



**Grado en Farmacia**

**Trabajo Fin de Grado**

# **NUEVOS AVANCES EN LA TERAPIA DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

**Autora: CLAUDIA GARCÍA FERNÁNDEZ**

**Tutora: CATALINA ALARCÓN DE LA LASTRA ROMERO**

**CURSO 2021-2022**

**Departamento: Farmacología**

**Sevilla, Julio 2022**

**Revisión Bibliográfica**

## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y SIGLAS**

ACR	American College of Rheumatology
AES	Eventos Adversos Graves
AINE	Antiinflamatorio No Esteroideo
ANA	Anticuerpos Antinucleares
BAFF	Factor Activador de Células B
BCL-2	Linfoma de Células 2
BICLA	Evaluación Compuesta de Lupus basada en BILAG
BLYS	Factor de Estimulación de Linfocitos B
BTK	Tirosina Quinasa de Bruton
CTLA	Antígeno de Linfocitos T Citotóxicos
EULAR	European League Against Rheumatism
GC	Glucocorticoides
HCQ	Hidroxicloroquina
ICOS	Coestimulador Inducible de Linfocitos B
IFN	Interferón
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
NK	Natural Killer
PDC	Células Plasmacitoides
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SRI	Índice de Respuesta al Lupus Eritematoso Sistémico
TYK	Tirosina Quinasa

## **RESUMEN**

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune de afectación multiorgánica que cursa con periodos de brote y remisión y se asocia principalmente a mujeres. Aunque su etiología sigue siendo desconocida, se postula un origen multifactorial influenciado principalmente por factores genéticos, hormonales y ambientales, los cuales contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica. Asimismo, debido a su difícil diagnóstico y las complicaciones que pueden surgir, obliga a vigilar constantemente el estado del paciente.

Los objetivos de este trabajo se basan en conocer el tratamiento farmacológico actual para el abordaje de la enfermedad. Éste se ha basado durante muchos años en fármacos antipalúdicos, glucocorticoides e inmunosupresores, que, aunque han mostrado ser útiles y aumentar la supervivencia, provocan muchos efectos secundarios y posibles recaídas. Por ello, se ha empezado a utilizar, complementando a los tratamientos convencionales, la terapia biológica con belimumab y rituximab al ser una medida terapéutica más potente y menos tóxica.

Pese a que la investigación de nuevas dianas y fármacos es esperanzadora, en la actualidad aún no se han obtenido resultados significativos, es por ello por lo siguen siendo necesarios esfuerzos por comprender los mecanismos moleculares de la patología. Recientemente ha sido aprobado un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IFN-I: anifrolumab (Saphnelo®) como segunda terapia biológica.

En esta revisión bibliográfica se recogen una serie de ensayos clínicos de nuevas dianas terapéuticas dirigidas contra la inmunidad innata y adaptativa, cuya finalidad es combatir la enfermedad desde su origen.

**PALABRAS CLAVE:** lupus eritematoso sistémico; terapia biológica; inmunoterapia

## **ABSTRACT**

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multi-organ autoimmune disease with periods of bouts and remission and is mainly associated with women. Despite its etiology being unknown, a multifactorial origin is postulated, mainly influenced by genetic, hormonal, and environmental factors, contributing to the loss of immune tolerance. In addition, due to its difficult diagnosis and the possible complications that can arise, it requires constant monitoring of the patient's condition.

The goals of this study are based on the current pharmacological treatment for the management of the disease, which for many years has relied on antimalarial drugs, glucocorticoids and immunosuppressants. Although shown to be effective in increasing survival, it can cause many side effects and possible relapses. Biological therapy supplemented with belimumab, and rituximab has therefore begun to be administered as a more potent and less toxic therapeutic measure in addition to conventional treatments.

While research into new targets and pharmaceuticals is encouraging, significant results are yet to be obtained, which is why efforts to understand the molecular mechanisms of the disease are still needed. A humanised anti-IFN-I monoclonal antibody, anifrolumab (Saphnelo®), has recently received approval as a second biologic therapy.

This literature review presents a series of clinical trials of new therapeutic targets directed against innate and adaptive immunity, aimed at combating the disease at its source.

**KEYWORDS:** Systemic lupus erythematosus, biological therapy, immunotherapy

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Concepto .....	6
1.2. Etiopatogenia .....	6
1.3. Epidemiología y factores de riesgo .....	7
1.4. Sintomatología .....	8
1.5. Diagnóstico.....	10
1.6. Tratamiento.....	12
1.6.1. Tratamiento no farmacológico.....	13
1.6.2. Tratamiento farmacológico.....	15
2. OBJETIVOS .....	19
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	19
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
4.1. Algoritmo terapéutico del tratamiento actual del LES:.....	20
4.2. Avances en el tratamiento actual.....	21
4.2.1. Inmunidad innata .....	21
4.2.2. Inmunidad adaptativa .....	24
4.3. Otros fármacos en ensayo clínico para el tratamiento de LES.....	29
4.4. Otros tratamientos.....	33
5. CONCLUSIONES .....	35
6. BIBLIOGRAFÍA.....	36

# 1. INTRODUCCIÓN

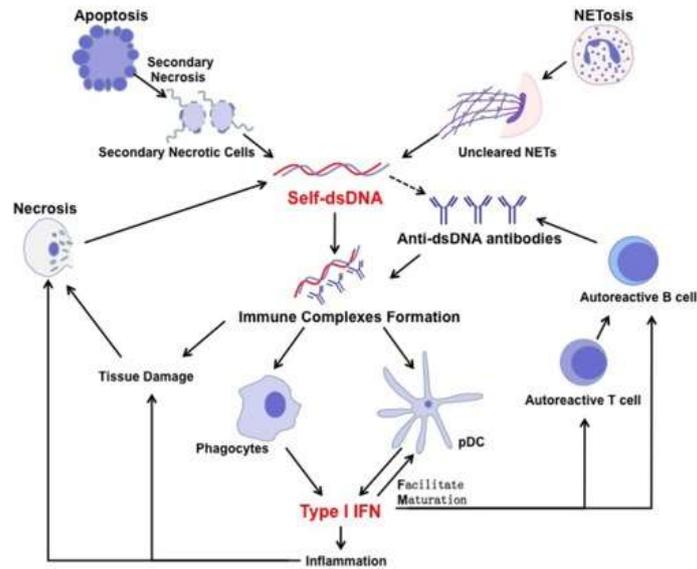
## 1.1. Concepto

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una patología autoinmune, inflamatoria crónica polisistémica heterogénea de gran complejidad clínica y patogénica con afectación de múltiples órganos entre ellos: los riñones, el corazón, las articulaciones, la piel, los pulmones, los vasos sanguíneos, el hígado, y el sistema nervioso. El curso de la enfermedad es impredecible, con periodos de exacerbaciones y remisiones (Trentin et al., 2021). Asimismo, debido a su difícil diagnóstico y las complicaciones que pueden surgir, obliga a vigilar constantemente el estado del paciente (Pan et al., 2020).

## 1.2. Etiopatogenia

Todavía no se conoce la causa de la enfermedad y se postula un origen multifactorial. Está influenciada principalmente por factores genéticos, hormonales y ambientales, los cuales contribuyen a la pérdida de la tolerancia inmunológica. La desregulación de la respuesta inmune junto con la inmunidad innata y adaptativa han demostrado un papel fundamental en el desarrollo de LES (Pan et al., 2019). Desde el punto de vista patológico, el LES es una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la pérdida de la autotolerancia de las células T y B con la consiguiente hiperactividad linfocítica, la producción de autoanticuerpos (antinuclear, anti-DNA de doble cadena, anti-Ro, anti-histona, anti-Smith y anti-ribonucleoproteína, RNP Anti-proteína P ribosomal, entre otros), defectos en la apoptosis, la activación del complemento y/o el depósito de inmunocomplejos aberrantes.

Las mitocondrias oxidadas liberan fragmentos cortos de ADN que llegarían al citosol a través de los poros mitocondriales, induciendo la producción del interferón- $\alpha$  el cual es capaz de activar a los linfocitos, células dendríticas y células Natural Killer (NK), destruyendo así la tolerancia autoinmune (Pan et al., 2019). Además, se conoce que, diversos tipos de células T, son capaces de activar a las células B produciendo de esta manera autoanticuerpos, generándose una tolerancia central y periférica a estas células. En pacientes que presentan la enfermedad, se les observa un aumento de la fosforilación y una disminución de los ARN circulantes, que forman ARN imperfectos inhibiendo a la proteína quinasa relacionada con la inmunidad innata (Fan et al., 2020). **(Figura 1):**



**Figura 1.** Muerte celular y auto-dsDNA en el LES. Figura tomada de (Bai et al., 2018).

### 1.3. Epidemiología y factores de riesgo

En cuanto a la prevalencia, es una patología que está condicionada por la edad, el sexo y la raza, cuya incidencia es cada vez mayor. Además de factores socioeconómicos, que también influyen en su aparición y transcurso. En España se estima que hay más de 50.000 personas que la sufren (Federación Española de Lupus, 2022).

Afecta de entre 5 a 10 veces más a mujeres de raza negra (latinoamericana, afroamericana) y es entre 2 y 3 veces mayor en mujeres asiáticas, pudiendo además ser más activa la enfermedad en estos casos.

El rango de edad a la que suele aparecer se encuentra entre los 15 y los 44 años, aunque también puede presentarse la enfermedad en niños, adolescentes y ancianos. La prevalencia en la edad pediátrica es de diez veces menor, suele comenzar en la pubertad, pero es más severa en comparación con LES de inicio en edad adulta (Fanourakis et al., 2021).

#### ➤ Factores hormonales

Esta patología es más prevalente en las mujeres en un 90% de los casos, se ha comprobado que esto puede ser debido a diversas hormonas, destacando los estrógenos, los cuales se encuentran en un nivel elevado en la edad fértil y en situaciones tales como el embarazo y parto. En cambio, diversos estudios afirman que mujeres que reciben tratamiento anticonceptivo o terapia

posmenopáusicas a base de estrógenos, no muestran un incremento en la actividad de LES (Fanourakis et al., 2021).

