



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**

**“San Vicente Mártir”**

**FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA NEFRITIS LÚPICA  
CLASES III, IV Y V: BELIMUMAB Y VOCLOSPORINA. UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”**

**Autora:**

**D<sup>a</sup> Leyre Font Casado**

**Tutor:**

**Dr. D. Sergio Bea Granell**

**Valencia, a 9 de mayo de 2022**



(Página dejada deliberadamente en blanco)

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Católica de Valencia y a todo el profesorado, por permitirme alcanzar mi gran sueño de ser médica y por enseñarme que la medicina implica mucho más que poseer unos conocimientos, implica empatía, amor por aquello que haces, humanidad.

A mi tutor, por ofrecerme un tema muy interesante bajo mi punto de vista y por sus consejos a lo largo de la realización.

A mis padres, por darme de nuevo vida al ayudarme a lograr aquello que sueño desde bien pequeña. Nunca tendré suficientes palabras de agradecimiento para todo lo que habéis hecho, hacéis y, seguro, haréis por mí. Mil gracias por llevarme de la mano hasta el final en otra de las etapas de mi vida, quizá de las más importantes. *Vos vull.*

A mi hermano, Diego, que lo es todo para mí, mi persona. Ojalá descubras este año lo bonita que es esta profesión y que yo pueda transmitírtelo. T'estime.

A mis abuelos, que los quiero con locura, pero sobre todo a mi abuela Consuelo. Si estoy donde estoy ahora mismo, parte de la culpable eres tú, yayita.

A Claudia, por haberme ayudado tanto, le estoy muy agradecida por haberme guiado tan bien y por todos los consejos dados.

A mis alonsitas, si no llegáis a aparecer en mi vida, qué grandes, bonitas y especiales amistades me hubiese perdido. Que estos años juntas sean los primeros de muchos por disfrutar a vuestro lado, quiero seguir sintiéndome tan afortunada de teneros en mi vida.

A mis niñas de Cullera, por confiar siempre en mí y por entenderme en cada momento de la carrera. Qué suerte la mía de que seáis mis compañeras de vida.



(Página dejada deliberadamente en blanco)

## RESUMEN

**Introducción:** La nefritis lúpica es una de las complicaciones más graves del lupus eritematoso sistémico y una de las principales causas de mortalidad de esta enfermedad.

**Objetivos:** El objetivo principal de este trabajo es estudiar si el belimumab y la voclosporina mejoran los parámetros de función renal: proteinuria, creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular estimada. Los dos secundarios son analizar la respuesta renal completa y parcial y el cambio en los marcadores de la actividad del lupus eritematoso sistémico (anti-dsDNA y complemento C3 y C4).

**Material y métodos:** Se ha realizado estudio descriptivo transversal bibliográfico de los trabajos recogidos a través de una revisión sistemática bibliográfica. La búsqueda se ha efectuado en las bases de datos de Pubmed, Web of Science y Cochrane. Tras la primera búsqueda, con 3203 artículos, se hace un cribado aplicando los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** Se seleccionaron 13 artículos. 11 de ellos versan sobre el belimumab, combinándose ensayos clínicos e informes de casos. Los otros 2 son ensayos clínicos sobre de la voclosporina. Todos los estudios se clasificaron según el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación.

**Conclusiones:** El belimumab mejora los indicadores de función renal de proteinuria, creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular estimada y mejora los marcadores de actividad del lupus eritematoso sistémico. Además, ambos fármacos consiguen un mayor número de respuestas renales completas y parciales. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto de la voclosporina sobre la creatinina sérica, la tasa de filtrado glomerular y los biomarcadores.

**Palabras clave:** nefritis lúpica, belimumab, voclosporina, inhibidores de la calcineurina, anticuerpo monoclonal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lupus nephritis is one of the most serious complications of systemic lupus erythematosus and one of the main causes of mortality from this disease.

**Objectives:** The main objective of this work is to study whether belimumab and voclosporin improve renal function parameters: proteinuria, serum creatinine and estimated glomerular filtration rate. The two secondary ones are to analyze the complete and partial renal response and the change in the activity markers of systemic lupus erythematosus (anti-dsDNA and complement C3 and C4).

**Material and methods:** A bibliographic cross-sectional descriptive study of the works collected through a systematic bibliographic review has been carried out. The search has been carried out in the Pubmed, Web of Science and Cochrane databases. After the first search, with 3203 articles, a screening is done applying the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** 13 articles were selected. 11 of them deal with belimumab, combining clinical trials and case reports. The other 2 are clinical trials on voclosporin. All studies were classified according to the level of evidence and the strength of recommendation.

**Conclusions:** Belimumab improves renal function indicators of proteinuria, serum creatinine and estimated glomerular filtration rate and improves activity markers of systemic lupus erythematosus. In addition, both drugs achieve a greater number of complete and partial renal responses. However, the effect of voclosporin on serum creatinine, glomerular filtration rate, and biomarkers has not been studied.

**Keywords:** lupus nephritis, belimumab, voclosporin, calcineurin inhibitors, monoclonal antibody.

## RESUMEN GRÁFICO

### NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA NEFRITIS LÚPICA CLASES III, IV Y V: BELIMUMAB Y VOCLOSPORINA. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA



#### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La nefritis lúpica es una de las complicaciones más graves del lupus eritematoso sistémico.

Objetivo **principal**: estudiar si el belimumab y la voclosporina mejoran los parámetros de función renal: proteinuria, creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular estimada.

Objetivos **secundarios**: analizar la respuesta renal completa y parcial y los marcadores de actividad del lupus eritematoso sistémico (anti-dsDNA y complemento C3 y C4).

#### MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio descriptivo transversal bibliográfico de los trabajos recogidos a través de una revisión sistemática bibliográfica.
- Bases de Datos: Pubmed, Web of Science y Cochrane.



#### RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Conclusiones de los 13 estudios seleccionados:

- El **belimumab** mejora los indicadores de función renal de proteinuria, creatinina sérica y tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) y mejora los marcadores de actividad del lupus eritematoso sistémico.
- Ambos consiguen un mayor número de respuestas renales completas y parciales.
- La **voclosporina** no tiene estudios que valoren la mejora de la creatinina sérica, la TFGe y los biomarcadores.



(Página dejada deliberadamente en blanco)



## ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Introducción .....	1
1.1. Lupus eritematoso sistémico .....	1
1.1.1. Definición .....	1
1.1.2. Epidemiología .....	1
1.1.3. Etiología .....	2
1.1.4. Patogenia .....	4
1.1.5. Manifestaciones clínicas .....	7
1.1.6. Diagnóstico y clasificación .....	8
1.1.7. Tratamiento farmacológico .....	8
1.1.7. Evolución .....	11
1.2. Nefropatía lúpica .....	12
1.2.1. Definición y epidemiología .....	12
1.2.2. Etiología y patogenia .....	12
1.2.3. Diagnóstico .....	13
1.2.4. Manifestaciones clínicas .....	15
1.2.4. Clasificación histológica de las clases de nefritis lúpica .....	16
1.2.5. Factores de mal pronóstico .....	21
1.2.6. Tratamiento farmacológico .....	21
2. Justificación .....	28
3. Objetivos .....	29
4. Material y métodos .....	30
4.1. Planteamiento metodológico .....	30
4.2. Pregunta PICO .....	30
4.3. Estrategia de búsqueda .....	31



4.4. Criterios de inclusión y exclusión .....	33
4.4.1. Criterios de inclusión.....	33
4.4.2. Criterios de exclusión.....	33
4.5. Limitaciones del estudio .....	33
4.6. Evaluación de la calidad científica de los resultados .....	34
5. Resultados .....	35
5.1. Artículos incluidos en la revisión .....	35
5.2. Tablas de resultados, nivel de evidencia y fuerza de recomendación .....	37
6. Discusión.....	52
7. Conclusiones.....	59
9. Anexos .....	60
9.1. Anexo I: tabla 1. Criterios de clasificación EULAR/ACR 2019 .....	60
9.2. Anexo II: tabla 10. <i>Scottish intercollegiate guidelines network</i> (SIGN).....	62
9.3. Anexo III: tabla 11. Fuerza de las recomendaciones según el sistema SIGN .....	63
10. Bibliografía .....	64

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 2.</b> Factores que contribuyen a la patogenia del LES. Fuente: <sup>(2)</sup> .....	4
<b>Figura 3.</b> Fisiopatología del LES. Fuente: <sup>(12)</sup> .....	6
<b>Figura 4.</b> Nefritis lúpica clase II. Micrografía de luz de un glomérulo con hiper celularidad mesangial leve (ácido Peryódico de Schiff [PAS]). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	18
<b>Figura 5.</b> Nefritis lúpica clase III (A). Micrografía de luz que muestra un glomérulo con hiper celularidad endocapilar segmentaria, hiper celularidad mesangial, engrosamiento de la pared y necrosis capilares segmentaria temprana (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	19
<b>Figura 6.</b> Nefritis lúpica clase IV-S (A). Segmento de un glomérulo que muestra hiper celularidad endocapilar, doble contorno de la pared capilar, lesiones en asa de alambre y trombos hialinos (ácido Peryódico de Schiff [PAS]). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	19
<b>Figura 7.</b> Nefritis lúpica clase IV-G (A). Micrografía de luz que muestra un glomérulo con compromiso global de hiper celularidad endocapilar y mesangial y expansión de la matriz, entrada de leucocitos y contornos dobles ocasionados (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	20
<b>Figura 8.</b> Nefritis lúpica clase V. Glomérulo con nefropatía membranosa lúpica en etapa avanzada caracterizada por acumulación subepitelial masiva de depósitos inmunes y formación de “spikes” interdigitadas (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	20
<b>Figura 9.</b> Nefritis lúpica clase VI. Corteza renal que muestra esclerosis glomerular global casi difusa acompañada de fibrosis intersticial, infiltrados inflamatorios mononucleares y esclerosis vascular (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	21

**Figura 10.** Diagrama de flujo. Esquema de la sistemática seguida para la obtención de los artículos de la revisión. Fuente: elaboración propia a partir del diagrama de flujo de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 <sup>(37)</sup> ..... 35

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios de clasificación EULAR/ACR 2019. Fuente: modificado de Aringer M, et al. En 2019 EULAR/ACR <i>Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus</i> <sup>(13)</sup> . (Localizada en el anexo I). .....	8
<b>Tabla 2.</b> Tratamiento base del LES. Fuente: modificado de Xibillé-Friedmann D, et al. En Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología <sup>(15)</sup> .....	9
<b>Tabla 3.</b> Fármacos coadyuvantes del LES. Fuente: modificado de Xibillé-Friedmann D, et al. En Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología <sup>(15)</sup> .....	10
<b>Tabla 4.</b> Anticuerpos monoclonales para el LES. Fuente: modificado de Xibillé-Friedmann D, et al. En Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología <sup>(15)</sup> .....	11
<b>Tabla 5.</b> Resumen de las manifestaciones clínicas de las diferentes clases de la nefritis lúpica. Fuente: confección propia. ....	15
<b>Tabla 6.</b> Clasificación abreviada de la ISN/RSP de la nefritis lúpica (2003). Fuente: Weening JJ, et al. En <i>The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus</i> <sup>(21)</sup> .....	17
<b>Tabla 7.</b> Tratamiento actual de la nefritis lúpica. Fuente: confección propia.....	26
<b>Tabla 8.</b> Pregunta PICO de investigación. Fuente: confección propia. ....	30
<b>Tabla 9.</b> Términos de la búsqueda bibliográfica. Fuente: confección propia. ....	32
<b>Tabla 10.</b> <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)</i> . Fuente: Harbour R, Miller J. En <i>A new system for grading recommendations in evidence based guidelines</i> <sup>(36)</sup> . (Localizada en el anexo II). ....	34
<b>Tabla 11.</b> Fuerza de las recomendaciones según el sistema SIGN. Fuente: Harbour R, Miller J. En <i>A new system for grading recommendations in evidence based guidelines</i> <sup>(36)</sup> . (Localizada en el anexo III). ....	34
<b>Tabla 12.</b> Tabla de resultados del artículo n <sup>o</sup> 1 <sup>(38)</sup> .....	37
<b>Tabla 13.</b> Tabla de resultados del artículo n <sup>o</sup> 2 <sup>(39)</sup> .....	38
<b>Tabla 14.</b> Tabla de resultados del artículo n <sup>o</sup> 3 <sup>(40)</sup> .....	39
<b>Tabla 15.</b> Tabla de resultados del artículo n <sup>o</sup> 4 <sup>(41)</sup> .....	40



<b>Tabla 16.</b> Tabla de resultados del artículo nº5 <sup>(42)</sup> .....	41
<b>Tabla 17.</b> Tabla de resultados del artículo nº6 <sup>(43)</sup> .....	42
<b>Tabla 18.</b> Tabla de resultados del artículo nº7 <sup>(44)</sup> .....	43
<b>Tabla 19.</b> Tabla de resultados del artículo nº8 <sup>(45)</sup> .....	44
<b>Tabla 20.</b> Tabla de resultados del artículo nº9 <sup>(46)</sup> .....	45
<b>Tabla 21.</b> Tabla de resultados del artículo nº10 <sup>(47)</sup> .....	46
<b>Tabla 22.</b> Tabla de resultados del artículo nº11 <sup>(48)</sup> .....	47
<b>Tabla 23.</b> Tabla de resultados del artículo nº12 <sup>(49)</sup> .....	49
<b>Tabla 24.</b> Tabla de resultados del artículo nº13 <sup>(50)</sup> .....	50

## GLOSARIO DE ACRÓNIMOS

**IV-G:** nefritis lúpica clase IV difusa global.

**IV-S:** nefritis lúpica clase IV difusa segmentaria.

**A:** lesiones activas.

**ADN:** ácido desoxirribonucleico.

**AEM:** Agencia Europea de Medicamentos.

**ANA:** anticuerpos antinucleares.

**anti-dsDNA:** anticuerpos anti-ADN de doble cadena.

**ARA-II:** antagonistas del receptor de la angiotensina II.

**ARC:** *American College of Rheumatology*.

**ARN:** ácido ribonucleico.

**BAFF:** factor activador de célula B perteneciente a la familia del TNF.

**BLyS:** factor estimulador de linfocitos B.

**BLISS-LN:** *Belimumab International Study in Lupus Nephritis*.

**C:** lesiones crónicas.

**CKD-EPI:** *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

**DeCS:** Descriptores en Ciencias de la Salud.

**ERA-EDTA:** *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*.

**EULAR:** *European League Against Rheumatism*.

**FDA:** *Food and Drug Administration*.

**g:** gramo.

**h:** hora.

**HLA:** antígeno leucocitario humano.

**IECAs:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

**Ig:** inmunoglobulinas.

**IL:** interleucina.

**INF:** interferón.

**ISN:** *International Society of Nephrology*.

**IV:** intravenoso.

**Kg:** kilogramo.



**LES:** lupus eritematoso sistémico.

**mg:** miligramos.

**MMF:** micofenolato de mofetilo.

**mmHg:** milímetros de mercurio.

**mmol:** milimol.

**PRISMA:** *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.*

**RPS:** *Renal Pathology Society.*

**RRC:** respuesta renal completa.

**RRP:** respuesta renal parcial.

**SIGN:** *Scottish Intercollegiate Guidelines Network.*

**TFGe:** tasa de filtrado glomerular estimado.

**Th:** células T helper.

**TLR:** *toll like receptros.*

**uPCR:** relación de proteínas/creatinina en orina.

**WOS:** We Of Science.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

### 1.1.1. Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria, crónica y de origen autoinmune. Se caracteriza por unos signos y síntomas sistémicos que se agrupan de forma heterogénea, dando lugar a manifestaciones clínicas y fenómenos autoinmunes variables, incluso en un mismo paciente. El daño multiorgánico se debe a la adherencia de algunos autoanticuerpos e inmunocomplejos, es decir, resulta de la activación crónica y recurrente del sistema inmunitario, que produce inflamación y, después, daño tisular <sup>(1)(2)</sup>.

### 1.1.2. Epidemiología

Según la Sociedad Española de Reumatología, la incidencia global es de entre 1-10/100.000 habitantes y año y la tasa de incidencia en España de 2,2. Por otro lado, la prevalencia global de España es de 91/100.000 habitantes y, debido a las diferencias de etnias (afroamericana o asiática), por ejemplo, en Estados Unidos se habla de cifras de entre 7-23/100.000 habitantes <sup>(3)(4)</sup>.

