

**Trabajo de Fin de Grado**

**Curso 2020-2021**



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**Conceptos actuales en la patogenia  
del lupus eritematoso sistémico y  
desarrollo de estrategias terapéuticas**

**Autor:** Ana Benito Benito

**Tutor:** Eduardo Arranz Sanz



## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	1
2.1 Concepto .....	1
2.2 Epidemiología .....	2
2.3 Manifestaciones clínicas .....	2
2.4 Diagnóstico .....	3
3. OBJETIVOS .....	4
4. MATERIAL Y MÉTODOS .....	4
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	5
5.1 Etiopatogenia del LES .....	5
5.2 Desarrollo de estrategias terapéuticas .....	9
5.2.1 Medicamentos clásicos .....	9
5.2.1.1 Corticoides/ AINE/ antipalúdicos.....	9
5.2.1.2 Ciclofosfamida .....	10
5.2.2 Medicamentos modernos .....	10
5.2.2.1 Inmunodepresores/ moduladores .....	10
5.2.2.2 Terapias biológicas.....	10
5.2.2.2.1 Terapia dirigida contra linfocitos B .....	11
a. Depleción de linfocitos B.....	11
b. Tolerágenos de linfocitos B.....	12
c. Inhibición de la coestimulación entre linfocitos T y B.....	13
5.2.2.2.2 Terapia anticitocinas .....	14
5.2.2.2.3 Terapia anticomplemento.....	15
5.2.2.3 Trasplante de precursores hematopoyéticos .....	15
5.2.2.4 Trasplante de células madre mesenquimales.....	16
5.2.3 Investigación de nuevas dianas.....	16
6. CONCLUSIONES.....	17
7. REFERENCIAS .....	18
8. ANEXO.....	21

## 1. RESUMEN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica del tejido conjuntivo, con una gran variedad de manifestaciones clínicas. La etiología sigue siendo desconocida, aunque ciertos factores como la luz solar, los virus, las hormonas y determinados medicamentos pueden desencadenar la enfermedad, que posee una compleja base genética. Además, el LES asocia una serie de anomalías inmunológicas que desencadenan reacciones de autoinmunidad, como consecuencia de la pérdida de tolerancia y la activación de linfocitos autorreactivos. La producción de autoanticuerpos, con formación de inmunocomplejos, y la sobreproducción de citocinas, todo ello modulado por los linfocitos B y T y las células dendríticas, constituyen el eje central de la patogenia del LES. Durante muchos años, el tratamiento se ha basado en los glucocorticoides, los antipalúdicos y los inmunodepresores, que han resultado ser muy útiles, ya que han mejorado de forma notable la supervivencia. Sin embargo, las recaídas, la actividad clínica persistente y la toxicidad asociada al tratamiento, hacen absolutamente necesarias medidas terapéuticas más potentes y menos tóxicas. En este sentido, en los últimos años se han aplicado tratamientos frente a nuevas dianas, denominados genéricamente biológicos, que se han empezado a utilizar en el LES con resultados esperanzadores.

**Palabras clave:** lupus eritematoso sistémico, autoinmunidad, tratamientos biológicos.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1 Concepto

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y sistémica del tejido conjuntivo (1), cuya etiología sigue siendo desconocida, aunque se sabe que ciertos factores pueden desencadenar la enfermedad, que posee una compleja base genética. Se caracteriza por un importante componente inflamatorio (2), causando daño tisular por depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos en diferentes órganos, aparatos y sistemas del organismo, por lo que puede ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas. El LES es una enfermedad crónica que cursa con brotes y remisiones (3). Puede resultar mortal si se ven afectados los órganos vitales, aunque lo más habitual es que provoque un estado general crónico y debilitante de mala salud.



## **2.2 Epidemiología**

En la actualidad, el LES no sólo ha dejado de ser una rareza clínica, sino que se trata de una afección de diagnóstico relativamente frecuente en el medio hospitalario (4).

Las cifras de incidencia del LES en la población general varían en función de la edad, sexo, raza o procedencia étnica, con una incidencia anual de 5 casos por cada 100.000 habitantes. Se estima una prevalencia de 10-50 casos/100.000 habitantes, que parece aumentar, probablemente debido a una identificación más temprana de los casos más leves y un aumento de la supervivencia (2).

En la mayoría de los pacientes, la sintomatología aparece entre los 15 y los 40 años, con una edad promedio entre los 29 y los 32 años. Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, con una relación mujer/varón de 9:1.

Presenta una distribución mundial, afectando a todas las etnias, aunque algunos grupos, en especial los de origen africano u oriental, corren mayor riesgo de padecer la enfermedad, que además puede presentarse con mayor gravedad (1).

A lo largo de los últimos 40 años (4), la supervivencia de pacientes con LES ha aumentado significativamente. Se ha constatado una supervivencia superior a los cinco años en el 95% de los casos y superior a diez años en el 93%. Esto es debido a un diagnóstico más rápido, a una mejor utilización de los tratamientos inmunodepresores y a otros avances en la terapia médica. El incremento de la supervivencia se ha acompañado de una variación en las causas de la muerte. En los estudios epidemiológicos más recientes se observa que, aunque un tercio de los fallecimientos se atribuye a la actividad del LES, las complicaciones de la terapia (infecciones) y otras manifestaciones no inflamatorias del LES (problemas trombóticos y patología relacionada con la ateromatosis acelerada) se están convirtiendo en las principales causas de muerte en estos pacientes.

## **2.3 Manifestaciones clínicas (3)**

- *General (95%)*: Cansancio, malestar general, fiebre, anorexia y pérdida de peso.
- *Locomotor (95%)*: Artromialgias y/o artritis, necrosis avascular, miopatía.
- *Hematológicas (85%)*: Anemia (de trastornos crónicos o hemolítica), trombocitopenia, leucopenia (linfopenia), Síndrome antifosfolípido.

- *Cutáneas (80%)*:
  - o *Inespecíficas*: Fotosensibilidad, alopecia, úlceras orales...
  - o *Específicas*: Lupus cutáneo agudo (eritema malar lúpico), lupus cutáneo subagudo y lupus cutáneo crónico (lupus discoide, lupus profundo, lupus discoide hipertrófico, lupus tumidus...)
- *Neuropsiquiátricas (60%)*: Disfunción psíquica leve, cefaleas, depresión, ansiedad, epilepsia, neuropatía, ACV, mielitis transversa, ataxia cerebelosa, psicosis, meningitis.
- *Pleuropulmonares (50%)*: Pleuritis, infección pulmonar, neumonitis, HTP, edema, hemorragia alveolar.
- *Renales (50%)*: Nefritis lúpica, proteinuria persistente.
- *Digestivas (45%)*: Inespecíficas (anorexia, náuseas, diarrea...), vasculitis intestinal, ascitis, alteración de enzimas hepáticas.
- *Cardiovasculares (40%)*: Pericarditis, miocarditis, endocarditis de Libman-Sacks. Manifestaciones vasculares: Raynaud, HTA, trombosis venosa y arterial.
- *Oculares (15%)*: Conjuntivitis, epiescleritis, neuritis óptica, queratoconjuntivitis seca, vasculitis retiniana.

