

Trabajo Fin de Grado

Belimumab en la práctica clínica real
Belimumab in a real clinical practice setting

Autor/es

Miguel Olano Arregui

Director/es

Adela Marín Ballvé, Borja Gracia Tello

Facultad de Medicina

2020

ÍNDICE

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS	4
INTRODUCCIÓN	5
1. Lupus eritematoso sistémico: definición.....	5
2. Epidemiología.	5
3. Etiología y patogénesis.....	5
4. Diagnóstico.	9
5. Curso clínico.	10
6. Manejo del lupus eritematoso sistémico.	12
7. Belimumab.	14
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	23
1. Características de la muestra.	23
2. Antecedentes médicos previos al inicio.	24
3. Manifestaciones clínicas al inicio del tratamiento.	24
4. Valoración de la respuesta.....	24
5. Evolución de otros parámetros.....	30
6. Variables relacionadas con la respuesta.	35
7. Pacientes discontinuadoras.....	36
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	43
ANEXOS	49

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad de etiología, patogenia y clínica muy heterogéneas, en cuyo tratamiento se hacen uso de diversas terapias, incluyéndose dentro de ellas el anticuerpo monoclonal Belimumab, aprobado con dicha indicación desde 2011. Diversos estudios han demostrado su efectividad en pacientes con elevada actividad de la enfermedad no contralada con otros fármacos, explorando, además, factores que contribuyen a una mejor respuesta.

Objetivos: Demostrar la efectividad del tratamiento en base al alcance de remisión y baja actividad de la enfermedad con escalas objetivas, así como estimar la progresión del daño acumulado, la disminución del uso de glucocorticoides y terapias inmunosupresoras, el índice SLEDAI, brotes de la enfermedad, actividad serológica y parámetros hematológicos. Analizar variables relacionadas con una mejor respuesta.

Material y métodos: Se realizó un estudio longitudinal, observacional y monocéntrico, con 20 pacientes que cumplían los criterios clasificatorios SLICC 2012 y que habían recibido tratamiento con belimumab desde agosto de 2013. Se analizaron variables demográficas al inicio, clínicas, analíticas (niveles de complemento y antiDNA-ds), uso de inmunosupresores, dosis diaria de glucocorticoides, brotes de la enfermedad, actividad y daño orgánico mediante escalas objetivas (SLEDAI y SDI) a los 3,6,12,18, 24 meses y posteriormente de forma anual hasta alcanzar el seguimiento máximo (72 meses), analizando las diferencias de las variables con respecto al inicio. Se realizó un análisis de correlación entre las pacientes que alcanzaron remisión según criterios DORIS y baja actividad (LLDAS) y las variables a estudio. Se empleó el software SPSS para el análisis estadístico.

Resultados: Cuatro pacientes (20%) alcanzaron la remisión y 11 pacientes (55%) alcanzaron niveles de baja actividad (LLDAS) en algún punto. El daño acumulado no aumentó de forma significativa. El uso de glucocorticoides e inmunosupresores se redujo, descendiendo a su vez el índice SLEDAI y actividad serológica. Se observó mejoría en los parámetros hematológicos. Un SLEDAI ≤ 10 al inicio se relacionó con una mejor respuesta. Cuatro pacientes (20%) discontinuaron el tratamiento, en todos los casos por ineficacia del tratamiento y coinfección.

Conclusiones: Belimumab es un tratamiento efectivo para el tratamiento del LES refractario a la terapia de base, descende la actividad y el incremento del daño orgánico mostrando un perfil seguro.

Palabras clave: *Belimumab, Lupus Eritematoso Sistémico, LES, BLYS, Efectividad en la práctica clínica.*

ABSTRACT

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus is a very heterogeneous disease, whose treatment comprises a wide variety of therapies, including Belimumab, a monoclonal antibody approved for this indication since 2011. Several studies have demonstrated its effectiveness in patients with high disease activity refractory to other therapies, and additionally, further factors that contribute to a better response have been explored.