El pronóstico ha mejorado mucho desde mitades del siglo XX, gracias a la incorporación del tratamiento con glucocorticoides. A los 5 años, las tasas de supervivencia son del 90% o más; a los 10 años del 70 al 90%; y a los 20 años del 50 al 70% <sup>(5)</sup>.

### 1.1.3. Etiología

La etiología del LES es desconocida, se trata de una enfermedad multifactorial donde es necesaria la combinación de varios factores: el género, la susceptibilidad genética del individuo, factores inmunológicos y humorales y factores ambientales, que afecten a la respuesta de desencadenantes exógenos y endógenos <sup>(1)</sup> <sup>(6)</sup>.

El LES es predominante en las mujeres jóvenes en edad fértil, entre los 15 y 40 años, con una relación de 9:1 frente a los varones. Sin embargo, en la edad pediátrica y a partir de los 50-55 años, sigue siendo más prevalente en mujeres, pero se reduce las diferencias entre sexos <sup>(3)</sup>.

Esta enfermedad tampoco se distribuye ni afecta igual a las distintas etnias, ya que tanto en Europa como en Estados Unidos se han notificado más casos de LES en personas afroamericanas o asiáticas frente a los caucásicos <sup>(7)</sup>. Asimismo, los pacientes de dichas etnias, afroamericana o asiática, adquieren formas más graves, evolucionan un mayor porcentaje a enfermedad renal en etapa terminal y se ha descrito una mayor mortalidad, implicando un aumento de la morbimortalidad <sup>(3)</sup> <sup>(4)</sup>.

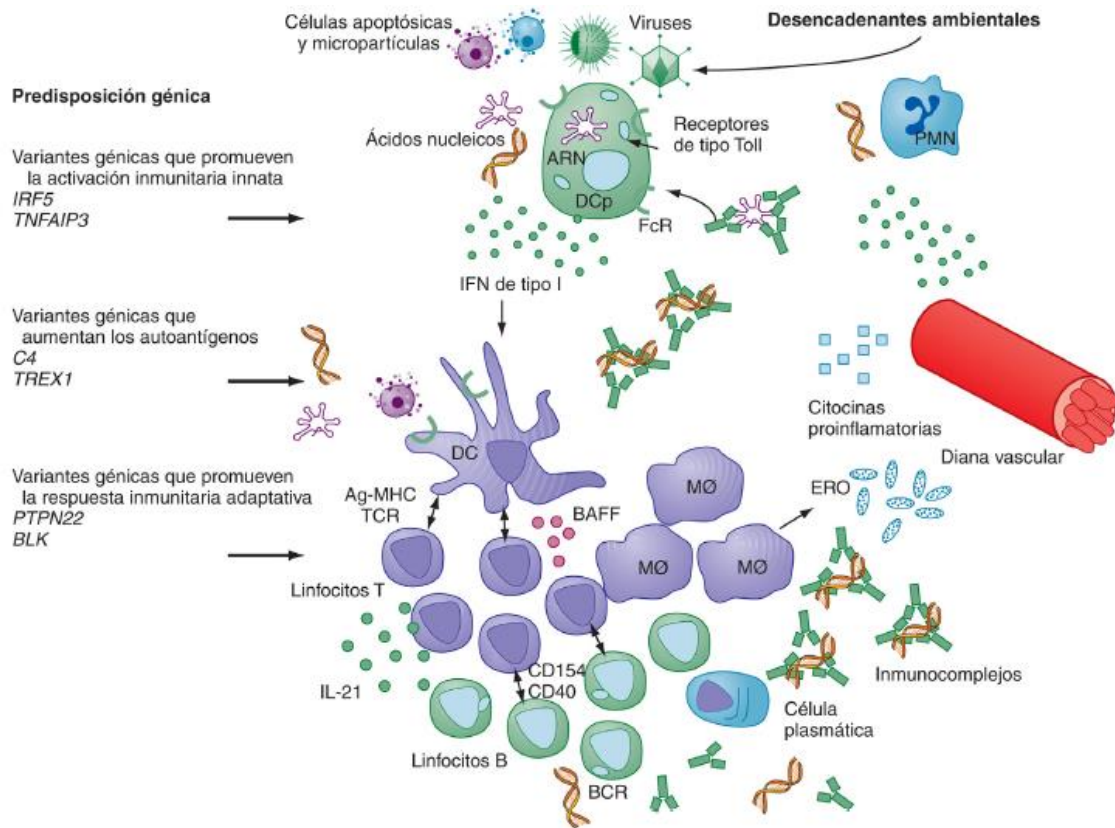
En relación con la susceptibilidad genética, se ha podido observar en distintos estudios que la aparición de la enfermedad es mucho mayor en gemelos monocigóticos, de entre el 24-57%, que es los gemelos dicigóticos. Esto sugeriría que para contribuir al desarrollo del LES hacen falta también otros factores a parte de la herencia genética <sup>(8)</sup> <sup>(2)</sup>.

El LES se trata de una enfermedad poligénica. La asociación de genes más relevante descrita es la del antígeno leucocitario humano-II (HLA-II), sobre todo de los alelos DR2 y DR3 <sup>(3)</sup>. En esta región genética se halla también los genes de C4 y C2, relacionándose sus deficiencias con el desarrollo del LES. Asimismo, se han descrito otras alteraciones, aunque menos importantes, en genes de otras regiones que de igual forma favorecerían el desarrollo de esta patología. Se pueden dividir en 3 grupos <sup>(3)</sup>:

- I. Variantes que promueven la activación del sistema inmunitario innato, actuando sobre la señalización *toll like receptors*/interferón- $\alpha$  (TLR/INF- $\alpha$ ): IRF5, IRF7, STAT4, TREX1, TNFAIP3 y TNIP1.
- II. Variantes que regulan el aclaramiento y la formación de inmunocomplejos: C1q y genes de la familia del receptor Fc de las inmunoglobulinas (Ig), Fc $\gamma$ R, PCR o de la integrina *alpha M*.
- III. Variantes que inducen a la respuesta inmunitaria adaptativa, es decir, que influyen en la transducción de información inmune en las células T y B: PTPN22 Y BLK.

Los factores ambientales que pueden favorecer la aparición del LES son: la luz ultravioleta B, la cual induce roturas del ácido desoxirribonucleico (ADN) que podría conllevar a la apoptosis de las células del estrato basal, los niveles de estrógenos y prolactina, que activan a las células dendríticas, algunos virus como el Epstein-Barr, varios medicamentos, alimentos como la alfalfa, el tabaco y la exposición prolongada al silicio, normalmente en el entorno laboral. Sin embargo, la ingesta de alcohol ha demostrado la reducción del riesgo de contraer el LES <sup>(2)</sup> <sup>(7)</sup>.

Por lo tanto, como se ha visto, la autoinmunidad del LES es el resultado de la interacción entre el género, las respuestas inmunitarias anómalas, la susceptibilidad genética y los factores ambientales desencadenantes.



**Figura 1.** Factores que contribuyen a la patogenia del LES. Fuente: (2).

#### 1.1.4. Patogenia

En el LES, juegan un importante papel dos tipos celulares y sus procesos <sup>(3)</sup> <sup>(9)</sup> <sup>(10)</sup>:

- Las células dendríticas plasmocitoides, fundamentales en la defensa antiviral, se caracterizan por su alta producción de IFN $\alpha$ , una citocina proinflamatoria. Estas se activan a través de los TLR, sobre todo TLR 7 y 9, localizados en el retículo endoplasmático. El ácido ribonucleico (ARN) y el ADN, es decir, el material nucleico, será su principal estímulo, pudiendo proceder este tanto de forma exógena, de un virus, como de forma endógena, del resultado de las células apoptóticas. Así, en el LES se ha descrito un aumento de la apoptosis, haciendo que el material nuclear endógeno aumente y se convierte en el antígeno de esta patología, uniéndose a autoanticuerpos anti-ARN y anti-ADN (IgG), producidos por células B, formando inmunocomplejos.

- Los neutrófilos y la netosis: en los individuos con LES los neutrófilos tienen peor capacidad fagocítica, pudiendo explicar la mala eliminación del material apoptótico.

La netosis es un proceso de los neutrófilos para su muerte celular, expulsando al exterior su material cromatínico junto con otras sustancias. En el LES, se ha evidenciado que hay un defecto en la eliminación de este material nuclear, influyendo, incluso más que la apoptosis, en el aporte de material nucleico extracelular.

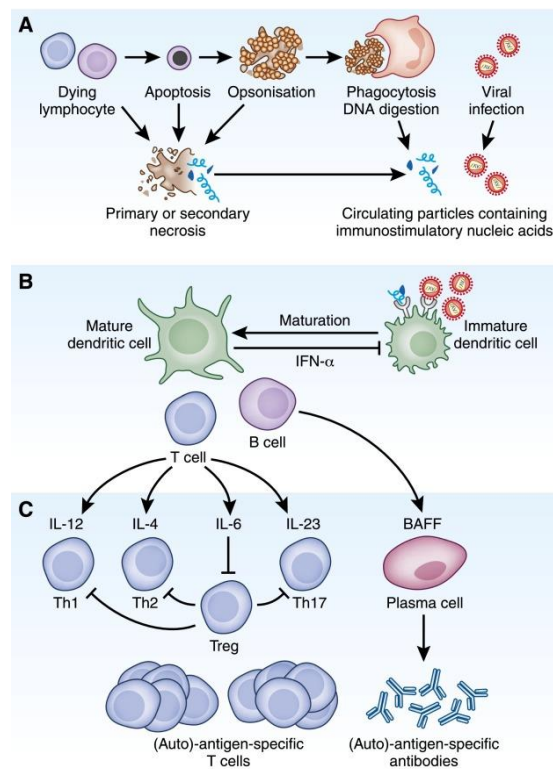
Al final, la estimulación de las células dendríticas plasmocitoides, como se ha dicho anteriormente, estimula a la secreción de  $IFN\alpha$ , activando a los neutrófilos y al proceso de netosis, cerrando así un circuito de retroalimentación positiva.

A consecuencia de la estimulación continua del sistema inmunitario, se activarán los siguientes componentes <sup>(9) (11)</sup>:

- El sistema innato, polimorfonucleares, macrófagos.
- Células dendríticas plasmocitoides, inducidas por el material nuclear endógeno, el ADN o el ARN. Estos autoantígenos se unen al FCyR, internalizándose y activando a los TLR 7 y 9, liberando  $INF\alpha$ .
- Factores de crecimiento APRIL y factor estimulador de linfocitos B/factor activador de célula B perteneciente a la familia del TNF (BLyS/BAFF). BLyS, en concreto, perpetua la supervivencia y estimula la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas que producen inmunoglobulinas tipo IgG (anticuerpos antinucleares [ANA]), las cuales se unirán al ADN expuesto formando inmunocomplejos, por reacciones de hipersensibilidad tipo III.
- Células T helper (Th), en concreto las  $Th_1$ , liberando al  $IFN-\gamma$  y a la interleucina 2 (IL-2), y  $Th_{17}$ , que secretarán a la IL-17. Por último, se formará la célula finalista, el fibroblasto.

Una vez desencadenados todos los procesos anteriores, se formarán los inmunocomplejos, la base de la patogenia del LES, autoanticuerpos dirigidos contra el material genético (ANA), el cual se convertiría en el antígeno de esta condición, ya que queda expuesto al sistema inmunitario, como se ha comentado. Los inmunocomplejos estimularán todavía más la respuesta inflamatoria y, posteriormente, producirán el daño tisular <sup>(3)</sup>. Los ANA estarán presentes en más del 95% de los pacientes con LES en algún momento de la enfermedad. Por ello, se su detección en la serología es uno de los criterios diagnósticos de LES. Aun así, se debe tener en cuenta que un porcentaje de la población, el 20% aproximadamente, pueden presentar títulos de ANA sin padecer LES, por lo que es un requisito cumplir con otras criterios para su diagnóstico <sup>(10)</sup>.

Finalmente, el depósito de inmunocomplejos en los diferentes órganos diana (reacciones de hipersensibilidad tipo III) activará al sistema del complemento, reclutando neutrófilos, que liberarán enzimas y macrófagos, los cuales producirán radicales libres de oxígeno.



**Figura 2. Fisiopatología del LES. Fuente: (12).**

### 1.1.5. Manifestaciones clínicas

El LES presenta unas manifestaciones clínicas muy diversas, incluso entre los diferentes pacientes, como se ha dicho anteriormente. Del mismo modo, la gravedad también variará, ya que la progresión de la enfermedad difiere entre los afectos de LES.

Las manifestaciones clínicas del LES por órganos y su prevalencia son <sup>(1) (3) (12)</sup>:

- Síntomas generales (95%): hace referencia al síndrome constitucional, es decir, fiebre, fatiga, anorexia y pérdida de peso.
- Manifestaciones aparato locomotor (95%): afecta tanto a articulaciones, hueso, músculos, como partes blandas periarticulares. Lo más característico son las artralgias y mialgias.
- Manifestaciones mucocutáneas (80%): las lesiones cutáneas que produce el LES se clasifican en dos grupos, lesiones específicas e inespecíficas:
  - Las lesiones específicas, que presentan una dermatitis de interfase, a su vez, se subdividen en 3 tipos, según su aparición y duración:
    - I. Crónicas: dejan cicatriz al curar.
    - II. Subagudas.
    - III. Agudas: no dejan cicatriz cuando desaparecen. Pueden ser:
      - Localizada: la lesión característica es el *rash* malar, el “exantema en alas de mariposa”.
      - Generalizada.
  - Las lesiones inespecíficas.
- Manifestaciones hematológicas (85%): se pueden afectar tanto las tres series, como el sistema de coagulación y el fibrinolítico.
- Manifestaciones neuropsiquiátricas (60%): se puede ver afectado el sistema nervioso central, el periférico y el autónomo, dando lugar a síndromes neurológicos. Son frecuentes las cefaleas y las convulsiones de cualquier tipo.

Asimismo, es posible que aparezcan cuadros psiquiátricos, alguno de los cuales se incluyen en los criterios diagnósticos de LES.

- Manifestaciones cardiopulmonares (60%):
  - Manifestaciones cardiacas: principalmente las producen los anticuerpo anti-Ro. Lo más frecuente es la pericarditis.
  - Manifestaciones pulmonares: la pleuritis es la más común, pudiendo ir asociado o no a derrame.
- Manifestaciones renales (30-50%). Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, enfermedad tubulointersticial y enfermedad vascular.
- Manifestaciones digestivas (40%): en este grupo de síntomas se incluyen las náuseas, el dolor leve o la diarrea, que son inespecíficos.
- Manifestaciones de coagulabilidad (15%): venosa o arterial.
- Manifestaciones oculares (15%): es muy común la asociación de LES con el síndrome de Sjögren y, también, con conjuntivitis inespecíficas.

#### 1.1.6. Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico del LES se realiza según los autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas. La clasificación de la *European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology* (EULAR/ACR) del 2019 combina ambos dominios, el clínico y el inmunológico, permitiendo confirmar el diagnóstico de LES de los pacientes en estudio.

**Tabla 1.** *Criterios de clasificación EULAR/ACR 2019. Fuente: modificado de Aringer M, et al. En 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus* <sup>(13)</sup>. (Localizada en el anexo I).

#### 1.1.7. Tratamiento farmacológico

El LES es una enfermedad muy heterogénea, por lo que no existe un tratamiento general para esta patología, sino que deberá ser un manejo individualizado dependiendo de las características clínicas que presente el paciente.

Por ello, se han fijado dos objetivos de tratamiento, a partir los cuales debe dirigirse el manejo <sup>(14)</sup>:

- Alcanzar la remisión o, en su defecto, una baja actividad de la enfermedad. Además, empleando la menor dosis posible de glucocorticoides, se deben prevenir las exacerbaciones en los órganos diana.
- Dependiendo de la afectación que tengan los órganos, en las exacerbaciones se puede o incrementar la dosis de los glucocorticoides y de los fármacos inmunomoduladores, o bien modificar los medicamentos pautados por otros o, si fuese necesario, añadiendo uno nuevo.

