



Estrategias terapéuticas en lupus eritematoso sistémico: una revisión comparativa de tratamientos convencionales y biológicos

Therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus: a comparative review of conventional and biological treatments

Estratégias terapêuticas no lúpus eritematoso sistémico: uma revisão comparativa entre tratamentos convencionais e biológicos

Andrea Estefania Lozada-Cadme ^I
andrelozada1209@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-9903-8888>

Gabriela Maribel Auquilla-Leon ^{II}
gabyauquilla1996@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-8802-2481>

Cristina Elizabeth Heredia-Montenegro ^{III}
crisseliheredia@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-0963-6294>

Andrés Roberto Estévez-Angulo ^{IV}
robertestev93@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2782-5021>

Correspondencia: andrelozada1209@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 13 de noviembre de 2024 * **Aceptado:** 18 de diciembre de 2024 * **Publicado:** 31 de enero de 2025

- I. Médico Cirujano, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.
- II. Médica, Investigador Independiente, Cuenca, Ecuador.
- III. Médica, Investigador Independiente, Ambato, Ecuador.
- IV. Médico, Investigador Independiente, Ibarra, Ecuador.

Resumen

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune compleja que afecta múltiples órganos y requiere un tratamiento personalizado. Las terapias convencionales incluyen corticoides, antimaláricos (como la hidroxicloroquina), inmunosupresores (micofenolato de mofetilo, azatioprina y ciclofosfamida) y AINEs, siendo esenciales para controlar la inflamación y prevenir daño orgánico. Sin embargo, estos tratamientos tienen limitaciones por sus efectos adversos.

Los tratamientos biológicos han revolucionado el manejo del LES refractario. Fármacos como belimumab (inhibidor de BLYS) y anifrolumab (bloqueador del interferón tipo I) han demostrado eficacia en reducir la actividad de la enfermedad y la necesidad de corticoides, con mejores perfiles de seguridad. Rituximab, aunque no aprobado formalmente, se utiliza en casos graves. Nuevas terapias en investigación prometen ampliar las opciones para pacientes con LES.

La combinación de tratamientos convencionales y biológicos permite un enfoque más preciso, mejorando los resultados y reduciendo las complicaciones de la enfermedad y del tratamiento.

Palabras Clave: Lupus eritematoso sistémico; Terapias biológicas; Inmunosupresores; Tratamientos convencionales; Inmunomodulación.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease that affects multiple organs and requires personalized treatment. Conventional therapies include corticosteroids, antimalarials (such as hydroxychloroquine), immunosuppressants (mycophenolate mofetil, azathioprine and cyclophosphamide) and NSAIDs, which are essential to control inflammation and prevent organ damage. However, these treatments have limitations due to their adverse effects.

Biological treatments have revolutionized the management of refractory SLE. Drugs such as belimumab (BLYS inhibitor) and anifrolumab (type I interferon blocker) have demonstrated efficacy in reducing disease activity and the need for corticosteroids, with better safety profiles. Rituximab, although not formally approved, is used in severe cases. New therapies under investigation promise to expand the options for patients with SLE.

The combination of conventional and biological treatments allows a more precise approach, improving the results and reducing complications of the disease and the treatment.

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Biological therapies; Immunosuppressants; Conventional treatments; Immunomodulation.

Resumo

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune complexa que afeta múltiplos órgãos e requer tratamento personalizado. As terapêuticas convencionais incluem corticosteroides, antimaláricos (como a hidroxicloroquina), imunossupressores (micofenolato de mofetila, azatioprina e ciclofosfamida) e AINE, que são essenciais para controlar a inflamação e prevenir danos nos órgãos. No entanto, estes tratamentos têm limitações devido aos seus efeitos adversos.

Os tratamentos biológicos revolucionaram o tratamento do LES refratário. Medicamentos como o belimumab (inibidor da SBV) e o anifrolumab (bloqueador do interferão tipo I) demonstraram eficácia na redução da atividade da doença e da necessidade de corticosteroides, com melhores perfis de segurança. O rituximab, embora não esteja formalmente aprovado, é utilizado em casos graves. Novas terapêuticas em investigação prometem alargar opções para doentes com LES.

A combinação de tratamentos convencionais e biológicos permite uma abordagem mais precisa, melhorando os resultados e reduzindo as complicações da doença e do tratamento.