## 2.4 Diagnóstico

Los parámetros más utilizados para diagnosticar el LES son las distintas manifestaciones clínicas junto con ciertos datos de laboratorio (3). Actualmente, para que un paciente sea diagnosticado de LES deberá tener anticuerpos antinucleares (ANA)  $\geq 1:80$  y sumar al menos 10 puntos de los criterios clasificatorios del LES propuestos en 2019 por la *European League Against Rheumatism (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR)* (5).

Ante la sospecha diagnóstica de un LES, deben realizarse:

- Historia clínica con antecedentes y exploración física completa por aparatos.
- Analítica general: VSG, PCR, hemograma completo, bioquímica (glucosa, creatinina, BUN, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, AST, ALT, GGT, FA, bilirrubina, LDH, CPK, proteínas, albúmina, proteinograma, sodio, potasio, calcio, fósforo), cálculo del filtrado renal glomerular, coagulación (TP y TTPA), perfil básico de orina (hematíes, leucocitos y cilindros) y proteinuria, y cociente proteína-creatinina en orina reciente (si patológico, realizar proteinuria en orina de 24 horas).
- Estudio inmunológico básico: ANA, anticuerpos anti-ADN, anticuerpos anti-ENA (Sm, RNP, Ro, La), fracciones C1q, C3, C4 y CH50 del complemento y

determinación del FR. Anticuerpos antifosfolipídicos (AAF): anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM) y anti-β2-glicoproteína-I (IgG e IgM).

- Serologías virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC).
- Hormonas tiroideas (TSH, T4) y anticuerpos antitiroideos.
- Radiografía simple postero-anterior y lateral de tórax.
- Electrocardiograma.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- 1) Realizar una revisión sistemática actualizada del lupus eritematoso sistémico,
- 2) Describir los principales mecanismos patogénicos que subyacen en esta enfermedad,
- 3) Analizar el desarrollo de estrategias terapéuticas en el LES, señalando las terapias disponibles actualmente, las que están en fase de ensayo clínico, y añadiendo una breve reseña sobre la investigación de nuevas dianas terapéuticas.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

La realización de este trabajo se ha basado en la búsqueda de diferentes fuentes de información, y se ha desarrollado en 3 fases:

Fase 1. Para obtener los datos actualizados sobre la introducción y la patogenia, se consultaron varios capítulos de cuatro libros (1,3,4,5,7). Con relación al desarrollo de las estrategias terapéuticas, la búsqueda inicial se basó en la lectura comprensiva de tres capítulos del libro "Avances en lupus eritematoso sistémico" (9,10,13) y la escucha activa de dos ponencias sobre lupus patrocinadas por la Federación Española de Lupus (FELUPUS) (12) y la Asociación Salamantina de Lupus (ASALU) (8).

Fase 2. La búsqueda de artículos en la base de datos PubMed se realizó utilizando las siguientes palabras clave de búsqueda avanzada: [Erythematosus systemic lupus] AND [treatment] y [Erythematosus systemic lupus] AND [biological therapies]. Con relación a los criterios de inclusión, se incluyeron únicamente aquellos artículos publicados en inglés. Además, se filtraron los resultados por fecha de publicación, utilizando aquellos

con una antigüedad inferior o igual a diez años. Fueron excluidos los artículos que, a pesar de contener las palabras clave de búsqueda en su texto, no hacían la suficiente referencia al tratamiento como para ser considerados útiles para esta revisión. Como resultado, tras aplicar los criterios expuestos, se seleccionaron inicialmente tres artículos, de los que se utilizó especialmente uno de ellos.

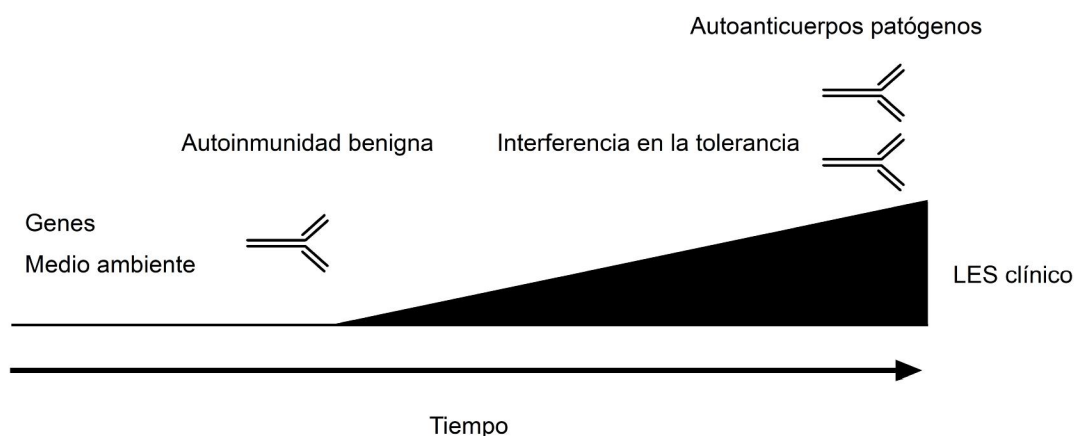
Fase 3. Una vez recogida la información general sobre el tratamiento, se amplió la bibliografía con búsquedas más concretas, utilizando como palabra clave el nombre de cada fármaco. Para ello, se volvió a utilizar la base de datos PubMed, usando los mismos criterios de inclusión y exclusión y filtros, así como otras fuentes, como la página [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), o las páginas corporativas de los laboratorios Roche y Janssen. Finalmente, se seleccionó un total de diecinueve artículos.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 Etiopatogenia del LES

Los pacientes con signos y síntomas clínicos del lupus (1) atraviesan distintas fases del desarrollo de la enfermedad: la predisposición genética, la producción asintomática de autoanticuerpos, los síntomas prodrómicos que suelen ser inespecíficos y, por último, la enfermedad clínica y la aparición de la inflamación, la disfunción de los órganos vitales, las lesiones y la morbilidad.