Como base de la terapia se pueden emplear los siguientes fármacos:

**Tabla 2.** Tratamiento base del LES. Fuente: modificado de Xibillé-Friedmann D, et al. En Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología <sup>(15)</sup>.

FÁRMACO	INDICACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Glucocorticoides: prednisona	Son de uso generalizado, variando las dosis según la gravedad del cuadro	La tensión arterial. El peso. El metabolismo.
Antipalúdicos: cloroquina, hidroxicloroquina	Pueden cambiar el curso de la enfermedad, evitando brotes y su progresión. Se emplean en cualquier estadio de la enfermedad.	Retinopatía.

En este eje central del tratamiento, el objetivo terapéutico consiste, si fuese posible, en administrar al paciente únicamente hidroxicloroquina en dosis de  $\leq 5$  miligramos/kilogramo/día (mg/Kg/día) sin glucocorticoides o con prednisona a  $<7,5$  mg/día. En caso de que estuviese más de 3 meses a dosis altas de glucocorticoides, deberá agregarse a su pauta farmacológica suplementos de calcio y vitamina D <sup>(15)</sup>.

Otros fármacos que pueden pautarse, según las necesidades de cada paciente, son:

**Tabla 3. Fármacos coadyuvantes del LES. Fuente: modificado de Xibillé-Friedmann D, et al. En Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología (15).**

FÁRMACO	INDICACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
<b>AINEs:</b> naproxeno	Manifestaciones articulares	Toxicidad: gastrointestinal, renal, hepática y cardiovascular.
<b>Inmunomoduladores:</b>		
Micofenolato de mofetilo (1-3 g)	De mantenimiento. Como mantenimiento en manifestaciones renales, hematológicas, cardiopulmonares y gastrointestinales.	Está contraindicado en el embarazo. Además, deben supervisarse las citopenias, la diarrea y la función hepática.
Ciclofosfamida (500-1000 mg/m <sup>2</sup> )	Se emplea en manifestaciones graves musculoesqueléticas, renales, hematológicas, cardiopulmonares y neurológicas.	Citopenias, infertilidad, teratogenicidad, trastornos, mieloproliferativos, cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga.
Azatioprina (1-3 mg/Kg/día)	De mantenimiento. Se administra en manifestaciones hematológicas, cardiovasculares, renales y gastrointestinales.	Mielosupresión, hepatotoxicidad, trastornos linfoproliferativos, teratogenicidad.
Metotrexate (7,5-25 mg)	Se pauta para manifestaciones musculoesqueléticas.	Mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis, alopecia, estomatitis, teratogenicidad.
Ciclosporina	Indicada en manifestaciones renales y hematológicas graves.	La tensión arterial. La función renal.
<b>AINEs (antiinflamatorios no esteroideos); g (gramos); mg (miligramos); Kg (kilogramos); m<sup>2</sup> (metros cuadrados).</b>		

Por último, están los anticuerpos monoclonales:

**Tabla 4.** Anticuerpos monoclonales para el LES. Fuente: modificado de Xibillé-Friedmann D, et al. En *Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología* <sup>(15)</sup>.

FÁRMACO	INDICACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Belimumab (inhibe el factor estimulador de linfocitos B [BLyS])	En manifestaciones refractarias al tratamiento	Depleción de linfocitos B. Vigilar: las infecciones y las reacciones alérgicas durante su administración.
Rituximab (anti-CD20)	En manifestaciones leves a moderadas refractarias al tratamiento	La tensión arterial. Las reacciones alérgicas durante su administración. Posible LMP.
<b>BLyS</b> (factor estimulador de linfocitos B); <b>LMP</b> (leucoencefalopatía multifocal progresiva).		

### 1.1.7. Evolución

El LES es una patología con una elevada morbimortalidad, además prematura, siendo los motivos principales <sup>(16)</sup>:

- Las infecciones.
- El desarrollo de una enfermedad cardiovascular, sobre todo, la arterioesclerosis precoz.
- La ausencia de respuesta a los tratamientos.
- La lesión grave en órganos diana, con especial relevancia la afectación renal y neurológica.

## **1.2. NEFROPATÍA LÚPICA**

### **1.2.1. Definición y epidemiología**

La nefritis lúpica es una manifestación renal grave que ocurre con frecuencia en pacientes con LES, siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad, por lo que su aparición marca un mal pronóstico de la enfermedad. Aproximadamente tiene una incidencia de entre el 30-50% <sup>(1)</sup>.

### **1.2.2. Etiología y patogenia**

De la misma manera que en el LES, la nefritis lúpica es de causa multifactorial, influyendo en su desarrollo tanto factores etarios, sociodemográficos, autoinmunes como de susceptibilidad genética.

En el 10% de los adultos y en el 30% de los casos en edad pediátrica, es la forma de presentación del LES <sup>(3)</sup>.

La nefritis lúpica más frecuente en mujeres, pero en los hombres se ha descrito una afectación más grave y con mayores complicaciones renales y cardiovasculares, siendo también más susceptibles a desarrollar una insuficiencia renal crónica terminal <sup>(17)</sup>.

En el desarrollo de la nefritis lúpica interviene la procedencia étnica, siendo más frecuente su manifestación en pacientes con ascendencia asiática, africana, caribeña e hispana <sup>(13)</sup>.

La nefritis lúpica es causada, sobre todo, por una reacción de hipersensibilidad tipo III, es decir, la fisiopatogenia se basa en el depósito de inmunocomplejos circulantes, resultantes de la unión de los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (anti-dsDNA) al ADN. A continuación, los complejos inmunes formados se posan sobre el glomérulo, desencadenándose así la lesión renal. En consecuencia, el organismo produce una respuesta inflamatoria, activando la cascada de complemento, junto con la infiltración de neutrófilos, la activación de factores procoagulantes y la liberación de algunas citocinas, iniciando la nefritis lúpica. A su vez, a la membrana basal glomerular se adhieren los antígenos nucleares, provocando la unión de inmunocomplejos *in situ*, participando así en la formación de la lesión renal <sup>(13)(14)(1)</sup>. Una vez producido el daño a nivel glomerular, este se extiende al intersticio renal.

Por último, un pequeño porcentaje de los pacientes, pueden presentar anticuerpos antifosfolípidos, desencadenando la aparición de una microangiopatía trombótica, la cual contribuiría aún más al daño renal del LES <sup>(1)</sup>.

A parte del componente autoinmune de la patogenia, se han descrito algunas alteraciones genéticas que predisponen al paciente a sufrir daño renal. Las más relevantes son <sup>(13)</sup>:

- Las deficiencias de C1Q, C1R y C1S, las cuales están relacionadas tanto con el LES, como con la nefritis lúpica y la aparición de anti-ADN.
- Las variaciones en el gen APOL1, el cual es exclusivo de poblaciones afroamericanas.

### 1.2.3. Diagnóstico

La nefritis lúpica suele expresarse a los 36 meses del diagnóstico del LES, es decir, de forma muy temprana. Por ello, es trascendental el cribado periódico en los pacientes con LES, para poder tratarlos precozmente <sup>(2)</sup>.

Para el diagnóstico de la nefritis lúpica es necesario realizar <sup>(2)</sup>:

- Un análisis bioquímico de orina, para medir la proteinuria (marcador muy sensible de lesión glomerular), la hematuria, la piuria, con estudio microscópico, para detectar la presencia de cilindros eritrocitarios. La muestra será, en general, de una recogida de orina de 24 horas, aunque también podría utilizarse una muestra única de primera hora de la mañana, para calcular el cociente de proteínas/creatinina (uPCR).
- Una analítica sanguínea para ver la función renal, es decir, la determinación de creatinina sérica, que suele estar elevada en el 25% de los enfermos.
- Una biopsia renal percutánea, el *gold standard* de las técnicas de diagnóstico, que tiene valor tanto de diagnóstico, como de pronóstico y de tratamiento. Por lo tanto, será recomendable realizársela a aquellos pacientes con LES que manifiesten datos de daño renal como <sup>(19)</sup>:

- Aumento de la creatinina sérica sin otras causas que lo expliquen.
- Proteinuria confirmada  $\geq 1$  gramo/24 horas (g/24h), según los métodos de recogida de orina expuestos anteriormente.
- Proteinuria  $>0,5$  g/24h asociada a hematuria o a sedimento activo.

Previo a este procedimiento es conveniente la realización de una ecografía renal para observar el tamaño y la estructura de los riñones, descartando también una posible trombosis de la arteria renal.

Por último, existen ciertas indicaciones para repetir la biopsia renal percutánea <sup>(20)</sup>:

- Un incremento o reaparición de la proteinuria, sedimento activo o síndrome nefrótico, más si en la primera biopsia que se realizó se determinó una clase no proliferativa.
- Un aumento de la creatinina sérica.
- Una evolución hacia insuficiencia renal que no se explique por otras causas.
- La ausencia de respuesta a los tratamientos inmunosupresores.
- La duda sobre el estado de las lesiones renales, para considerar un cambio en la pauta de tratamiento.

- Ante la presunción de una nefropatía de nueva aparición no relacionada con el LES.
- Objetivación de los títulos de autoanticuerpos (anti-dsDNA) y del complemento (C3 y C4), que suele estar disminuido.

#### 1.2.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la nefritis lúpica son <sup>(17)</sup>:

- Proteinuria, el signo clínico más frecuente y se da en el 100% de los pacientes. Sin embargo, la proteinuria en rango nefrótico, es decir, >3,5 g/día, se observa en menos del 50% y en otro 50% se halla un síndrome nefrótico establecido.
- Hematuria microscópica y sedimento activo con cilindros eritrocitarios, en el 80%.
- Diversos grados de insuficiencia renal, hasta en el 60% de los enfermos.
- Hipertensión arterial, en el 30-50% de los casos.

**Tabla 5.** Resumen de las manifestaciones clínicas de las diferentes clases de la nefritis lúpica. Fuente: confección propia.

CLASES NL	II	III	IV	V	VI
<b>Frecuencia</b>	10-20%	10-20%	40-60%	10-20%	10-20%
<b>HTA</b>	Raro	+	Frecuente	+	Frecuente
<b>Anomalías urinarias</b>	+	+++	+++	++	++
<b>Insuficiencia renal</b>	No	+	Frecuente	Raro	Evolutiva
<b>Síndrome nefrótico</b>	No	+	Frecuente	Siempre	Posible
<b>Pronóstico</b>	Muy bueno	Variable	Mayor riesgo	Bueno	Malo
<b>ANA/complemento</b>	-/-	+/ $\downarrow$	++/ $\downarrow$	-/-	
<i>NL (nefritis lúpica); HTA (hipertensión arterial); ANA (anticuerpos antinucleares).</i>					

#### 1.2.4. Clasificación histológica de las clases de nefritis lúpica

En 2003, la *International Society of Nephrology* (ISN) y la *Renal Pathology Society* (RPS), definieron la clasificación histológica de la nefritis lúpica, diferenciando seis clases.

En la estadificación es necesaria la biopsia renal. Para el estudio de la muestra obtenida hacen falta las técnicas de inmunofluorescencia y de microscopio óptico, además se recomienda la microscopía electrónica. Este diagnóstico anatomopatológico es fundamental para poder definir la estrategia terapéutica y el pronóstico.

En la inmunofluorescencia, deberá incluirse tinción para los isotipos IgG, IgM e IgA, las cadenas ligeras *kappa* y *lambda* y los elementos del complemento C3 y C1q. El hallazgo normal de depósitos inmunitarios glomerulares cuando se realiza esta técnica en la muestra de biopsia de un paciente con nefritis lúpica, contienen en la mayoría de los casos IgG policlonal dominante, C3 y, muchas veces, C1q, siendo más variables los depósitos de IgM e IgA <sup>(21)</sup>.

Las ventajas de esta clasificación son que posee una buena reproductibilidad interobservador y que existe una buena correlación clínico-histológica. No obstante, se debe tener en cuenta que no se trata de una estadificación estática, sino que o bien tras el tratamiento o de forma espontánea puede que la lesión renal cambie de clase. Asimismo, puede que varias clases se den al mismo tiempo en un mismo paciente, solapándose <sup>(20)</sup>.

Por último, se deberá indicar y clasificar también, según sea leve, moderada o grave, por la presencia o ausencia de <sup>(21)</sup>:

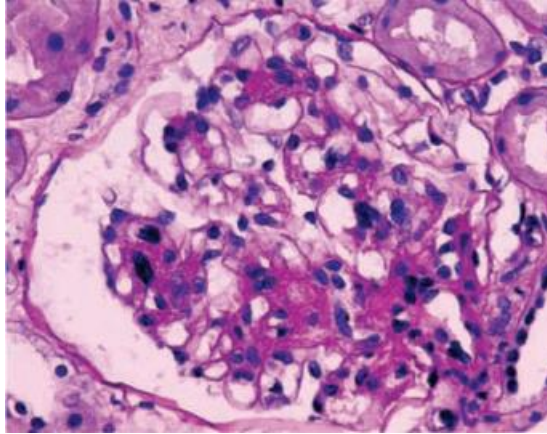
- La atrofia tubular.
- La inflamación.
- La fibrosis intersticial.
- La gravedad de la arterioesclerosis u otras lesiones vasculares.

**Tabla 6.** Clasificación abreviada de la ISN/RSP de la nefritis lúpica (2003).  
Fuente: Weening JJ, et al. En *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.

CLASE	DESCRIPCIÓN
<b>Clase I</b>	Nefritis lúpica mesangial mínima
<b>Clase II</b>	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
<b>Clase III</b>	Nefritis lúpica focal
<b>Clase IV</b>	Nefritis lúpica difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)
<b>Clase V</b>	Nefritis lúpica membranosa
<b>Clase VI</b>	Nefritis lúpica esclerosante avanzada
<i>IV-S (nefritis lúpica clase IV difusa segmentaria); IV-G (nefritis lúpica clase IV difusa global).</i>	

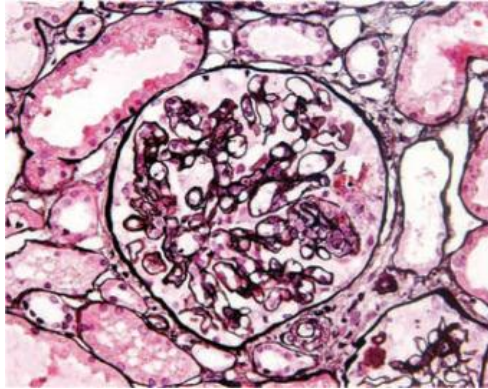
A continuación, se expondrán las distintas clases de nefritis lúpica y las características histológicas de cada una, según la clasificación completa de la ISN/RPS de 2003, junto con ejemplos de sus imágenes anatomopatológicas <sup>(21)</sup>:

- Clase I: glomérulos normales por microscopía óptica, pero depósitos inmunitarios mesangiales por inmunofluorescencia.
- Clase II:
  - Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica, con depósitos inmunitarios mesangiales.
  - Unos pocos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados pueden ser visibles por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica.



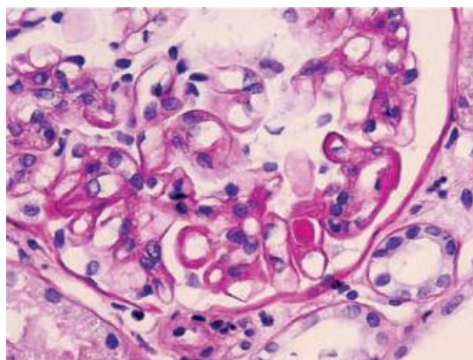
**Figura 3.** Nefritis lúpica clase II. Micrografía de luz de un glomérulo con hiper celularidad mesangial leve (ácido Peryódico de Schiff [PAS]). Fuente: Weening JJ, et al. *En The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.

- Clase III: glomerulonefritis endo o extracapilar, segmentaria o global, activa o inactiva, que afecta a <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales. Se describen 3 subclases:
  - Clase III (A): lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa focal.
  - Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas: nefritis lúpica proliferativa y esclerosante focal.
  - Clase III (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices glomerulares: nefritis lúpica esclerosante focal.