Objectives: We aimed to demonstrate the effectiveness of the treatment based on the achievement of remission and low activity of the disease with objective scales, as well as to estimate the progression of damage accrual, decrease in glucocorticoids use and immunosuppressive therapies, as well as the SLEDAI index, disease flares, serological activity and haematological parameters. Further objectives were to analyze variables related to a better response.

Material and methods: A longitudinal, observational, monocentric study was performed with 20 patients who met the SLICC 2012 classification criteria and had been treated with belimumab since August 2013. Demographic variables were analyzed at the beginning as well as clinical, analytical (levels of complement and antiDNA-ds), use of immunosuppressants, daily glucocorticoids dose, disease flares, activity and organic damage through objective scales (SLEDAI and SDI) at 3, 6, 12, 18, 24 months and subsequently on an annual basis until maximum follow-up was reached (72 months), analyzing the differences of the variables compared to the beginning. A correlation study was performed among the patients who achieved remission according to DORIS criteria and low disease activity (LLDAS) and the variables under study. SPSS software was used for statistical analysis.

Results: Four patients (20%) achieved remission and 11 patients (55%) achieved low activity levels (LLDAS) at some point. Damage accrual did not increase significantly. The use of glucocorticoids and immunosuppressants decreased, and both the SLEDAI index and serological activity decreased. Improvement in haematological parameters was observed. SLEDAI ≤ 10 at baseline was related to a better response. Four patients (20%) discontinued treatment, in all cases due to ineffecacy secondary to infection.

Conclusions: Belimumab is an effective therapy for the treatment refractory SLE, reducing activity and damage accrual while showing a safe profile.

Keywords: *Belimumab, Systemic Lupus Erythematosus, SLE, BLYS, Effectiveness in clinical practice.*

ABREVIATURAS

- ACR: American College of Rheumatology.
- ANA: Anticuerpos antinucleares.
- AntiDNA-ds: Anticuerpos antiDNA de doble cadena.
- APRIL: Ligando inductor de proliferación.
- BAFF: Factor de activación de células B de la familia TNF / B Cell Activating Factor of the TNF Family.
- BAFF-R: Receptor del BAFF.
- BCMA: Receptor del antígeno de maduración de células B.
- BILAG: British Isles Lupus Assessment Group Index.
- BLyS: Estimulador de linfocitos B / B-Lymphocyte Stimulator.
- BLyS-S: Estimulador de linfocitos B soluble.
- EULAR: European League Against Rheumatism.
- HCQ: Hidroxicloroquina.
- IFN: Interferón.
- IV: Intravenoso.
- LDA: Low Disease Activity (Baja actividad de la enfermedad)
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico.
- LLDAS: Lupus Low Disease Activity State.(Estado de baja actividad de la enfermedad)
- SC: Subcutáneo.
- SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index.
- SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics.
- SLICC ACR/DI o SDI: Systemic Lupus International Collaborating Clinic/American College of Rheumatology-Damage Index.
- TACI: Activador transmembrana e interaccionador del CAML.
- TLR: Receptor de tipo Toll/Toll-like receptor

INTRODUCCIÓN

1. Lupus eritematoso sistémico: definición

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una heterogénea enfermedad autoinmune que puede afectar a cualquier aparato o sistema del organismo y ocasionar una gran variedad de manifestaciones clínicas (1).

2. Epidemiología.

El LES se distribuye de forma universal, siendo difícil conocer su prevalencia e incidencia a ciencia cierta, pues varían según el diseño del estudio. Se estima que la incidencia mundial varía entre 0.3-23.7/100.000 personas año, con una prevalencia estimada entre 6.5-178 por cada 100.000 personas (2). Afecta a todos los grupos de edades, alcanzando un pico incidencia a partir de la tercera y cuarta década de la vida, especialmente en mujeres en edad fértil, que se ven afectadas en una ratio de 9:1 con respecto a los hombres (2). La incidencia y prevalencia varía según la raza, siendo más frecuente en las no caucásicas (2,3). Se ha observado una mayor prevalencia de LES en niveles socioeconómicos bajos, sugiriendo relación con el estrés psicosocial, factores ambientales y ocupacionales (4).

