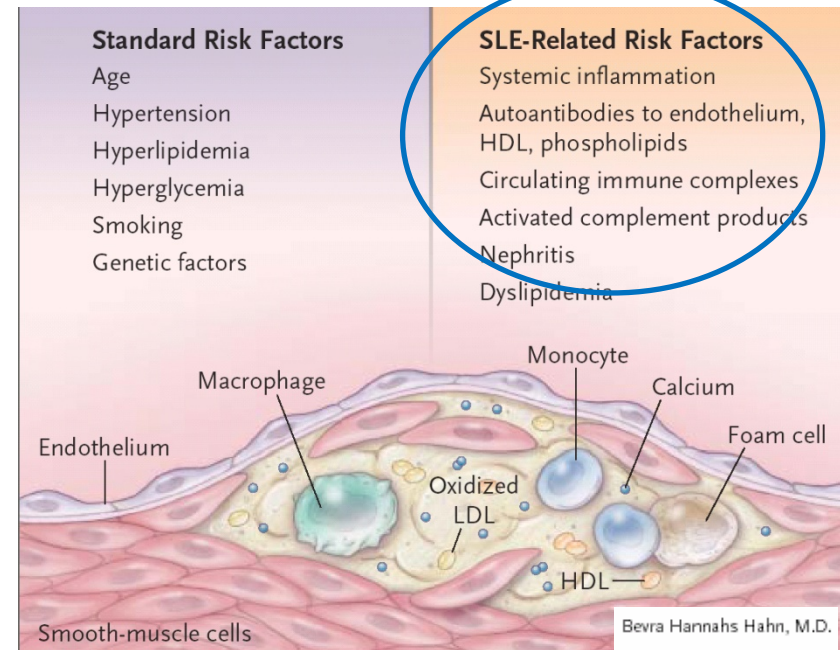
Bilbao, 25-26 junio 2009

## Desarrollo de ATEROMATOSIS PRECOZ

**Enfermedad clínica: 6-10%**  
**Enfermedad subclínica: 30-40%**

### Factores de riesgo:

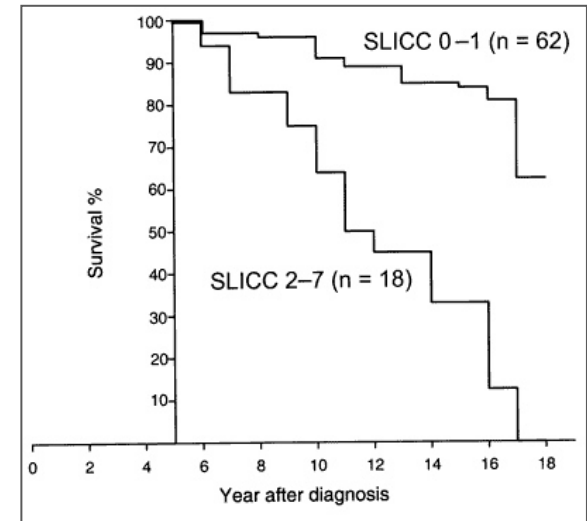
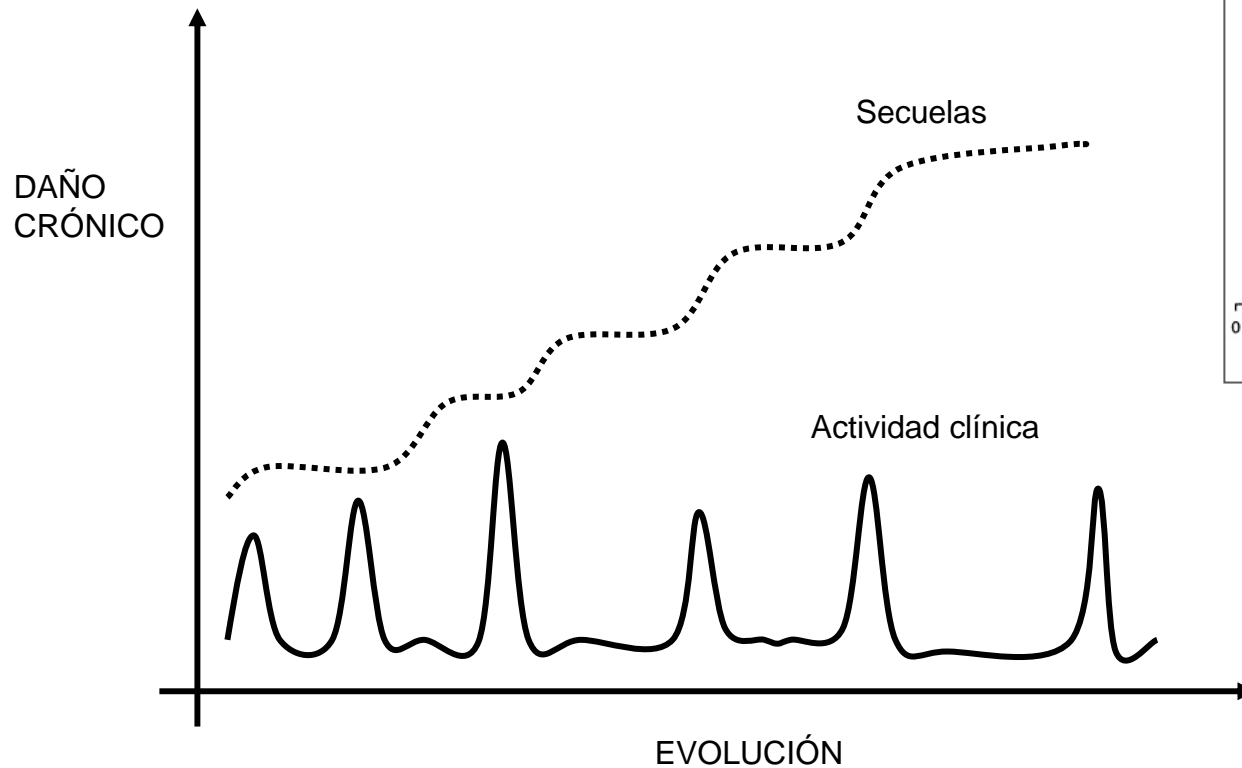
- .Hipercolesterolemia Mantenido
- .Edad avanzada al diagnóstico
- .HTA
- .Corticoides
- .Duración enfermedad





# Relación Actividad y Cronicidad

Bilbao, 25-26 junio 2009



# Experiencia con hidroxicloroquina

Evita repetición situaciones de riesgo (daño, lesión....)