Figura 1. Evolución de la enfermedad autoinmunitaria (1)



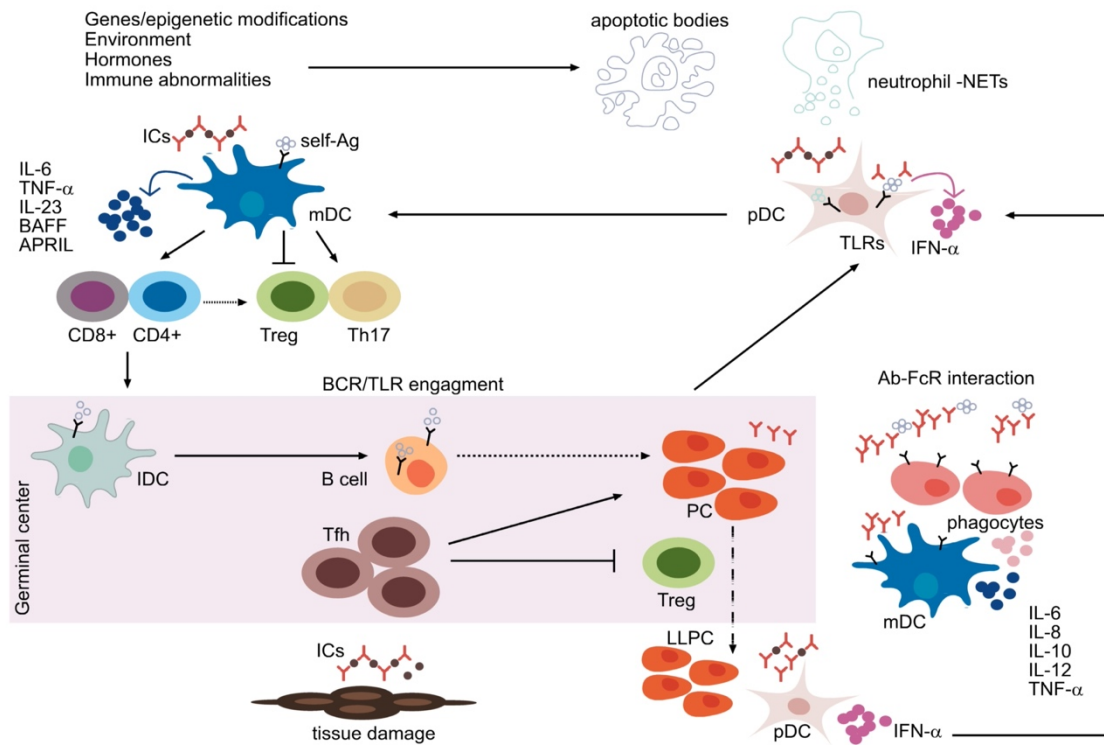
En la patogenia del LES influyen una serie de factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad. Además, se cree que la microbiota (6) y las alteraciones epigenéticas podrían también desempeñar funciones importantes en la patogenia.

Los factores implicados en la patogenia de la enfermedad son los siguientes:

- *Genéticos:* La predisposición genética (1) al lupus se hereda como un rasgo complejo en el que pueden estar asociados varios genes (carácter poligénico). Se ha descrito que el intervalo del brazo largo del cromosoma 1, 1q23-24, está vinculado con el LES. Se ha observado (1) que los genes de la proteína C reactiva (PCR) y de la proteína P del amiloide sérico son importantes para la eliminación de los residuos apoptóticos, planteándose una relación entre las concentraciones reducidas de PCR, la producción de anticuerpos antinucleares y la contribución de los mismos al desarrollo del lupus. Otro estudio (1) asocia también un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) del gen de muerte celular programada 1 (PDCD1) al desarrollo del lupus. Las asociaciones más habituales con el LES son las de los alelos de clase II HLA-DR3 y HLA-DR2. Los genes de la deficiencia de complemento (C2 y C4), sobre todo los alelos nulos C4A y C4B, están asociados en todos los casos con el riesgo de padecer LES. Por último, nuevos estudios (1) sugieren la importancia de la ITGAM, parte de la integrina leucocitaria MAC-1, que es un receptor del producto de la degradación del complemento iC3b, y esta asociación podría arrojar luz sobre la patogenia del LES.
- *Ambientales:* La luz del sol es el factor que, claramente, más agrava el LES. Además, se ha planteado que la exposición laboral a ciertas sustancias como sílice, pesticidas o mercurio, constituye un riesgo de padecer lupus. También se ha identificado el virus de Epstein-Barr (VEB) como posible factor desencadenante, así como las infecciones en general, y otros factores como el estrés o el tabaco. Finalmente, se ha demostrado que ciertos medicamentos (>100 descritos) pueden producir lupus inducido por fármacos (1).
- *Hormonales:* Esta enfermedad afecta, sobre todo, a mujeres en edad fértil, por ello resulta lógico pensar en la implicación de los estrógenos (1) en su patogenia. Además, otras hormonas, como la prolactina y los andrógenos, podrían estar relacionadas, aunque sigue conociéndose muy poco sobre la función de las hormonas en el desarrollo del lupus.

- *Anomalías de la inmunorregulación:* En la autoinmunidad (7) se produce una pérdida de la tolerancia frente a proteínas propias y la activación de linfocitos autorreactivos, con la consiguiente producción de daño tisular.

Figura 2. Patogenia del LES (8)



En el LES (1), los defectos en la eliminación de células apoptóticas hacen que el sistema inmunitario reconozca componentes celulares que normalmente se encuentran dentro de la membrana celular, conocidos como autoantígenos.

Estos autoantígenos son presentados junto a moléculas del sistema MHC en la membrana de las células presentadoras de antígenos (CPA) (1), que pueden ser tanto linfocitos B como células dendríticas, a los linfocitos T. Dicho proceso (1) está controlado por la interacción entre moléculas coestimuladoras (CD40/CD40L y CD80-CD86/CD28) que emiten una segunda señal que facilita la activación de los linfocitos T autorreactivos.

Por un lado, estos linfocitos T autorreactivos (1) proliferan y se diferencian en células T efectoras productoras de citocinas, implicadas en el proceso de daño tisular. Por otro, se ha observado que los enfermos de lupus presentan una reducción o disfunción de linfocitos T reguladores.

En relación con la activación de los linfocitos B, el proceso es más complejo. Tras el reconocimiento de antígeno presentado por las CPA (9), los linfocitos T activados ofrecen la ayuda necesaria a los linfocitos B autorreactivos para la síntesis de autoanticuerpos que, junto a la formación de inmunocomplejos, provocan el daño tisular.

Los linfocitos B, además, tienen otras funciones (10). Como se ha mencionado anteriormente, pueden actuar como CPA para los linfocitos T, producen citocinas, como la IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$ , y modulan importantes factores para la función de los linfocitos B, como BLyS (o BAFF) y APRIL.

Se ha observado que las citocinas tienen una gran importancia en la patogenia del lupus (1), ya que contribuyen a amplificar la reacción autoinmune, además de promover la proliferación de linfocitos B. También los factores de la superfamilia del TNF- $\alpha$ , BAFF y APRIL (10), que se unen a sus receptores de membrana de los linfocitos B, estimulan la proliferación de linfocitos B, al igual que la interacción CD40/CD40L.

