

Efectividad y seguridad con Belimumab, en pacientes con LES: estudio en vida real

José Rosas¹, Ana Pons Bas¹, Gregorio Santos Soler¹, José Miguel Senabre Gallego¹, José Antonio Bernal Vidal¹, Xavier Barber Vallés² y el Grupo AIRE-MB

¹Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa de la Vila Joiosa. Alicante. Spain.

²CIO-Universidad Miguel Hernández de Elche. Alicante. Spain.

Grupo AIRE-MB: (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa):

Reumatología: José Rosas, Gregorio Santos Soler, José Miguel Senabre Gallego, José Antonio Bernal Vidal, Mario García Carrasco, Juan Carlos Cortés Quiroz, Carmen Raya Santos, Rocío Gallego Campuzano, Esteban Salas Heredia, Joaquín Esteve Vives; Enfermería de Reumatología: Ana Pons Bas, María Luisa Lorente Betoret, Catalina Cano Pérez, Lara Pons Canet; Laboratorio: Mariana Marco Mingot; Oftalmología: Juan Luis Sánchez Sevilla; Estadística: Xavier Barber Vallés, José Alberto García Gómez.

Correspondencia: José Rosas. Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa de la Vila Joiosa. Alicante.

✉ j.rosas.gs@gmail.com

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses para este estudio.

Financiación: El estudio ha recibido una beca de investigación de la Asociación para la investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIREMB).

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad de belimumab (BELI), combinado con el tratamiento estándar (BELI-TE), en una cohorte de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), en seguimiento en vida real.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo, de pacientes con LES en seguimiento hasta 9 años, que han recibido BELI-TE. Se incluyen pacientes ≥ 18 años, con SLEDAI-2k (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k) ≥ 6 , anti-DNA positivo, hipocomplementemia, en tratamiento con corticoides. Se recogen datos demográficos, clínicos y de laboratorio de pacientes, así como datos relacionados con la efectividad y seguridad de BELI.

Resultados: Se incluyen 18 pacientes, 17 (94%) mujeres, de 47 (DE:13) años de media (rango: 23-69) y 18 (2.8) años de evolución del LES (rango: 0.7-9). Las manifestaciones clínicas $\geq 20\%$ de los pacientes, previo inicio de BELI: artritis (72%), trombosis (39%): trombosis venosa profunda: 28%, y tromboembolismo pulmonar: 11%), mucho-cutáneo (50%) y nefropatía (28%). El 100% de los pacientes tenían ANA y anti-DNA positivos e hipocomplementemia

y seguían tratamiento con prednisona. 16 (84%) pacientes presentaban anticuerpos antifosfolípidos.

El tiempo medio en tratamiento con BELI era de 4.6 (2.8) años (rango: 0.7-9 años). Se suspendió en 6 (33%) pacientes: 2 (11%) por remisión, 2 (11%) por embarazo y 2 pacientes por efectos secundarios hematológicos.

Respecto a la visita basal, se redujo el SLEDAI-2k (86%: 8.1 [3] vs 2.1 [2.4]) y los anti-DNA (86%: 133 [123] vs 18% [29], con negativización en el 61%), y se produjo un aumento del nivel de complemento (67%, con normalización en 50% de los pacientes), con reducción de la dosis de prednisona en el 100% y retirada en el 17%.

Conclusión: En pacientes con LES con actividad moderada-grave, BELI-TE mejora la actividad clínica de la enfermedad medida por SLEDAI-2k, reduce los niveles de anti-DNA, normaliza los valores de complemento y ayuda a reducir el uso de corticoides.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico, belimumab, SLEDAI-2k

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of belimumab (BELI), combined with standard treatment (BELI-ST), in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE), in real-life follow-up

Methods: Retrospective observational study of patients with SLE in follow-up up to 9 years, who have received BELI-ST. Patients ≥ 18 years old, with SLEDAI-2k ≥ 6 , positive anti-DNA, hypocomplementemia, treated with corticosteroids are included. General patient and SLE data, laboratory and autoantibody results, effectiveness and safety data of BELI are collected.