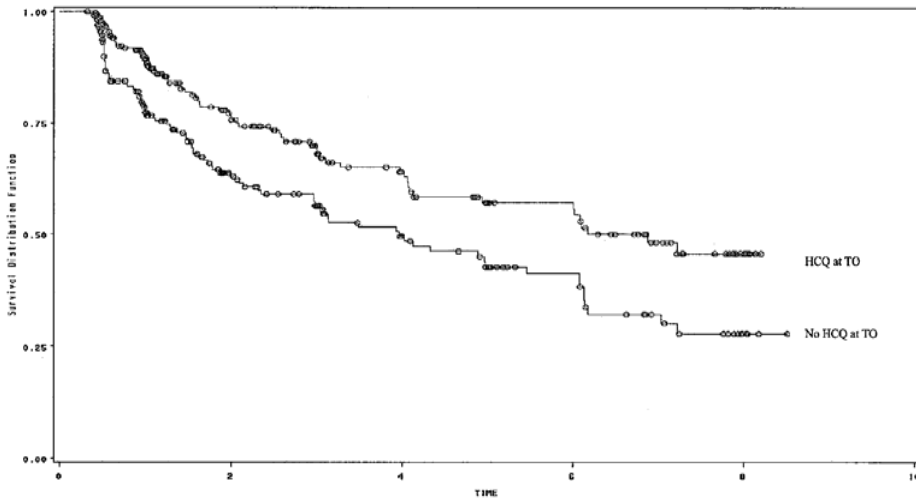
Bilbao, 25-26 junio 2009

ARTHRITIS & RHEUMATISM  
Vol. 52, No. 5, May 2005, pp 1473-1480

## Systemic Lupus Erythematosus in Three Ethnic Groups

### XVI. Association of Hydroxychloroquine Use With Reduced Risk of Damage Accrual

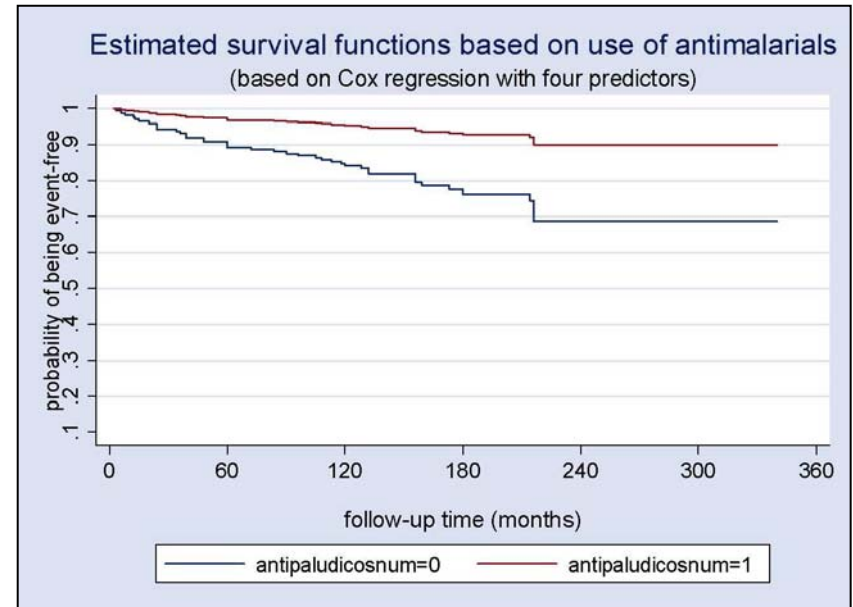
Barri J. Fessler,<sup>1</sup> Graciela S. Alarcón,<sup>1</sup> Gerald McGwin, Jr.,<sup>1</sup> Jeffrey Roseman,<sup>1</sup> Holly M. Bastian,<sup>1</sup> Alan W. Friedman,<sup>2</sup> Bruce A. Baethge,<sup>3</sup> Luis Vilá,<sup>4</sup> and John D. Reveille,<sup>2</sup> for the LUMINA Study Group



## Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus

G Ruiz-Irastorza<sup>1</sup>, M-V Egurbide<sup>1</sup>, J-I Pijoan<sup>2</sup>, M Garmendia<sup>1\*</sup>, I Villar<sup>1</sup>, A Martinez-Berriotxo<sup>1</sup>, J-G Erdozain<sup>1</sup> and C Aguirre<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine; and <sup>2</sup>Clinical Epidemiology Unit, Hospital de Cruces, University of the Basque Country, Bizkaia, Spain

Lupus (2006) 15, 577-583



# Experiencia con hidroxiclороquina

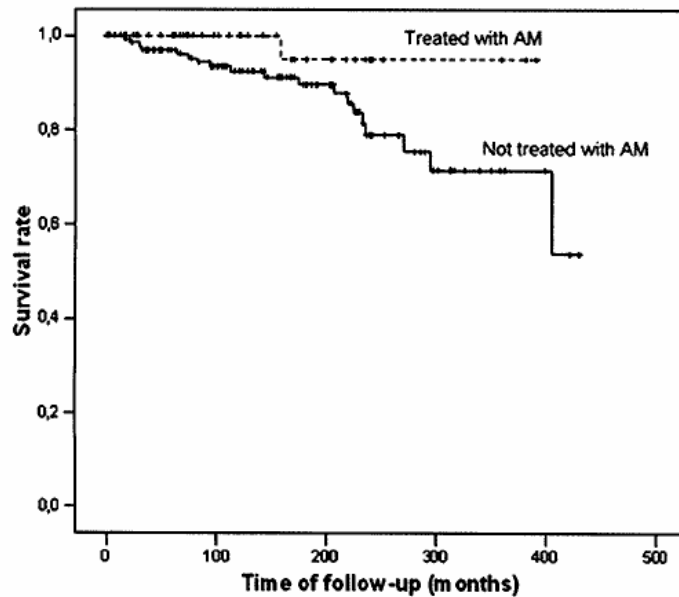
Evita repetición situaciones de riesgo (daño, lesión....)