En España, el estudio EPISER2000 (5) estima una prevalencia de 91 casos por 100.000 habitantes, ascendiendo esta cifra a 210 afectados por cada 100.000 habitantes en el estudio EPISER2016, siendo ésta mayor que la observada en otros estudios internacionales (6).

3. Etiología y patogénesis.

3.1. Etiología

La etiología del LES es multifactorial, relacionándose con factores ambientales, hormonales, genéticos y epigenéticos (7).

Dentro de los factores ambientales, clásicamente se ha relacionado esta patología con la radiación ultravioleta, que estimula la apoptosis y contribuye a la autoinmunidad (7); así como las infecciones, que pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad (7). Por otra parte, se atribuye a las hormonas femeninas un rol importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que los estrógenos y la prolactina potencian la acción del sistema inmune, pudiendo explicar así la mayor prevalencia en el sexo femenino (8). Es una enfermedad poligénica, asociada a polimorfismos del HLA-DRB1, DR2 y DR3, así como a otras enfermedades autoinmunes y con influencia de factores epigenéticos, como la hipometilación del ADN de los linfocitos T, que activa la transcripción génica y se correlaciona con la actividad de la enfermedad (9).

3.2. Patogénesis

El LES se origina a raíz de la pérdida de la propia tolerancia inmune, que desencadena la formación de autoanticuerpos y producción de inmunocomplejos que provocan una respuesta inflamatoria en multitud de tejidos y órganos, si bien su fisiopatología no es completamente conocida (7,10).

Una apoptosis celular aberrante, promovida por desencadenantes como la radiación ultravioleta o infecciones, podría suponer el comienzo de la patogénesis del LES (1). Habitualmente, no se produce reacción inmune ante la presencia de restos celulares endógenos, ya que suelen ser degradados por enzimas como la DNasa I o fagocitados gracias a la función de moléculas como el fragmento C1q del complemento o la proteína C reactiva, sin embargo, en estos pacientes, estos mecanismos se encuentran alterados, generándose un estímulo antigénico (7,10,11).

De forma simplificada, se cree que la interacción de los restos apoptóticos, especialmente los nucleares, con anticuerpos, dan lugar a la formación de inmunocomplejos que interaccionan con receptores Fc de membrana de células dendríticas (7). En consecuencia, se activan sus receptores TLR7 y TLR9, estimulando la producción de Interferón de tipo I, concretamente $IFN\alpha$, que a su vez promueve la actividad de las mismas células dendríticas y monocitos (7,12).

A continuación, estas células actúan como presentadoras de antígenos frente a los linfocitos T, que mediante la producción de citoquinas como la interleuquina 17 (IL-17) permiten reclutar células que provocan los daños tisulares característicos del lupus, a los que también contribuye la acción de los macrófagos (7). Además, y más concerniente a este trabajo, producen mediadores solubles como el *BAFF* (Factor de activación de