➤ Factores genéticos

La predisposición genética para el desarrollo del LES puede correlacionarse con la herencia de determinados genes. El aspecto genético influye cuando la persona posee al menos 3 o 4 genes susceptibles de aumentar el riesgo de sufrir la enfermedad, pero no se trata de un factor absolutamente determinante. Se trata de una enfermedad poligénica, en la cual se estima que un 20% de las personas que la poseen, tienen un pariente cercano con esta patología. Se han identificado una gran variedad de genes que podrían estar implicados en la aparición y desarrollo del LES, como serían IRF5, STAT4, IRAK1, TREX1, TLR8, algunos genes relacionados con el interferón (IFN), con las células T (PRPN22, TNFSF4, PDCD1) y células B (BANK, BLK, LYN); así como regiones que se encuentran en el complejo mayor de histocompatibilidad y polimorfismos BsmI y FokI, aumentan la probabilidad de padecerla (Aparicio-Soto et al., 2017).

➤ Factores medioambientales

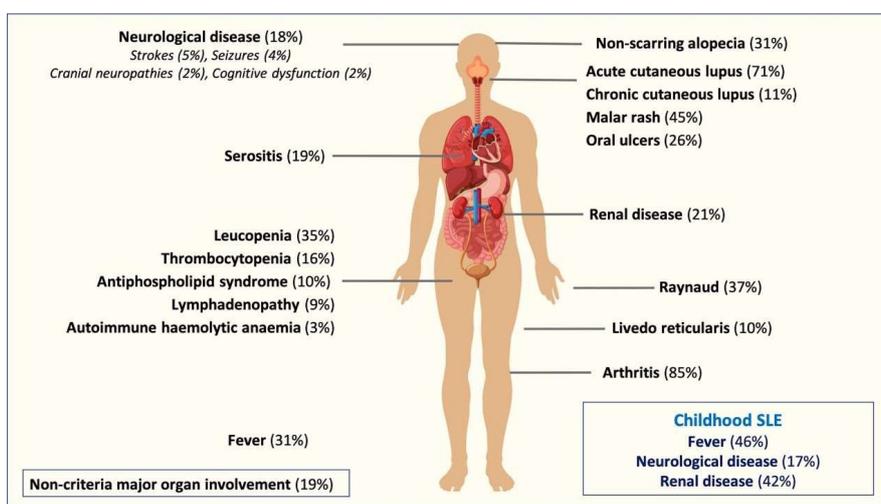
Igualmente, además de los mencionados anteriormente, también se ha comprobado que influyen factores ambientales como el tabaco, la exposición a la radiación solar, ya que la luz ultravioleta promueve la aparición de brotes cutáneos y sistémicos; ciertos virus, principalmente el virus de Epstein-Barr; el tabaquismo, la dieta, y algunas situaciones como presentar un estado de estrés crónico.

En este contexto, los factores ambientales dietéticos específicos, incluyendo vitaminas, elementos minerales, ácidos grasos y polifenoles, parecen tener un papel importante en la modulación de la respuesta inmune. Así, en una reciente revisión se ha analizado el papel de la dieta en la prevención y manejo del LES, y cómo ciertos componentes de la misma, pueden mejorar o bien constituir un factor de riesgo etiopatogénico importante (Aparicio-Soto et al., 2017).

#### 1.4. Sintomatología

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune con mayor variedad clínica y serológica al ser no órgano-específica, afectando a diferentes tejidos, produciendo bien

alteraciones en el sistema nervioso central, nefritis, alteraciones hematológicas, vasculitis, afectando a los huesos produciendo arterosclerosis u osteoporosis, así como artritis que es uno de los síntomas más comunes de la enfermedad. Otras manifestaciones clínicas pueden ocurrir a nivel pulmonar, gastrointestinal y síntomas generales como serían: astenia, fiebre y pérdida de peso. La sintomatología suele variar de un paciente a otro, según el tipo de lupus que presente, los síntomas más conocidos y visibles son los que se producen en la piel (**Figura 2**). Se conocen períodos de menor y mayor actividad donde se producen más síntomas, pudiendo estos ser leves o graves, variando en el inicio y en la evolución de la enfermedad, incluso en un mismo paciente. Debido a que afecta a diversos órganos simultáneamente o de manera aislada, no podemos establecer un cuadro clínico característico.



**Figura 2.** Principales manifestaciones de LES, órganos afectados y frecuencia de aparición. Figura tomada de (Fanouriakis et al., 2021).

Aparato	Síntomas
Sistema nervioso central y periférico	Dolores de cabeza, debilidad, entumecimiento, hormigueo, convulsiones, problemas de visión, de memoria, cambios de personalidad, inquietud,
Aparato digestivo	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de peso
Sistema cardiovascular	Problemas valvulares, inflamación del músculo cardíaco o del pericardio, Fenómeno de Raynaud
Aparato respiratorio	Serositis pleural, disnea, hemoptisis, dolor torácico al respirar profundamente
Piel	Úlceras bucales, pérdida de cabello, erupción cutánea en forma de "mariposa", fotosensibilidad
Aparato excretor renal	Nefritis lúpica
Sangre	Anemia, trombocitopenia, linfopenia, inflamación de los ganglios linfáticos

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas del LES. Figura adaptada de (Medline, 2022).

## 1.5. Diagnóstico

Para llegar a un diagnóstico acertado del LES habrá que tener en cuenta las manifestaciones clínicas mencionadas anteriormente, así como pruebas complementarias, puesto que los síntomas y signos disciernen de unos pacientes a otros y varían a lo largo del tiempo por lo que se podría confundir con otro trastorno. El diagnóstico completo consta de una evaluación inicial, revisando la historia clínica para conocer los antecedentes del paciente y un examen físico para determinar cuáles son los órganos afectados. Si tras estos hallazgos clínicos se sospecha de LES, se realizarían pruebas de laboratorio incluyendo pruebas inmunológicas especializadas (Guía Fistera, 2020).

### Pruebas analíticas:

- Estudio de orina, sedimento y cociente proteína creatinina: para determinar la posibilidad de nefropatía lúpica.
- Bioquímicas: prueba de glucosa en sangre, evaluación de la función renal, electrolitos, perfil hepático y lipídico, cálculo de las proteínas totales, albúmina, nivel de proteína-C-reactiva, inmunoglobulinas séricas, factor reumatoide, hormonas tiroideas y vitamina D.
- Perfil de coagulación: determinación del tiempo de tromboplastina activa, alerta sobre la presencia de anticoagulante lúpico.
- Biopsias: en pulmón, piel, hígado.
- Hemograma: detección de leucopenia, linfopenia, trombopenia y anemia.
- Estudio de los niveles de complemento: C3 y C4.
- Pruebas de imagen: imagen por resonancia magnética (cardíaca, craneal), radiografía, artrosonografía, tomografía computarizada., electroencefalografía, angiografía coronaria, sonografía.
- Otras pruebas: análisis del líquido cefalorraquídeo, evaluación neuropsiquiátrica, medición de la velocidad de conducción nerviosa, lavado broncoalveolar, prueba de evaluación de la función pulmonar.
- Estudio de autoanticuerpos: mediante la técnica ELISA se pueden detectar los anticuerpos más estudiados para la enfermedad al ser los más específicos y estar presentes en fases precoces en pacientes que aún no han desarrollado la enfermedad. Hay diversos tipos, según el que presente el paciente se asocia con unas manifestaciones clínicas distintas, sin embargo, no se puede conocer la evolución que va a seguir. Encontramos anticuerpos antinucleares y anticuerpos antifosfolípidos (**Tabla 2**):

Anticuerpos	Efecto clínico
<b>Antinucleares</b>	
anti-SM	Afectación renal, úlceras, trombocitopenia, marcadores específicos del LES
anti-U1RNP	Miositis, fenómeno de Raynaud, enfermedad pulmonar intersticial, dismotilidad esofágica
anti-dsDNA	Enfermedad renal, piel, específicos LES
anti-Ro/SS-A	Síndrome de Sjögren, fotosensibilidad, linfopenia, déficit de complemento, lupus cutáneo subagudo, lupus neonatal
anti-La/SS-B	Lupus neonatal
<b>Antifosfolípidos</b>	
anticardiolipina, anticoagulante lúpico y anti-beta2glicoproteína I	Trombosis venosa extremidades inferiores, accidente cerebrovascular

**Tabla 2.** Anticuerpos antinucleares y antifosfolípidos específicos del LES. Figura adaptada de (Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico, 2015).

Para poder clasificar a los pacientes, actualmente se utilizan los criterios clínicos e inmunológicos descritos por el grupo Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), actualizados por la European League Against Rheumatism (EULAR) y el American College of Rheumatology (ACR), debido a que presenta una mejor combinación de sensibilidad y especificidad; subdividiéndose en dos dominios, inmunológico y clínico. Cada dominio a su vez está constituido por varios criterios, en el caso del clínico se compone de siete criterios y en el del inmunológico de tres. Para dar un resultado positivo en primer lugar se necesita la presencia de anticuerpos antinucleares a título  $\geq 1/80$ , se trata de un requisito indispensable, sin embargo, algunos pacientes pueden ser ANA negativos, por lo que se tomaría como entrada en el algoritmo niveles bajos de complementos y/o anticuerpos antifosfolípidos positivos (Fanourakis et al., 2021). Además, a cada criterio le corresponde una ponderación, requiriéndose al menos un criterio clínico y 10 puntos o más (Aringer & Johnson, 2020). Dentro de los dominios, solo se contabiliza aquel criterio con mayor ponderación; los criterios no son acumulativos y no se necesita la presencia simultánea de cada uno de ellos (**Tablas 3 y 4**):

Dominios clínicos	Criterios de clasificación	Otras características relevantes
Constitucionales	Fiebre $>38,5$ (2)	Artralgias, Mialgias, Fatiga, Linfadenopatía
Neuropsiquiátricos	Convulsiones (5), Psicosis (3), Delirio (2)	Mielitis, Corea, Mononeuritis múltiple, Neuropatía craneal y periférica, Dolor de cabeza
Mucocutáneos	Alopecia no cicatricial (2), Úlceras orales (2), Lupus	Lupus timidus, Paniculitis lúpica, Lupus de sabañones, Vasculitis

	cutáneo subagudo (4), agudo (6), eritematoso discoide (4)	leucocitoclástica, urticariana, úlceras nasales
Serosos	Efusión pericárdica o pleural (5), Pericarditis aguda (6)	Peritonitis estéril
Musculoesqueléticos	Enfermedad articular (6)	Miositis
Renales	Nefritis clase II o V (8) y III o IV (10), Proteinuria >0,5 g/día (4)	Nefritis IgA, Moldes celulares
Hematológicos	Leucopenia (3), Trombocitopenia (4), Anemia hemolítica (4)	Púrpura trombocitopénica trombótica, anemia crónica, linfógena

**Tabla 3.** Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico por la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019). Dominios clínicos. Figura adaptada de (Aringer, Johnson, 2020).