Results: 18 patients were included, 17 (94%) women, with a mean age of 47 (SD: 13) (range: 23-69) and 18 (2.8) years of SLE evolution (range: 0.7-9). Clinical manifestations $\geq 20\%$ of patients, prior to starting BELI: arthritis (72%), thrombosis (39%: deep vein thrombosis: 28% and pulmonary thromboembolism: 11%), mucocutaneous and nephropathy (28%). 100% of the patients have positive ANA and anti-DNA and hypocomplementemia and conti-

nued treatment with prednisone. Antiphospholipid antibodies in 16 (84%) patients.

The mean time on BELI treatment was 4.6 (2.8) years (range: 0.7-9 years). It was discontinued in 6 (33%) patients: 2 (11%) due to remission, 2 (11%) due to pregnancy, and 2 patients to hematological side effects. Regarding the baseline visit, the SLEDAI-2k was reduced (86%: 8.1 [3] vs 2.1 [2.4]), the anti-DNA (86%: 133 [123] vs 18% [29]) being negative in 61%, the complement level increased (67%, with normalization in 50% of patients) and in 100% the dose of prednisone was reduced, withdrawing in 17%.

Conclusion: In patients with moderate-severe SLE activity, BELI-ST reduces and maintains the clinical effectiveness of SLEDAI-2k, reduces and can normalize anti-DNA and complement levels, and reduces and even withdraws the dose of corticosteroids.

Key words: systemic lupus erythematosus, belimumab, SLEDAI-2k

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES), es una enfermedad autoinmune sistémica de causa multifactorial, con alta morbilidad y mortalidad y disminución de la calidad de vida de los pacientes (1, 2). En España, la incidencia es de 2.2/100.000 habitantes/año y la prevalencia de 210 casos/100.000 habitantes (3).

Aunque el manejo terapéutico del LES puede ser complejo, el objetivo es intentar alcanzar la remisión o en todo caso la baja actividad de la enfermedad. Para ello, el tratamiento se basa, dependiendo de la gravedad, en el uso de hidroxiclороquina, asociado o no a inmunosupresores y dosis bajas de corticoides. En ciertos pacientes con afectación grave, es adecuado añadir fármacos biológicos como rituximab o belimumab (BELI), asociado al tratamiento estándar (TE), para conseguir el control de la enfermedad (4).

Belimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1- λ , completamente humano, que inhibe la porción soluble del factor estimulador de los linfocitos B (BLyS), provocando la apoptosis y la reducción de linfocitos B CD20+. En pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, el nivel de BLyS está aumentado. En el LES, la concentración de BLyS se correlaciona con la actividad de la enfermedad y con los niveles de anti-DNA (5, 6). Su eficacia y seguridad en pacientes con LES, asociado al tratamiento estándar (BELI-TE), se basa en los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados fase 3 (ECA), BLISS52 (7) y BLISS 72 (8). Estudios post-comercialización han demostrado que es especialmente eficaz en pacientes con anti-DNA positivo, hipocomplementemia (hipoC) y en tratamiento con corticoides (9). Estudios de extensión realizados a 7 (10) y 13 años (11), muestran que BELI-TE, puede mante-

ner la reducción de la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI, reducir el número de brotes de la enfermedad, la dosis de corticoides, el nivel de anticuerpos, como el anti-DNA entre otros, y aumentar e incluso normalizar el nivel de C3 y C4 (12).

Los ECA son esenciales para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco. Sin embargo, incluyen estrictos criterios de inclusión y exclusión, limitan la dosis y el uso de medicación concomitante, dificultando que sus resultados se puedan extender a toda la población general. Por otra parte, por su duración limitada, la seguridad a medio-largo plazo no está contemplada. Estos datos pueden quedar subsanados en los estudios observacionales, en los que se incluyen pacientes en práctica clínica real en seguimiento prolongado (13).

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo de BELI-TE en una cohorte de pacientes con LES, en práctica clínica real.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional retrospectivo, de los pacientes con LES, en seguimiento en la Sección de Reumatología de nuestro centro, que han recibido BELI-TE por vía intravenosa (iv) y/o subcutánea (s/c) (14).

Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 18 años diagnosticados de LES, con SLEDAI-2k ≥ 6 , anti-DNA positivo e hipoC, en tratamiento con corticoides, que han recibido BELI-TE iv o s/c tras no haber alcanzado al menos baja actividad de la enfermedad con una combinación habitual de fármacos: 1) Antipalúdicos: hidroxiclороquina; 2) Fármacos inmunosupresores: azatioprina, metotrexato, micofenolato en

cualquiera de sus presentaciones orales, ciclofosfamida iv; 3) Terapia biológica: rituximab. 4) Corticoides, que precisan una dosis \geq de 10 mg de prednisona o equivalente diarios.

Crterios de exclusión

Haber recibido alguna dosis de rituximab o ciclofosfamida iv 6 meses antes de iniciar BELI, tuberculosis latente no tratada e infección por virus de la hepatitis B con carga viral positiva.

Variables

Los datos se obtienen de la historia clínica electrónica de los pacientes. Se incluyen:

- 1) Datos generales de los pacientes
- 2) Datos relacionados con el LES: manifestaciones clínicas, tiempo de evolución desde el diagnóstico; analítica general, niveles de C3 y C4, inmunoglobulinas y presencia de autoanticuerpos (ANA, anti-DNA, anti-ENA, anti-fosfolípidos), así como la evolución durante el periodo estudiado; tratamientos recibidos (fecha de inicio, fecha de fin y causa); índice de actividad, medida por SLEDAI-2K (15) y de daño orgánico, medido por SLICC (16), al inicio de BELI y en el último control recogido y número de brotes de la enfermedad durante el estudio.

- 3) Datos relacionados con el tratamiento con BELI: tiempo desde el diagnóstico hasta su inicio y tiempo con el fármaco, fecha de inicio y de fin, así como el motivo de su retirada. Efectos secundarios durante la infusión iv o al administrarse por vía s/c, ingresos hospitalarios.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM), del Hospital General Universitario de Elche (Alicante), siendo el promotor del estudio la propia Sección de Reumatología de nuestro centro, con código: BELI-LES-MB y del CEIM: PI-99/2022.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas con distribución normal de datos como media y desviación estándar (DE).

RESULTADOS

Características clínicas basales

Se incluyen 18 pacientes, que han iniciado BELI-TE (tabla 1): 17 (94%) pacientes eran mujeres, de edad media (DE): 47 (13) años (rango: 23-69 años). El tiempo medio de evolución del LES era de 18 (2.8) años (rango: 7-31

Tabla 1: Características basales de los pacientes en tratamiento con belimumab.

| | Belimumab (n: 18) |
|---|--|
| Mujer, n (%) | 17 (94) |
| Edad, años: media (DE) rango | 47 (13) 23-69 |
| Años desde diagnóstico LES: media (DE) más de 10 años, n (%) | 18 9 (50) |
| Comorbilidad, n (%): Hipertensión arterial Diabetes mellitus Infarto agudo miocárdico EPOC | 9 (50) 1 (6) 1 (6) 2 (12) |
| SLEDAI-2K: media (DE) rango | 8.1 (3) 6-16 |
| SLICC, n (%): 0 1 >1 | 9 (50) 6 (33) 3 (17) |
| Anticuerpos, n (%): ANA Anti-DNA Anti-Ro/La Anti-Sm Anti-RNP Anti-Fosfolípidos | 18 (100) 18 (100) 12 (63) 7 (37) 7 (37) 16 (84%) |
| Hipocomplementemia C3, C4, n (%) | 18 (100) |
| Manifestaciones LES previo a BELI, n (%): Artritis Muco-cutáneo Trombosis - Trombosis venosa - Tromboembolismo pulmonar Pleuro-pericarditis Síndrome Sjögren Neuro-LES Alopecia Nefropatía Vasculitis Anemia hemolítica Leucopenia Trombopenia autoinmune | 13 (72) 9 (50) 7 (39) 5 (28) 2 (12) 5 (28) 3 (17) 2 (12) 3 (17) 5 (28) 3 (17) 4 (22) 14 (78) 8 (44) |
| Prednisona, n (%) | 18 (100) |
| FAME, n (%): Hidroxicloroquina Metotrexato | 17 (94) 8 (44) |
| Inmunosupresores: Azatioprina Micofenolato mofetil Ciclofosfamida Rituximab | 12 (67) 5 (28) 2 (11) 3 (17) |