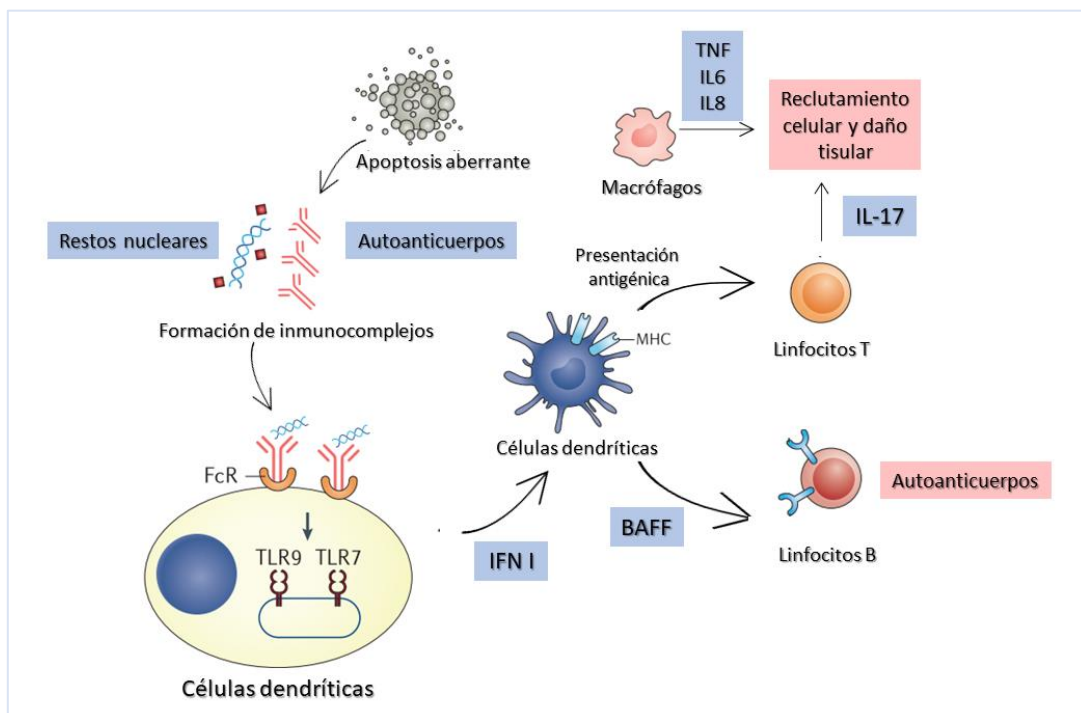


Figura 1. Propuesta de patogénesis del LES. Adaptado de Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(12):716–30.

células B de la familia TNF) o *BLyS* (Estimulador de linfocitos B), imprescindible para la supervivencia de los linfocitos B y diana terapéutica del belimumab (12,13).

3.3. Linfocitos B y LES

Debido a los numerosos elementos involucrados en la génesis del LES, en este apartado se profundizará en el papel de los linfocitos B, por su relación con el fármaco tratado en el trabajo.

El desarrollo de los linfocitos B comienza en la médula ósea, a partir de una célula madre hematopoyética que dará lugar a precursores linfoides, que dan lugar a su vez de los linfocitos pro-B, los cuales no producen inmunoglobulinas pero expresan marcadores de membrana típicos de las células B (CD19, CD10), y linfocitos pre-B, que tras tener lugar la recombinación de cadenas ligeras y pesadas, generan las células B inmaduras con receptores BCR e IgM de superficie (14). Tras esto, dichas células se dirigen a órganos linfoides secundarios, donde terminan por expresar IgD de superficie, que, coexpresada con la IgM previa permite adquirir capacidad funcional, transformándose en linfocitos B maduros (14).

Los linfocitos B maduros precisan de una activación que induzca su diferenciación hacia células plasmáticas secretoras de anticuerpos, linfocitos de memoria y plasmablastos, pero antes de ello, sobreviven durante periodos limitados hasta que se encuentran con el antígeno, denominándose hasta entonces como ‘linfocitos vírgenes’, cuya supervivencia es promovida por el *BLyS* (15).

El LES se caracteriza por una hiperreactividad policlonal de dichas células B, con una elevada producción de autoanticuerpos, y citoquinas como el TNF α o la IL6, que amplifican la respuesta inmune, así como una supervivencia aumentada de las células B autorreactivas, para lo cual los factores BAFF/*BLyS* y APRIL desempeñan un papel primordial (16).

3.4. Sistema APRIL-BAFF/BLyS y LES

Descrito por primera vez en 1999 (17) el BAFF/*BLyS* forma junto a otro ligando conocido como APRIL (Ligando inductor de proliferación) y tres receptores (BAFF-R, BR3 o receptor del BAFF, el receptor BCMA y el receptor TACI) el sistema BAFF/APRIL (12). Tanto BAFF como APRIL son producidos por células mieloides, en especial macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, aunque también se generan en células linfoides (12). Ambas se expresan como proteínas transmembrana y de forma soluble, relacionándose el *BLyS* soluble (*BLyS-S*) en mayor medida con la autoinmunidad (12).

Ambos pueden interactuar con los receptores BCMA y el TACI, pero BAFF es el único ligando del BAFF-R. El BAFF-R es esencial para la maduración y supervivencia de las células B, especialmente las vírgenes, mientras que el TACI es necesario para la respuesta de las células B ante antígenos de tipo I y II, la regulación negativa de células B y cambios de clase. EL BCMA, en células plasmáticas, promueve su supervivencia (7,12).