Dominios inmunológicos	Criterios de clasificación	Otras características relevantes
Anticuerpos antifosfolipídicos	Anticardiolipina (2) o Anti-β2-glucoproteína I (2) o anticoagulante lúpico (2)	Anti-nucleosoma/anti-cromatina, Anti-histona, Anti-C1q, P antiribosómico, Prueba de Coombs positiva sin hemólisis, Serología falsa positiva para sífilis
Proteínas del complemento	C3 y C4 bajo (4), C3 o C4 bajo (3)	CH50 bajo
Anticuerpos específicos de LES	Anti-dsDNA (6) o Anti-Sm (6)	Anti-U1RNP

**Tabla 4.** Criterios de clasificación de lupus eritematoso sistémico por la European League Against Rheumatism y el American College of Rheumatology (EULAR/ACR-2019). Dominios inmunológicos. Figura adaptada de (Aringer & Johnson, 2020).

Se presenta en diferentes grados e intensidad, destacando casos leves, moderados y graves, dependiendo de cual tenga la persona, puede ser más difícil de controlar y tratar. Se tardan de media seis años en diagnosticar a los pacientes desde que aparecen los primeros síntomas.

## 1.6. Tratamiento

El objetivo inicial del tratamiento consistiría en inducir la remisión de la enfermedad o conseguir la menor actividad posible de ésta, prevenir la aparición de brotes, así como la acumulación del daño orgánico, minimizar los efectos adversos que pueden aparecer con la toma de diversos fármacos, especialmente con corticoides, y el riesgo de infecciones. Finalmente, conseguir aumentar la supervivencia a largo plazo, prevenir el daño orgánico irreversible (principalmente

renal, neurológico y/o cardiovascular) y conseguir con esto mejorar la calidad de vida (Fanourakis et al., 2019).

### 1.6.1. Tratamiento no farmacológico

Podemos encontrarnos un tratamiento no farmacológico según la gravedad y en el momento de la enfermedad en el que se encuentre el paciente. Las medidas generales que se aplican a estos pacientes son (Sociedad Española de Reumatología, 2020):

- Fotoprotección solar
- Ejercicio físico habitual
- Cese del hábito tabáquico
- Control estricto del riesgo cardiovascular: tensión arterial, glucosa, perfil lipídico, peso
- Vacunación
- Dieta saludable y equilibrada (**Tabla 5**):

Tipo de nutriente	Beneficios	Alimentos que los poseen
<b>Macronutrientes</b>		
Lípidos	EPA, DHA: disminuyen los síntomas cardiovasculares, inflamatorios y neuromotores, mejoran la fatiga y depresión  Ácido linoleico conjugado: propiedades antiinflamatorias y preventivas del cáncer, efecto antiesclerótico y antioxidante	Aceite de pescado  Carne de rumiantes, lácteos
Proteínas	Actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria Taurina: propiedad antioxidante, antiinflamatoria y antiapoptótica	Jalea real  Tejidos de mamíferos
Fibra	Reducción del riesgo de enfermedad al disminuir los niveles de citoquinas y homocisteína, menos riesgo cardiovascular	Frutas, verduras, legumbres, frutos secos
<b>Micronutrientes</b>		
Vitaminas	Vitamina A: mantiene el sistema inmunitario, regula la transcripción genética, disminuye la inflamación  Vitamina B: disminuye niveles de homocisteína, interviene en el metabolismo de anticuerpos y citoquinas, disminuye riesgo de LES	Zanahoria, batata, mango, melón, albaricoque  Carnes, pescados, huevos

	Vitamina C: antioxidante, previene brotes de LES al suprimir la producción de autoanticuerpos  Vitamina D: profilaxis de osteoporosis  Vitamina E: mantiene el funcionamiento del sistema inmune, antioxidante, reducción de los niveles de autoanticuerpos, citocinas y linfocitos	Frutas cítricas  Suplementos vitamina D  Aceites vegetales, nueces, semillas, verduras de hoja verde
Minerales	Selenio: actividad inmunológica y antiinflamatoria  Restricción de Sodio, Zinc	Plantas y granos
<b>Polifenoles</b>		
Flavonas	Apigenina: propiedades vasorrelajantes, antioxidantes, antiplaquetarias	Perejil, tomillo, manzanilla
Flavonoles	Astilbina: propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras	Liliáceas
Flavanoles	Galato de epigallocatequina: efecto antioxidante y antiinflamatorio	Té verde
Isoflavonas	Genisteína y daidzeína: actividad antiinflamatoria, disminución niveles autoanticuerpos e IFN- $\gamma$  Cumestrol: supresión citoquinas proinflamatorias, mejora de la proteinuria	Soja  Brotes de Alfalfa, frijoles
<b>Otros</b>		
Lignanos	Diglicósido de secoisolariciresinol: renoprotector	Semillas de lino
Diarilheptanoides y arilalcanonas	Curcumina: actividad antioxidante, antitumoral, antiinflamatoria	Rizomas de Cúrcuma
Estilbenos	Resveratrol: actividad antiinflamatoria, antioxidante, reguladora de la grasa en sangre	Plantas y frutas
Indol-3-carbinol	Disminución de la proteinuria, glomerulonefritis y nefritis intersticial	Crucíferas
Melatonina	Estimuladora del sistema inmune	Frutas, verduras, aceite de oliva y nueces

**Tabla 5.** Recomendaciones dietéticas para pacientes con LES. Beneficios de los nutrientes y alimentos que contienen estos nutrientes. Figura adaptada de (Aparicio-Soto et al., 2017).

[EPA: ácido eicosapentaenoico /DHA: ácido docosahexaenoico]

Tener lupus provoca que el sistema inmunológico no trabaje de igual manera ante una posible enfermedad, es por ello por lo que la vacunación se ha vuelto tan importante, ya que le brinda inmunidad y protección contra diversas patologías.

Aunque es cierto que se han dado casos en los que se ha producido una exacerbación de la enfermedad al recibir una dosis, los beneficios de la vacunación superan con creces las posibilidades de sufrir un nuevo brote (Lupus Foundation of America, 2022).

### 1.6.2. Tratamiento farmacológico

No hay un tratamiento efectivo para combatir el lupus, éste está basado en controlar los síntomas, para ello se debe conocer qué parte del organismo se encuentra afectada y lo activa que esté la enfermedad.

El pilar del tratamiento actualmente se basa en el uso de glucocorticoides, medicamentos inmunosupresores, antipalúdicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES); estos grupos de fármacos están destinados a controlar los síntomas de la enfermedad. Más recientemente podemos encontrarnos con las terapias biológicas, dirigidas hacia el origen de la enfermedad.

#### a) Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los esteroides se pueden aplicar por vía tópica para el control de las manifestaciones cutáneas. Con estos fármacos se consigue una remisión rápida de la enfermedad, sin embargo, su exposición puede causar daños y complicaciones graves tales como osteoporosis, miopatías, Síndrome de Cushing e infecciones, aumentando consigo la mortalidad conforme las dosis sean mayores, ya que está comprobado que la toxicidad de los GC está relacionada con la dosis y el tiempo de exposición. El mecanismo de acción de estos fármacos puede ser de dos formas distintas; actuando por mecanismos genómicos y no genómicos en la que se produce una acción antiinflamatoria más rápida y potente. Que se active una vía u otra depende de la dosis recibida de estos fármacos. (Ruiz & Bertsias, 2020). Se deben reducir las dosis de glucocorticoides orales y retirarlos de forma gradual cuando la enfermedad se haya controlado.

Los más utilizados son prednisona y metilprednisolona. Al comparar los perfiles de metilprednisolona con respecto a prednisona, la primera presenta una mayor potencia y activación selectiva de la vía no genómica. Se utilizan dosis de 125 a 500 mg/día de

metilprednisolona durante 3 días para remitir la enfermedad en brotes moderados-graves. Está demostrado que dosis de prednisona mayores a 30 mg/día aumentan la toxicidad sin producir ninguna mejora de la enfermedad, por consiguiente, para la terapia de mantenimiento se usan dosis de prednisona  $\leq$  5mg/día.

#### b) Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Este grupo de fármacos se emplean principalmente para disminuir la inflamación, el dolor y/o la fiebre; así como el dolor en las articulaciones. Los medicamentos más comunes para tratar estos síntomas son: Ibuprofeno, Naproxeno, Indometacina, Nabumetona, Celecoxib y ácido acetilsalicílico, ésta última usada también a dosis bajas como antiagregante plaquetario para prevenir el desarrollo de accidentes tromboembólicos. No hay una diferencia significativa entre los diferentes AINES; además, existe una amplia variabilidad interindividual en la respuesta a estos medicamentos. La diferencia en la presentación de los efectos secundarios, junto con la duración de la acción, la preferencia del paciente y el costo, determinan su elección.

#### c) Antipalúdicos

Se trata de los medicamentos más antiguos encontrados para el tratamiento y la prevención de los brotes de lupus, así como del daño y las infecciones, produciendo una disminución de la mortalidad. Actualmente relegado a pacientes con manifestaciones articulares y/o cutáneas. Además, estos fármacos producen una reducción en el pronóstico de sufrir trombosis y/o enfermedades cardiovasculares., así como un efecto protector contra las neoplasias.

Los principales fármacos antipalúdicos son la hidroxicloroquina (HCQ), la cual es segura y bien tolerada, pero presenta efectos secundarios conocidos como pueden ser cardiotoxicidad (insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QT) y toxicidad macular, por ello se deben realizar exámenes oculares y evitar dosis superiores a 5 mg/kg/día de HCQ. La dosis habitual de este fármaco es de 200 mg/día.