Estudios recientes confirman también la implicación en la patogenia del LES de las células dendríticas (CD), así como la sobreexpresión de la vía del interferón tipo I y de los receptores toll-like (TLR) (1,11). Se han descrito dos subtipos de CD, mieloides y plasmocitoides (9). Las CD mieloides (11), al igual que los linfocitos B, pueden actuar como CPA y presentan antígenos a los linfocitos T, activándolos. Estas células, además, pueden bloquear el desarrollo de linfocitos T reguladores, especialmente, en presencia de citocinas proinflamatorias. Las CD plasmocitoides (11) son células secretoras de IFN tipo I, en particular el IFN- $\alpha$ , que se ha convertido en una citocina clave en la patogenia del LES, encontrándose concentraciones séricas altas en los brotes de la enfermedad. En los últimos años, se han recogido datos relevantes que apoyan la implicación de los TLR (11) en la progresión de la enfermedad, observando (11) que la estimulación de TLR7 y TLR9 se relaciona con la producción de niveles muy altos de IFN- $\alpha$ .

Por último, las anomalías en la transducción de señales podrían ser también importantes en la patogenia del LES (1); por ejemplo, en los linfocitos T de pacientes con LES se ha observado la reducción de la expresión de la cadena  $\zeta$  del TCR y la PKC  $\theta$ , la reducción de la fosforilación proteica dependiente de la PKC, así como la afectación de la translocación de NF- $\kappa$ B p65.

## **5.2 Desarrollo de estrategias terapéuticas**

Los retos que se han planteado para el futuro en relación al tratamiento del LES (12) son reducir la mortalidad todavía más pero, sobre todo, mejorar la calidad de vida.

### **5.2.1 Medicamentos clásicos**

Estos medicamentos han sido muy útiles durante muchos años, ya que han mejorado significativamente la supervivencia, pero pueden serlo más si se mejora su forma de administración (12).

#### **5.2.1.1 Corticoides/ AINE/ antipalúdicos**

Los corticoides (12) son uno de los medicamentos que más se utilizan en el lupus. El más usado es la prednisona. Son muy efectivos para reducir la actividad del lupus pero, debido a sus efectos secundarios, el objetivo es usarlos con la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible. La dosis depende de la gravedad de los síntomas, se debe disminuir de forma gradual y, siempre que sea posible, retirarlos una vez controlada la enfermedad.

Los AINE (12) se utilizan para aliviar las molestias producidas por las artromialgias y en la artritis leve pero, al igual que los corticoides, producen efectos secundarios a largo plazo, y deben ser usados con la menor dosis y el menor tiempo posible.

En cuanto a los antipalúdicos (AP), constituyen la base del tratamiento (13–15) y, salvo en los raros casos en que existan contraindicaciones, todos los pacientes con LES, independientemente del grado de severidad, deben ser tratados con AP, preferiblemente hidroxiquina. Los AP son fármacos útiles y seguros en el LES. Por un lado, previenen las exacerbaciones de la enfermedad, incluso graves, y pueden ser buenos coadyuvantes para inducir y mantener la remisión en los casos con afectación orgánica. Por otro, presentan efectos metabólicos favorables, ya que mejoran el perfil glucémico y lipídico, y tienen efectos antitrombóticos. La toxicidad es infrecuente, leve y reversible. Deben mantenerse durante el embarazo y la lactancia, por su capacidad de prevenir brotes. Se ha demostrado también que los AP aumentan la supervivencia a largo plazo en el LES.



### **5.2.1.2 Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es un inmunodepresor. Hace años se descubrió que funcionaba muy bien en el lupus y se administraba a dosis muy altas (12), similares a las del tratamiento del cáncer. Sin embargo, los estudios “Euro-Lupus” Nephritis Trial (16) demostraron que, introduciendo pautas cortas de ciclofosfamida, con dosis menores y, por tanto, menos efectos secundarios, se producía el mismo efecto beneficioso, sobre todo en la afectación renal del lupus. Por tanto, se trata de un medicamento clásico que, con una mejor administración, está resultando muy útil para controlar la enfermedad.

### **5.2.2 Medicamentos modernos**

Se trata de medicamentos que actúan sobre el sistema inmunitario y se deben ir introduciendo, poco a poco, en la práctica clínica (12).

#### **5.2.2.1 Inmunodepresores/ moduladores** (micofenolato, leflunomida, tacrólimus, voclosporina...)

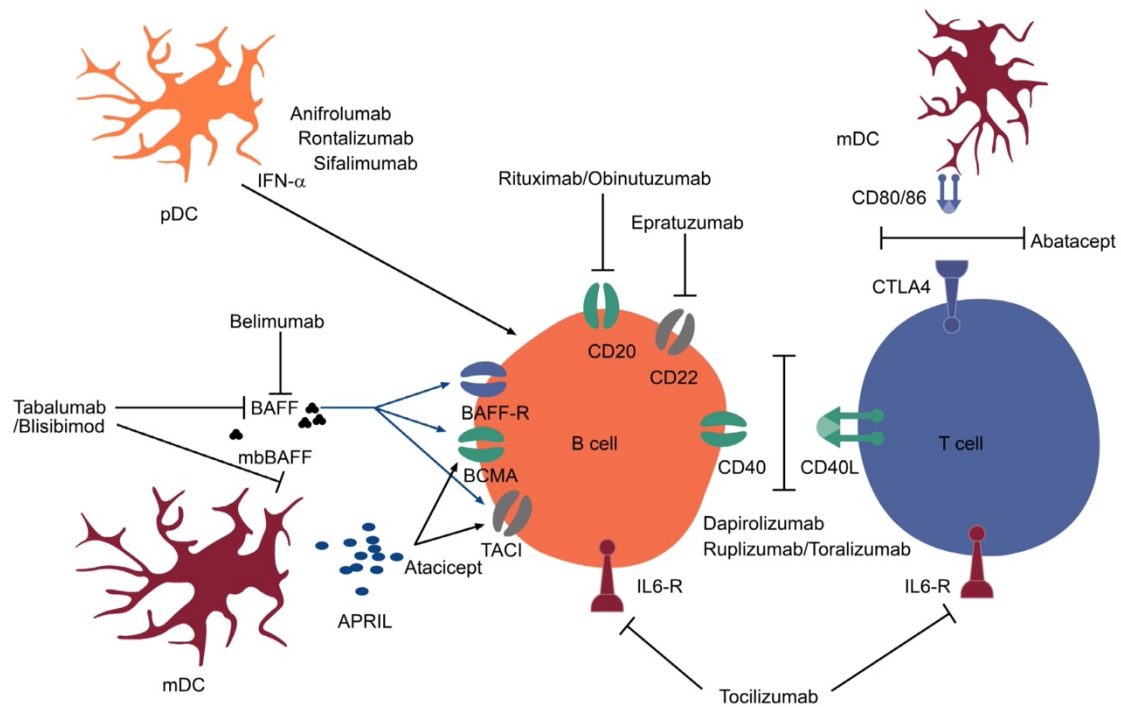
El micofenolato ha empezado a utilizarse en los últimos 20 años. Procede del campo de los trasplantes y, al ver que controlaba muy bien el sistema inmunitario de los pacientes trasplantados y no se producían rechazos, se empezó a utilizar en el lupus, observando que funcionaba muy bien y con muy pocos efectos secundarios. Un estudio reciente (17) ha demostrado que este medicamento combinado con prednisolona es igual de efectivo que la ciclofosfamida junto con prednisolona para el tratamiento de la glomerulonefritis lúpica proliferativa difusa.