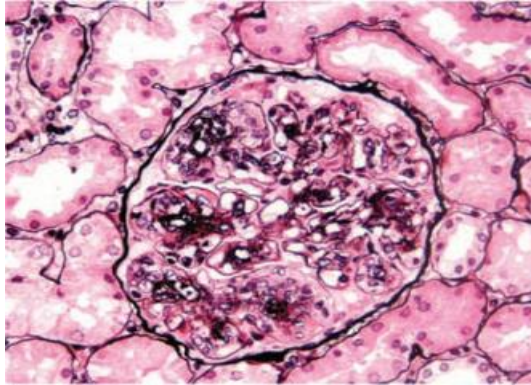


**Figura 4.** Nefritis lúpica clase III (A). Micrografía de luz que muestra un glomérulo con hiper celularidad endocapilar segmentaria, hiper celularidad mesangial, engrosamiento de la pared y necrosis capilares segmentaria temprana (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.

- Clase IV: glomerulonefritis endo o extracapilar, segmentaria o global, activa o inactiva, que afecta a  $\geq 50\%$  de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase, principalmente, en dos subclases:
  - Clase IV-S (A): lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa.
  - Clase IV-G (A): lesiones activas: nefritis lúpica proliferativa global difusa.

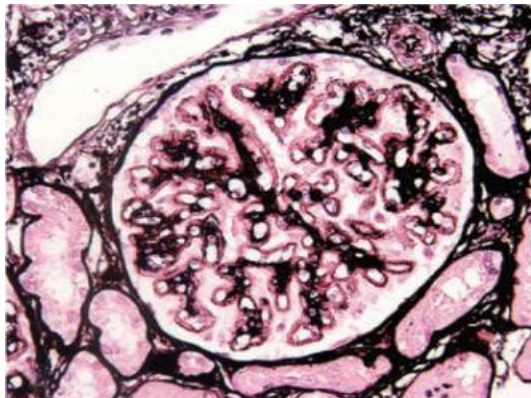


**Figura 5.** Nefritis lúpica clase IV-S (A). Segmento de un glomérulo que muestra hiper celularidad endocapilar, doble contorno de la pared capilar, lesiones en asa de alambre y trombos hialinos (ácido Peryódico de Schiff [PAS]). Fuente: Weening JJ, et al. En *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.



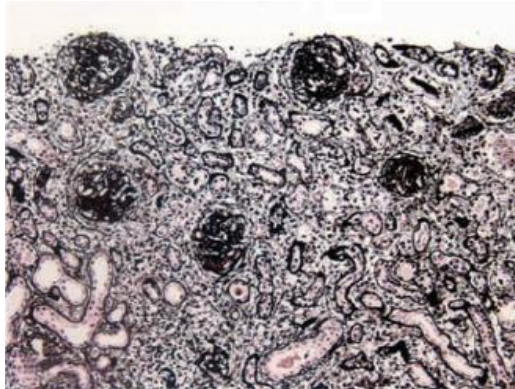
**Figura 6.** Nefritis lúpica clase IV-G (A). Micrografía de luz que muestra un glomérulo con compromiso global de hiper celularidad endocapilar y mesangial y expansión de la matriz, entrada de leucocitos y contornos dobles ocasionados (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.

- Clase V: depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales, también puede mostrar esclerosis avanzada. Esta clase puede solaparse con las de clase III o IV.



**Figura 7.** Nefritis lúpica clase V. Glomérulo con nefropatía membranosa lúpica en etapa avanzada caracterizada por acumulación subepitelial masiva de depósitos inmunes y formación de “spikes” interdigitadas (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.

- Clase VI:  $\geq 90\%$  de los glomérulos están globalmente esclerosados sin actividad residual.



**Figura 8.** Nefritis lúpica clase VI. Corteza renal que muestra esclerosis glomerular global casi difusa acompañada de fibrosis intersticial, infiltrados inflamatorios mononucleares y esclerosis vascular (plata metanamina). Fuente: Weening JJ, et al. En *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus* <sup>(21)</sup>.

### 1.2.5. Factores de mal pronóstico

Los factores adversos para la nefritis lúpica son <sup>(22)</sup>:

- Síndrome nefrótico establecido.
- Incremento de la creatinina sérica y del BUN al inicio.
- Refractariedad al tratamiento.
- Pacientes con descendencia afroamericana.

Respecto a los factores de mal pronóstico histológico están <sup>(22)</sup>:

- La atrofia tubular.
- La fibrosis intersticial.
- La presencia extensa de esclerosis glomerular.
- La arteritis o arteriolitis necrotizante.

### 1.2.6. Tratamiento farmacológico

#### 1.2.6.1. Medidas generales

A parte de las medidas farmacológicas para la nefritis lúpica, son de interés ciertos medicamentos y medidas generales que las complementan <sup>(17) (23)</sup>:

- La toma de hidroxycloroquina, por el LES de base, ha demostrado ser beneficioso para el manejo de la nefritis lúpica.
- La administración de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) o de antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), cuyo mecanismo de acción es el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Con estos se pretende controlar la presión arterial sobre 125-130/70-80 milímetros de mercurio (mmHg). Además, tiene efecto antiproteinúrico.
- La dieta con restricción de proteínas y sodio. Control del peso corporal.
- El control del riesgo cardiovascular, ya que estos pacientes combinan los factores de riesgo comunes (como son tabaquismo, dislipemia, obesidad...), con otros más excepcionales (proteinuria, inflamación...).
- Evitar los antiinflamatorios no esteroideos.
- No administrar vacunas con microorganismos vivos atenuados, puesto que son sujetos inmunodeprimidos.
- La suplementación con vitamina D y calcio, en caso de toma continua de glucocorticoides. Asimismo, deberá estudiarse el uso de bifosfonatos según el riesgo individualizado de cada uno.
- La adecuada planificación del embarazo, por riesgo de toxicidad ovárica de la ciclofosfamida, a partir de los 10 g.

#### **1.2.6.2. Respuesta renal completa o parcial**

Para comprobar la eficacia del tratamiento de la nefritis lúpica, existen unos criterios que definen la respuesta completa o parcial al mismo. El objetivo es alcanzar los valores recomendados, a poder ser, antes de los 6 meses y nos más tarde de los 12 meses posteriores al comienzo del régimen terapéutico. Según la EULAR y la *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* (ERA-EDTA) <sup>(24)</sup>:

- Criterios de respuesta renal completa (RRC):
  - uPCR <50 mg/milimol (mmol) (aproximadamente una proteinuria <0,5 g/24h).



- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) normal o casi normal (dentro del 10% de la TFGE normal si previamente estaba alterada).
- Criterios de respuesta renal parcial (RRP):
  - Reducción de  $\geq 50\%$  en la proteinuria a niveles subnefróticos ( $< 3$  g/24h).
  - TFGE normal o casi normal.

### **1.2.6.3. Línea temporal del tratamiento farmacológico**

En 1960, con la introducción de los glucocorticoides, el pronóstico de los pacientes con nefritis lúpica clase III, IV y V mejoró radicalmente a corto plazo, siendo todavía sombrío a largo plazo. Pese a este avance, las cifras de pacientes con remisión completa solo alcanzaban el 48,5% <sup>(25)</sup>. No obstante, en los años 80, aparecieron estudios que demostraron que la adición de ciclofosfamida intravenosa (IV), fármaco citotóxico, o de azatioprina a la pauta de dosis bajas de glucocorticoides reducía el riesgo de insuficiencia renal terminal, en comparación a la administración única de altas dosis de prednisona vía oral <sup>(26)</sup>. Este régimen de tratamiento fue el estándar durante décadas, pero existía un gran riesgo de efectos adversos graves.

En la última década del siglo XX, empezó a concebirse la idea del uso de la azatioprina como terapia de inducción, pasando el micofenolato de mofetilo (MMF) a ser de elección en la fase de mantenimiento, por su menor efecto tóxico respecto a la ciclofosfamida en inducción y mayor reducción de los brotes que la azatioprina. También en este periodo de tiempo, en 1997, se aprobó, por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA), el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano), por su papel contra el antígeno CD20 de los linfocitos B maduros e inmaduros expresado en su membrana <sup>(27)</sup>.

En los primeros años del siglo XXI, se demostró que dosis más bajas de ciclofosfamida IV para la inducción daban los mismos resultados y eran más seguras que este mismo a dosis superiores <sup>(25)</sup>. Gracias a estos descubrimientos, a mitades de la década del 2010 ya se hablaba de cifras de RRC en un 58,5% de los pacientes.

Respecto a la tasa de supervivencia a los 5 años, debido a todos los avances que se han comentado anteriormente, esta ha evolucionado de un 44% previa a la administración de glucocorticoides, a un 80% en la década de 1980 al combinarlos con otros inmunosupresores, hasta hablar en la actualidad de >90% gracias a un diagnóstico precoz de la nefritis lúpica, el empleo de nuevas pautas terapéuticas más eficaces y aplicadas con anterioridad y al mejor conocimiento de cómo abordar las complicaciones y comorbilidades <sup>(25)</sup>.

No obstante, a pesar de la mejoría en el pronóstico de pacientes con nefritis lúpica, esta sigue siendo una manifestación grave y de mal pronóstico en el LES, con riesgo significativo de evolución a enfermedad renal terminal.

En los últimos años, dos fármacos han resultado de especial interés para el tratamiento de la nefritis lúpica. Uno es el belimumab, un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante de la IgG1 $\lambda$ , que bloquea el BLyS. En 2011, fue aprobado como terapia para el LES de forma IV, suponiendo un gran avance en el tratamiento de esta enfermedad. En 2020, la FDA autorizó el uso de este fármaco para la nefritis lúpica en adultos <sup>(28)</sup> <sup>(29)</sup>. El otro fármaco objeto de estudio es la voclosporina, un potente inmunosupresor, derivado de la ciclosporina A, que se administra vía oral. Su mecanismo de acción, que es la inhibición de la calcineurina, permite bloquear la activación de las células T, disminuyendo así la liberación de citocinas y, en consecuencia, la lesión celular inmunomediada. El 22 de enero de 2021, la FDA aprobó su indicación para la nefritis lúpica en adultos <sup>(30)</sup>.

#### **1.2.6.4. Tratamiento farmacológico actual**

En las clases I y II, que tienen buen pronóstico, no precisan tratamiento inmunosupresor, solo según las manifestaciones extrarrenales del LES. No obstante, sí será necesario el control periódico de los parámetros de función renal y, en caso de alterarse, debería rebiopsiarse y dependiendo de los resultados, plantearse la instauración o no de tratamiento <sup>(20)</sup>.

Por otro lado, el tratamiento de las clases histológicas de mayor gravedad III, IV y V, se divide en dos fases <sup>(20)</sup> <sup>(31)</sup>:

- Tratamiento de inducción de la respuesta: su objetivo es remitir el brote renal debido a los procesos inflamatorios, para conseguir con altas dosis de glucocorticoides en un periodo corto de tiempo, la remisión de la enfermedad. En esta fase, el nivel de inmunosupresión es intensivo, por lo que su duración es, normalmente, de unos 3 a 6 meses, dependiendo de si el paciente presenta o no actividad de enfermedad renal.
- Tratamiento de mantenimiento de la respuesta: su objetivo es mantener la mejoría obtenida en la fase de inducción y evitar la aparición de nuevos brotes renales. El nivel de inmunosupresión es menor y se establece, por lo menos, hasta dos años después de la remisión.

Los fármacos recomendados en estas dos clases son:

**Tabla 7. Tratamiento actual de la nefritis lúpica. Fuente: confección propia.**

FÁRMACO	DOSIS
<b>TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN</b>	
Corticoides a dosis altas + ciclofosfamida o MMF	-GC: prednisona de hasta 1 mg/Kg/día, máximo de 60 mg/día. -Ciclofosfamida: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pulsos IV mensuales de 750 mg/m<sup>2</sup> durante 6 meses.</li> <li>• Pulsos IV quincenales de 500 mg durante 3 meses, con pulsos de metilprednisolona 750 mg/día, 3 días, seguida de prednisona a 0,5 mg/Kg/día.</li> </ul> -MMF: 1 g/día vía oral, en dos dosis repartido.
<b>TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO</b>	
Corticoides a dosis bajas + MMF (1 <sup>a</sup> opción) o AZA (2 <sup>a</sup> opción)	-GC: máximo de 10 mg/día. -MMF: 1,5-2 g/día. -AZA: 1,5-2 mg/Kg/día.
<b>MMF</b> (micofenolato de mofetilo); <b>GC</b> (glucocorticoides); <b>AZA</b> (azatioprina); <b>IV</b> (intravenoso); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramos); <b>g</b> (gramos); <b>m<sup>2</sup></b> (metros cuadrados).	

En las clases III y IV, los anticalcineurínicos (ciclosporina A y tacrolimus), se emplean en casos refractarios a otros inmunosupresores y en pacientes que hayan tenido una toxicidad grave, junto a dosis bajas de glucocorticoides <sup>(32)</sup>.

En la clase V, se recomienda un primer tratamiento de inducción con prednisona de hasta 1 mg/Kg/día, con dosis máxima de 60 mg/día y reducción paulatina hasta dosis similares a las de las clases III y IV, asociada a uno de los siguientes fármacos: ciclofosfamida, anticalcineurínicos, MMF o azatioprina. En la fase de mantenimiento se emplearán dosis bajas de glucocorticoides y uno de entre los siguientes: MMF, anticalcineurínicos o azatioprina, con dosis similares a las de las clases III y IV <sup>(20)</sup>.



En las clases III, IV y V, como último tratamiento de rescate podría emplearse el rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD20 humana, la cual se encuentra en la membrana de las células B (33).

## 2. JUSTIFICACIÓN

La nefritis lúpica es una grave complicación orgánica del LES, la cual asocia una mayor morbimortalidad, siendo un marcador de mal pronóstico en aquellos pacientes que la manifiestan. Según la clasificación histológica ISN/RPS <sup>(21)</sup>, existen seis clases de nefritis lúpica. Las que más repercusión tienen son la clase III, IV y la V, ya que necesitan de un tratamiento inmunosupresor potente para su control. Hasta el momento, se ha instaurado como terapia un régimen de inducción a base de dosis altas de glucocorticoides junto con MMF o ciclofosfamida y uno de mantenimiento fundamentado en dosis bajas de glucocorticoides asociados a MMF o azatioprina. Pese a pequeños cambios, a lo largo de los años, en las dosis y en la combinación de los principales fármacos usados en las fases del tratamiento de la nefritis lúpica, en 2020 y 2021 ha habido una revolución terapéutica, puesto que la aprobación por parte de la FDA del belimumab y la voclosporina, siendo este último el primer fármaco que se puede administrar vía oral en la nefritis lúpica, ha dado ciertas esperanzas en el manejo de esta grave complicación del LES. Además, todavía no se ha aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (AEM), por lo que es interesante el estudio de los resultados de ambas terapias para poder introducirlos a nivel europeo. En definitiva, como se ha comentado, la nefritis lúpica sigue siendo una manifestación de muy mal pronóstico y con mucha morbimortalidad, pese a los avances que se han ido consiguiendo en los últimos años, por lo que este trabajo de investigación pretende reunir las posibles mejoras, en cuanto a función renal, que aportan ambos fármacos en base a las publicaciones científicas realizadas hasta el momento.

### 3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Mostrar en base a la literatura científica publicada, los resultados en relación con la mejoría de los parámetros de función renal (creatinina sérica, proteinuria, TFGe), derivados del tratamiento de la nefritis lúpica con los fármacos belimumab y voclosporina.

Objetivos secundarios:

- Analizar la remisión completa/parcial con los nuevos fármacos.
- Estudiar la corrección de los marcadores de actividad del LES (disminución de los títulos de autoanticuerpos [anti-dsDNA] y aumento de los niveles séricos del complemento [C3 y C4]), con la administración del belimumab y la voclosporina.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

Se trata de un estudio descriptivo transversal bibliográfico de los trabajos recogidos a través de una revisión sistemática bibliográfica.

### 4.2. PREGUNTA PICO

La pregunta de investigación se formuló siguiendo el formato PICO (34):

- Paciente o problema.
- Intervención.
- Comparación.
- Resultado.

La pregunta de este trabajo de final de grado sería: ¿Qué efecto tienen el belimumab y la voclosporina en los parámetros de función renal en pacientes con nefritis lúpica?