Por otro lado, la mepacrina, análogo sintético de la quinina, aunque no está comercializado en España se puede utilizar cuando se demuestren casos de toxicidad ocular. Ha demostrado ser eficaz en combinación con HCQ en pacientes con la enfermedad lúpica cutánea y/o articular refractaria a otros tratamientos (Olsen et al., 2018). La reacción adversa más frecuente de este fármaco es la decoloración amarillenta de la piel.

d) Inmunosupresores

Entre los principales fármacos inmunosupresores, encontramos al metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, inhibidores de la calcineurina y ciclofosfamida que se utilizan en los casos más graves. Las indicaciones y las reacciones adversas de cada grupo se encuentran reflejadas en la **Tabla 6**:

FÁRMACO	INDICACIONES	REACCIONES ADVERSAS
<b>METOTREXATO</b>	Enfermedades musculoesqueléticas, cutáneas y serosas	Hepáticos, gastrointestinales y hematológicos
<b>AZATIOPRINA (vía oral)</b>	Lupus constitucional, enfermedades hematológicas, neurológicas y vasculitis Mantenimiento	Hepáticos, gastrointestinales y hematológicos
<b>MICOFENOLATO DE MOFETILO (vía oral)</b>	1ª línea en Nefropatía lúpica Lupus cutáneo subagudo, anemia hemolítica, trombocitopenia, vasculitis, enfermedades neurológicas y musculoesqueléticas Mantenimiento	Gastrointestinales, hematológicos, infecciosos
<b>INHIBIDORES CALCINEURINA (TACROLIMUS, CICLOSPORINA, VOCLOSPORINA)</b>	Nefropatía lúpica en combinación con micofenolato 3ª línea enfermedades cutáneas y hematológicas refractarias	Metabólicos (hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia) Renales (aumento creatinina, hiperpotasemia) Gastrointestinales
<b>CICLOFOSFAMIDA (dosis bajas)</b>	Nefropatía lúpica, enfermedades graves o refractarias (renales, neuropsiquiátricas, vasculitis, hematológicas)	Hematológicos, infecciosos, vesicales, gonadales (dosis altas)

**Tabla 6.** Principales inmunosupresores utilizados en clínica, indicaciones y reacciones adversas. Figura adaptada de (Ruiz & Bertsias, 2020).

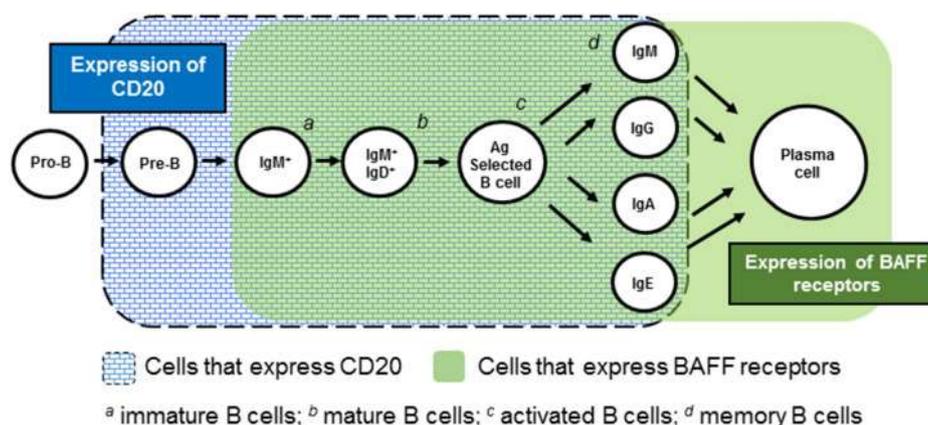
e) Agentes biológicos

Los anticuerpos monoclonales tales como Belimumab y Rituximab se usan para tratar esta enfermedad en casos graves que no responden a otros tratamientos inmunosupresores.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor activador de células B (BAFF) (**Figura 3**), impidiendo la maduración de éstas; además también actúa contra el factor estimulador de linfocitos B de citoquinas de células B (BLyS). Se administra tanto por vía

intravenosa como subcutánea. Ha demostrado ser eficaz cuando se asocia con otros fármacos de la terapia estándar: ciclofosfamida, micofenolato y/o azatioprina; mejorando la calidad de vida en pacientes con LES. Se utiliza cuando hay incapacidad para reducir la dosis de glucocorticoides e incluso eliminarlas en algunos pacientes y en la terapia de mantenimiento en pacientes que no respondieron al tratamiento básico. Aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de LES moderado en niños mayores de 5 años. Es necesario señalar que los resultados obtenidos tras varios estudios sugirieron la probabilidad de que este fármaco pueda causar un trastorno psiquiátrico tales como ansiedad, insomnio y/o ideación suicida en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica. La tasa de mortalidad con el tratamiento con Belimumab es bastante baja, sin embargo, podemos encontrarnos casos de reacciones adversas como pueden ser neoplasias malignas, infecciones, vasculitis celular, etc.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico cuyo mecanismo de acción está basado en la depleción de las células B, ya que actúa contra la proteína CD20 por medio de citotoxicidad de todos los tipos de células B exceptuando las células plasmáticas y las células pro-B (**Figura 3**), observándose una disminución de los niveles de autoanticuerpos. Se utiliza como alternativa a la primera línea de tratamiento en el LES severo y para tratar manifestaciones refractarias del LES (Ruiz & Bertsias, 2020), incluidos pacientes con nefritis lúpica. Entre las principales reacciones adversas que puede provocar este fármaco encontramos hemorragia, hematomas, síntomas relacionados con el aparato respiratorio tales como dolor de garganta, secreción nasal y tos; además puede ocasionar micción dolorosa, opresión en el pecho y/o dolor de oído.



**Figura 3.** Expresión de receptores CD20 y BAFF durante la formación de las células B. Tomada de (Wise & Stohl, 2020).

Según el tratamiento y la situación clínica del paciente, podemos administrar suplementos tales como ácidos grasos omega-3 (Wierenga et al., 2019), que impiden la elevación de autoanticuerpos y la neogénesis, contrarrestan la inflamación y la autoinmunidad y otorgan una mejoría significativa en la disminución de la actividad de la enfermedad, del daño estructural, función respiratoria, neuromotora y musculoesquelética (Sociedad Española de Reumatología, 2020). Las recomendaciones también hacen hincapié en la protección ósea mediante la suplementación adecuada de vitamina D e incluso agentes antirresortivos en aquellos casos más graves.

## 2. OBJETIVOS

El LES sigue siendo una enfermedad desconocida en muchos aspectos tales como patogenia y tratamiento. El mejor pronóstico se consigue cuando se obtiene un diagnóstico temprano y se utilizan tratamientos efectivos. Aunque más del 90% de los pacientes tengan una esperanza de vida normal, cuando está activa el paciente presenta grandes dificultades a la hora de realizar tareas cotidianas debido a los síntomas que pueden padecer (Federación Española de Lupus, 2022). El 10-15% restante, fallecen prematuramente debido a complicaciones (Lupus Foundation of America, 2022).

Los objetivos de este trabajo fin de grado son los siguientes:

- 1) Conocer los criterios de clasificación de los pacientes y el algoritmo establecido en la práctica clínica; así como las alternativas en caso de fracaso terapéutico del tratamiento aplicado y la eficacia del uso combinado de los mismos.
- 2) Revisar el estado actual del tratamiento del LES y la identificación de nuevas dianas terapéuticas que se encuentran en fase de investigación preclínica y clínica.
- 3) Profundizar sobre los mecanismos de acción de los nuevos fármacos biológicos que se emplean en el tratamiento, incluidos aquellos que se encuentran en ensayo clínico.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo está estructurado conforme al formato de revisión bibliográfica, cuyo fin último es realizar una investigación documental sobre las nuevas terapias que se están llevando a cabo actualmente para abordar la enfermedad.

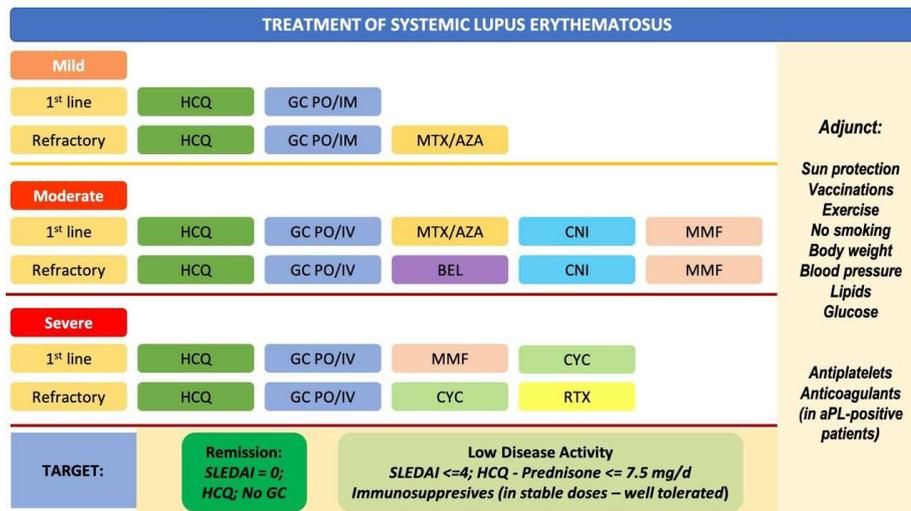
Las bases de datos consultadas por su implicación en la temática del trabajo fueron PubMed, Bot plus y Medline, que recogen libros, revistas y artículos científicos. Los términos utilizados en la búsqueda fueron: "Lupus eritematoso sistémico", "Tratamientos", "Diagnóstico", "Avances en el tratamiento", "Anticuerpos monoclonales", "Antipalúdicos", "Glucocorticoides", "Terapias biológicas". Del mismo modo, fueron utilizadas páginas web de notable consideración entre ellas Federación Española de Lupus y Sociedad Española de Reumatología. Para la búsqueda de fichas técnicas de medicamentos, se ha empleado el buscador de CIMA (Centro de información de medicamentos). En cuanto a los ensayos clínicos, se obtuvieron los datos de clinical trials, acotando los últimos 4 años. Guías clínicas como Fisterra también fueron de especial ayuda para encontrar datos acerca de nuevos medicamentos.