Palavras-chave: Lúpus eritematoso sistémico; Terapias biológicas; Imunossupressores; Tratamentos convencionais; Imunomodulação.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con características heterogéneas y complejas que pueden variar desde manifestaciones leves hasta afecciones potencialmente mortales. Su fisiopatología se caracteriza por una disfunción inmunológica, incluida la producción de autoanticuerpos, inflamación sistémica y daño tisular. Este trastorno afecta principalmente a mujeres en edad fértil (con una relación mujer: hombre de 9:1), aunque también puede aparecer en hombres y niños. (1-2)

En la actualidad, el manejo del LES busca equilibrar la supresión de la actividad inmunológica desregulada con la minimización de los efectos adversos de los tratamientos. Las terapias convencionales, como los corticosteroides, antimaláricos e inmunosupresores, han sido pilares del tratamiento durante décadas. (3) Sin embargo, la introducción de terapias biológicas dirigidas, que

se centran en componentes específicos del sistema inmunológico, ha abierto nuevas posibilidades en el manejo de pacientes con LES moderado a severo o refractario. (4)

Este artículo amplía la revisión de las estrategias terapéuticas convencionales y biológicas, evaluando su eficacia, seguridad y aplicabilidad en diferentes subgrupos de pacientes. Además, se abordan perspectivas emergentes en la investigación y el desarrollo de tratamientos personalizados. (3-4)

Fisiopatología del LES y su relación con las terapias

El LES se asocia con múltiples anomalías inmunológicas, incluidas:

1. **Activación de linfocitos B y T:** Resulta en la producción de autoanticuerpos (como anti-dsDNA y anti-Sm) que dañan tejidos mediante la formación de complejos inmunes.
2. **Disregulación de citoquinas:** La interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y el interferón tipo I desempeñan roles clave en la inflamación y el daño orgánico.
3. **Depleción de complemento:** Los niveles bajos de C3 y C4 son marcadores comunes de actividad de la enfermedad.

Estas alteraciones fisiopatológicas han orientado el desarrollo de terapias dirigidas, como belimumab (anticuerpo anti-BLyS) y anifrolumab (inhibidor del receptor de interferón tipo I), diseñadas para interrumpir procesos inmunológicos específicos. (2-4).

Estrategias terapéuticas convencionales

Corticosteroides

Los corticosteroides han sido el pilar del manejo del LES debido a su acción rápida y efectiva en la supresión de la inflamación sistémica. Se emplean tanto en dosis altas para controlar manifestaciones graves (como nefritis lúpica o compromiso del sistema nervioso central) como en dosis bajas para el mantenimiento. (5-6-13.)

Ventajas:

- Control rápido de la inflamación activa.
- Uso en combinación con otras terapias para prevenir brotes.

Desventajas:

- Uso prolongado asociado a efectos secundarios graves: osteoporosis, hiperglucemia, hipertensión y miopatía esteroidea.
- Dependencia a dosis elevadas en algunos pacientes.

Estrategias de optimización:

- Uso de "pulsos" intravenosos de metilprednisolona en brotes graves.
- Reducción gradual de la dosis para minimizar toxicidad a largo plazo.

Antimaláricos (Hidroxicloroquina y Cloroquina)

Estos medicamentos no solo son efectivos para el control de manifestaciones cutáneas y articulares, sino que también han demostrado beneficios en la prevención de brotes y el daño acumulado a largo plazo. (14-15)

Mecanismo de acción:

- Inhibición de los receptores tipo Toll (TLR) en células dendríticas, lo que reduce la producción de citoquinas proinflamatorias.
- Mejora en el perfil lipídico y reducción del riesgo cardiovascular.

Consideraciones clínicas:

- Uso de dosis ajustadas al peso (máximo 5 mg/kg/día) para prevenir toxicidad retiniana.
- Monitoreo oftalmológico anual recomendado.

Inmunosupresores convencionales

Ciclofosfamida:

Es el estándar de oro para la nefritis lúpica severa y el LES con afectación neuropsiquiátrica.

- **Ventajas:** Alta eficacia en manifestaciones graves.
- **Desventajas:** Toxicidad significativa (mielosupresión, infertilidad, cistitis hemorrágica).