Beli: belimumab. SLEDAI-2k: . EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FAME: fármaco modificador de la enfermedad: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2k

Tabla 2: Comparación de la respuesta evaluada por SLEDAI (A) y SLICC (B) .

| | Basal N (%) | Última observación N (%) |
|--------------|----------------|-----------------------------|
| SLEDAI = 0 | 0 (0) | 7 (41) |
| SLEDAI = 1-4 | 2 (11) | 9 (53) |
| SLEDAI > 4 | 16 (89) | 1 (6) |
| SLICC = 0 | 9 (50) | 9 (50) |
| SLICC = 1 | 6 (33) | 5 (28) |
| SLICC > 1 | 3 (17) | 4 (22) |

años), el 50% de ellos menor de 10 años. Cinco (28%) pacientes eran exfumadores y 3 (17%) fumadores activos. Nueve (50%) pacientes hipertensos, 1 (6%) había sufrido un infarto agudo de miocardio y 1 (6%) paciente padecía diabetes mellitus tipo 2.

Durante la evolución del LES, los pacientes han presentado las siguientes manifestaciones clínicas: artritis: 13 (72%) pacientes, afectación muco-cutánea: 9 (50%), pleuro-pericarditis 5 (28%), 7 (39%) trombosis (5 venosa profunda y 2 pulmonar), anemia hemolítica: 4 (22%), síndrome de Sjögren: 3 (17%), vasculitis cutánea: 2 (11%), afectación del sistema nervioso central: 2 (11%). Cinco (28%) pacientes habían presentado nefropatía: 2 con glomerulonefritis (GN) proliferativa-difusa (tipo IV), 2 pacientes con GN mesangial (tipo II) y la paciente restante con sospecha de GN tipo IV, aunque la paciente rechazó la biopsia.

A nivel del laboratorio, habían presentado: Leucopenia: 14 (78%) pacientes y trombopenia: 8 (44%); ANA, anti-DNA e hipoC C3 y/o C4, en todos los pacientes. Se detectaron anticuerpos antifosfolípidicos en 16 (84%) pacientes, anti-Ro/La: 12 (63%) y anti-Sm o anti-RNP en 7 (37%) pacientes. Una (6%) paciente presentaba hipogammaglobulinemia IgG leve previo a BELI.

Diecisiete (94%) de los pacientes seguían tratamiento con hidroxicloroquina, 12 (67%) con azatioprina, 8 (44%) con metotrexato, 5 (28%) con micofenolato mofetil y todos los pacientes recibían prednisona (dosis media diaria: 16 mg [DE: 7.5 mg]). Tres (17%) pacientes habían recibido rituximab iv y 2 (11%) pacientes ciclofosfamida en bolus iv.

El resultado de SLEDAI-2k basal medio era 8.1 (DE: 3; rango: 6-16) y el índice de daño SLICC, de 1 en 6 (33%) pacientes, >1 en 3 (17%) pacientes, y de 0 en 9 (50%) pacientes.

Evolución de los pacientes en tratamiento con belimumab

Nueve (50%) pacientes recibieron inicialmente BELI iv mensual y posteriormente con la comercialización de la vía s/c en España todos lo reciben en pauta semanal por esta vía. El tiempo medio en tratamiento con BELI era 4.6 (2.8) años (rango: 0.7-9 años). En la actualidad, 12 (67%) pacien-

tes mantienen el tratamiento con BELI (tiempo medio en BELI: 7.25 años): 11 en dosis y pauta estándar s/c semanal y 2 pacientes en pauta optimizada o alargada cada 15 días. En 6 (33%) pacientes se suspendió BELI (tiempo medio en BELI: 7.4 años): 2 (11%) pacientes por remisión prolongada, tras optimización, y otras 2 (11%) pacientes por embarazo, tras optimización progresiva; 2 pacientes por efectos secundarios hematológicos: 1 paciente por hipogammaglobulinemia severa grado 3, a pesar de suspensión temporal del fármaco, y otro paciente por leucopenia grado 3, estando ambos en tratamiento con BELI y micofenolato.