Como estrategia restrictiva de búsqueda fue la limitación a 7 años (2015 a 2022), la selección de trabajos con una metodología basada en libros, documentos y ensayos clínicos, y la especificación de los idiomas inglés y español. Para citar la bibliografía se utilizó el modelo Vancouver.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. Algoritmo terapéutico del tratamiento actual del LES:

Para lograr los objetivos planteados en el abordaje de la enfermedad, se pueden utilizar combinaciones de fármacos, sin embargo, muchas de estas no están respaldadas por una base científica sólida, dependen en su mayoría de la experiencia en clínica. Todos los pacientes deben recibir HCQ como terapia de base, a menos que esté contraindicado, en tal caso se usará mepacrina. Los glucocorticoides se utilizan siempre que se necesite inducir una rápida remisión de la enfermedad, cuando ésta se encuentre activa: los pulsos de metilprednisolona ayudan a controlar la enfermedad de moderada a grave permitiendo el uso de dosis más bajas de prednisona. En cuanto a los fármacos inmunosupresores, éstos se deben agregar lo más temprano posible, siempre y cuando la enfermedad sea grave y se deban minimizar los efectos adversos del tratamiento con GC (Ruiz & Bertsias, 2020). Cuando la enfermedad se encuentra exacerbada o persistentemente activa, se contempla la opción de añadir belimumab; de igual manera, en la enfermedad refractaria se puede considerar el uso de rituximab o de ciclofosfamida. Normalmente es más utilizado micofenolato que azatioprina en una fase de la enfermedad moderada a severa, siendo éste teratogénico y azatioprina segura durante el embarazo. **(Figura 4):**



**Figura 4.** Recomendaciones de EULAR para el manejo de medicamentos en LES, objetivos y terapia adjunta. Tomado de (Fanouriakis et al., 2021).

[**HCQ:** hidroxicloroquina / **GC:** Glucocorticoides / **MTX:** Metotrexato / **AZA:** Azatioprina / **BEL:** Belimumab / **CNI:** Inhibidores de la calcineurina / **MMF:** Micofenolato mofetilo / **CYC:** Pulso de ciclofosfamida / **RTX:** Rituximab / **SLEDAI:** Índice de actividad de la enfermedad del LES / **EULAR:** Liga Europea Contra el Reumatismo / **PL:** Anticuerpo Antifosfolípido]

## 4.2. Avances en el tratamiento actual

El tratamiento actual del LES resulta insuficiente, por ello, estudiar la patogénesis de la enfermedad es de gran ayuda para encontrar nuevas dianas terapéuticas y nuevos biomarcadores. Se sabe que las respuestas inmunes innatas y adaptativas están relacionadas entre sí por medio de citoquinas, complementos, complejos inmunes y quinasas; así, los tratamientos dirigidos contra la maquinaria intracelular han sido evaluados en diversos ensayos clínicos.

### 4.2.1. Inmunidad innata

- ✓ **Fármacos anti-interferón (anti-IFN) y terapias dirigidas a células dendríticas plasmacitoides (pDC)**

El LES se encuentra íntimamente relacionado con el IFN de tipo I, especialmente INF- $\alpha$ , encontrándose en las células mononucleares de la mayoría de los pacientes. Principalmente el IFN tipo I es producido por las pDC en humanos (Misra & Negi, 2017). Diversos estudios afirman que la inflamación en el lupus cutáneo puede ser independiente de células B, asociada con la vía IFN tipo I (Aringer et al., 2022).

- Destaca el fármaco Anifrolumab, se trata de un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido contra diferentes tipos de IFN-I mediante la unión a la subunidad del receptor, demostrando una alta afinidad y especificidad en su unión. Se administra vía intravenosa y se ha estudiado para el tratamiento de adultos que presentan un LES activo de moderado a grave, siendo eficaz en dos estudios de fase II (MUSE) y dos estudios en fase III (TULIP-1 y TULIP-2); también fueron evaluadas la seguridad y tolerabilidad a largo plazo. Es especialmente útil en manifestaciones mucocutáneas, hematológicas o artritis lúpica (Aringer et al., 2022). Las principales reacciones adversas que experimentaron los pacientes fueron infecciones en el tracto respiratorio superior, así como nasofaringitis y reacciones relacionadas con la infusión (Tanaka & Tummala, 2021). Recientemente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado la comercialización de este fármaco en la Unión Europea.
- Rontalizumab y sifalimumab ambos son anticuerpos anti-IFN-  $\alpha$  capaces de neutralizar todos los subtipos de IFN-  $\alpha$ , probados en pacientes con LES; sin embargo, ninguno mostró ser eficaz (Misra & Negi, 2017).
- AGS-009, JNJ-55920839 y AMG-811 también se tratan de anticuerpos monoclonales anti-IFN-  $\alpha$ ,  $-\beta$ ,  $-\gamma$ , respectivamente, cuyas propiedades están siendo evaluadas en ensayos clínicos de fase I (Pan et al., 2020).
- IFN-K, una vacuna compuesta por IFN $\alpha$ 2b acoplado a una proteína transportadora cuya función es bloquear el IFN-  $\alpha$ , mostrando una reducción significativa de éste, pero no una disminución en la actividad de la enfermedad ni en otros factores como concentraciones de complemento o reducción de autoanticuerpos anti-ds-DNA (Misra & Negi, 2017).

Las estrategias dirigidas a las células plasmáticas dendríticas, resultan ser un gran descubrimiento debido a que tienen una capacidad más potente de producir IFN-  $\alpha$ , incluyendo el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD123, inhibidores de linfoma de células B2 (BCL-2) y anticuerpos contra el antígeno 2 de las células dendríticas sanguíneas (anti-BDCA2).

- BIIB059: anticuerpo monoclonal dirigido contra BDCA2, un receptor específico de pDC humanas que al unirse es capaz de inhibir la producción de IFN-I, seguro y eficaz en la reducción de IFN, ha entrado recientemente en ensayos de fase III (Furie et al., 2019).

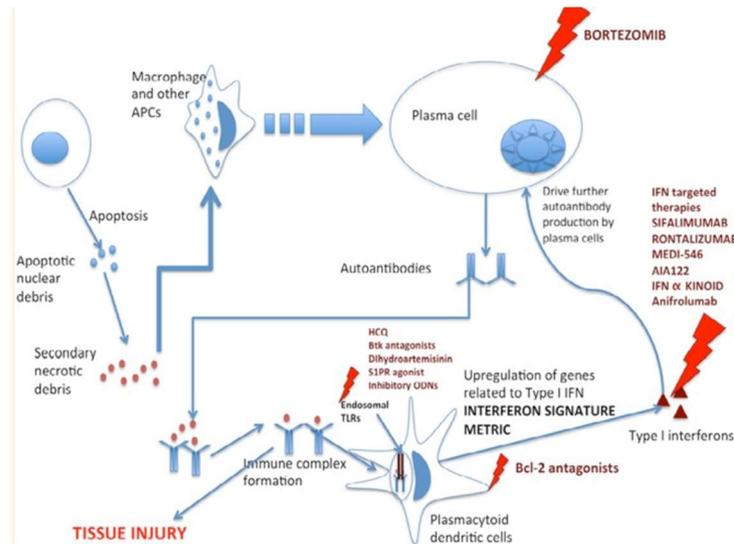
- JNJ-56022473: anti-CD123 capaz de disminuir la producción de IFN-  $\alpha$  (Monaghan et al., 2017). El ensayo controlado aleatorizado en fase I sigue en curso (Pan et al., 2020).
- Venetoclax (ABT-199): inhibidor Bcl-2, cuyos efectos terapéuticos pueden reforzarse al ser capaz de neutralizar al factor neutralizador de células B (BAFF) cuando se administra con belimumab (Tandler et al., 2020). El resultado obtenido en el ensayo de fase I concluyó que fue generalmente bien tolerado y además fue capaz de disminuir los linfocitos totales y subtipos de células B (Lu et al., 2020).

Todos estos fármacos se encuentran recogidos en la **Tabla 7**:

Fármaco	Diana farmacológica	Fase del ensayo clínico	Resultados
<b>Fármacos anti-IFN</b>			
<b>Anifrolumab</b>	Anti-IFN-I	Fase II/ III	Demostró una alta afinidad y especificidad en su unión, también fueron evaluadas la seguridad y tolerabilidad a largo plazo. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado la comercialización de este fármaco en la Unión Europea
<b>Rontalizumab</b>	Anti-IFN- $\alpha$	Fase II	No mostraron eficacia
<b>Sifalimumab</b>			
<b>AGS-009</b>	Anti-IFN- $\alpha$	Fase I	Sus propiedades siguen siendo evaluadas
<b>JNJ-55920839</b>	Anti-IFN- $\beta$		
<b>AMG-811</b>	Anti-IFN- $\gamma$		
<b>IFN-K</b>	Anti-IFN- $\alpha$	Fase I/II	Mostró una reducción significativa de Anti-IFN- $\alpha$ , pero no en otros factores; sigue en evaluación
<b>Terapias dirigidas a pDC</b>			
<b><u>BIIB059</u></b>	anticuerpo monoclonal dirigido contra BDCA2	Fase III	Seguro y eficaz, ha entrado recientemente en ensayos de fase III
<b><u>JNJ-56022473</u></b>	anti-CD123	Fase I	El ensayo en fase I sigue en curso
<b><u>Venetoclax (ABT-199)</u></b>	inhibidor Bcl-2	Fase I	El resultado obtenido en el ensayo de fase I concluyó que fue generalmente bien tolerado y eficaz

**Tabla 7.** Terapias dirigidas a la inmunidad innata, fase del ensayo y resultados.

[*IFN*: interferón/ *pDC*: células dendríticas plasmacitoides/ *BDCA2*: antígeno 2 de las células dendríticas sanguíneas/ *Bcl-2*: linfoma de células B2]



**Figura 5.** Origen de los interferones tipo I y dianas sobre las que actúan diversos fármacos. Figura tomada de (Misra & Negi, 2017).

[APC: células presentadoras de antígenos/ HCQ: hidroxicloroquina/ IFN: interferón/ ODN: oligonucleótido/ S1PR: receptor de esfingosina-1-fosfato/ TLR: receptor tipo Toll]

#### 4.2.2. Inmunidad adaptativa

##### ✓ Terapias diana de células T

Las células T ayudan a que las células B produzcan autoanticuerpos IgG por medio de señales destacando CD40L, CD28, CD80/CD86, coestimulador inducible de linfocitos B y ligando (ICOSL/ICOS) y antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4).