En cuanto a la voclosporina, es un anticalcineurínico (18) que apareció en 2019 y que ha mostrado también su eficacia y seguridad en pacientes con nefritis lúpica activa.

#### **5.2.2.2 Terapias biológicas**

Estas nuevas terapias (10) están dirigidas contra dianas terapéuticas más específicas para la actividad inflamatoria y presentan un mejor perfil de efectos secundarios. Se pueden diferenciar diversos tipos de tratamientos biológicos, dependiendo de la diana terapéutica a la que vayan dirigidos y, muchos de ellos han empezado a utilizarse en el LES con resultados prometedores.

Figura 3. Dianas para terapias biológicas en el LES (19)



### 5.2.2.2.1 Terapia dirigida contra los linfocitos B

#### a. Depleción de linfocitos B

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales (AcMo) frente a determinados antígenos de membrana de los linfocitos B, lo que provoca su depleción (10).

Rituximab es un AcMo quimérico dirigido contra CD20. Este biológico se ha empleado en diferentes enfermedades de naturaleza autoinmune. En el campo del LES, se demostró que en aquellos pacientes con manifestaciones graves en los que habían fallado todos los medicamentos, Rituximab funcionaba muy bien, tanto por su eficacia como por su tolerancia, escasez y levedad de efectos adversos. Sin embargo, los ensayos clínicos (10,20) para aprobarlo para su uso en el LES fracasaron, seguramente debido a errores en la metodología, por ello, se sigue utilizando, aunque fuera de indicación.

Ocrelizumab (10) es otro AcMo dirigido contra CD20. A diferencia de Rituximab, es una molécula humanizada, más perfeccionada, por lo que se le atribuye una mejor tolerancia

y un menor potencial inmunogénico. Lamentablemente, los ensayos clínicos en fase III fueron suspendidos por la compañía farmacéutica tras el fracaso de los ensayos con Rituximab y al observar, también, un aumento de infecciones oportunistas.

Actualmente, los investigadores están llevando a cabo nuevos ensayos clínicos para intentar demostrar la eficacia de estos dos biológicos, ya que se cree que los AcMo dirigidos contra la molécula CD20 son muy buena opción terapéutica. El grupo “Euro-Lupus” (21) está realizando el ensayo RING con el Rituximab, obteniendo de momento resultados esperanzadores.

Y, en 2019, el mismo laboratorio que fracasó con Rituximab y Ocrelizumab, lanzó Obinutuzumab, otro AcMo dirigido contra CD20, todavía más sofisticado. El ensayo (22) va a iniciar la fase III y hasta ahora se han obtenido muy buenos resultados.

Epratuzumab (10) es un AcMo humanizado dirigido contra CD22, marcador específico de los linfocitos B que, al igual que CD20, aparece en las fases más tempranas del desarrollo celular para desaparecer en la diferenciación a células plasmáticas. A diferencia del Rituximab, el efecto beneficioso de Epratuzumab en el LES no depende de la destrucción del linfocito B, sino de la transmisión de señales inhibitorias semejantes a las que producen los ligandos naturales de CD22. Sin embargo, la experiencia clínica en el LES con Epratuzumab es aún muy limitada.

#### **b. Tolerágenos de linfocitos B**

Los tolerágenos de linfocitos B (10) son moléculas sintéticas que reaccionan de forma cruzada con los receptores de los linfocitos B (BCR), lo que provoca anergia o depleción de los linfocitos B autorreactivos.

Abetimus, LJP-394, es capaz de reaccionar de forma cruzada con los anticuerpos anti-dsDNA, provocando un descenso significativo de sus títulos. Hasta el momento ha sido evaluado en trece ensayos clínicos en los últimos diez años, mostrándose capaz de producir un notable descenso en los títulos de anti-dsDNA y de reducir el número de brotes graves y brotes renales, así como de retrasar su aparición. Sin embargo, estos hallazgos no fueron confirmados en un estudio posterior en fase III, posiblemente por problemas de diseño. En la actualidad, está en marcha un nuevo estudio en fase III (10).

### **c. Inhibición de la coestimulación entre linfocitos T y B**

#### *- Bloqueadores de la vía CD40:CD40L (10)*

Se han desarrollado diferentes AcMo dirigidos contra CD40L, dos de los cuales, BG-9588 (Ruplizumab) y E6040/IDEC-131, se han utilizado en fases experimentales para el tratamiento del LES.

En el caso de IDEC-131, un estudio doble ciego en fase II no fue capaz de demostrar eficacia, aunque hubo una tendencia hacia un menor número de brotes en los pacientes que recibieron las dosis más altas.

En el caso de BG-9588, un estudio en fase II tuvo que suspenderse por la aparición de IAM en dos de los pacientes incluidos, aunque redujo los títulos de anti-dsDNA e incrementó los niveles de C3. En otro estudio, se observó la aparición de eventos tromboembólicos en un mayor número del esperado.

Por lo tanto, son necesarios estudios posteriores para demostrar la seguridad de los fármacos anti-CD40L en general.

#### *- Bloqueadores de la vía CD80(B7-1)/CD86(B7-2):CD28*

Estudios *in vitro* han demostrado que la administración de CTLA4Ig (Abatacept) en modelos murinos de lupus consiguió una disminución en la producción de anti-dsDNA, una menor gravedad de la afectación renal y una mayor supervivencia. Esta efectividad resultó mayor cuando se utilizó la combinación de CTLA4Ig y ciclofosfamida o si se asociaba al bloqueo de la vía CD40:CD40L (10).

En humanos, hay estudios (23,24) en marcha para el tratamiento de formas activas y de nefritis lúpica, solo o asociado a ciclofosfamida, pero hasta la fecha los ensayos no han salido bien y no se han obtenido resultados satisfactorios.

#### *- Bloqueadores de BlyS*

Belimumab es un AcMo (10) que se une y neutraliza a BlyS (o BAFF). Gracias a los resultados favorables de dos ensayos clínicos (25–27) en fase III, los cuales demostraron la eficacia y seguridad del Belimumab y una clara mejoría de la calidad de vida frente al placebo, las agencias europeas y estadounidenses que regulan los medicamentos aprobaron, en 2011, el Belimumab para el tratamiento de las manifestaciones moderadas y graves del LES (excepto la afectación renal y del SNC)

activo, a pesar del tratamiento convencional, convirtiéndose así, en el primer y único tratamiento biológico aprobado para el LES.

Estudios observacionales en vida real (Observe) (10) han confirmado que realmente se trata de un medicamento muy efectivo.

En 2019, se inició un estudio en fase III (28) por parte del laboratorio GSK para evaluar la eficacia y seguridad de Belimumab administrado en combinación con Rituximab en el LES. Tras una duración de 104 semanas, no se han obtenido resultados satisfactorios, ya que no se ha objetivado una mejoría de la enfermedad con la combinación de ambos biológicos.