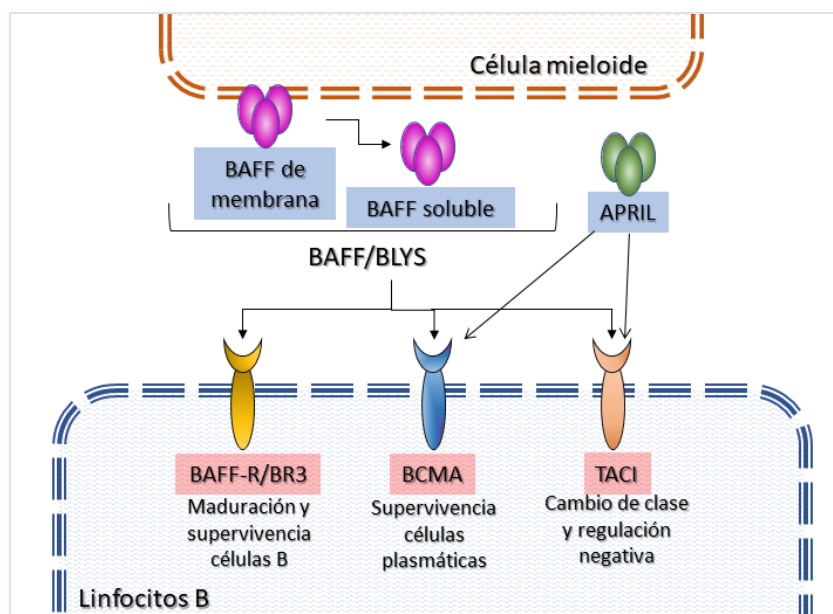


Figura 2. Simplificación del sistema BlyS-APRIL. Adaptado de Vincent FB, Morand EF, Schneider P, MacKay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2014;10(6):365–73

En modelos murinos, se observó que aquellos con cifras altas de BLYS, tenían a su vez mayor cantidad de linfocitos B y anticuerpos, incluyendo autoanticuerpos, así como síntomas similares a los de enfermedades autoinmunes humanas (17). Bloqueando este ligando, se observó como disminuían los síntomas recogidos, lo que promovió al BAFF como diana terapéutica de esta enfermedad (12).

Por otra parte, si bien APRIL es importante para la supervivencia de células plasmáticas y el cambio de clase antigénica, se ha observado que ratones con sobreexpresión de este factor desarrollan neoplasias de células B y no sintomatología similar al LES, por lo que no se considera el bloqueo del APRIL como diana terapéutica (18).

Se han observado niveles elevados de BLYS en pacientes con LES, artritis reumatoide y en el síndrome de Sjögren, correlacionándose con los niveles de autoanticuerpos circulantes en dichos pacientes y la actividad de la enfermedad (19). Las observaciones sugieren que los niveles elevados de este factor contribuyen a una hiperreactividad de los linfocitos B y producción de autoanticuerpos mediante el aumento de la supervivencia de estas células (19).

Más concretamente, el BLYS, al unirse al receptor BR3 o BAFF-R presente en las células B en desarrollo tras salir de la médula ósea y entrar a los folículos linfoides de los ganglios linfáticos, es capaz de enviar señales de supervivencia, de forma que, en ausencia de estas señales, estas células mueren rápidamente (20).

In vivo, la inhibición del BLYS reduce profundamente las cifras de células B *naive* y la respuesta inmune primaria, teniendo un efecto considerablemente menor en las células B de memoria, las células plasmáticas de vida larga y las cifras de anticuerpos, es decir, que inhibe a las células B, pero de forma selectiva (20).

En resumen, existen evidencias de que el BLYS contribuye a la pérdida de tolerancia en el LES inhibiendo la apoptosis fisiológica de células B autorreactivas y promoviendo su diferenciación patológica en células plasmáticas productoras de autoanticuerpos (21).