Bilbao, 25-26 junio 2009

## Previous antimalarial therapy in patients diagnosed with lupus nephritis: Influence on outcomes and survival

A Sisó<sup>1,2</sup>, M Ramos-Casals<sup>1</sup>, A Bové<sup>1</sup>, P Brito-Zerón<sup>1</sup>, N Soria<sup>1</sup>, S Muñoz<sup>1</sup>, A Testi<sup>1</sup>, J Plaza<sup>1</sup>, J Sentis<sup>3</sup> and A Coca<sup>4</sup>

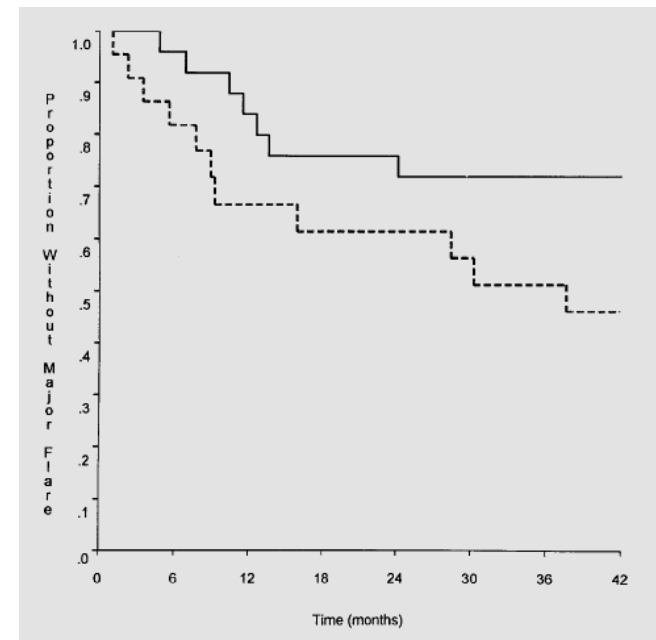
Lupus (2008) 17, 281-288



## A Long-Term Study of Hydroxychloroquine Withdrawal on Exacerbations in Systemic Lupus Erythematosus

The Canadian Hydroxychloroquine Study Group\*

Lupus (1998) 7, 80-85



# Antimaláricos: ¿Inmunodepresores?

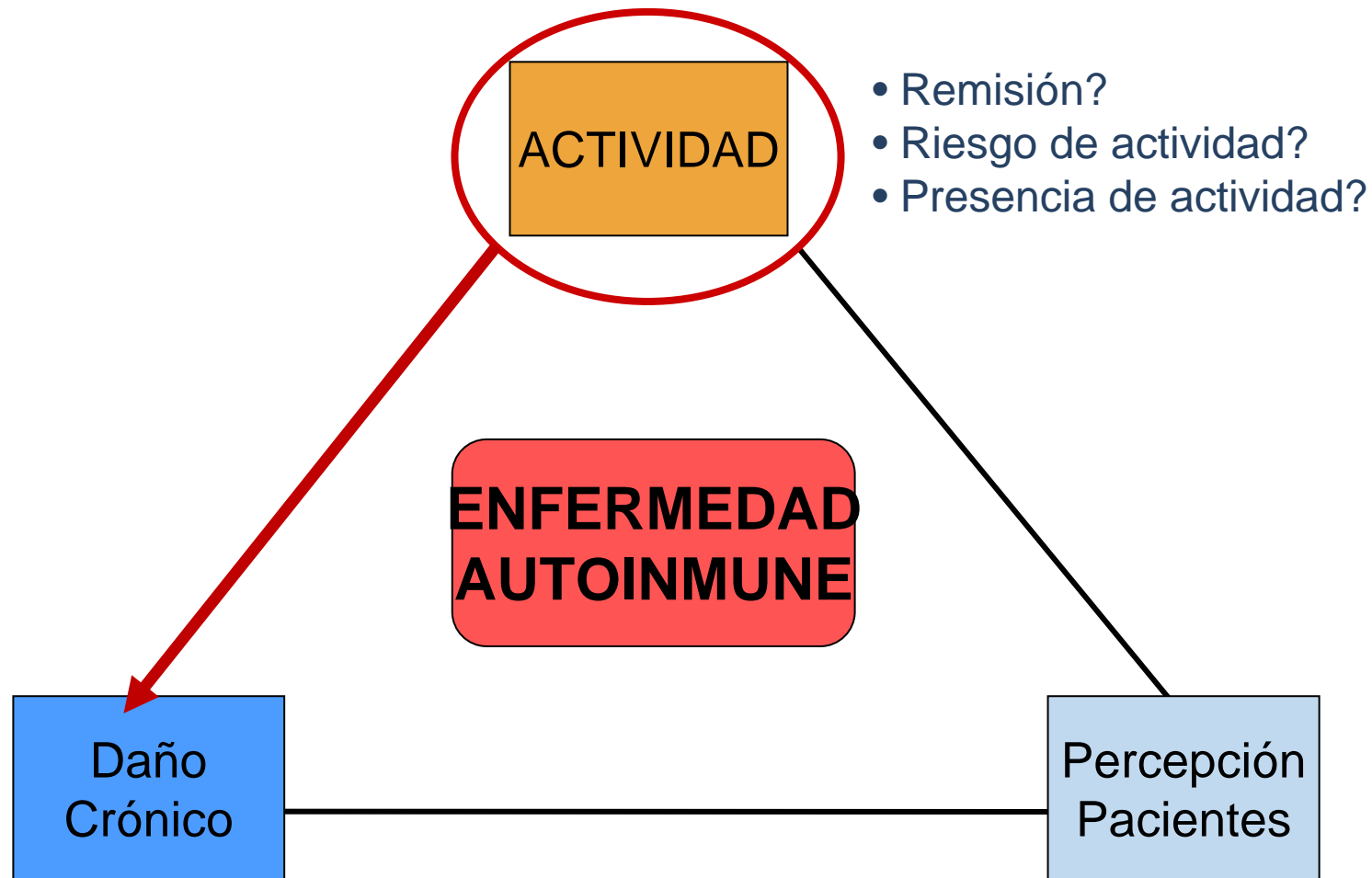
Bilbao, 25-26 junio 2009

## Efectos Inmunomoduladores:

- Interfieren con el procesamiento de antígeno de baja afinidad
- Modulan la respuesta inmune mediada por receptores Toll-like
- Propiedades estabilizadoras del DNA
- Inhibición de la Telomerasa
- Reducen los niveles de colesterol
- Reducen el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus
- Efecto Antitrombótico y antiagregante

# Decisión Terapéutica: ¿cuándo y cuánto tiempo?

Bilbao, 25-26 junio 2009



**Criterios y parámetros de actividad y remisión:  
¿Luz verde para el cese del tratamiento?**