- **Abatacept** es una proteína de fusión compuesta por el dominio extracelular del antígeno 4 (CTLA-4) asociado al linfocito T citotóxico humano unido a su vez a un fragmento modificado de la inmunoglobulina humana G1(IgG1), su mecanismo de acción se basa en modular una señal coestimuladora necesaria para la activación de los linfocitos T, por medio de su unión a CD80/CD86, sin embargo, no ha resultado ser eficaz en la coestimulación de los linfocitos T y B (Agencia Española del Medicamento, 2022).
- **BG9588** es un anticuerpo bloqueador de la vía CD40L. Los ensayos de este fármaco en fase II tuvieron que ser suspendidos por evento tromboembólico, causado por la activación de la agregación plaquetaria debida al entrecruzamiento del fragmento cristalizante.
- **Dapirolizumab**, un fragmento de unión a antígeno conjugado con polietilenglicol, anti-CD40L, sigue siendo evaluado al demostrar ser seguro, eficaz y bien tolerado

en un ensayo en fase II en pacientes con LES de moderado a grave (Furie et al., 2021).

- Iscalimab es un anticuerpo monoclonal capaz de prevenir la señalización de la vía CD40, está siendo investigado en un ensayo en fase II en pacientes con LES (Liossis & Staveri, 2021).
- MEDI-570 es un anticuerpo monoclonal anti-ICOS (coestimulador inducible de linfocitos B) que tras ser administrado se dirige y une al coestimulador de las células T y células pDC que expresan el ligando ICOS (ICOSL), aún siguen pendiente los resultados obtenidos en fase I, lo mismo ocurre en el caso de AMG557, anti-ICOSL humano, que mostró una eficacia potencial y seguridad, aportando la suficiente evidencia para seguir siendo evaluado en pacientes con LES (Cheng et al., 2018).
- Theralizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa frente a CD28, actualmente retirado en un ensayo de fase II por producir una alta toxicidad, causando efectos como linfopenia (Pan et al., 2020).

Sin embargo, la inhibición de la coestimulación a través de CD28 y CD80/86 no seguirá evaluándose para tratar el LES debido a los resultados negativos obtenidos en varios ensayos. No obstante, la coestimulación de células T y B CD40 y a su ligando sigue siendo una diana terapéutica para el LES (Aringer et al., 2022).

#### ✓ **Terapias diana de células B**

En individuos sanos, las células B ayudan a mantener el funcionamiento del sistema inmunológico y producen anticuerpos protectores. Cuando se pierde tolerancia por las células B, aumenta la producción de autoanticuerpos, descritos con anterioridad. Esta terapia va dirigida a los factores de crecimiento y supervivencia que se producen en estos casos (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).

- Ofatumumab, anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a la molécula CD20 (anti-CD20), como efectos adversos destaca la aparición de infecciones. Actualmente no hay ensayos clínicos que evalúen la eficacia de ofatumumab en el LES (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).
- Obinutuzumab, también es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 efectivo en el agotamiento de células B en más del 90% de los pacientes al ser capaz de aumentar los niveles de complemento C3 y C4 y disminuir los títulos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsADN), actualmente siguen siendo evaluadas su eficacia y seguridad en un estudio de fase III (Kaegi et al., 2022). En el caso de ocrelizumab, el

ensayo en fase III finalizó prematuramente debido a la alta tasa de infecciones graves y la ineficacia, es por ello por lo que hoy en día se utiliza para otras indicaciones (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).

- Obexelimab (XmAb5871), terapia dirigida contra CD19 que no obedeció al criterio principal de valoración, mejoría a partir del día 225, es por ello por lo que no se continuó con el ensayo de fase III en LES (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).
- Epratuzumab, anticuerpo anti-CD22 expresado en las células B maduras que impide su maduración, no se cumplió con los criterios principales de eficacia en un ensayo en fase III. Por su parte SM03, también anti-CD22 es seguro y bien tolerado en pacientes con LES (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).
- Milatuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-CD74 cuyos resultados obtenidos en fase I siguen pendientes (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).
- Blisibimod, es una molécula que comparte características de péptido y de anticuerpo, inhibe BlyS, factor estimulador de linfocitos B. Es eficaz para aumentar los niveles de complemento C3 y C4 y disminuir la proteinuria; un ensayo de fase II concluyó que a los pacientes que se les administró mayores dosis de este fármaco lograron tasas de respuesta significativas. Atacicept, ejerce una doble función, es capaz de unirse y bloquear a BlyS y a su vez a un ligando inductor de proliferación (APRIL), sin embargo, los ensayos tuvieron que ser suspendidos debido a infecciones fatales. Tabalumab, fue un anticuerpo monoclonal humano anti-BlyS, que actualmente no se fabrica al demostrar ineficacia (Magro, 2019).
- Bortezomib es un dipéptido inhibidor del ácido borónico de la subunidad 20S del proteasoma, es importante este tipo de inhibición puesto que las células plasmáticas resultan ser vulnerables a dicho efecto debido a que provoca estrés en el retículo endoplasmático y apoptosis de éstas; puede desempeñar un papel en la terapia de rescate a corto plazo en la nefritis lúpica refractaria y en la prevención de la enfermedad cuando se usa en combinación con corticoides, según diversos estudios de notable consideración (Walhelm et al., 2021). Destacan otros inhibidores del proteasoma que mostraron efectos similares en el lupus preclínico, carfilzomib y delanzomib (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).
- Daratumumab, anticuerpo monoclonal completamente humanizado contra el marcador CD38 expresado principalmente en los plasmablastos, células B maduras y dendríticas plasmacitoides, se ha empleado en casos para tratar mujeres con lupus refractario junto con belimumab, consiguiendo inhibir la activación y

proliferación de las células B y con esto, la producción anticuerpos (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).

- Deucravacitinib es un bloqueador Tyk2 que actualmente está siendo probado para tratar LES en fase II.
- Ibrutinib es un inhibidor selectivo irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), capaz de unirse a ella y provocar la apoptosis de las células B. Se encuentra en ensayo en fase I para el tratamiento del LES con actividad leve a moderada (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).
- Fenebrutinib es un inhibidor selectivo de BTK, no logró ser eficaz, aunque produjo una reducción significativa en los niveles de células B, autoanticuerpos anti-ADN, inmunoglobulinas y ARN dependiente de esta tirosina (Bag-Ozbek & Hui-Yuen, 2021).

Toda esta información se encuentra resumida en la **Tabla 8**:

Fármaco	Diana farmacológica	Fase de ensayo clínico	Resultados
<b>Terapias diana de células T</b>			
<b>Abatacept</b>	Anti-CD80/CD86	Fase III	No es eficaz en la coestimulación de los linfocitos T y B, no sigue estudiándose para dicha patología
<b>BG9588</b>	Anti-CD40L	Fase II	Los ensayos de este fármaco en fase II tuvieron que ser suspendidos por AEs
<b>Dapirolizumab</b>	Anti-CD40L	Fase II	Sigue siendo evaluado al demostrar seguridad eficaz y bien tolerado en un ensayo en fase II en pacientes con LES de moderado a grave
<b>Iscalimab</b>	Anti-CD40	Fase II	Está siendo investigado en un ensayo en fase II en pacientes con LES
<b>MEDI-570</b>	Anti-ICOS	Fase I	Aún siguen pendientes los resultados
<b>AMG557</b>	Anti-ICOSL humano	Fase I	Mostró una eficacia potencial y seguridad, aportando la suficiente evidencia para seguir siendo evaluado
<b>Theralizumab</b>	Anti-CD28	Fase II	Retirado por producir una alta toxicidad
<b>Terapias diana de células B</b>			
<b>Ofatumumab</b>	Anti-CD20	Serie de casos	Actualmente no hay ensayos clínicos que evalúen su eficacia
<b>Obinutuzumab</b>	Anti-CD20	Fase III	Siguen siendo evaluadas su eficacia y seguridad
<b>Ocrelizumab</b>	Anti-CD20	Fase III	El ensayo finalizó prematuramente por alta tasa de AEs e ineficacia
<b>Obexelimab</b>	Anti-CD19	Fase III	No obedeció al criterio principal de valoración, no se continuó con el ensayo de fase III en LES
<b>Epratuzumab</b>	Anti-CD22	Fase III	no se cumplieron los criterios principales de eficacia
<b>SM03</b>	Anti-CD22	Fase I	Seguro y bien tolerado en pacientes con LES

<b>Milatumumab</b>	Anti-CD74	Fase I	Resultados obtenidos siguen pendientes de valoración
<b>Blisibimod</b>	Anti-BlyS	Fase II	Un ensayo de fase II concluyó que a los pacientes que se les administró mayores dosis de este fármaco lograron tasas de respuesta significativas
<b>Atacicept</b>	Anti-BlyS Anti-APRIL	Fase II/III	los ensayos tuvieron que ser suspendidos debido a AEs
<b>Tabalumab</b>	Anti-BlyS	Fase III	Actualmente no se fabrica al demostrar ineficacia
<b>Bortezomib</b>	IP-20S	Fase II	Terapia de rescate a corto plazo y en la prevención en combinación con corticoides, según diversos estudios de notable consideración
<b>Daratumumab</b>	Anti-CD38	Serie de casos	consiguiendo inhibir la producción anticuerpos, en evaluación
<b>Deucravacitinib</b>	Bloqueador TyK2	Fase II	Actualmente está siendo probado para tratar LES en fase II
<b>Ibrutinib</b>	Inhibidor BTK	Fase I	Se encuentra en ensayo en fase I para el tratamiento del LES con actividad leve a moderada
<b>Fenebrutinib</b>	Inhibidor BTK	Fase II	No logró ser eficaz

**Tabla 8.** Terapias dirigidas a la inmunidad adquirida, fases de ensayo y resultados.

[**ICOS/ICOSL:** coestimulador inducible de linfocitos B y ligando/ **AEs:** efectos adversos/  
**BlyS:** factor estimulador de linfocitos B/ **APRIL:** ligando inductor de proliferación/ **TyK2:**  
tirosina quinasa 2/ **BTK:** tirosina quinasa de Bruton/ **IP:** inhibidor proteasoma]

✓ **Otras terapias diana**

Encontramos otra serie de fármacos dirigidos a objetivos distintos que tienen efectos terapéuticos y están siendo evaluados en ensayos clínicos y aún no se han obtenido evidencias significativas (**Tabla 9**).