4. Diagnóstico.

En este apartado conviene remarcar que, en la práctica, el diagnóstico se realiza mediante una combinación de síntomas, signos y alteraciones inmunológicas, sin existir hallazgos patognomónicos y en relación con el criterio clínico (22). Las clasificaciones del LES surgen con el fin de unificar grupos de pacientes para ser incluidos en estudios o ensayos, sin disponer de una definición unificada de la patología (22).

4.1. Evolución de las clasificaciones

Debido a la complejidad de la enfermedad y los hallazgos realizados progresivamente sobre la patogénesis de esta, diversos criterios clasificatorios han sido empleados durante las últimas décadas.

En 1971 el American College of Rheumatology (ACR) desarrolló una serie de criterios de clasificación (23) basándose en datos recogidos en la década de los 60, que incluían principalmente 14 dominios clínicos y no consideraban criterios serológicos empleados actualmente en el diagnóstico y manejo de la enfermedad, como son los anticuerpos antiDNA o valores del complemento (24).

En 1982, el ACR realizó una revisión de dichos criterios, reduciendo a 11 los dominios, eliminando entre otros el fenómeno de Raynaud o la alopecia (24). Se incluyeron además criterios serológicos, como anticuerpos antiDNA o anti-Sm a títulos elevados, así como la presencia de ANAs.

En 1997 se realizó una revisión de los criterios previos de la ACR (25), basándose en los descubrimientos realizados durante esa década acerca del síndrome antifosfolípido. Estos criterios de clasificación alcanzaban una sensibilidad del 83% y una especificidad del 93%. Sin embargo, presentaban el problema de la duplicidad de dominios con gran relación, como la fotosensibilidad y el *rash* malar, dejando de lado otras manifestaciones dermatológicas o neurológicas, como la mielitis.

Debido a que la clasificación ACR de 1997 permitía clasificar de LES a pacientes sin ningún criterio inmunológico (26), en 2012, el *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* revisó y modificó dicha clasificación, definiendo 17 criterios, divididos en dominios clínicos e inmunológicos, siendo necesaria la presencia de al menos 4 criterios, uno de ellos clínico y otro inmunológico para clasificar de LES y se incluyó la nefritis lúpica confirmada mediante biopsia en presencia de ANA o antiDNA-ds como criterio suficiente clasificatorio (27). La sensibilidad de esta clasificación resultó de un 97%, mayor que la del ACR-97, pero menos específica (84%).

En 2019, la *European League Against Rheumatism (EULAR)*, elaboró unos nuevos criterios basados en estudios con pacientes en fases más tempranas de la

enfermedad (28). Esta nueva clasificación introduce la presencia de ANA a títulos a partir de $\geq 1:80$ como criterio de entrada, más que como un criterio clasificatorio. Por otra parte, los criterios individuales de clasificación pasan a poseer diferente utilidad para el diagnóstico de LES (28).

De esta forma, la clasificación más reciente incluye 24 *items* divididos en siete dominios clínicos y tres dominios inmunológicos, ordenados de forma jerárquica. Solo el *ítem* con el valor más elevado dentro de cada dominio se contabiliza, siendo necesaria al menos la presencia de un *ítem* clínico y un sumatorio de 10 puntos para diagnosticar LES. Los criterios no deben tener otra causa que no sea el LES, basta con que hayan tenido lugar una vez y no es necesario que se den de forma simultánea (28).

En esta clasificación, además de la presencia de los ANA como criterio de entrada, cobran importancia la presencia de fiebre inexplicable por otra causa como un único dominio clínico, y la nefritis lúpica de tipo III o IV, cuya presencia junto a los ANA permite clasificar de lupus (28).

Se trató así de conservar la sensibilidad de la clasificación SLICC-2012 y aumentar la especificidad a niveles de la ACR-97. Los valores de sensibilidad de esta nueva clasificación alcanzan el 96% y una especificidad del 93% (28).

5. Curso clínico.

Una de las peculiaridades del LES es la variada clínica que genera, afectando a variados órganos y sistemas del organismo (1). En su curso se distingue un periodo subclínico, seguido de una fase clínica con el debut de los síntomas y signos (22). Si bien existen síntomas constitucionales poco específicos como la astenia, fiebre, anorexia o pérdida de peso (1), existen afectaciones más concretas, que se resumen brevemente a continuación.