# Indicadores de actividad

Bilbao, 25-26 junio 2009

## Marcadores de Actividad Clínica

La actividad se valora mediante combinación de historia clínica, examen físico, test de función orgánica y marcadores de laboratorio (SLEDAI, SLAM, BILAG, ECLAM,...).

No todos los pacientes con estos marcadores serológicos tienen una enfermedad activa, y estos marcadores no necesariamente predicen la exacerbación clínica.

### Marcadores en fase de Investigación

- Niveles de subclases de Inmunoglobulinas
- Anticuerpos anti-C1q y nucleosomas
- Derivados de activación del complemento
- Marcadores solubles de activación células T
- Niveles de citokinas
- Factores de angiogénesis
- Moléculas de Adhesión
- Marcadores superficie de activación inmunológica.
- Perfil de expresión genética y proteómica

# Nefropatía Lúpica. Re-biopsia Renal

Bilbao, 25-26 junio 2009

## Serial Renal Biopsy in Systemic Lupus Erythematosus

SANGEETA BAJAJ, LORI ALBERT, DAFNA D. GLADMAN, MURRAY B. UROWITZ, DAVID C. HALLETT,  
and SUSAN RITCHIE

J Rheumatol. 2000 Dec;27(12):2822-6

- Confirmación del diagnóstico
- Exclusión de otras manifestaciones
- **Determinar la terapéutica adecuada**
- **Evaluación de actividad y cronicidad**
- **Pronóstico**