Efectividad de belimumab

Al comparar los datos de efectividad en el último control clínico, respecto a la visita basal:

1) el índice SLEDAI-2k se redujo un 73% (Figura 1.A): de un valor medio de 8.1 (DE: 3; rango: 6-16) a 2.1 (DE: 2.4; rango: 0-6): 10 [56%] pacientes).

2) El índice SLICC de daño orgánico se mantiene en 0 en el 50% de los pacientes. La evolución de ambos índices se muestra en la tabla 2.

3) Los niveles de anti-DNA disminuyeron en todos los pacientes con un 86% de reducción en sus valores (Figura 1.B), de un nivel basal medio de 133 (DE: 123; rango: 17-404) a 18 (DE: 29; rango: 1-113), siendo negativos en 11 pacientes (61%).

4) En 12 (67%) pacientes los niveles de complemento C4 llegaron a normalizarse, con un aumento del 50% (Figura 1.C), de un nivel medio de 10 (6) a 15 (2.4).

5) En todos los pacientes se logra reducir la dosis de prednisona (Figura 1.D) y en 3 (17%) de ellos se llega a retirar el corticoide: de una dosis media 16 mg (DE: 7.5; rango: 5-30 mg), pasa a 5.4 mg (DE: 4; rango: 0-10 mg), con una reducción media de 11.5 mg (64%).

Seguridad de belimumab

Durante el periodo del estudio, 2 (11%) pacientes presentaron un brote de la enfermedad, no grave, que no precisó retirada de BELI. Durante el periodo iv, no se produjo ninguna reacción infusional grave que obligara a suspender el

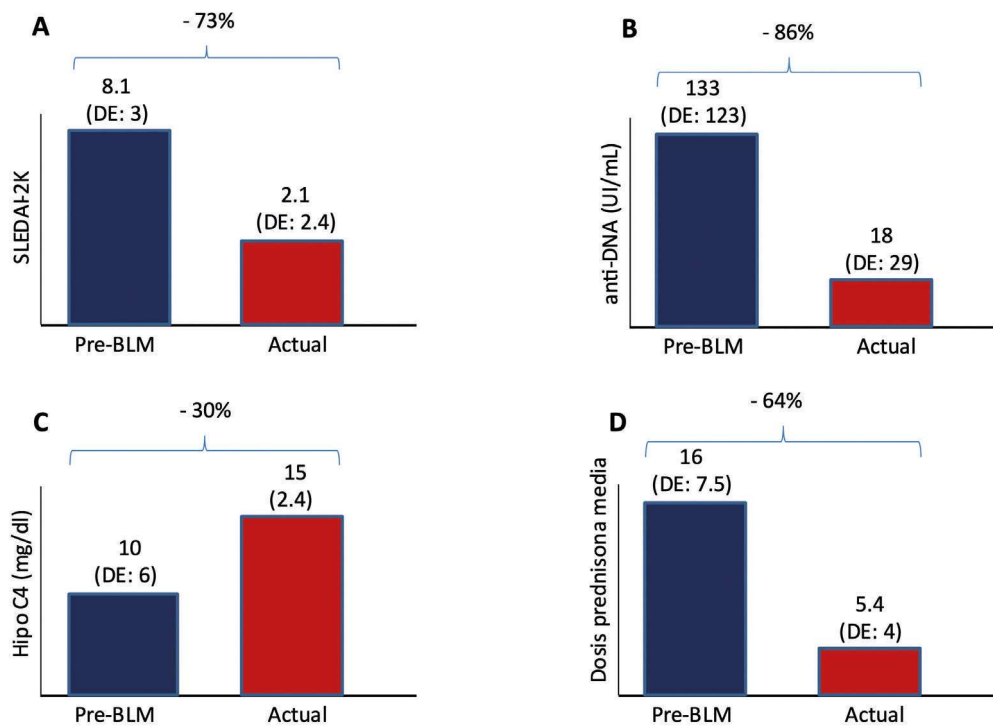


Figura 1. Datos de efectividad de belimumab, medidos por: A. SLEDAI-2k, B. Nivel anti-DNA. C. Nivel de C4. D. Dosis media de prednisona. Los datos se describen como media (DE) y porcentaje de mejora.

fármaco. Cinco (28%) pacientes presentaron hipogammaglobulinemia IgG, en 4 de ellos leve (entre 600-700 mg/dl) y la paciente restante severa (370 mg/dl). Una paciente presentó leucopenia grado 3.