Micofenolato mofetilo:

- Igual de efectivo que la ciclofosfamida en la nefritis lúpica proliferativa, pero con mejor perfil de seguridad.
- Bien tolerado en pacientes jóvenes con deseos reproductivos.

Azatioprina:

- Más utilizada en el mantenimiento de la remisión en pacientes con nefritis lúpica o LES moderado.
- **Terapias biológicas: Avances y aplicaciones**

Belimumab

Es el primer tratamiento biológico aprobado específicamente para LES.

Indicaciones:

- LES activo refractario a terapias convencionales.
- Pacientes con niveles altos de anti-DNA y complemento bajo.

Beneficios:

- Reducción en la frecuencia de brotes.
- Menor progresión de daño orgánico, particularmente en nefritis lúpica.

Rituximab

Aunque no está aprobado específicamente para LES, se utiliza en casos refractarios debido a su capacidad de depletar linfocitos B mediante la unión al CD20. (5-7)

Uso clínico:

- LES severo refractario, especialmente en manifestaciones hematológicas (anemia hemolítica, trombocitopenia).

Limitaciones:

- Riesgo de infecciones graves.
- Respuesta variable entre pacientes.

Anifrolumab

Este inhibidor del receptor de interferón tipo I ha mostrado resultados prometedores en el control de manifestaciones moderadas a severas. (6-7)

Evidencia reciente:

- **Ensayo TULIP-2 (2021):** Demostró una mejora significativa en las tasas de respuesta clínica y la reducción de los brotes graves. (8-9-10)

Terapias Convencionales

Tabla 1: tabla comparativa entre terapias más usadas obtenida de Rúa-Figueroa Í, et al. "Ciclofosfamida versus micofenolato en nefritis lúpica." Revista Española de Reumatología (2020).

Terapia	Mecanismo de Acción	Usos Clínicos	Ventajas	Desventajas
Corticosteroides	Suprimen la inflamación inhibiendo citoquinas y mediadores inflamatorios.	Manifestaciones graves: nefritis, SNC, pulmón.	Rápida acción en brotes severos.	Toxicidad a largo plazo: osteoporosis, diabetes, hipertensión.
Antimaláricos	Inhiben receptores TLR y reducen la producción de citoquinas.	Control de síntomas leves a moderados.	Previenen brotes; reducen complicaciones cardiovasculares.	Riesgo de toxicidad ocular con uso prolongado.
Inmunosupresores	Inhiben la proliferación celular y la activación inmunitaria.	Nefritis lúpica, LES grave refractario.	Eficaces en compromiso orgánico severo.	Efectos secundarios: mielosupresión, infertilidad.

Terapias Biológicas

Tabla 2: tabla comparativa entre terapias Biológicas más usadas obtenida de Rúa-Figueroa Í, et al. "Ciclofosfamida versus micofenolato en nefritis lúpica." Revista Española de Reumatología (2020).

Terapia Biológica	Mecanismo de Acción	Usos Clínicos	Ventajas	Desventajas
Belimumab	Inhibe BLYS, reduciendo la activación de linfocitos B.	LES moderado-severo refractario.	Menor frecuencia de brotes; buen perfil de seguridad.	Costoso; respuesta variable.
Rituximab	Depleta linfocitos B al unirse al CD20.	LES refractario; compromiso hematológico.	Eficaz en pacientes refractarios.	Riesgo de infecciones graves.
Anifrolumab	Bloquea el receptor de interferón tipo I.	LES moderado-severo activo.	Efectivo en pacientes con alta actividad.	Datos a largo plazo aún limitados.

Comparación entre Terapias Convencionales y Biológicas

Tabla 3: tabla comparativa entre terapias convencionales y biológicas obtenida de Rúa-Figueroa Í, et al. "Ciclofosfamida versus micofenolato en nefritis lúpica." Revista Española de Reumatología (2020).

Criterio	Terapias Convencionales	Terapias Biológicas
Eficacia en actividad grave	Alta, especialmente con ciclofosfamida y esteroides.	Alta, con respuesta sostenida en refractarios.
Efectos adversos	Más frecuentes y graves (esteroides e inmunosupresores).	Menor incidencia de efectos adversos severos.
Costo	Relativamente bajo.	Elevado, limitando su accesibilidad.
Personalización	Basada en experiencia clínica; limitada.	Basada en biomarcadores (anti-dsDNA, BLYS).