**Tabla 8.** Pregunta PICO de investigación. Fuente: confección propia.

<b>P</b>	<b>I</b>	<b>C</b>	<b>O</b>
Pacientes con nefritis lúpica	Exposición al belimumab y a la voclosporina.	Enfermos con la terapia estándar o con placebo.	Mejora de los parámetros de función renal.

### 4.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Los artículos que se emplean en este estudio fueron recopilados de la búsqueda, vía Internet, en la literatura científica en las Bases de Datos Bibliográficas de:

- Pubmed (Medline).
- Web of Science (WOS).
- Cochrane.

La ecuación de búsqueda empleada fue: (((((((("Lupus Nephritis"[Mesh]) OR ("lupus nephritis"[Title/Abstract])) OR ("lupus glomerulonephritis"[Title/Abstract])) OR ("lupus nephritides"[Title/Abstract])) AND (((((((("Drug Therapy"[Mesh]) OR "Biological Therapy"[Mesh]) OR "Antibodies, Monoclonal"[Mesh]) OR ("drug therapy"[Title/Abstract])) OR ("biological therapy"[Title/Abstract])) OR ("monoclonal antibody"[Title/Abstract])) AND (((((((("Drug Therapy"[Mesh]) OR "Immunosuppressive Agents"[Mesh]) OR "Calcineurin Inhibitors"[Mesh]) OR ("drug therapy"[Title/Abstract])) OR ("immunosuppressive agents"[Title/Abstract])) OR ("calcineurin inhibitors"[Title/Abstract])) OR (("belimumab" [Supplementary Concept]) OR ("belimumab"[Title/Abstract])) OR (("voclosporin" [Supplementary Concept]) OR ("voclosporin"[Title/Abstract])).

La búsqueda junto con la selección de los artículos tuvo lugar entre marzo y abril del 2022.

En primer lugar, para la búsqueda de un vocabulario científico adecuado se empleó el tesoro MESH y MedlinePlus con el fin de hallar sinónimos. Además, se utilizaron Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para traducir los términos del inglés al español y obtener un léxico controlado.

Los términos que fueron aplicados finalmente en la búsqueda bibliográfica, combinándose con (OR) y (AND), fueron <sup>(35)</sup>:

**Tabla 9.** Términos de la búsqueda bibliográfica. Fuente: confección propia.

TÉRMINO EN INGLÉS	TÉRMINO EN ESPAÑOL	DEFINICIÓN
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lupus nephritis</li> <li>• Lupus glomerulonephritis</li> <li>• Lupus nephritides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefritis lúpica</li> <li>• Glomerulonefritis lúpica</li> </ul>	La nefritis lúpica es una grave complicación del LES.
Drug therapy	Tratamiento	El uso de drogas para tratar una enfermedad o sus síntomas.
Biological therapy	Terapia biológica	Tratamiento de enfermedades mediante materiales biológicos o modificadores de la respuesta biológica, como el uso de genes, células, tejidos, órganos, suero, vacunas y agentes humorales.
Monoclonal antibody	Anticuerpo monoclonal	Los anticuerpos monoclonales son proteínas del sistema inmunitario que se crean en el laboratorio.
Belimumab	Belimumab	El belimumab es un fármaco, un anticuerpo monoclonal, que inhibe al factor activador de las células B.
Immunosuppressive agents	Fármacos inmunosupresores	Fármacos que reducen la función inmunitaria mediante distintos mecanismos de acción.
Calcineurin inhibitors	Inhibidores de la calcineurina	Compuestos que inhiben o bloquean la actividad fosfatasa de la calcineurina.
Voclosporin	Voclosporina	Análogo semisintético de ciclosporina A e inhibidor de calcineurina.

## **4.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **4.4.1. Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión son:

- Artículos que versen sobre la nefritis lúpica y el manejo terapéutico con belimumab y/o voclosporina.
- Artículos de los últimos 6 años (2017-2022).
- Artículos en los que se pueda acceder al texto completo gratuito.
- Artículos en inglés y/o español.
- Artículos que traten sobre la nefritis lúpica III, IV y V.

### **4.4.2. Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión son:

- Artículos con pacientes en edad pediátrica.
- Artículos acerca de la farmacocinética del belimumab y de la voclosporina.
- Artículos de ensayos clínicos en fase de experimentación con animales.

## **4.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una de las limitaciones de este estudio, podría ser no haber tenido en cuenta ciertos artículos relevantes por haber acotado solo a aquellos que estuviesen escritos en inglés o español. Sin embargo, como los ensayos principales han sido redactados en inglés, puede que esto no haya supuesto mucho en los resultados finales del trabajo. Del mismo modo, el criterio de inclusión referente a escoger solo artículos de texto abierto puede haber excluido algún estudio significativo, pero se decidió conjuntamente seguir con esta selección.

#### 4.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS RESULTADOS

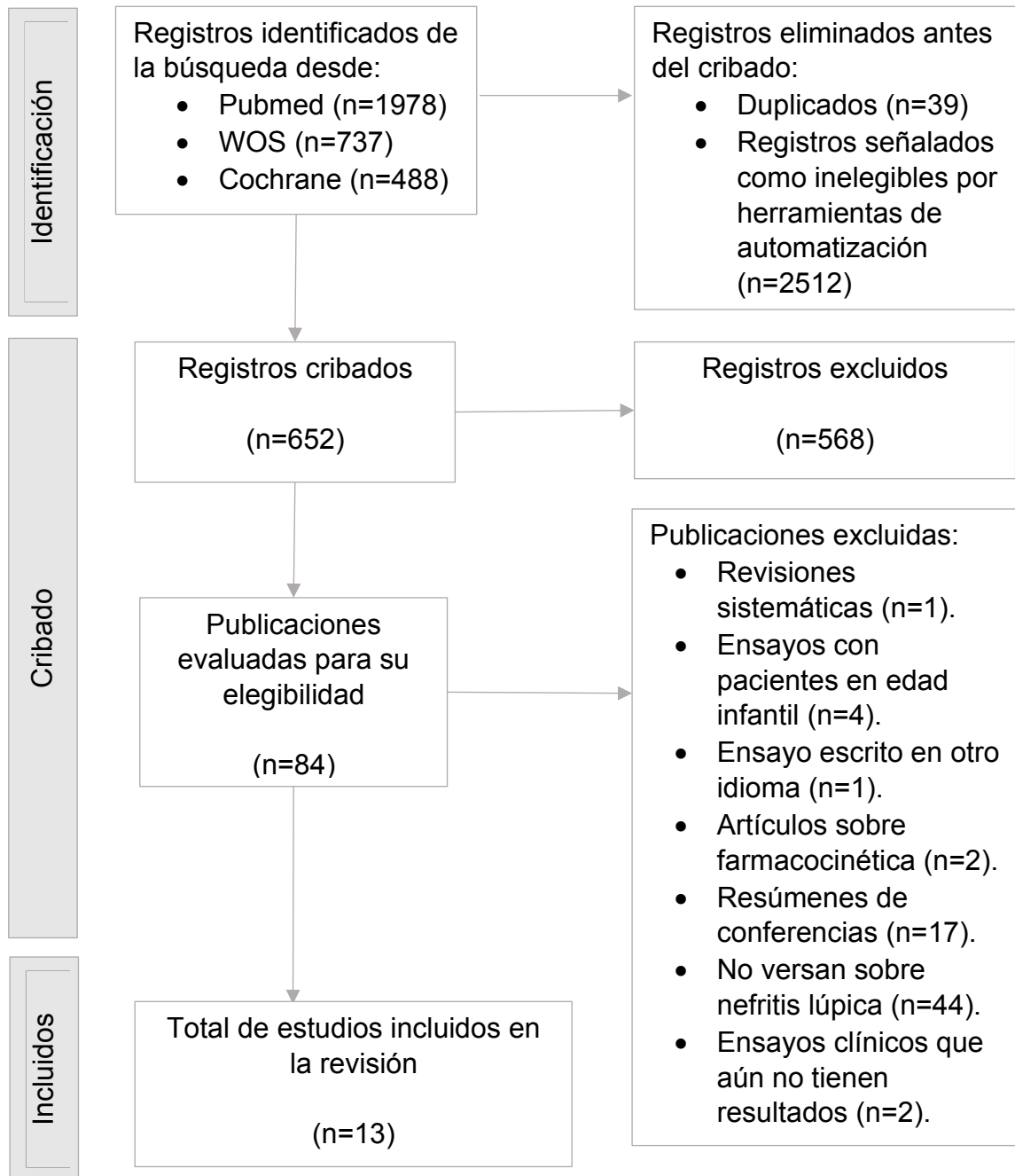
Los artículos seleccionados para este trabajo de investigación han sido valorados según la calidad de la evidencia con el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el cual, según el tipo de estudio, los clasifica en 8 categorías referentes al nivel de evidencia y, además, los divide en 4 grupos según la fuerza de recomendación.

**Tabla 10.** *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).* Fuente: Harbour R, Miller J. En *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines* <sup>(36)</sup>. (Localizada en el anexo II).

**Tabla 11.** *Fuerza de las recomendaciones según el sistema SIGN.* Fuente: Harbour R, Miller J. En *A new system for grading recommendations in evidence based guidelines* <sup>(36)</sup>. (Localizada en el anexo III).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN



**Figura 9.** Diagrama de flujo. Esquema de la sistemática seguida para la obtención de los artículos de la revisión. Fuente: elaboración propia a partir del diagrama de flujo de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 <sup>(37)</sup>.



Según el diagrama de flujo expuesto anteriormente, en el presente trabajo de final de grado se han incluido 13 artículos, analizándolo cada uno de forma individual. A continuación, se ha elaborado una tabla que resume el contenido de cada estudio indicando los autores, el año de publicación, la revista donde ha sido publicado, el tipo de estudio, la muestra empleada, la intervención llevada a cabo y los resultados y las conclusiones. Los 13 artículos seleccionados tratan acerca del belimumab o la voclosporina en la nefritis lúpica clase III, IV o V.

Asimismo, cada artículo ha sido clasificado según el sistema SIGN, para poder clasificarlos según su nivel de evidencia científica y la fuerza de recomendación.

## 5.2. TABLAS DE RESULTADOS, NIVEL DE EVIDENCIA Y FUERZA DE RECOMENDACIÓN

**Tabla 12.** Tabla de resultados del artículo nº1 (38).

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Rovin B, Furie R, Teng Y, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>Kidney international</i>.</p>	<p><i>Post hoc</i> análisis del <i>Belimumab International Study in Lupus Nephritis</i> (BLISS-LN), un ensayo en fase III, multinacional, doble ciego, aleatorizado</p>	<p>n: 446.</p> <p><b>Intervención:</b> los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir belimumab 10 mg/kg IV o placebo como complemento de ST, estratificados por régimen de inducción y raza.</p>	<p>La tasa anual de disminución de la TFGe fue menor en el grupo tratado con belimumab, reduciendo un 30% o 40% el riesgo de disminución de la TFGe durante las 104 semanas en relación con el placebo. Además, se observó que en los pacientes que tenían una uPCR inicial &lt; 3g/g, el belimumab favorecía la PERR y la RRC. Sin embargo, no se observaron diferencias entre el fármaco y el placebo en aquellos que partían de una proteinuria basal <math>\geq 3</math> g/g.</p>	<p>La adición de belimumab a la terapia estándar podría disminuir el avance de la nefritis lúpica y reducir el riesgo de disminución de la TFGe.</p>	<p>1++ / A</p>

**BLISS-LN** (*Belimumab International Study in Lupus Nephritis*); **IV** (*intravenoso*); **ST** (*terapia estándar*); **TFGe** (*tasa de filtrado glomerular estimado*); **uPCR** (*cociente proteína/creatinina en orina*); **PERR** (*respuesta renal de eficacia primaria*); **RRC** (*respuesta renal completa*); **mg** (*miligramos*); **g** (*gramos*); **Kg** (*kilogramo*).

**Tabla 13.** Tabla de resultados del artículo nº2 <sup>(39)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Shrestha S, Budhathoki P, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S, Mir WAY, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>The Cureus Journal of Medical Science.</i></p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>n: 448 (2 artículos).</p>	<p>Los datos agrupados de dos estudios mostraron que había 1,71 veces más probabilidades de respuesta renal completa en el grupo de belimumab que el grupo control (OR: 1,71; IC 95%, 1,12-2,60). No obstante, no hubo diferencia entre ambos grupos con respecto a la respuesta renal parcial (OR: 1,00; IC: 95%, 0,62-1,62).</p>	<p>La adición de belimumab al tratamiento estándar de la nefritis lúpica ha mostrado una mejor respuesta renal.</p>	<p>1++ / A</p>
<p><b>OR</b> (Odds ratio); <b>IC</b> (intervalo de confianza).</p>					

**Tabla 14.** Tabla de resultados del artículo nº3 (40).

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN N	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> D'Alessandro R, Garcia Gonzalez E, Frediani B.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>Rheumatology Advances in Practice.</i></p>	<p>Informe de casos</p>	<p><b>n:</b> 1.</p> <p><b>Intervención:</b> administración de 10 mg/Kg IV al mes de belimumab, junto a 200 mg dos veces al día de hidroxicloroquin a y prednisona 0,5 mg/Kg/día.</p>	<p>La paciente tenía una nefritis lúpica clase IV. La proteinuria inicial, en 2017, era de 2670 mg/24h; la CrS de 1,3 mg/dL; y el título de anticuerpos anti-dsDNA elevado (&gt;379 U/mL). En junio de 2018, seis meses después de recibir el belimumab, la hidroxicloroquina y la prednisona, se redujeron los valores de proteinuria a 1330 mg/24h, la CrS a 0,92 mg/dL, los anti-dsDNA a 129 U/mL y el C3 fue de 18 mg/dL. En diciembre de 2018, siguieron disminuyendo las cifras de proteinuria a 1019 mg/24h, observando un ligero aumento de la CrS a 1,2 mg/dL y C3 fue de 24 mg/dL. Finalmente, desde noviembre de 2019 que se consiguió una remisión de la función renal, se mantuvo estable hasta el último control en junio de 2020, con una proteinuria de 473 mg/24h, una CrS de 1 mg/dL y un C3 de 14 mg/dL.</p>	<p>Este caso mostró como el belimumab, solo con hidroxicloroquina y dosis bajas de glucocorticoides, consiguió una remisión renal a largo plazo de la nefritis lúpica de clase IV.</p>	<p>3 / D</p>
<p><b>IV</b> (intravenoso); <b>CrS</b> (creatinina sérica); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo); <b>dL</b> (decilitro); <b>anti-dsDNA</b> (anticuerpos anti-ADN de doble cadena); <b>U/mL</b> (unidades por mililitro).</p>					

**Tabla 15.** Tabla de resultados del artículo nº4 <sup>(41)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris K, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>Arthritis &amp; Rheumatology.</i></p>	<p>Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, en fase II de CYC más rituximab, seguido de belimumab en pacientes con NL activa.</p>	<p>n: 43.</p> <p><b>Intervención:</b> en la semana 4 se aleatorizó a los participantes en 2 grupos: -Grupo RCB: recibieron rituximab y CYC seguidos de infusiones semanales de BEL a dosis de 10 mg/Kg IV. -Grupo RC: tratados con rituximab y CYC, pero ninguna infusión de belimumab. Los pacientes del grupo RCB recibieron el BEL en las semanas 4, 6 y 8 y cada 4 semanas a partir de entonces hasta la semana 48.</p>	<p>-Semana 48: se observó una RRC o RRP en 11 (52%) de 21 pacientes que recibieron BEL, frente a 9 (41%) de 22 pacientes del grupo RC.</p> <p>-Se estudió la respuesta renal en un subgrupo de pacientes, definiéndolos según la uPCR inicial &gt;3 mg/mg. En el subgrupo que recibió BEL al inicio del estudio, 8 participantes de 21 ingresaron al estudio con esa uPCR inicial, alcanzando la RRC o RRP 7 de los 8 (88%). De los 14 pacientes de 22 del grupo RC con una uPCR &gt;3 mg/mg, solo 6 de ellos (43%) consiguieron esa RRC o RRP.</p> <p>-En el grupo de BEL menos mostraron hipocomplementemia C3 en la semana 96 (61% frente al 28% en el grupo RC).</p>	<p>La suma de belimumab, en pacientes con nefritis lúpica refractaria, que seguían una base de tratamiento con rituximab y ciclofosfamida fue segura, permitiendo obtener mejores respuestas renales.</p>	<p>1++ / A</p>
<p><b>CYC</b> (ciclofosfamida); <b>BEL</b> (belimumab); <b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>RRC</b> (respuesta renal completa); <b>RRP</b> (respuesta renal parcial); <b>uPCR</b> (cociente proteína/creatinina en orina); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo); <b>IV</b> (intravenoso).</p>					