Durante el periodo de estudio se han producido 9 ingresos hospitalarios en 5 (28%) pacientes: una paciente por un infarto agudo de miocardio, otra paciente por una fractura de cabeza humeral, que precisó cirugía, una paciente ingresó para cirugía de prótesis de cadera por osteonecrosis de cabeza femoral y una paciente para histerectomía. Sin embargo, la paciente con nefropatía que rechazó la biopsia renal, en tratamiento con micofenolato, corticoides e hidroxycloquinina, y que presentó hipogammaglobulinemia durante el tratamiento con BELI 7 años, tuvo 4 ingresos, todos por infección: neumonía, sepsis por salmonella, infección urinaria y gastroenteritis aguda. No se han producido tuberculosis, infecciones oportunistas, herpes zóster, neoplasias o fallecimientos.

DISCUSIÓN

Entre las recomendaciones EULAR para el manejo del LES, BELI se posiciona en pacientes con actividad moderada, con SLEDAI-2k entre 7-12 (4). Este estudio evalúa la efectividad y seguridad de BELI-TE en vida real en pacientes con LES y con SLEDAI-2k ≥ 6 , anti-DNA positivo, hipoC y prednisona ≥ 10 mg diarios. Con un tiempo medio en tratamiento de

cerca de 5 años, los pacientes alcanzan mejoría significativa, tanto a nivel de la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI-2k, como en la reducción e incluso normalización de los niveles de anti-DNA o del complemento, así como en la reducción de la dosis de corticoides. Además, cabe destacar el escaso número de brotes de la enfermedad recogidos durante el estudio.

Comparación con ensayos clínicos

Los resultados de eficacia en vida real de este estudio son consistentes con lo publicado en los ensayos clínicos pivotaes fase III con BELI iv (7, 8). En estos, se incluyeron pacientes con SLEDAI ≥ 6 y ANA o anti-DNA positivo, no alcanzándose el objetivo primario de mejoría del índice compuesto SRI (SLE Responder Index). Sin embargo, estudios post-hoc demostraron que sí se alcanza este objetivo si se centraba en la población con alta actividad del LES (SLEDAI ≥ 10), con anti-DNA positivo y/o hipoC en tratamiento con corticoides (9). De hecho, en el ensayo clínico fase III de BELI sc (14), en el que se incluyeron pacientes con SLEDAI ≥ 8 , la respuesta SRI fue significativa en los que presentaban a nivel basal anti-DNA positivo e hipoC.

Al comparar con nuestro estudio, los pacientes de estos 3 ensayos clínicos fase III son más jóvenes, con menor tiempo de evolución de LES, el SLEDAI medio basal variaba entre 9 a 11.7 (frente a 8.1 en nuestro estudio), y la dosis de prednisona

diaria era inferior, variando entre 8.4 a 13 mg diarios (frente a 16 mg en nuestro estudio). El tiempo en BELI de los ensayos es de 52 semanas y en nuestro estudio, al ser observacional, alcanza de media los 4.8 años, con un rango de hasta 9 años. En el primer año, en los ECA BLISS 52 y 72 se retiró BELI en el 6.5% y 8%, respectivamente, por leucopenia grado 3, y en nuestro estudio esto sucedió en 1 (6%) paciente (la paciente había recibido rituximab 1 año antes de iniciar BELI, por anemia hemolítica recurrente, y posteriormente ciclofosfamida por manifestaciones a nivel del sistema nervioso central).