Recientemente, a finales de 2020, un ensayo clínico (29) en fase III ha conseguido demostrar que Belimumab también es efectivo en la nefritis lúpica y actualmente, está pendiente de autorización para su uso.

#### - *Bloqueadores de APRIL*

Atacicept se diferencia de Belimumab por su capacidad de unirse y neutralizar tanto a BLYS como a APRIL. Ello le conferiría mayor potencia, aunque aún se debe determinar si el perfil de seguridad también sería mejor (10).

#### **5.2.2.2.2 Terapia anticitocinas**

Los niveles de algunas citocinas están elevados en pacientes con LES y, como hemos visto, se relacionan con la actividad de la enfermedad. Por lo tanto, el bloqueo de estas citocinas como tratamiento del LES es una hipótesis muy atractiva (1,10).

#### - *Bloqueadores del TNF- $\alpha$*

Hasta la actualidad, se han realizado solo tres estudios abiertos que han evaluado la eficacia de Infliximab y Etanercept (10) en el LES, sin ser concluyentes, por lo que son necesarios más estudios controlados y aleatorizados para clarificar la eficacia y toxicidad de estos tratamientos.

#### - *Bloqueadores de interleucinas*

Del espectro de IL (10) sugeridas como dianas terapéuticas en el LES, existe experiencia clínica con IL-1, IL-6 e IL-10.

En un estudio abierto en el que se empleó un antagonista del receptor de IL-1 (Anakinra), se observó que el fármaco fue bien tolerado y se mostró eficaz en todos los pacientes. Con respecto al bloqueo de IL-6 por el AcMo Tocilizumab, se constató una disminución de la activación linfocitaria sin disminución del título de anticuerpos. Y, en relación con el bloqueo de IL-10, el AcMo administrado se mostró seguro y se observó una mejoría de las lesiones cutáneas y articulares, con una disminución del índice de actividad (10).

Ustekinumab es un bloqueante del eje IL-12/23 que se lleva utilizando desde hace años en EII, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes y, recientemente, se ha probado en el LES. En un ensayo clínico (30) en fase II, publicado en 2018, se demostró su efectividad y seguridad. Sin embargo, en 2020, han empezado los ensayos (31) en fase III y parece que esta interleucina no es tan efectiva como se esperaba por lo que, de momento, el laboratorio ha decidido parar el ensayo.

#### - *Bloqueadores del IFN- $\alpha$*

En 2020, se publicó que Anifrolumab (32), un anti-IFN- $\alpha$ , también es efectivo y seguro en el LES. Actualmente se está esperando a que sea aprobado por las agencias del medicamento para convertirse en el segundo tratamiento biológico específico para el LES. También se están llevando a cabo estudios de este biológico en la nefropatía lúpica y se cree que saldrán resultados favorables.

#### **5.2.2.2.3 Terapia anticomplemento**

Hasta la fecha se ha podido demostrar que Eculizumab (12), un anti-C5b, es efectivo para algunas complicaciones del LES. El inconveniente es su coste tan elevado.

Debido a que el complemento es clave en la patogenia del LES, es probable que en los próximos años aparezcan nuevas dianas terapéuticas (10) en relación con estas fracciones del complemento.

#### **5.2.2.3 Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)**

Hace años, cuando los biológicos apenas existían, se realizaron varios trasplantes de precursores hematopoyéticos (alógeno y autógeno) a pacientes con LES y resultaron ser bastante efectivos (12). Se llevaban a cabo en aquellos pacientes resistentes al resto de tratamientos y, entre el 75-100% de los casos (33) respondían adecuadamente.

Sin embargo, es un tratamiento muy intenso y agresivo, que requiere mucha preparación, por ello, actualmente, se deja como último recurso, si no funcionan las terapias biológicas.

#### **5.2.2.4 Trasplante de células madre mesenquimales (MSC)**

Investigadores del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid y del Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM) iniciaron en 2016 una línea de investigación sobre terapia celular en el LES (8).

Estudios iniciales en modelos murinos de lupus ya sugerían el potencial de las células madre mesenquimales, debido a sus propiedades inmunomoduladoras. Tras la infusión de células mesenquimales humanas (trasplante exogénico), el estudio resultó ser seguro y efectivo (8).

Posteriormente, se inició el ensayo en fase I en tres pacientes (8) con nefritis lúpica proliferativa, que no respondían al tratamiento convencional. Tras demostrar que era seguro y efectivo, se confirmó que el trasplante de células madre mesenquimales alogénicas derivadas de médula ósea puede postularse como tratamiento para los pacientes con nefritis lúpica proliferativa en su periodo de inducción, al reducir drásticamente el índice de actividad en un corto tiempo, con la eliminación de linfocitos B y T autoreactivos, y el aumento de células T y B reguladoras, que podría restaurar la tolerancia periférica a los autoantígenos.

Con estas premisas, se ha obtenido financiación para diseñar (8) un ensayo clínico en fase II que comenzará próximamente.

#### **5.2.3 Investigación de nuevas dianas**

Se están investigando nuevas dianas terapéuticas en el LES (12), entre las cuales podemos mencionar: el receptor del factor de crecimiento transformador beta de los linfocitos T, las moléculas STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription) 3 y 4, el IFN- $\gamma$  y la terapia génica.

## 6. CONCLUSIONES

- El LES sigue siendo una enfermedad de etiología desconocida, en cuya patogenia influyen factores que contribuyen al desarrollo de la autoinmunidad.
- El proceso autoinmune se inicia por defectos en la apoptosis, dando lugar a la activación de linfocitos B y T autorreactivos, que llevan a la producción de autoanticuerpos y respuestas de células T efectoras, responsables del daño tisular.
- Se han identificado nuevos factores implicados en la patogenia del LES, como la sobreproducción de citocinas, la inhibición de células T reguladores, cambios en las células dendríticas, la sobreexpresión de la vía del IFN tipo I y de los receptores toll-like (TLR) y otras anomalías en la transducción de señales.
- En la actualidad, se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas con el objetivo de reducir aún más la mortalidad del LES y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se trata, fundamentalmente, de las terapias biológicas, cuyas dianas son más específicas y presentan un mejor perfil de efectos secundarios.
- Hasta la fecha, Belimumab es el único biológico aprobado para el LES y, recientemente, se ha demostrado que también es efectivo en la nefritis lúpica.
- Gracias a la investigación, es probable que en los próximos años aparezcan nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, quedan todavía muchas cuestiones por resolver, como determinar la dosis correcta, la duración del tratamiento, la combinación más apropiada con inmunodepresores y, sobre todo, el tipo de pacientes con LES que se pueden beneficiar de estos biológicos.