**Tabla 16.** Tabla de resultados del artículo nº5 (42).

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Petricca L, Gigante MR, Paglionico A, Costanzi S, Vischini G, Di Mario C, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2020.</p> <p><b>Revista:</b> <i>Frontiers in Medicine. Rheumatology.</i></p>	<p>Informe de casos.</p>	<p><b>n:</b> 1.</p> <p><b>Intervención:</b> se sustituyó el rituximab por el belimumab (10 mg/Kg mensuales IV), junto con MMF 2000 mg diarios y prednisona a dosis bajas (10 mg diarios).</p>	<p>El paciente, con pautas habituales de prednisona, MMF y rituximab, no conseguía frenar la actividad de la enfermedad (NL clase V). En 2016 tenía una hipocomplementemia con C3 81 mg/dL y C4 9 mg/dL y proteinuria de 3 g/día. Por ello, se pautó una nueva intervención farmacológica con BEL. En la semana 24 de seguimiento, se redujo la proteinuria hasta su normalización, manteniendo la remisión clínica completa hasta la semana 52 y permitiendo bajar la dosis de corticoides a 2,5 mg diarios. En la última evaluación la proteinuria estaba ausente, con niveles de complemento normales (C3 91 mg/dL y C4 18 mg/dL).</p>	<p>Este caso clínico sugiere que la sustitución de rituximab por belimumab, debido a la falta de respuesta, parece lograr una respuesta clínicamente significativa.</p>	<p>3 / D</p>
<p><b>MMF</b> (micofenolato de mofetilo); <b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>BEL</b> (belimumab); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo); <b>dL</b> (decilitro); <b>g</b> (gramos).</p>					

**Tabla 17.** Tabla de resultados del artículo nº6 <sup>(43)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Plüß M, Tampe B, Niebusch N, Zeisberg M, Müller GA, Korsten P.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2020.</p> <p><b>Revista:</b> <i>Frontiers in Medicine. Rheumatology.</i></p>	<p>Estudio observacional retrospectivo de cohortes.</p>	<p><b>n:</b> 6.</p> <p><b>Intervención:</b> administración de belimumab junto al tratamiento estándar.</p>	<p>De los 6 paciente estudiados:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Todos disminuyeron significativamente la proteinuria durante el tratamiento con belimumab, entre un -35% y -97%.</li> <li>-Los niveles de anticuerpos anti-dsDNA siguieron estables o disminuyeron más con la pauta adicional de belimumab a la terapia estándar.</li> <li>-Los niveles del complemento tendieron a la normalización.</li> </ul>	<p>Los datos de este estudio demostraron un efecto favorable del belimumab, asociado al régimen base de tratamiento de la NL, sobre la proteinuria en pacientes con nefritis lúpica clase III, IV y V comprobada por biopsia.</p>	<p>2+ / C</p>
<p><b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>anti-dsDNA</b> (anticuerpos anti-ADN de doble cadena).</p>					

**Tabla 18.** Tabla de resultados del artículo nº7 <sup>(44)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Fontana F, Alfano G, Leonelli M, Cerami C, Ligabue G, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2018.</p> <p><b>Revista:</b> <i>BMC Nephrology</i>.</p>	<p>Informe de casos.</p>	<p><b>n:</b> 1.</p> <p><b>Intervención:</b> belimumab a 10 mg/Kg de forma quincenal, junto a 12,5 mg de prednisona/día. Al mes de tratamiento, el belimumab pasó a administrarse de forma mensual.</p>	<p>Es un caso de una paciente con NL clase IV, refractaria a las terapias de inducción convencionales y con un empeoramiento progresivo de las complicaciones del LES. Por esto, se decidió administrarle belimumab. A los 6 meses del inicio, la paciente estaba asintomática, con una CrS de 0,5 mg/dL, un índice de proteinuria/creatinina en orina de micción única de 0,82, niveles de complemento C3 70 mg/dL y C4 13 mg/dL y títulos de anti-dsDNA de 134 U/mL, junto con una reducción gradual de los GC.</p>	<p>En este caso de NL grave, la adición de belimumab junto con esteroides resultó en una marcada mejoría de los parámetros clínicos y bioquímicos, con reducción de la proteinuria, de los anti-dsDNA y la normalización del complemento sérico tras 6 meses de tratamiento.</p>	<p>3 / D</p>
<p><b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>LES</b> (lupus eritematoso sistémico); <b>CrS</b> (creatinina sérica); <b>GC</b> (glucocorticoides); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo); <b>dL</b> (decilitro); <b>anti-dsDNA</b> (anticuerpos anti-ADN de doble cadena); <b>U/mL</b> (unidades por mililitro).</p>					

**Tabla 19.** Tabla de resultados del artículo nº8 <sup>(45)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2018.</p> <p><b>Revista:</b> <i>BMC Nephrology.</i></p>	<p>Informe de casos.</p>	<p><b>n:</b> 2.</p> <p><b>Intervención:</b> 10 mg/Kg de belimumab, junto a la terapia estándar de cada paciente.</p>	<p>-El caso 1 es una paciente con NL clase IV-G a la que se le administraron 10 mg/Kg IV de belimumab junto a 500 mg/día de MMF, obteniendo una respuesta renal completa.</p> <p>-El segundo caso también era una paciente con NL clase IV-G, a la que se le pautó una terapia combinada de 10 mg/Kg IV de belimumab, 1000 mg/día de MMF y 1 mg/Kg/día de prednisona. Después de 3 meses, se consiguió la respuesta renal completa, reduciéndose la dosis de GC a 10 mg/día.</p> <p>-Ambos casos, a los 2 años de la terapia con belimumab, seguían manteniendo la respuesta renal completa.</p>	<p>La combinación de MMF a dosis bajas con belimumab como terapia de inducción, permitió alcanzar una respuesta renal completa a ambas pacientes afectadas de NL grave clase IV-G.</p>	<p>3 / D</p>
<p><b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>IV</b> (intravenoso); <b>MMF</b> (micofenolato de mofetilo); <b>GC</b> (glucocorticoides); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo); <b>IV</b> (intravenoso); <b>IV-G</b> (nefritis lúpica clase IV difusa global).</p>					

**Tabla 20.** Tabla de resultados del artículo nº9 <sup>(46)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Gatto M, Saccon F, Andreoli L, Bartoloni E, Benvenuti F, Bortoluzzi A, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>Journal of Autoimmunity. ScienceDirect</i> (Elsevier).</p>	<p>Estudio de cohortes multicéntrico.</p>	<p>n: 91.</p> <p><b>Intervención:</b> 10 mg/kg de Belimumab IV mensual sobre el tratamiento estándar.</p>	<p>-La PERR se obtuvo en 64 (70,3%) de los pacientes entre 6-12 meses. De estos, 35 (38,4%), también lograron la RRC.</p> <p>-Los valores de la proteinuria de 24h, del complemento sérico (C3 y C4), de los anti-dsDNA, mejoraron significativamente durante el tratamiento con belimumab.</p>	<p>La terapia adicional con belimumab obtuvo una respuesta renal duradera en pacientes con NL en un entorno de la vida real.</p>	<p>2 ++ / B</p>
<p><b>IV</b> (intravenoso); <b>PERR</b> (respuesta renal de eficacia primaria); <b>RRC</b> (respuesta renal completa); <b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>MG</b> (MILIGRAMO); <b>Kg</b> (kilogramo); <b>anti-dsDNA</b> (anticuerpos anti-ADN de doble cadena).</p>					

**Tabla 21.** Tabla de resultados del artículo nº10 (47).

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Contreras G, Curtis P, Madan A, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>BMJ Journals. Annals of the rheumatic diseases.</i></p>	<p>Estudio de etiqueta abierta de 6 meses del BLISS-LN.</p>	<p><b>n:</b> 255.</p> <p><b>Intervención:</b> 123 cambiaron de placebo a belimumab y 132 permanecieron con belimumab. Se administró mensualmente BEL 10 mg/kg IV, además de la ST, durante 6 meses</p>	<p>-Las proporciones de respondedores PERR y RRC aumentaron desde el inicio del estudio hasta la semana 28.</p> <p>-En los pacientes que al inicio tenían los niveles de C3/C4 bajos, se observó un aumento hasta la semana 28.</p> <p>-Los títulos de anti-dsDNA, también disminuyeron en ambos grupos hasta la semana 28.</p>	<p>En este estudio de etiqueta abierta, el tratamiento con belimumab permitió el aumento de respondedores PERR y RRC en ambos grupos. También produjo mejoras en las cifras de los biomarcadores, sobre todo, en aquellos que previamente no estaban expuestos al belimumab.</p>	<p>2 ++ / B</p>
<p><b>BLISS-LN</b> (Belimumab International Study in Lupus Nephritis); <b>BEL</b> (belimumab); <b>IV</b> (intravenoso); <b>ST</b> (terapia estándar); <b>PERR</b> (respuesta renal de eficacia primaria); <b>RRC</b> (respuesta renal completa); <b>anti-dsDNA</b> (anticuerpos anti-ADN de doble cadena); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo).</p>					

**Tabla 22.** Tabla de resultados del artículo nº11 <sup>(48)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2020.</p> <p><b>Revista:</b> <i>The New England Journal of Medicine.</i></p>	<p>Ensayo clínico, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en fase III.</p>	<p><b>n:</b> 448.</p> <p><b>Intervención:</b> Se pautó a adultos con NL activa comprobada por biopsia, en una proporción de 1:1 (224 grupo BEL y 224 en el grupo PBO) para recibir belimumab IV a 10 mg/Kg o placebo correspondiente, además de la terapia estándar.</p>	<p>-En la semana 104 un número significativamente mayor de pacientes que tomaron belimumab respecto al grupo placebo, obtuvieron una RRC (67 de 223 [30%] pacientes frente a 44 de 223 [20%]).</p> <p>-En la semana 104, 96 de 223 pacientes (43%) con BEL frente a 72 de 223 (32,3%) pacientes con PBO obtuvieron una PERR.</p>	<p>En este ensayo con pacientes con NL activa, se observó más pacientes que recibieron belimumab junto a la terapia estándar, obtuvieron una PERR, frente a aquellos que recibieron la terapia base sola.</p>	<p>1++ / A</p>
<p><b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>BEL</b> (belimumab); <b>PBO</b> (placebo); <b>IV</b> (intravenoso); <b>RRC</b> (respuesta renal completa); <b>PERR</b> (respuesta renal de eficacia primaria); <b>IC</b> (intervalo de confianza); <b>mg</b> (miligramos); <b>Kg</b> (kilogramo).</p>					

**Tabla 22** (continuación). *Tabla de resultados del artículo nº11* <sup>(48)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
			<p>-Un análisis <i>post hoc</i> observó que 88 de 131 pacientes (67%) que recibieron belimumab, redujeron la proporción de proteína/creatinina en orina de <math>\geq 0,5</math> a <math>&lt; 0,5</math>, frente al grupo placebo, donde solo lo consiguieron 70 de 124 (56%). Además, analizando los valores medios de TFGe, a partir de la semana 52, en el grupo placebo disminuyó, mientras que en el de belimumab, las cifras se mantuvieron estables hasta la semana 104.</p> <p>-En relación con los biomarcadores, el grupo tratado con belimumab consiguió reducir los niveles de anti-dsDNA en un 58% en la semana 104, y los pacientes con placebo solo un 20%. Asimismo, los pautados con belimumab incrementaron sus niveles séricos del complemento C3 y C4.</p>		
<p><b>TFGe</b> (tasa de filtración glomerular estimada); <b>anti-dsDNA</b> (anticuerpos anti-ADN de doble cadena).</p>					

**Tabla 23.** Tabla de resultados del artículo nº12 (49).

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2021.</p> <p><b>Revista:</b> <i>NIH: U. S. National Library of Medicine</i> (ClinicalTrials.gov).</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego, en fase III.</p>	<p>n: 357.</p> <p><b>Intervención:</b> Los sujetos elegibles se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir 23,7 mg de voclosporina BID o un placebo equivalente durante 52 semanas. Todos los sujetos llevaban una terapia de inducción con 2g/día de MMF, además de recibir 0,5 g/día de metilprednisona IV los días 1 y 2, antes de iniciar el día 3 un ciclo reductor de GC orales.</p>	<p>-RRC semana 52: en el grupo con voclosporina a 23,7 mg/2 veces al día, 73 de los 179 pacientes (40,8%); del grupo placebo 40 de 178 participantes (22,5%).</p> <p>-Reducción de la proporción proteína/creatinina en orina a 0,5 mg/mg o menos: grupo de voclosporina lo consiguieron 116 de 179 pacientes (64,8%); en el grupo placebo fueron 78 de 178 (43,8%).</p> <p>-Cambio desde el inicio en TFGe: de la semana 4 a las 52, mostró una pendiente positiva para la voclosporina.</p> <p>-RRP en la semana 52: en el grupo de voclosporina 125 de 179 (69,8%) y en el grupo placebo 92 de 178 (51,7%).</p>	<p>La voclosporina en combinación con MMF y dosis bajas de esteroides dio lugar a una tasa de respuesta renal completa y estadísticamente superior en comparación con MMF y dosis bajas de esteroides solos, con un perfil de seguridad comparable.</p>	<p>1++ / A</p>
<p><b>BID</b> (tomar una dosis dos veces al día); <b>MMF</b> (micofenolato de mofetilo); <b>IV</b> (intravenoso); <b>GC</b> (glucocorticoides); <b>RRC</b> (respuesta renal completa); <b>TFGe</b> (tasa de filtrado glomerular estimada); <b>RRP</b> (respuesta renal parcial); <b>mg</b> (miligramos); <b>g</b> (gramos).</p>					

**Tabla 24.** Tabla de resultados del artículo nº13 (50).

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
<p><b>Autores:</b> Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J et al.</p> <p><b>Año publicación:</b> 2019.</p> <p><b>Revista:</b> <i>NIH: U. S. National Library of Medicine</i> (ClinicalTrials.gov).</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble ciego.</p>	<p><b>n:</b> 265.</p> <p><b>Intervención:</b> Los participantes se aleatorizaron en una proporción de 1:1:1 para recibir voclosporina 23,7 mg dos veces al día o 39,5 mg dos veces al día, o un placebo equivalente, durante 48 semanas. Todos los sujetos llevaban una terapia de inducción con 2g/día de MMF, además de recibir 0,5 g/día de metilprednisona IV los días 1 y 2, antes de iniciar el día 3 un ciclo reductor de GC orales.</p>	<p>-Respuesta renal completa semana 48: con voclosporina oral a bajas dosis (23,7 mg/2 veces al día), 44 de 89 pacientes (49,4%); a dosis altas (primeras 2 semanas 23,7 mg/2 veces al día y después 39,5 mg/2 veces al día), 35 de 88 pacientes (39,8%); el grupo placebo solo 21 de 88 (23,9%).</p> <p>-RRC semana 48 en presencia de dosis bajas de GC: con dosis bajas de voclosporina 26 de los 89 pacientes (29,2%); a dosis altas de voclosporina 23 de 88 participantes (26,1%); en el grupo placebo, 17 de 88 (19,3%).</p>	<p>Estos resultados indican que la adición de dosis bajas de voclosporina al MMF y los GC para el tratamiento de inducción de la NL activa, produce una respuesta renal superior en comparación con el MMF y los GC solos.</p>	<p>1++ / A</p>
<p><b>MMF</b> (micofenolato de mofetilo); <b>IV</b> (intravenoso); <b>GC</b> (glucocorticoides); <b>RRC</b> (respuesta renal completa); <b>RRP</b> (respuesta renal parcial); <b>NL</b> (nefritis lúpica); <b>g</b> (gramos); <b>mg</b> (miligramos).</p>					

**Tabla 24** (continuación). *Tabla de resultados del artículo nº13* <sup>(50)</sup>.

AUTOR/ FECHA/ REVISTA DE PUBLICACIÓN	DISEÑO DE ESTUDIO	n (MUESTRA)/ INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA/ FUERZA DE RECOMENDACIÓN
			-RRP en la semana 48: con voclosporina oral a dosis bajas 76 de 89 participantes; a dosis altas 82 de 88; y con el placebo 67 de los 88 enfermos.		
<b>RRP</b> (respuesta renal parcial); <b>uPCR</b> (cociente proteína/creatinina en orina).					