Ninguno de los pacientes en tratamiento con BELI ingresó debido a actividad del LES. Aunque hubo 4 ingresos por infección, todos fueron en un mismo paciente que presentaba factores de riesgo combinados: nefropatía, tratamiento con micofenolato, hipogammaglobulinemia severa y corticoterapia crónica. Otros 4 (22%) pacientes ingresaron por motivos no relacionados con la actividad del LES. Dos (11%) pacientes presentaron un brote leve de la enfermedad que se controló con ajuste del tratamiento estándar.

Comparación con estudios observacionales

Procedentes de los estudios observacionales del programa OBServe (n: 830 pacientes), se ha obtenido información relevante. Inicialmente se publicaron los resultados de 501 pacientes de USA, que habían iniciado BELI-TE, con seguimiento hasta 2 años, siendo retrospectivos los primeros 18 meses (17). La ineficacia del tratamiento estándar (71.3%), seguido del deseo de reducir la dosis de corticoides (56.7%), fueron los motivos principales para iniciar BELI. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las músculo-esqueléticas, seguido de mucocutáneas, inmunológicas y hematológicas.

Comparado con la visita basal, a los 24 meses, $\geq 50\%$ de los pacientes habían respondido globalmente a BELI, alcanzando una reducción del SLEDAI (de 12.4 a 5.3), de la dosis media de corticoides (de 19.9 mg a 6.1 mg diarios) y del número de pacientes con anti-DNA positivo (de 69.1% a 48.3%). Se suspendió BELI en el 22% de los pacientes: el 40% a requerimiento del paciente, 29.5% por ineficacia y el 3% por efectos adversos. En un estudio posterior del programa OBServe, se añaden de forma retrospectiva datos de países europeos y Argentina (n: 329 pacientes), con resultados a los 6 meses de seguimiento muy similares al estudio de USA (18).

Al comparar nuestros resultados con los del programa OBServe, el tiempo de seguimiento y el tiempo de evolución del LES es mayor y los pacientes son de mayor edad. A diferencia de estos estudios, el 100% de nuestros pacientes tenían hipoC (el 67% los normalizan), los anti-DNA positivos (el 61% logran ser negativos). La mejoría de SLEDAI es similar; sin embargo, en nuestro caso se mantiene durante más tiempo. Aunque la reducción de la dosis de corticoide es similar, en nuestro caso el 17% logran su retirada por remisión clínica prolongada. Se suspendió BELI en 6 (33%) pacientes, solo 2 de ellas ha sido por efectos secundarios. Sin embargo, 4 pacientes

tras optimización BELI por remisión clínica prolongada, sin haber presentado hasta la fecha brote de la enfermedad.

El estudio observacional de Wallace, et al (11), aporta datos clínicos de hasta 13 años de tratamiento con BELI iv, provenientes del ensayo clínico fase II. Sin embargo, de los 476 pacientes iniciales, a los 5, 7 y 10 años permanecían en el estudio el 70.1%, 60.1% y 44.3%, respectivamente, y 96 (32.2%) permanecieron hasta los 13 años máximo de seguimiento. La causa más frecuente de retirada de BELI fue a petición del paciente: deseo gestacional o dificultades para mantener el programa de visitas. Aunque la seguridad y los resultados a largo plazo son similares en SLEDAI (76.7%), porcentaje de hipogammaglobulinemia (4%) o en retirada de corticoides (13%), algunos de los datos basales dificultan la comparación con nuestro estudio: ANA negativo: 18.8% de los pacientes; anti-DNA positivo: 50%, HipoC: 54%, y el 64.5% de los pacientes no seguían tratamiento con corticoides.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis

Dos estudios recientes analizan los resultados del tratamiento de BELI-TE en pacientes con LES. Uno ellos, analiza los ensayos clínicos publicados y el otro estudio los estudios observacionales en vida real.

En la revisión sistemática con metaanálisis de Chiang, et al (19), que incluye 7 ECA con 3.009 pacientes, BELI-TE redujo de forma significativa al menos 4 puntos del SLEDAI (RR: 1.32; 95% IC: 1.21-1.44; $p < 0.001$) frente a TE, y reduce la dosis diaria de prednisona $\geq 50\%$ (RR: 1.59; 95% IC, 1.17-2.15; $p = 0.003$). Sin embargo, no se detectan diferencias en la tasa de efectos adversos.