## 7. REFERENCIAS

1. D' Cruz D. Conceptos actuales sobre fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 17-34.
2. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Updating the clinical evidence on belimumab role modulating B-cell response and treatment of systemic lupus erythematosus. Clin Invest. junio de 2015;5(6):561-71.
3. Vilardell Tarrés M, Ordi Ros J. Lupus eritematoso sistémico. En: Rozman C, Cardellach F. Medicina interna. XVIII Edición. Volumen I. Barcelona: Elsevier; 2016. 1031-8.
4. Cervera R, Pallarés L. Epidemiología y clasificación del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 35-49.
5. Espinosa G, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Cid M.C. Enfermedades autoinmunes sistémicas: diagnóstico y tratamiento. 6ª Edición. Madrid: Panamericana; 2021. 3-29.
6. Mecanismos de la autoinmunidad [Internet]. [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/Education-Inmunologia-mecanismos-autoinmunidad>
7. Errores de la inmunidad: la autoinmunidad. En: Regueiro González J.R, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E. Inmunología: biología y patología del sistema inmunitario. 4ª Edición revisada. Madrid: Panamericana; 2010. 185-94.
8. Barbado J, González-Vallinas M, Sánchez A, García-Sancho J. Lupus eritematoso sistémico. Seguridad y eficacia de las células mesenquimales alogénicas en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica. En: I Jornada Virtual sobre Lupus. ASALU. [Internet]. [citado 13 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=DKTL8ARvywc&t=3019s>
9. Ordi-Ros J, Torres M.T, Segarra A, Vilardell M. Nefropatía lúpica. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 97-121.
10. Espinosa G, Ortega N, Sánchez-Ramón J. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 187-203.
11. Encalada-García C. Células dendríticas e interferones en el lupus eritematoso sistémico. Rev Colomb Reumatol. julio de 2017;24(3):177-84.
12. Cervera R. Perspectivas terapéuticas en el Lupus Eritematoso Sistémico. En: El Lupus en el siglo XXI. I Congreso Virtual FELUPUS. [Internet]. [citado 18 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=cvHKU6hnYLI&t=10720s>

13. Jiménez-Alonso J, Ruiz-Irastorza G. Antipalúdicos en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 172-86.
14. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 1 de enero de 2010;69(01):20-8.
15. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective Effect of Hydroxychloroquine on Renal Damage in Patients with Lupus Nephritis: Data from LUMINA, a Multiethnic U.S. Cohort. *Arthritis Rheum*. 15 de junio de 2009;61(6):830-9.
16. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, Garrido E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: The Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 2002;46(8):2121-31.
17. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med*. 19 de octubre de 2000;343(16):1156-62.
18. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. enero de 2019;95(1):219-31.
19. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *Biomed Res Int*. 2019;2019:8142368.
20. Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC, Ehrenstein MR, Isenberg DA. B-cell depletion in the treatment of patients with systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 24 patients. *Rheumatology (Oxford)*. diciembre de 2005;44(12):1542-5.
21. RING - Rituximab for Lupus Nephritis With Remission as a Goal - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01673295>
22. Roche’s Gazyva (obinutuzumab), in combination with standard of care, more than doubles the percentage of lupus nephritis patients achieving complete renal response, compared to standard of care alone [Internet]. [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2019-11-11b.htm>
23. 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(10):3077-87.
24. Furie R, Nicholls K, Cheng T-T, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen S-L, et al. Efficacy and Safety of Abatacept in Lupus Nephritis: A Twelve-Month, Randomized, Double-Blind Study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(2):379-89.

25. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 26 de febrero de 2011;377(9767):721-31.
26. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Study of Belimumab, a Monoclonal Antibody That Inhibits BLYS, in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. diciembre de 2011;63(12):3918-30.
27. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 1 de mayo de 2014;73(5):838-44.
28. Estudio dirigido por la Dra J. Barbado, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid. Comunicación personal.
29. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 17 de septiembre de 2020;383(12):1117-28.
30. van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC, Wagner CL, Lipsky P, Touma Z, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet*. 13 de octubre de 2018;392(10155):1330-9.
31. Janssen Announces Discontinuation of Phase 3 LOTUS Study Evaluating Ustekinumab in Systemic Lupus Erythematosus | Johnson & Johnson [Internet]. Content Lab U.S. [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.jnj.com/janssen-announces-discontinuation-of-phase-3-lotus-study-evaluating-ustekinumab-in-systemic-lupus-erythematosus>
32. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 16 de enero de 2020;382(3):211-21.
33. Illei GG, Cervera R, Burt RK, Doria A, Hiepe F, Jayne D, et al. Current state and future directions of autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. diciembre de 2011;70(12):2071-4.

## 8. ANEXO

Tabla 1. Criterios clasificatorios del LES 2019 (5)

<p><b>Criterio de entrada:</b> Anticuerpos antinucleares (ANA) a título &gt; 1:80.</p> <p><b>Si ausente:</b> No se puede clasificar LES.</p> <p><b>Si presente:</b> Aplicar criterios aditivos.</p> <p><b>Criterios aditivos:</b></p> <p>9. No considerar el criterio si hay otra explicación más probable que el LES.</p> <p>10. Es suficiente la aparición del criterio en una sola ocasión.</p> <p>11. La clasificación como LES requiere al menos de un criterio clínico y la suma de &gt; 10 puntos.</p> <p>12. No es necesario que los criterios ocurran simultáneamente.</p> <p>13. En cada dominio, solo se cuenta el criterio con mayor peso.</p>			
Dominios clínicos y criterios	Peso	Dominios inmunológicos y criterios	Peso
<p><b>Constitucional</b></p> <p>Fiebre</p>	2	<p><b>Anticuerpos antifosfolípidicos</b></p> <p>Anticuerpos anticardiolipina o Anticuerpos anti-beta-2-glicoproteína o Anticoagulante lúpico</p>	2
<p><b>Hematológico</b></p> <p>Leucopenia</p> <p>Trombocitopenia</p> <p>Hemólisis autoinmune</p>	3 4 4	<p><b>Complemento</b></p> <p>C3 bajo o C4 bajo</p> <p>C3 bajo y C4 bajo</p>	3 4
<p><b>Neuropsiquiátrico</b></p> <p>Delirio</p> <p>Psicosis</p> <p>Convulsiones</p>	2 3 5	<p><b>Anticuerpos específicos de LES</b></p> <p>Anti-DNA nativo o Anti-Sm</p>	6
<p><b>Mucocutáneo</b></p> <p>Alopecia no cicatricial</p> <p>Úlceras orales</p> <p>Lupus cutáneo subagudo o discoide</p> <p>Lupus cutáneo agudo</p>	2 2 4 6		
<p><b>Seroso</b></p> <p>Derrame pleural o pericárdico</p> <p>Pericarditis aguda</p>	5 6		
<p><b>Musculoesquelético</b></p> <p>Afectación articular</p>	6		
<p><b>Renal</b></p> <p>Proteinuria &gt;0,5 g/24h</p> <p>Biopsia renal: Nefropatía lúpica clase II o V</p> <p>Biopsia renal: Nefropatía lúpica clase III o IV</p>	4 8 10		

Tabla 2. Estrategias terapéuticas en el LES (elaboración propia)