Fármacos en evaluación	Grupo Farmacológico	Resultados clínicos
<b>Citoquinas</b>		
<b>Tocilizumab</b>	Receptor anti-IL-6	Aumenta C3 y C4, disminuye anti-dsDNA
<b>Etanercept</b>	Anti-TNF	Seguro y tolerado
<b>BT063</b>	Anti-IL-10	Ensayo en fase II en curso
<b>Complementos</b>		
<b>Eculizumab</b>	Anti-C5	En curso
<b>Complejos inmunes</b>		
<b>SM101</b>	Anti-CI	Seguro y tolerado
<b>Quinasas de la maquinaria intracelular</b>		
<b>Evobrutinib</b>	Anti-BTK	En curso

**Tabla 9.** *Fármacos en evaluación contra nuevas dianas. Adaptada de (Pan et al., 2020).*

*[TNF: Factor de Necrosis Tumoral]*

Destacaríamos otros enfoques dirigidos a inhibir el proteasoma, inhibir la tirosina quinasa 2, quinasa Janus (Jak), modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, modulador de la Calgranulina B y la chaperonina 10 que también podrían ser útiles. Algunos ejemplos son:

- Baricitinib se trata de un inhibidor de Jak1, Jak2 y Jak3 que mostró eficacia en un ensayo en fase II, actualmente evaluado en fase III. El bloqueo de las Janus quinasas es interesante debido a que son moléculas que traducen los efectos de diversas citoquinas a respuestas celulares, no son por tanto terapias biológicas, sino moléculas de origen sintético.
- Tofacitinib y upadacitinib también bloquean Jak1, el descubrimiento de estos fármacos sugiere que este grupo sea una buena alternativa para la artritis lúpica refractaria al tratamiento estándar (Aringer et al., 2022).

#### 4.3. Otros fármacos en ensayo clínico para el tratamiento de LES

En las tablas **10**, **11** y **12**, se recogen datos obtenidos de medicamentos que se encuentran en ensayo clínico y cuya información ha sido actualizada en los últimos 4 años. Se han dividido según el estado del ensayo en el que se encuentren ya sean activos, reclutados o completados. Hay diversos parámetros para evaluar la eficacia, seguridad y/o tolerabilidad de los medicamentos en estudio tales como el índice SLEDAI, BICLA y SRI.

##### ❖ SLEDAI

Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure, se trata de un índice global que permite revisar rápidamente los signos y los síntomas manifestados por los enfermos, ya que estratifica de forma general la actividad de la enfermedad en los últimos 10 días. Aunque es una de las medidas más utilizadas, recientemente está sufriendo algunas modificaciones. Un índice SLEDAI alto indica un mayor grosor de la capa íntima carotídea, de las placas carotídeas y mayor probabilidad por tanto de sufrir eventos cardiovasculares; esto está íntimamente relacionado con el aumento de la dislipidemia. Así, pacientes con un

índice SLEDAI alto, reciben mayores dosis de corticoides, HQC e inmunosupresores, debido a que son capaces de reducirlo (Du et al., 2020).

#### ❖ **BICLA**

Evaluación compuesta de lupus basada en BILAG (Grupo de Evaluación de Lupus de las Islas Británicas), es una medida global de la respuesta al tratamiento en pacientes con LES sometidos a ensayos clínicos, en este caso, clasifica si un paciente responde o no al tratamiento en función de los cambios en la actividad de la enfermedad en cada órgano (Furie et al., 2021).

#### ❖ **SRI**

Índice de respuesta al LES, herramienta desarrollada compuesta por el índice SLEDAI y por BICLA. Una respuesta SRI se define por una reducción de 4 puntos o más en el índice SLEDAI y sin cambios en BICLA.

ENSAYOS CLINICOS RECLUTADOS (DATOS RECOGIDOS DE 2019,2020,2021,2022)					
NUMERO IDENTIFICADOR	FARMACOS EN EVALUACION	GRUPO FARMACOLOGICO	FASE DE ENSAYO	MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS	OBJETIVOS POR EVALUAR
<a href="#">NCT04925934</a>	VIB7734	Anti-pDC	Fase II	Reducción BICLA	Eficacia y seguridad para tratamiento de LES de moderado a gravemente activo
<a href="#">NCT04895696</a>	BMS-986256	Inhibidor TLR7/8	Fase II	SRI-4	Efectividad, seguridad y tolerabilidad en pacientes con LES activo
<a href="#">NCT05339217</a>	TELITACICEPT IL-2	TACI-Fc	Fase III	SRI-4	Eficacia clínica e inmunológica de Telitacicept y dosis bajas de IL-2
<a href="#">NCT04882878</a>	NIPOCALIMAB	FcRn	Fase II	SRI-4	Eficacia versus placebo en LES activo
<a href="#">NCT05155345</a>	MOSUNETUZUMAB	Anti-CD3 / Anti-CD20	Fase I	AEs	Seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica
<a href="#">NCT04680637</a>	EFAVALEUQUINA	Anti-IL2	Fase II	SRI-4	Eficacia y seguridad en pacientes con LES activo con respuesta inadecuada a la terapia de atención estándar
<a href="#">NCT04058028</a>	ROZIBAFUSP ALFA	Inhibidor BAFF e ICOSL	Fase II	SRI-4	Valorar la utilidad en pacientes con LES activo a pesar de tratamiento estándar

**Tabla 10.** Ensayos clínicos reclutados basados en el uso de distintos fármacos que actúan sobre una serie de dianas para el tratamiento de LES (National Library of Medicine 2022).

[**AEs:** eventos adversos graves / **SRI:** índice de respuesta al LES/ **BICLA:** evaluación del Lupus Compuesto/ **pDC:** células dendríticas plasmoidales /**TLR:** receptores toll-like / **TACI-Fc:** activador transmembrana, calcio modulador y ligando de ciclofilina/ **IL-2:** interleuquina 2/ **FcRn:** receptor neonatal Fc /**BAFF:** factor activador de células B/ **ICOS-L:** coestimulador inducible]

ENSAYOS CLINICOS ACTIVOS (DATOS RECOGIDOS DE 2018,2019,2020,2021,2022)					
NUMERO IDENTIFICADOR	FARMACOS EN EVALUACION	GRUPO FARMACOLOGICO	FASE DE ENSAYO	MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS	OBJETIVOS POR EVALUAR
<a href="#">NCT03742037</a>	CENERIMOD	Modulador S1P1	Fase II	Cambio puntuación SLEDAI	Eficacia, seguridad y tolerabilidad en sujetos con LES moderado a grave
<a href="#">NCT03978520</a>	ELSUBRUTINIB	Inhibidor BTK	Fase II	SRI-4	Seguridad y eficacia administrados solos o en combinación con LES de actividad moderada a grave
<a href="#">NCT03656562</a>	VAY736	Inhibidor BAFF	Fase II	SRI-4	

	<b>CFZ533</b>	Anti-CD40			Farmacocinética, farmacodinámica, seguridad, tolerabilidad y eficacia clínica preliminar
--	---------------	-----------	--	--	--

**Tabla 11.** Ensayos clínicos activos basados en el uso de distintos fármacos que actúan sobre una serie de dianas para el tratamiento de LES (National Library of Medicine, 2022).

[**SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Measure/ **BTK:** Tirosina Quinasa de Bruton]

ENSAYOS CLINICOS TERMINADOS CON RESULTADOS (DATOS RECOGIDOS DE 2019,2020,2021,2022)					
NUMERO IDENTIFICADOR	FARMACOS EN EVALUACION	GRUPO FARMACOLOGICO	FASE DE ENSAYO	MEDIDAS DE RESULTADO PRIMARIAS	OBJETIVOS POR EVALUAR
<a href="#">NCT03161483</a>	<b>IBERDOMIDA</b>	Modulador ligasa cereblon E3	Fase II	SRI-4	Eficacia y seguridad en sujetos con LES activo
<a href="#">NCT02437890</a>	<b>VOBARILIZUMAB</b>	Anti-IL-6R	Fase II	BICLA	Seguridad y eficacia por vía subcutánea en LES activo de moderado a grave
<a href="#">NCT02504645</a>	<b>LUPUZOR</b>	Efecto tolerogénico e inmunomodulador	Fase III	SRI	Seguridad y eficacia de LUPUZOR más el estándar en pacientes con LES
<a href="#">NCT02066311</a>	<b>NELFINAVIR</b>	Antirretroviral, inhibidor proteasa	Fase II	Inhibición de la unión de anti-dsDNA	Probar si disminuye la unión de anticuerpos contra el ADN de doble cadena y con ello la actividad de la enfermedad
<a href="#">NCT03371251</a>	<b>AVIZAKIMAB</b>	Anti-IL-21	Fase I/II	AEs SRI-4	Seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad de dosis repetidas por vía subcutánea en LES activo de moderado a grave en estándar de fondo limitado, con el fin de estimar la dosis óptima
<a href="#">NCT02660944</a>	<b>RSLV-132</b>	RNase-FC	Fase II	Mejoría del índice de gravedad de LES cutáneo	Evaluar el impacto de infusiones intravenosas de RSLV-132 sobre las manifestaciones cutáneas en pacientes con LES
<a href="#">NCT01781611</a>	<b>DIPRIDAMOL</b>	Inhibidor fosfodiesterasa	No aplica	BICLA	Eficacia en prevención de brotes en pacientes con LES y su impacto en los biomarcadores de actividad de la enfermedad
<a href="#">NCT02265744</a>	<b>LULIZUMAB</b>	Anti-CD28	Fase II	BICLA	Seguridad y eficacia en adultos masculinos y femeninos a largo plazo, valorándose la actividad y seguridad de la enfermedad

**Tabla 12.** Ensayos clínicos terminados con resultados basados en el uso de distintos fármacos que actúan sobre una serie de dianas para el tratamiento de LES (National Library of Medicine, 2022).

[**RNase-FC:** proteína de fusión]

#### 4.4. Otros tratamientos

Hoy en día, la terapéutica del lupus sigue siendo un objetivo por cumplir. Se sabe que es una enfermedad autoinmune por lo que podría ser efectivo restablecer el sistema inmunológico; es por ello por lo que se han probado diversas estrategias para eliminar las células plasmáticas de vida larga, las células B de memoria para disminuir la producción de autoanticuerpos patógenos, y contra los plasmablastos (**Figura 6**).