## 6. DISCUSIÓN

La nefritis lúpica es una grave complicación del LES, con una incidencia de 30-50% <sup>(1)</sup>. Su aparición marca un mal pronóstico de la enfermedad, ya que asocia con una elevada morbimortalidad, en especial, las clases histológicas III, IV y V. Además, pese a los tratamientos de inducción y de mantenimiento empleados para la nefritis lúpica actualmente, no consigue controlarse del todo esta grave manifestación del LES. Hoy en día, la supervivencia a los 10 años de los pacientes con esta condición es de entre el 87,5 y el 90% <sup>(51)</sup>, objetivándose una mejora, pero sigue siendo necesario su estudio, puesto que es una de las principales causas de mortalidad en el LES <sup>(16)</sup>.

Este trabajo de investigación se ha centrado en dos fármacos nuevos, que parecen ser beneficiosos para aquellos pacientes que desarrollan nefritis lúpica, estos son el belimumab y la voclosporina. La FDA ya los aprobó en 2020 y 2021, respectivamente. Sin embargo, la AEM todavía no ha validado su uso para esta complicación del LES. Ambos parecen mejorar los parámetros de función renal y de autoinmunidad, según los últimos estudios y ensayos clínicos publicados, resumidos en el punto anterior. Además, cabe destacar que la voclosporina es el primer medicamento de administración oral aprobado para la nefritis lúpica.

Tanto los artículos que versan sobre el belimumab como aquellos referentes a la voclosporina, para hacer referencia a los cambios en los valores de función renal de proteinuria y TFGe, emplean los siguientes términos, los cuales pueden variar un poco su definición entre estudios, pero no de manera importante <sup>(38,46,48)</sup>:

- RRC, definida como una uPCR <5 g/g, una TFGe no inferior al 10% por debajo del valor previo al brote o una TFGe  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y sin emplear tratamiento de rescate.
- RRP, refiriéndose a una reducción de  $\geq 50\%$  en la proteinuria a niveles subnefróticos (<3 g/24h) y TFGe normal o cercano a la normalidad.

El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 $\lambda$ , cuyo mecanismo de acción consiste en unirse específicamente a la forma soluble de BLyS (también conocida como BAFF y TNFSF13B). De esta forma, bloquea la unión de BLyS soluble a sus receptores en las células B, inhibiendo la supervivencia de estas células, incluso de las células B autorreactivas y disminuyendo la conversión de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas <sup>(52)</sup>.

Uno de los parámetros perceptivo de estudio en el presente trabajo era la proteinuria, cuya elevación marca una mala evolución de la nefritis lúpica. Según esta revisión bibliográfica, el belimumab contribuye al descenso de este valor, traduciéndose este hecho en la disminución del avance de la nefritis lúpica (40,42,43,46).

Otro de los indicadores que nos advierten del grado de afectación del riñón como órgano diana del LES y el deterioro de su función, es la creatinina sérica. Según algunos de los resultados analizados en este trabajo, donde se midió este valor analítico en varios casos de pacientes con nefritis lúpica III y IV <sup>(39,43)</sup>, apuntaron que tras añadir belimumab IV a dosis de 10 mg/Kg mensuales a la terapia estándar, la cual no conseguía estabilizar los valores analíticos de estas dos pacientes, se observó una normalización de las cifras de creatinina sérica al año y a los 6 meses de su pauta, respectivamente. Esto apoya, una vez más, que el belimumab puede ser un gran avance en el tratamiento de nefritis lúpicas refractarias a la terapéutica actual.

La TFGe resulta de un cálculo que incluye alguno de los siguientes factores: edad, medición de la creatinina sérica, etnia, sexo, estatura y peso <sup>(53)</sup>. Las fórmulas más usadas son la del grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) y la *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), basadas ambas en la creatinina sérica estandarizada junto con los parámetros sexo, raza y edad <sup>(54)</sup>. Como comentaron Rovin B, et al. <sup>(38)</sup> y Furie R, et al. <sup>(48)</sup>, comparando dos grupos, uno con belimumab y otro con placebo, pero ambos con la terapia estándar de base, se confirmó que la TFGe se mantenía estable en aquellos pacientes que recibían el fármaco objeto de estudio, incluso disminuyendo la tasa anual de riesgo de disminución de la TFGe en el grupo tratado, en un 30-40%, como se estudió en el análisis *post hoc* del *Belimumab International Study in Lupus Nephritis* (BLISS-LN) <sup>(38)</sup>.

Por otro lado, según varios estudios publicados, con este fármaco se favorece claramente la progresión hacia la RRC o RRP, es decir, hacia una disminución de la proteinuria inicial y un aumento de la TFGe <sup>(38-46,48)</sup>. No obstante, es interesante apuntar que según Rovin B, et al. <sup>(38)</sup>, dependiendo de la uPCR inicial de los participantes se obtenían unos resultados u otros, ya que con una uPCR inicial  $\geq 3$  g/g, no se producían diferencias estadísticamente significativas entre belimumab y placebo con terapia estándar. Sin embargo, Atisha-Fregoso Y, et al. <sup>(41)</sup>, en su ensayo clínico multicéntrico también examinaron a un subgrupo de los pacientes con el mismo criterio de una uPCR inicial  $< 3$  mg/mg, concluyendo que el subgrupo tratado con belimumab, rituximab y ciclofosfamida sí tenía un mayor número de participantes que conseguían la RRC o RRP, frente a los que solo tomaban rituximab y ciclofosfamida. Este matiz es importante tenerlo en cuenta, ya que un uPCR inicial tan elevado ( $>3$  g/g) significa que hay una considerable afectación del riñón, siendo especialmente importante el efecto del compuesto en este grupo de pacientes.

Por último, con el belimumab, se han analizado los biomarcadores de actividad de la propia enfermedad del LES, como son los niveles de anti-dsDNA y del complemento (C3 y C4). En varios informes de casos <sup>(40,42-44)</sup>, se midieron estos antes del inicio del tratamiento y a los meses de su administración, registrándose cifras descendidas de los anti-dsDNA y mejora de la hipocomplementemia, con tendencia a la normalización de los valores de C3 y C4, lo cual indica una mejora de la actividad autoinmune del LES con este fármaco. En el ensayo clínico de Atisha-Fregoso Y, et al. <sup>(41)</sup> y en el de Furie R, et al. <sup>(48)</sup>, en el estudio de cohortes de Gatto M, et al. <sup>(46)</sup> y en el estudio de etiqueta abierta de Furie R, et al. <sup>(47)</sup>, se reafirma, con un nivel de evidencia mayor, esa inclinación a la reducción de los niveles de anti-dsDNA y la predisposición a la normalización de la hipocomplementemia.

En la terapéutica actual de la nefritis lúpica, el fármaco comparable al belimumab sería el rituximab. En uno de los resultados encontrados en este trabajo, el de Atisha-Fregoso Y, et al. <sup>(41)</sup>, en el cual hay dos ramas de estudio, un grupo con belimumab, rituximab y ciclofosfamida y otro con solo rituximab y ciclofosfamida, como se ha comentado anteriormente, se ha demostrado que el belimumab junto con rituximab consigue mejores resultados de RRC y un incremento de la hipocomplementemia en comparación al rituximab y ciclofosfamida solos. Este hecho se reafirma con el informe de caso reportado por Petricca L, et al. <sup>(42)</sup>, donde al sustituir rituximab por belimumab, se observan mejoras en los indicadores de función renal y en la cifra de C3 y C4, solo que en este caso lo que se probó es que el belimumab obtenía mejores resultados tras el fracaso del rituximab. Estos resultados, según el mecanismo de acción de cada fármaco, parece ser que son debidos a que el rituximab, pese a conseguir una depleción de los linfocitos B en sangre periférica, no consigue disminuir en muchos pacientes los niveles séricos de inmunoglobulinas IgG e IgM, por lo que es incapaz de eliminar células plasmáticas maduras, a diferencia del belimumab <sup>(55)</sup>. Además, se realizó un ensayo aleatorizado y controlado con placebo para evaluar el efecto de añadir rituximab al tratamiento inicial de la nefritis lúpica proliferativa (LUNAR) <sup>(56)</sup>. En este estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa de

RRC entre el grupo tratado y el placebo, solo se encontraron más respuestas renales parciales en el grupo de rituximab. No obstante, como se ha apuntado en este trabajo, el belimumab sí consigue mejoras significativas en los criterios de función renal respecto a los grupos con terapia estándar asociada a placebo. Cabe destacar que, en este ensayo LUNAR, el rituximab mejoró significativamente los niveles de anti-dsDNA y complemento como marcadores serológicos de la actividad del LES.

El otro fármaco que se ha analizado en los estudios que forman parte de este trabajo es la voclosporina, un nuevo inhibidor de la calcineurina, el cual podría mejorar los resultados de la actual ciclosporina A, ya que parece tener un efecto más potente y seguro.

Los dos ensayos clínicos que se han realizado actualmente sobre este medicamento han analizado, entre otras variables, la RRC. El primer ensayo, el del 2019 <sup>(50)</sup>, comparaba tres ramas de estudios: uno con dosis bajas de voclosporina (23,7 mg dos veces al día); otro con dosis elevadas del fármaco (39,5 mg dos veces al día); y otro con placebo, recibiendo los 3 grupos MMF y glucocorticoides de base. Según los datos de este estudio, se obtenía mayor número de participantes con RRC en la rama de dosis bajas de voclosporina y expuestos a dosis estándar de glucocorticoides. Esto se confirmó con otro ensayo clínico <sup>(49)</sup>, realizado posteriormente en 2021, contrastando solo un grupo que recibía voclosporina a dosis de 23,7 mg dos veces al día con un grupo placebo, ambos junto con pauta estándar de MMF y glucocorticoides. Con este ensayo se confirmó que la administración de este fármaco permite alcanzar a un mayor número de enfermos la RRC, siendo esto muy beneficioso en la evolución de esta complicación.

En el ensayo con dos ramas de estudio sobre la voclosporina comparada con placebo <sup>(49)</sup>, reflejó que la RRP también era alcanzada por un mayor número de participantes en el grupo al cual se le administraba voclosporina, aportando así otro dato que apoya los beneficios de este fármaco sobre el placebo.

Asimismo, se evaluó en ambos estudios <sup>(49,50)</sup> la uPCR, observando en el del 2019, con 3 grupos de estudio, que con dosis bajas de voclosporina se conseguía reducir más estas cifras del uPCR y confirmándolo con el estudio publicado en 2021, donde con un número mayor de muestra y las dosis bajas de voclosporina, 23,7 mg dos veces al día, el 69,8% de los enfermos disminuían los valores de este indicador de función renal, frente al 51,7% del grupo placebo.

En el tratamiento empleado hoy en día en la nefritis lúpica, como se ha dicho, el fármaco equiparable a la voclosporina sería la ciclosporina A, ya que además el nuevo medicamento es un derivado de esta. Sin embargo, tras hacer una búsqueda exhaustiva, en la literatura científica no se han encontrado estudios que comparen ambos fármacos entre sí hasta la fecha. Por ello, no se ha podido contrastar en este trabajo las ventajas o desventajas de la voclosporina frente a la ciclosporina A.

Tras haber realizado este trabajo de investigación, se detectaron ciertas limitaciones, tales como que, al ser unos fármacos relativamente nuevos, todavía existen pocos ensayos acerca de ellos, por lo que, por un lado, con el belimumab, se han tenido que usar estudios con bajo nivel de evidencia, como son los informes de casos, y, por parte de la voclosporina, solo se han podido emplear dos ensayos clínicos, los únicos publicados hasta la fecha. Otra limitación sería el hecho de que, al estar recién aprobados solo por la FDA y ser los primeros ensayos clínicos que se realizan con estos fármacos en pacientes con nefritis lúpica, no se dispone de más artículos para poder contrastar su efecto, por lo que la discusión de este estudio se basa en su comparación con los resultados de la terapéutica actual empleada para esta complicación del LES. Asimismo, también nos gustaría comentar que los ensayos realizados en la voclosporina no analizan todos los parámetros propuestos como objetivos de este trabajo de investigación, por lo que no se pueden estudiar.

Finalmente, después de haber analizado los artículos referentes al belimumab y la voclosporina en la nefritis lúpica, concluimos que ambos son notoriamente beneficiosos para los pacientes que sufren esta grave manifestación del LES. Por lo tanto, nos planteamos si una futura línea de investigación podría ser el realizar un estudio que combinase ambos fármacos, para observar si existe sinergia entre ellos y, al administrarlos conjuntamente, se incrementasen las mejoras sobre los parámetros estudiados en este trabajo de investigación.

## 7. CONCLUSIONES

Tras haber analizado todos los resultados obtenidos con este trabajo, se han extraído las siguientes 4 conclusiones:

1. El belimumab mejora los parámetros de función renal, es decir, disminuye la proteinuria, la creatinina sérica y aumenta la TFGe.
2. La respuesta renal completa y parcial, que ha sido analizada en la mayoría de los estudios publicados de ambos fármacos, ha sido alcanzada en un mayor número de pacientes tratados con belimumab y voclosporina.
3. El belimumab obtiene mejores resultados de los biomarcadores de actividad del LES: reduce las cifras de anti-dsDNA en sangre y corrige la hipocomplementemia de C3 y C4.
4. No existen todavía resultados acerca del efecto de la voclosporina sobre la creatinina sérica, la TFGe y los marcadores de actividad del LES (anti-dsDNA y C3 y C4).

## 9. ANEXOS

### 9.1. ANEXO I: TABLA 1. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN EULAR/ACR 2019

**Criterio de entrada:** ANA+ a título  $\geq 1/80$  realizado en células HEp2 o equivalente:

- **Ausente** → no clasificable como LES.
- **Presente** → aplicar los criterios adicionales.

**Criterios adicionales:**

- No contabilizar como criterio si hay otra explicación más probable que LES.
- Es suficiente con cumplir un criterio en una ocasión.
- Los criterios no necesitan cumplirse con la puntuación más alta.
- Para cumplir los criterios de clasificación del LES se requiere  $\geq 1$  criterio clínico y  $\geq 10$  puntos.

CRITERIOS Y DOMINIOS CLÍNICOS	PUNTOS
<b>Constitucional</b>	
Fiebre ( $>38,3$ °C)	2
<b>Hematológicos</b>	
Leucopenia ( $< 4000/\text{mm}^3$ )	3
Trombocitopenia ( $< 100000/\text{mm}^3$ )	4
Hemólisis autoinmune (reticulocitosis, haptoglobina baja, bilirrubina indirecta elevada, LDH elevada y prueba de Coombs positiva)	4
<b>Neuropsiquiátricos</b>	
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones (generalizada primaria o parcial/focal)	5
<b>Mucocutáneos</b>	
Alopecia no cicatricial	2

Úlceras orales	2
Lupus cutáneo subagudo o discoide	4
Lupus cutáneo agudo	6
<b>Serosos</b>	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
<b>Musculoesqueléticos</b>	
Afectación articular*	6
<b>Renales</b>	
Proteinuria > 0,5 g/24h	4
Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V	8
Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV	10
<b>CRITERIOS Y DOMINIOS INMUNOLÓGICOS</b>	<b>PUNTOS</b>
<b>Anticuerpos antifosfolípido</b>	
Anticuerpos anti-cardiolipina (IgG > 40 unidades GPL) o Anticuerpos anti-β2GP1 (> 40 unidades) o Anticoagulante lúpico	2
<b>Complemento</b>	
C3 bajo o C4 bajo	3
C3 bajo y C4 bajo	4
<b>Anticuerpos específicos de LES</b>	
Anticuerpos anti-dsDNA o Anticuerpos anti-Smith	6
* Sinovitis (inflamación o derrame) de ≥ 2 articulaciones o artralgias en ≥ 2 articulaciones con rigidez matutina > 30 min.	