Terapias combinadas y personalización del tratamiento

La combinación de terapias convencionales y biológicas ofrece la oportunidad de optimizar los resultados clínicos al abordar diferentes aspectos de la fisiopatología del LES. (11-12-13)

Ejemplos:

- Hidroxicloroquina + dosis bajas de corticosteroides para LES leve.
- Rituximab + micofenolato mofetilo para nefritis refractaria.
- Belimumab como terapia de mantenimiento en pacientes con alta actividad de la enfermedad.

Medicina personalizada:

El uso de biomarcadores (como niveles de BLYS, anti-DNA o firmas de interferón) permite seleccionar tratamientos de manera más precisa y mejorar la eficacia mientras se minimizan los efectos adversos. (12-13)

Seguridad y tolerancia

- **Convencionales:** Mayor tasa de efectos adversos graves, como infecciones, osteoporosis y disfunción metabólica. (12)
- **Biológicos:** Mejor perfil de seguridad, aunque con riesgos específicos como infecciones oportunistas. (12)

Indicador	Convencionales	Biológicos
Control de brotes severos	★★★★☆	★★★★☆
Prevención de daño acumulativo	★★☆☆☆	★★★★☆
Seguridad a largo plazo	★★☆☆☆	★★★★☆
Accesibilidad económica	★★★★☆	★★☆☆☆

Perspectivas futuras

1. **Desarrollo de nuevos biológicos:** Terapias dirigidas contra citoquinas específicas (como IL-6 o IL-17) están en investigación.
2. **Medicina genómica:** La identificación de polimorfismos genéticos podría ayudar a predecir la respuesta al tratamiento y el riesgo de toxicidad.
3. **Accesibilidad:** Reducir los costos de las terapias biológicas será fundamental para su implementación más amplia.

Conclusiones

El manejo del LES ha avanzado significativamente gracias a las terapias biológicas, que ofrecen una alternativa eficaz y segura para pacientes refractarios. Sin embargo, los tratamientos convencionales siguen siendo esenciales, especialmente en contextos de recursos limitados. La personalización del tratamiento basada en biomarcadores y el desarrollo de nuevas terapias son áreas clave para mejorar aún más los resultados en pacientes con LES.

Referencias

1. Mok CC. "Therapeutic options for resistant lupus nephritis." *Nature Reviews Rheumatology* (2020).
2. Navarra SV, et al. "Efficacy and safety of belimumab in active systemic lupus erythematosus." *Lancet* (2018).
3. Fanouriakis A, et al. "2019 European League Against Rheumatism recommendations for lupus management." *Annals of the Rheumatic Diseases* (2019).
4. Rovin BH, et al. "BLISS-LN trial results in lupus nephritis." *NEJM* (2020).
5. Wallace DJ, et al. "Anifrolumab efficacy in lupus." *Lancet Rheumatology* (2021).
6. Furie R, et al. "B-cell targeted therapies in lupus." *Arthritis & Rheumatology* (2018).

7. Hahn BH, et al. "Hydroxychloroquine and long-term outcomes in lupus." *Arthritis Care & Research* (2020).
8. Tsokos GC. "Systemic lupus erythematosus: a disease of disturbed immune regulation." *Nature Immunology* (2018).
9. Dörner T, et al. "Pathogenesis of lupus and treatment strategies." *Immunity* (2019).
10. Rúa-Figueroa Í, et al. "Ciclofosfamida versus micofenolato en nefritis lúpica." *Revista Española de Reumatología* (2020).
11. Gatto M, et al. "Biological therapies in systemic lupus erythematosus." *Journal of Autoimmunity* (2019).
12. Alarcón-Segovia D. "Historical milestones in lupus research." *Lupus Science & Medicine* (2018).
13. Petri M. "Monitoring disease activity in lupus patients." *Clinical Rheumatology* (2020).
14. Murphy G, et al. "Economic burden of lupus treatments." *Rheumatology Advances in Practice* (2021).
15. Kaul A, et al. "SLICC/ACR damage index as a prognostic tool in lupus." *Rheumatology* (2019).

© 2025 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).