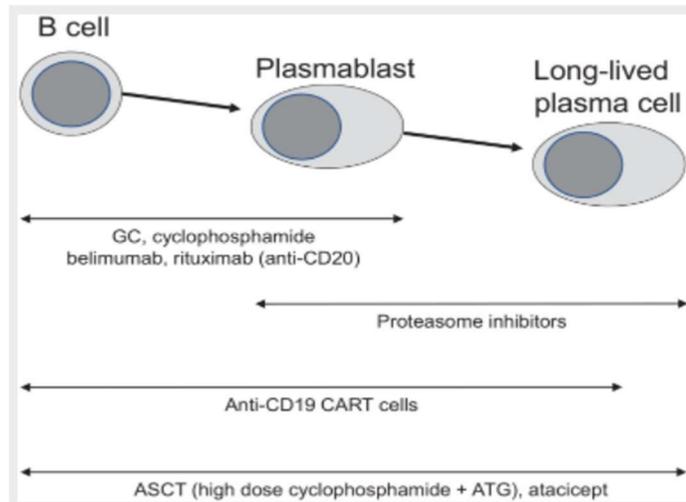
##### ❖ **Trasplante autólogo de células madre (TACM/ASCT)**

Esta terapia conduce a un reinicio humoral completo, lo que haría necesaria la repetición de todas las vacunas. Se estudia en pacientes que no respondieron a otros tratamientos y que se encuentran en un estado inmunológico severo y mortal.

Estas células, son capaces de renovarse por sí solas y diferenciarse en distintos tipos. El procedimiento consiste en eliminar el sistema inmunológico desequilibrado y sustituirlo por uno nuevo sano a partir de células madre provenientes de la médula ósea propias (autólogo) o de donantes. En ocasiones, esta terapia puede ser un éxito haciendo que no sea necesario tomar medicamentos, sin embargo, es un procedimiento bastante arriesgado.

##### ❖ **Células T receptoras de antígeno quimérico contra el receptor CD19 (células Anti-CD19 CART)**

La molécula CD19 se encuentra en la mayoría de las células B y las células T son capaces de reconocerlas. Al administrar estas células T modificadas denominadas células T receptoras de antígeno quimérico (CAR T) se produjo una disminución significativa con una mejora en los síntomas y en la progresión de la enfermedad, ya que son capaces de erradicar las células B patógenas y restaurar la tolerancia. Se espera que esta terapia sea una posible opción de cura en un futuro (Aringer et al., 2020).



**Figura 6.** Opciones de tratamiento que incluyen la eliminación de células B, plasmablastos y células plasmáticas de larga vida. Figura tomada de (Aringer et al., 2022).

## 5. CONCLUSIONES

Una vez revisada toda la información recopilada en este trabajo podemos concluir que:

1.- A pesar de todos los esfuerzos realizados, hoy por hoy, no existe un tratamiento eficaz para el abordaje de la enfermedad.

2.- Los regímenes actuales clásicos de medicación para los pacientes con LES incluyen en su mayoría al menos tres tipos de fármacos: hidroxicloroquina, glucocorticoides y un inmunosupresor, además de medicamentos complementarios como los antihipertensivos y la vitamina D, lo que dificulta la adherencia al mismo y por tanto la recuperación del paciente. El antipalúdico es el tratamiento estándar y no está previsto que vaya a ser sustituido debido a los beneficios y la eficacia demostrados hasta hoy. Los glucocorticoides, desgraciadamente, aunque provocan numerosos efectos secundarios, no hay una alternativa a corto plazo para su sustitución.

3.- Los tratamientos actuales han conseguido paliar los síntomas que provoca el LES, pero no permiten su curación definitiva, es por ello por lo que actualmente los esfuerzos se están focalizando en las terapias biológicas. Cuando la enfermedad se encuentra exacerbada o persistentemente activa, se contempla la opción de añadir belimumab; de igual manera, en la enfermedad refractaria se puede considerar el uso de rituximab.

4.- La mayoría de los ensayos clínicos están enfocados a la terapia biológica, dirigidas hacia la inmunidad innata y adaptativa, aunque pocos son los que cumplen los criterios de valoración y siguen adelante, debido en gran medida a los efectos secundarios y la falta de eficacia, lo que nos permite reafirmar que es una patología bastante compleja. En los últimos 10 años solamente ha sido aprobado un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra diferentes tipos de IFN-I: anifrolumab (Saphnelo®) como segunda terapia biológica para tratar a adultos con LES, aprobado en 2021 por la UE.

5.- Por todo lo anterior, deben seguir explorándose los distintos mecanismos moleculares con los que cursa la enfermedad para así establecer nuevas vías de investigación de terapias alternativa

## 6. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Mayo 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Aparicio-Soto M, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón-de-la-Lastra C. An update on diet and nutritional factors in systemic lupus erythematosus management. *Nutr. Res. Rev.* 2017; 30 (01): 118-137.

Aringer M, Alarcón-Riquelme ME, Clowse M, et al. A glimpse into the future of systemic lupus erythematosus. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease.* 2022; 14: 1-21.

Aringer M, Johnson SR. Classifying and diagnosing systemic lupus erythematosus in the 21st century. *Rheumatology.* 2020; 59(5): 4-11.

Bag-Ozbek A, Hui-Yuen JS. Emerging B-Cell Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; 17: 39-54.

Bai Y, Tong Y, Liu Y, Hu H. Self-dsDNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.* 2018; 191(1): 1-10.

Cheng LE, Amoura Z, Cheah B, Hiepe F, Sullivan BA, Zhou L, et al. Brief Report: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Multiple-Dose Study to Evaluate AMG 557 in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Active Lupus Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(7): 1071-1076.

Du T, Pang H, Ding F, Ye Y, Li M, Yang X, et al. Reduction in SLEDAI is associated with improved arterial stiffness in systemic lupus erythematosus. *Medicine.* 2020; 99(47).

Fan Y, Hao YJ, Zhang ZL. Systemic lupus erythematosus: year in review 2019. *Chin. Med. J.* 2020; 133 (18): 2189-2196.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(6): 736-745.

Fanouriakis A, Tziolos N, Bertias G, Boumpas DT. Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80 (1): 14-25.

Federación Española de Lupus. Guía práctica para pacientes de lupus. 2022 [en línea]. [Consultado en marzo 2022]. Disponible en: <https://www.felupus.org/>

Furie R, Morand EF, Bruce IN, Isenberg D, Van Vollenhoven R, Abreu G, et al. What Does It Mean to Be a British Isles Lupus Assessment Group-Based Composite Lupus Assessment Responder? Post Hoc Analysis of Two Phase III Trials. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73(11): 2059-2068.

Furie R, Werth VP, Merola JF, Stevenson L, Reynolds TL, Naik H, et al. Monoclonal antibody targeting BDCA2 ameliorates skin lesions in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 2019 ; 129(3): 1359-1371.

Furie R, Bruce IN, Dörner T, Leon MG, Leszczynski P, Urowitz M, et al. Phase 2, randomized, placebo-controlled trial of dapirolizumab pegol in patients with moderate-to-severe active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2021; 60(11): 5397-5407.

Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud 2015. Guías de Práctica clínica en el SNC [Consultado en Marzo, 2022]. Disponible en: [https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc\\_549\\_lupus\\_sescs\\_compl\\_caduc.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2020/10/gpc_549_lupus_sescs_compl_caduc.pdf)

Guía Fisterra. Lupus eritematoso sistémico [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/#>

Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.* 2022; 12: 788830.

Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int.* 2015; 112 (25): 423-432.

Liossis SN, Staveri C. What's New in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med (Lausanne).* 2021. 8(5): 655100.

Lu P, Fleischmann R, Curtis C, Ignatenko S, Clarke SH, Desai M, et al. Safety and pharmacodynamics of venetoclax (ABT-199) in a randomized single and multiple ascending dose study in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2018; 27(2): 290-302.

Lupus eritematoso sistémico. MedlinePlus [en línea]. [Consultado en Marzo 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000435.htm>

Lupus Foundation of America. Datos y estadísticas sobre el lupus. 2022 [en línea]. [Consultado en Marzo, 2022]. Disponible en: <https://www.lupus.org/es/resources/datos-y-estadisticas-sobre-el-lupus>

Magro R. Biological therapies and their clinical impact in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019; 11: 1-9.

Misra DP, Negi VS. Interferon targeted therapies in systemic lupus erythematosus. *Mediterr J Rheumatol*. 2017; 28(1): 13-19.

Monaghan K, Jordan J, Sato T, Cesaroni M, Benson J, Ng M, et al. Depletion of plasmacytoid dendritic cells with JNJ-56022473 minimises induction of an interferon gene signature in response to TLR9 and SLE immune complex stimulation. *LUPUS*. 2017; 4(1): A1-A227.

Olsen NJ, James JA, Arriens C, Ishmori ML, Wallace DJ, Kamen DL, et al. Study of Anti-Malarials in Incomplete Lupus Erythematosus (SMILE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018; 19(1): 694.

Pan L, Lu MP, Wang JH, Xu M, Yang SR. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. *World J Pediatr*. 2020; 16(1): 19-30.

Ruiz G, Bertias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21<sup>st</sup> century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (5): 69-81.

Sociedad Española de Reumatología. Las infecciones, los cambios hormonales, la radiación ultravioleta y el tabaco son factores desencadenantes del lupus. 2020 [en línea]. [Consultado en Marzo, 2022]. Disponible en: <https://www.ser.es/las-infecciones-los-cambios-hormonales-la-radiacion-ultravioleta-y-el-tabaco-son-factores-desencadenantes-del-lupus/>

Tandler C, Schmidt M, Heitmann JS, Hierold J, Schmidt J, Schneider P, et al. Neutralization of B-Cell Activating Factor (BAFF) by Belimumab Reinforces Small Molecule Inhibitor Treatment in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancers*. 2020; 12(10): 2725.

Trentin F, Zucchi D, Signorini V, Elefante E, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2021: systemic lupus erythematosus. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2021; 39(2): 231-241.

U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [en línea]. 2022 [Consultado en Mayo de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

Walhelm T, Gunnarsson I, Heijke R, Leonard D, Trysberg E, Eriksson P, et al. Clinical Experience of Proteasome Inhibitor Bortezomib Regarding Efficacy and Safety in Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study. *Front Immunol*. 2021; 12: 756941.

Wierenga KA, Harkema JR, Pestka JJ. Lupus, Silica, and Dietary Omega-3 Fatty Acid Interventions. *Toxicol Pathol*. 2019; 47(8): 1004-1011.

Wise LM, Stohl W. Belimumab and Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Tale of Two B Cell-Targeting Agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 30(7): 303.