**9.2. ANEXO II: TABLA 10. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDLINES NETWORK (SIGN)**

<b>NIVELES DE EVIDENCIA</b>	
<b>1++</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
<b>1+</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
<b>1-</b>	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
<b>2++</b>	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2+</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
<b>2-</b>	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
<b>3</b>	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
<b>4</b>	Opinión de expertos.

**9.3. ANEXO III: TABLA 11. FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES SEGÚN EL SISTEMA SIGN**

<b>FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES</b>	
<b>A</b>	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática de ECA o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
<b>B</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
<b>C</b>	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
<b>D</b>	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20.<sup>a</sup> ed. Vols. 1 y 2. MCGraw-Hill Medical; 3000 p.
2. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Tratado de reumatología. Kelley and Firestein. 10.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2017. 2086 p.
3. Alperi López M, Balsa Criado A, Blanco Alonso R, Medina Luezas J, Muñoz Fernández S, Nolla Solé JM, et al., editores. Manual SER de enfermedades reumáticas. 6.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2014. 659 p.
4. Korbet SM, Schwartz MM, Evans J, Lewis EJ. Severe Lupus Nephritis: Racial Differences in Presentation and Outcome. J Am Soc Nephrol. 1 de enero de 2007;18(1):244-54.
5. Tanaka Y. State-of-the-art treatment of systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. abril de 2020;23(4):465-71.
6. Justiz Vaillant AA, Goyal A, Bansal P, Varacallo M. Systemic Lupus Erythematosus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 30 de noviembre de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535405/>
7. Fava A, Petri M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. J Autoimmun. enero de 2019;96:1-13.
8. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette Smoking and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Expert Rev Clin Immunol. junio de 2018;14(6):481-7.
9. Wang X, Xia Y. Anti-double Stranded DNA Antibodies: Origin, Pathogenicity, and Targeted Therapies. Front Immunol. 17 de julio de 2019;10:1667.

10. Shaikh MF, Jordan N, D'Cruz DP. Systemic lupus erythematosus. Clin Med. febrero de 2017;17(1):78-83.
11. Jaryal A, Vikrant S. Current status of lupus nephritis. Indian J Med Res. febrero de 2017;145(2):167-78.
12. González Jiménez D, Mejía Bonilla S, Cruz Fallas M. Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. Rev Medica Sinerg. 1 de enero de 2021;6(1):e630.
13. Aringer M, Costenbader KH, Daikh DI, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 EULAR/ACR Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. septiembre de 2019;71(9):1400-12.
14. Guías: Criterios de clasificación y tratamiento del lupus eritematoso sistémico [Internet]. [citado 24 de enero de 2022]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/social/article/223041>
15. Xibillé-Friedmann D, Pérez-Rodríguez M, Carrillo-Vázquez S, Álvarez-Hernández E, Aceves FJ, Ocampo-Torres MC, et al. Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. Reumatol Clínica. 1 de enero de 2019;15(1):3-20.
16. Lupus Eritematoso Sistémico. Nefropatía Lupica. | Nefrología al día [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-lupus-eritematoso-sistemico-nefropatia-lupica--263>
17. Martínez Ávila MC, Almanza Hurtado AJ, Rodríguez Blanco JD, Rodríguez Yáñez T, Daza Arnedo R, Aroca Martínez G. Nefropatía lúpica: una puesta al día. Rev Colomb Reumatol [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]; Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-reumatologia-374-avance-resumen-nefropatia-lupica-una-puesta-al-S0121812321001274>

18. Jessica Salinas L. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 1 de julio de 2012;23(4):458-63.
19. Hahn BH, McMahon M, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald J, et al. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Case Definition, Treatment and Management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care Res*. junio de 2012;64(6):797-808.
20. Ruiz Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez Alonso J, Praga M, Pallarés L, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología*. 1 de enero de 2012;32:1-35.
21. Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. febrero de 2004;65(2):521-30.
22. Nefritis lúpica [Internet]. [citado 26 de enero de 2022]. Disponible en: [https://kidney pathology.com/Nefritis\\_lupica.html](https://kidney pathology.com/Nefritis_lupica.html)
23. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 1 de octubre de 2021;100(4):S1-276.
24. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JHM, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 1 de noviembre de 2012;71(11):1771-82.
25. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatol Oxf Engl*. 5 de diciembre de 2020;59(Suppl 5):v39-51.

26. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 6 de marzo de 1986;314(10):614-9.
27. Zurita Gavilanes L, Costa Valarezo A. Rituximab en nefritis lúpica: una revisión no sistemática. *Reumatol Clínica*. 1 de julio de 2016;12(4):210-5.
28. Mejia-Vilet JM, Malvar A, Arazi A, Rovin BH. The lupus nephritis management renaissance. *Kidney Int*. 1 de febrero de 2022;101(2):242-55.
29. Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, Fox NL, Jones-Leone A, Rubin B, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus*. octubre de 2021;30(11):1705-21.
30. Voclosporin. En: *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury* [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [citado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574095/>
31. Zhang H, Liu Z, Zhou M, Liu Z, Chen J, Xing C, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol JASN*. diciembre de 2017;28(12):3671-8.
32. Silva Fernández L, Andréu Sánchez JL, Ginzler EM. Tratamiento de la nefritis lúpica. *Reumatol Clínica*. 1 de julio de 2008;4(4):140-51.
33. Fernández Fresnedo G, López-Hoyos M, Arias M. Rituximab en el tratamiento de las enfermedades. *Nefrología*. 1 de junio de 2009;2(3):24-33.
34. Elsevier. Formulando preguntas para la práctica clínica [Internet]. Elsevier Connect. [citado 9 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/educacion-medica/tipos-de-pregunta-para-la-practica-clinica-PICO>
35. DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud [Internet]. [citado 25 de marzo de 2022]. Disponible en: <http://decs2020.bvsalud.org/E/homepagee.htm>

36. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*. 11 de agosto de 2001;323(7308):334-6.
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;372:n71.
38. Rovin B, Furie R, Teng Y, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02337254/full>
39. Shrestha S, Budhathoki P, Adhikari Y, Marasini A, Bhandari S, Mir WAY, et al. Belimumab in Lupus Nephritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 13(12):e20440.
40. D'Alessandro R, Garcia Gonzalez E, Frediani B. Efficacy of belimumab monotherapy in high infectious risk patient affected by lupus nephritis. *Rheumatol Adv Pract*. 17 de abril de 2021;5(1):rkab023.
41. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris K, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(1):121-131.
42. Petricca L, Gigante MR, Paglionico A, Costanzi S, Vischini G, Di Mario C, et al. Rituximab Followed by Belimumab Controls Severe Lupus Nephritis and Bullous Pemphigoid in Systemic Lupus Erythematosus Refractory to Several Combination Therapies. *Front Med*. 28 de octubre de 2020;7:553075.
43. Plüß M, Tampe B, Niebusch N, Zeisberg M, Müller GA, Korsten P. Clinical Efficacy of Routinely Administered Belimumab on Proteinuria and Neuropsychiatric Lupus. *Front Med*. 27 de mayo de 2020;7:222.

44. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: a case report - PMC [Internet]. [citado 5 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196012/>
45. Margiotta DPE, Basta F, Batani V, Afeltra A. Belimumab and low-doses of mycophenolate mofetil as induction therapy of class IV lupus nephritis: case series and literature review. *BMC Nephrol.* 7 de marzo de 2018;19:54.
46. Gatto M, Saccon F, Andreoli L, Bartoloni E, Benvenuti F, Bortoluzzi A, et al. Durable renal response and safety with add-on belimumab in patients with lupus nephritis in real-life setting (BeRLiSS-LN). Results from a large, nationwide, multicentric cohort. *J Autoimmun.* 1 de noviembre de 2021;124:102729.
47. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Contreras G, Curtis P, Madan A, et al. Pos0689 a 6-Month Open-Label Extension Study of the Safety and Efficacy of Intravenous Belimumab in Patients with Lupus Nephritis. *Ann Rheum Dis.* 1 de junio de 2021;80(Suppl 1):591-2.
48. 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.
49. Aurinia Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) With Placebo in Achieving Renal Response in Subjects With Active Lupus Nephritis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 may [citado 5 de abril de 2022]. Report No.: NCT03021499. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021499>
50. Aurinia Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg BID, or 39.5 mg BID) With Placebo in Achieving Remission in Patients With Active Lupus Nephritis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 abr [citado 5 de abril de 2022]. Report No.: results/NCT02141672. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02141672>

51. Sisó Almirall A. Historia natural de la nefropatía lúpica [Internet] [Ph.D. Thesis]. TDX (Tesis Doctorals en Xarxa). Universitat de Barcelona; 2008 [citado 13 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/10803/2252>
52. FICHA TECNICA BENLYSTA 120 mg POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT\\_11700001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11700001/FT_11700001.html)
53. Tasa de filtración glomerular: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 4 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007305.htm>
54. Alcázar Arroyo R, Albalade M. Nuevas fórmulas para estimar el filtrado glomerular. Hacia una mayor precisión en el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. Nefrología. 1 de marzo de 2010;30(2):143-6.
55. Otón T, Silva Fernández L, Fernández Castro M, Andreu JL. Terapia biológica dirigida contra los linfocitos B en el lupus eritematoso sistémico. Semin Fund Esp Reumatol. 1 de enero de 2011;12(1):10-4.
56. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab in Subjects With International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) 2003 Class III or IV Lupus Nephritis - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 3 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00282347>

# NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA NEFRITIS LÚPICA CLASES III, IV Y V: BELIMUMAB Y VOCLOSPORINA.



Universidad  
Católica de  
Valencia  
San Vicente Mártir

## Una revisión sistemática

Autora: **Leyre Font Casado** Tutor: **Dr. Sergio Bea Granell**

### Introducción

La nefritis lúpica es una manifestación renal grave que ocurre con frecuencia en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), siendo una causa importante de morbilidad, por lo que su aparición marca un mal pronóstico de la enfermedad.

Tiene una **incidencia** de entre el 30-50%.

### Objetivos

- Mostrar en base a la literatura científica publicada, los resultados en relación con la mejoría de los parámetros de función renal (creatinina sérica, proteinuria, tasa de filtrado glomerular estimado [TFGe]).
- Analizar la remisión completa/parcial.
- Estudiar la corrección de los marcadores de actividad del LES (disminución de los títulos de autoanticuerpos [anti-dsDNA] y aumento de los niveles séricos del complemento [C3 y C4]).

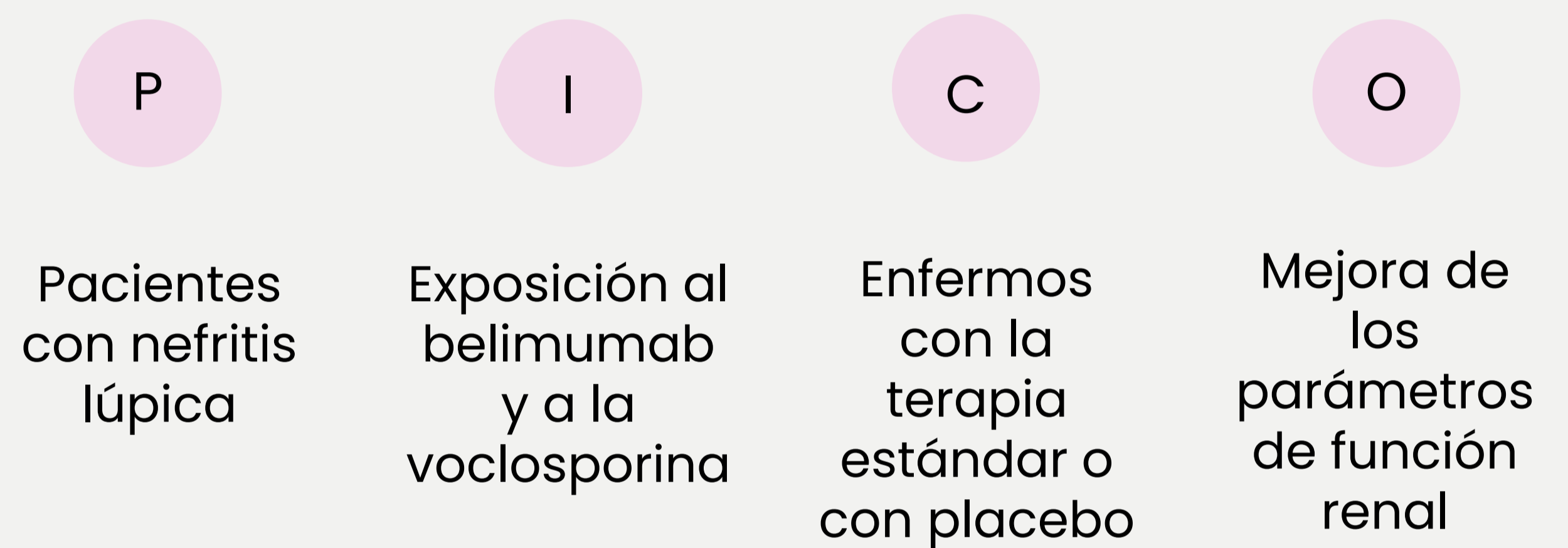
### Material y métodos

**Tipo de estudio:** estudio transversal bibliográfico.

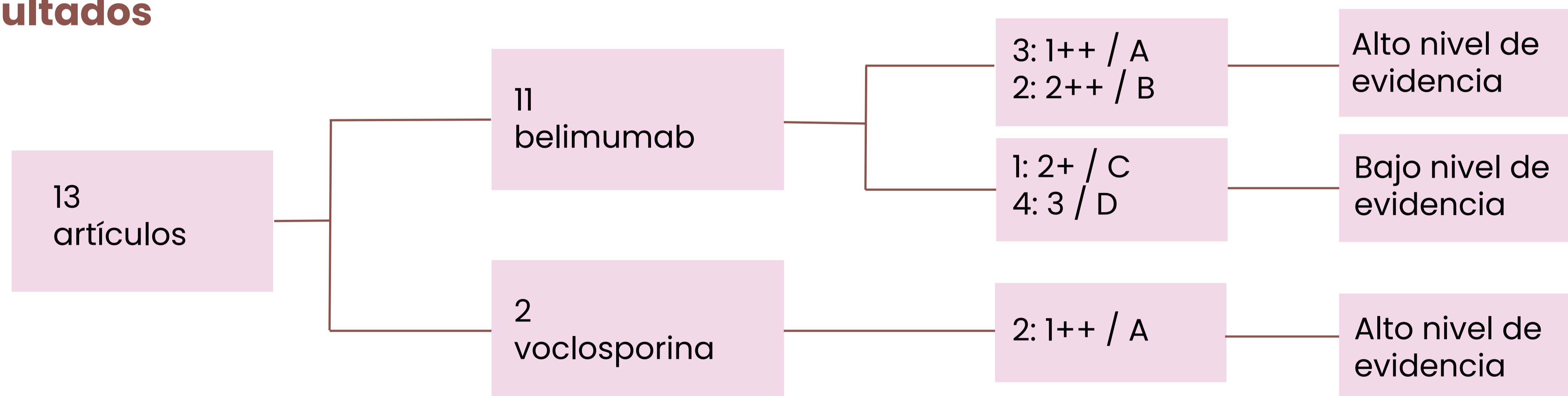
**Bases de datos:** Pubmed, WOS y Cochrane.

**Búsqueda:** recomendaciones de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020.

**Valoración calidad de los artículos:** *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).



### Resultados



### Conclusiones

1. El belimumab disminuye la proteinuria, la creatinina sérica y aumenta la TFGe.
2. La respuesta renal completa y parcial ha sido alcanzada en un mayor número de pacientes tratados con belimumab y voclosporina.
3. El belimumab reduce las cifras de anti-dsDNA en sangre y corrige la hipocomplementemia de C3 y C4.
4. No existen todavía resultados acerca del efecto de la voclosporina sobre la creatinina sérica, la TFGe y los marcadores de actividad del LES.

### Bibliografía

- 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.
- Aurinia Pharmaceuticals Inc. A Randomized, Controlled Double-blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Voclosporin (23.7 mg Twice Daily) With Placebo in Achieving Renal Response in Subjects With Active Lupus Nephritis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 may [citado 5 de abril de 2022]. Report No.: NCT03021499. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03021499>