## Nefropatía Lúpica. Re-biopsia Renal

Bilbao, 25-26 junio 2009

*Table 6. Therapeutic outcome after repeat biopsy.*

Treatment	No. of Patients (%)
No change in therapy	13 (23)
Decrease dose of steroid	17 (30)
Increase dose of steroid	16 (28)
Pulse steroids	8 (14)
Add cyclophosphamide to steroids	5 (9)
Add other cytotoxic	10 (18)
Dialysis	4 (7)
Renal transplant	2 (4)

# Current management of lupus nephritis: popular misconceptions

Jayne D.

Bilbao, 25-26 junio 2009

## Conceptos erróneos:

Hay un “standard of care”, el tratamiento está bien definido, y que la duración del mismo está bien establecida.

## Realidad:

La respuesta a 6 meses como predictor de buen pronóstico (reducción de creatinina y de la proteinuria): Proteinuria puede necesitar más de 6 meses para regresar al rango normal, y reducción de creatinina no es lo mismo que reducción de inflamación histológica.

Respuesta al tratamiento no es lo mismo que remisión de la enfermedad

La duración óptima del tratamiento no está aún determinada

# Situación de Remisión

Bilbao, 25-26 junio 2009

## Remisión Clínica

En el LES de larga evolución, o con lesión renal, o afectación neuropsiquiátrica, la remisión es poco común, y cuando se consigue suele durar poco tiempo.

Pacientes con LES reducen su actividad con el tiempo, y llegan a reducir de forma significativa las necesidades de tratamiento.

### **The New Prognosis of Systemic Lupus Erythematosus: Treatment-Free Remission and Decreased Mortality and Morbidity**

Cristina Drenkard MD<sup>1</sup> and Donato Alarcón-Segovia MD MS<sup>2</sup>*MAJ 2000;2:382-387*

In most SLE patients, lupus disease activity tends to decrease with time, permitting their management with less toxic therapy such as antimalarials, or low doses of corticosteroids. A significant number of patients may become, at times indefinitely, symptom-free and require no medication.

### Prolonged remission in systemic lupus erythematosus.

Urowitz MB, et al.

*J Rheumatol. 2005;32:1467-72.*

Prolonged complete remission in lupus is rare. Therefore with current therapies continued vigilance for disease recurrence is necessary.

# Duración del tratamiento inmunodepresor

Bilbao, 25-26 junio 2009

- Ambas fases, de inducción y de mantenimiento, van a tener impacto en el pronóstico y supervivencia del paciente.
- La evolución y pronóstico posterior dependen además de otros factores como el daño renal previo.

## **Factores clave**

Diagnóstico y tratamiento precoz  
Mantenimiento con reducción del riesgo de brotes

# ¿Cuál es la mejor opción?

Bilbao, 25-26 junio 2009

Paciente en remisión, en el que tenemos 4 opciones para el buen control en el seguimiento:

## Opción 1

AINEs

Prednisona 15mg/día

## Opción 3

Hidroxicloroquina 200mg/día

Azatioprina 50-75 mg/día

## Opción 2

AINEs

Prednisona 7,5-10mg/día

Hidroxicloroquina 200mg/día

## Opción 4

Hidroxicloroquina 200mg/día

Micofenolato 0,25-0,5 gr/día

## ¿Inicio y Duración del tratamiento inmunomodulador en el LES?

- Mantener mientras exista inflamación o actividad
  - Retirar cuando no haya actividad (?) ni riesgo de recidiva (?)
- Deberíamos valorar su indicación temprana para evitar el desarrollo de daño (distinto de mantener una remisión en situación de daño ya producido)
  - Deberíamos plantearnos mantener el tratamiento inmunodepresor a medio y largo plazo, a bajas dosis, con el objetivo de reducir y evitar corticoides, y evitar la repetición de situaciones de riesgo (inflamación, brote, lesión....)
  - Con el tiempo, en muchos casos podremos retirar el tratamiento y de este período previo dependerá su calidad de vida.

Nuestro turno...