<b>MEDICAMENTOS CLÁSICOS</b>	
Corticoides/ AINE/ antipalúdicos	
Ciclofosfamida	
<b>MEDICAMENTOS MODERNOS</b>	
Inmunodepresores	<i>Micofenolato, leflunomida, tacrólimus, voclosporina...</i>
Terapias biológicas	
Anti-CD20	<i>Rituximab, Ocrelizumab, Obinutuzumab</i>
Anti-CD22	<i>Epratuzumab</i>
BCR	<i>LJP-394 (Abetimus)</i>
Anti-CD40L	<i>BG-9588 (Ruplizumab), IDEC-131</i>
Anti-CD28	<i>CTLA4Ig (Abatacept)</i>
Bloqueadores de BLYS	<i>Belimumab</i>
Bloqueadores de APRIL	<i>Atacicept</i>
Bloqueadores de TNF- $\alpha$	<i>Infliximab, Etanercept</i>
Bloqueadores de IL	<i>Anakinra, Tocilizumab, Ustekinumab</i>
Bloqueadores de IFN- $\alpha$	<i>Anifrolumab</i>
Anticomplemento	<i>Eculizumab</i>
Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)	
Trasplante de células madre mesenquimales (MSC)	
<b>INVESTIGACIÓN DE NUEVAS DIANAS</b>	
Receptor del factor del crecimiento transformador $\beta$ de los linfocitos T	
Moléculas STAT 3 y 4	
IFN- $\gamma$	
Terapia génica	



# Conceptos actuales en la patogenia del lupus eritematoso sistémico y desarrollo de estrategias terapéuticas



Autor: Ana Benito Benito  
Tutor: Eduardo Arranz Sanz

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune y sistémica del tejido conjuntivo, cuya etiología sigue siendo desconocida. Se caracteriza por un importante componente inflamatorio, causando daño tisular por depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos en diferentes órganos, aparatos y sistemas del organismo, por lo que puede ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas. El LES es una enfermedad crónica que cursa con brotes y remisiones.

## Objetivos

1. Realizar una revisión sistemática actualizada del LES,
2. Describir los mecanismos patogénicos que subyacen en esta enfermedad,
3. Analizar el desarrollo de estrategias terapéuticas, señalando las terapias actuales, ensayadas y futuras.

## Material y métodos

**Fase 1:** Lectura comprensiva de cuatro libros y escucha activa de dos ponencias.

**Fase 2:** Base de datos PubMed.

- Palabras clave: [Erythematosus systemic lupus] AND [treatment] OR [biological therapies].
- Criterios de inclusión: Artículos en inglés y antigüedad inferior a diez años.
- Criterios de exclusión: Artículos que no hacen suficiente referencia al tratamiento.

**Fase 3:** Ampliación de la bibliografía con búsquedas más concretas.

- Palabra clave: Nombre de cada fármaco.
- Fuentes: Base de datos PubMed , [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) y las páginas corporativas de dos laboratorios.

## Resultados y discusión

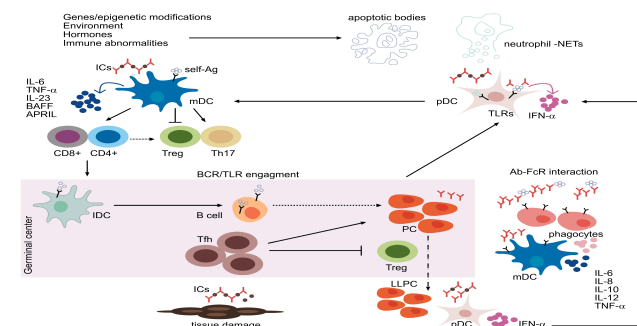


Figura 1. Patogenia del LES

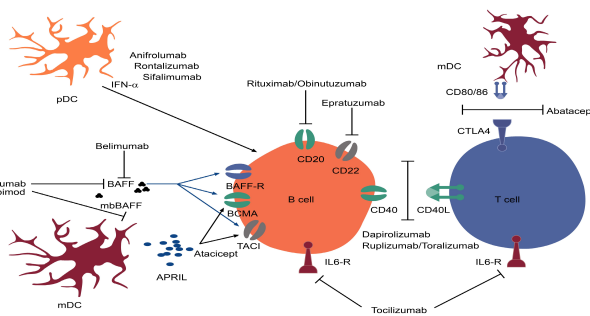


Figura 2. Dianas para terapias biológicas en el LES

MEDICAMENTOS CLÁSICOS	
Corticoides/ AINE/ antipalúdicos	
Ciclofosfamida	
MEDICAMENTOS MODERNOS	
Inmunodepresores	Micofenolato, leflunomida, tacrólimus, voclosporina...
Terapias biológicas	
Anti-CD20	Rituximab, Ocrelizumab, Obinutuzumab
Anti-CD22	Epratuzumab
BCR	LJP-394 (Abetimus)
Anti-CD40L	BG-9588 (Ruplizumab), IDEC-131
Anti-CD28	CTLA4Ig (Abatacept)
Bloqueadores de BLYS	Belimumab
Bloqueadores de APRIL	Atacicept
Bloqueadores de TNF-α	Infliximab, Etanercept
Bloqueadores de IL	Anakinra, Tocilizumab, Ustekinumab
Bloqueadores de IFN-α	Anifrolumab
Anticomplemento	Eculizumab
Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH)	
Trasplante de células madre mesenquimales (MSC)	
INVESTIGACIÓN DE NUEVAS DIANAS	
Receptor del factor del crecimiento transformador β de los linfocitos T	
Moléculas STAT 3 y 4	
IFN-γ	
Terapia génica	

Tabla 1. Estrategias terapéuticas en el LES

## Conclusiones

- Se han identificado nuevos factores implicados en la patogenia del LES: sobreproducción de citocinas, inhibición de células T reguladoras, cambios en las células dendríticas, sobreexpresión de la vía del IFN tipo I y de receptores toll-like (TLR) y otras anomalías en la transducción de señales.
- En la actualidad, se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas, fundamentalmente terapias biológicas, cuyas dianas son más específicas y presentan un mejor perfil de efectos secundarios.
- Hasta la fecha, Belimumab es el único biológico aprobado para el LES y, recientemente, se ha demostrado que también es efectivo en la nefritis lúpica.
- Gracias a la investigación, es probable que en los próximos años aparezcan nuevas dianas terapéuticas. Sin embargo, quedan todavía muchas cuestiones por resolver.

## Bibliografía principal

1. D' Cruz D. Conceptos actuales sobre fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 17-34.
2. Espinosa G, Ortega N, Sánchez-Ramón J. Terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. En: Cervera R, Jiménez-Alonso J. Avances en lupus eritematoso sistémico. 2ª Edición actualizada. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. 187-203.
3. Samotij D, Reich A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. Biomed Res Int. 2019;2019:8142368.

## Agradecimientos

Al Dr. Eduardo Arranz, por ser mi tutor y al Dr. Ricard Cervera, por su generosidad al facilitarme la información.