En la revisión sistemática de 17 estudios observacionales de vida real de Huang, et al (20), los pacientes tratados con BELI-TE redujeron a los 6 a meses el SLEDAI medio de 10.1 a 4.4 (reducción 57%) y la dosis media de prednisona pasó de 12.1 mg a 6.9 mg (reducción 43%). En ambos, la reducción se mantuvo a los 24 meses.

Nuestro estudio presenta claras limitaciones: es un estudio observacional y retrospectivo, e incluye pocos pacientes. Sin embargo, describe y aporta datos en condiciones de vida real de efectividad y seguridad a largo plazo en los pacientes con LES tratados con BELI. Además, se muestran los datos de pacientes en los que se optimiza de forma progresiva la dosis de BELI e incluso se retira por remisión clínica prolongada, y corrobora la posibilidad de reducir e incluso retirar los corticoides.

En conclusión, en pacientes con LES con actividad clínica moderada-grave, BELI combinado con la TE ha sido capaz a largo plazo de reducir la actividad y mantener la eficacia clínica medida por SLEDAI, reducir e incluso normalizar el nivel de anti-DNA y del complemento, y reducir la dosis de corticoides e incluso retirarlos en algunos pacientes. El reducido número de brotes de LES podría explicar la ausencia de ingresos por causas relacionadas directamente con la actividad del LES.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358: 929-39.
2. Cervera R, Khamashta MA, Font J, [Sebastiani GD](#), [Gil A](#), [Lavilla P](#), et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1.000 patients. *Medicine* 2003; 82: 299-08.
3. Altabás González I, Pego Reigosa JM. Lupus eritematoso sistémico (I). Epidemiología, anatomía patológica, etiopatogenia y clínica. En: Balsa Criado A, Díaz González F, eds. *Tratado de enfermedades reumáticas de la Sociedad Española de Reumatología*, 2ª edición. Madrid, Editorial Panamericana, 2022:455-67.
4. Fanouriakis A, [Kostopoulou M](#), [Alunno A](#), [Aringer M](#), [Bajema I](#), [Boletis JN](#) et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-45.
5. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453-9.
6. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2328-37.
7. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
8. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
9. Van Hollenoven RE, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Beulah NJ, Kleoudis CS, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-49.
10. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham W, et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:300-7.
11. Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham W, Chatham W, et al. Safety and efficacy of belimumab plus standard therapy for up to thirteen years in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1125-34.
12. Steiman AJ, Gladman DD, Ibanez D, [Urowitz MB](#). Outcomes in patients with systemic lupus erythematosus with and without a prolonged serologically active clinically quiescent period. *Arthritis Care Res* 2012;64:511-8.
13. Ray WA, Griffin MR, Avorn J. Evaluating drugs after their approval for clinical use. *N Engl J Med* 1993;329:2029-32.
14. Doria A, Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, van Vollenhoven R, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in anti-double-stranded DNA-Positive, hypocomplementemic patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2018;70:1256-64.
15. [Gladman D](#), [Ibañez D](#), [Urowitz MB](#). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002;29:288-91.
16. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, [Fortin P](#), [Liang M](#), [Urowitz M](#), et al. The Systemic Lupus International Collaborative Clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1.
17. [Collins CE](#), [Dall'Era M](#), [Kan H](#), [Macahilig C](#), [Molta C](#), [Koscielny V](#), et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSERVE study in the USA. *Lupus Sci Med* 2016;3:e000118.
18. Collins CE, Cortes-Hernández J, García MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. [Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: pooled analysis of multicountry data from the OBSERVE studies.](#) *Rheumatol Ther* 2020;7:949-65.
19. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, Peng TR. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2022;31:666-73.
20. [Shirley P](#), [Huang S](#), [Snedecor SJ](#), [Nanji S](#), [Lloyd E](#), [Bell CF](#). Real-World Effectiveness of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Literature Review. *Rheumatol Ther* 2022;9:975-91.