Uno de los sistemas más comúnmente afectados es el osteomuscular, presentando hasta el 95% de los pacientes afectación del aparato locomotor a lo largo del transcurso de la enfermedad (1). En general, el patrón de afectación articular consiste en una poliartritis simétrica no erosiva que afecta con mayor frecuencia a pequeñas articulaciones, acompañándose frecuentemente de mialgias con una duración variable (1).

Clásicamente también se identifica el LES con las manifestaciones mucocutáneas, que aparecen hasta en un 80% de los pacientes con LES, pudiendo ser inespecíficas (fotosensibilidad, aftas bucales o alopecia no cicatricial) o específicas, dividiéndose éstas en 3 grupos (1).

- Lupus cutáneo agudo: Se presenta como el característico exantema en ‘alas de mariposa’ en el área malar, respetando surcos nasolabiales (1). Suele ser agudo, pruriginoso o doloroso, favorecido por la exposición solar y no deja cicatriz. Al diagnóstico, se encuentra presente en alrededor del 50% de los pacientes (1).

- Lupus cutáneo subagudo: Aparece predominantemente en mujeres jóvenes y de edad media, en aproximadamente el 10% de los pacientes con LES (29). Estas lesiones suelen tener distribución simétrica y aparecen principalmente en zonas fotoexpuestas, inicialmente como máculas o pápulas eritematosas que evolucionan hacia lesiones psoriasiformes o papuloescamosas que al remitir dejan una zona hipopigmentada, o hacia lesiones anulares con curación central (30).
- Lupus eritematoso cutáneo crónico: Se subdivide en lupus discoide, el LES hipertrófico y la paniculitis lúpica (30) siendo la discoide la forma más frecuente, presente hasta en un 25% de los pacientes (1). Éste consiste en pápulas o placas eritematosas y descamativas bien delimitadas, de tamaño variable, que tienden a la cronicidad y con crecimiento periférico, generando cicatrices atróficas tras la remisión, provocando pérdida de los anejos y alteraciones de la pigmentación (29).

Dentro del sistema respiratorio, la pleuritis constituye la manifestación más común en LES, apareciendo dolor pleurítico o derrame pleural en alrededor del 50% de los pacientes (1). La neumonitis aguda también es una manifestación importante, aunque con una prevalencia menor, pudiendo verse seguida por fibrosis pulmonar (31). También se producen daños cardiovasculares, siendo la pericarditis la manifestación más frecuente (32) y hematológicos, siendo lo más frecuente una anemia de procesos crónicos y, menos habitualmente, una anemia hemolítica (1).

Por otra parte, hasta un 50% de los pacientes con LES desarrollan afectación renal, constituyendo una de las principales causas de morbilidad en dichos pacientes e indicador de mal pronóstico (33).

Por último, nos encontramos con las afectaciones neuropsiquiátricas, que pueden cursar en forma de deterioro cognitivo leve o alteración del estado de ánimo, o de forma más características como psicosis, convulsiones, mielitis, mononeuritis múltiple, síndrome confusional agudo y neuropatías (33).

Se puede presentar en forma de exacerbaciones o brotes con posterior alcance de la remisión, en forma de brotes tras los cuales no se produce una recuperación completa, o de forma más silente, con etapas de remisión tras los brotes de más de un año de duración, si bien esta forma es la menos habitual (34).

Marcadores serológicos del LES

En cuanto a los autoanticuerpos, se detecta la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en el 95% de los casos, proporcionando gran sensibilidad (1). Los anti-DNAs son los más específicos de la entidad y se relacionan con la actividad de esta, prediciendo el riesgo de nefritis, mientras que los anticuerpos anti-Smith (anti-Sm), que se encuentran en menor proporción de pacientes, también son específicos de la enfermedad (1). Otros anticuerpos, como el anti-Ro y anti-La, se relacionan con el síndrome de Sjögren (1). También es frecuente encontrar niveles bajos de los

componentes del complemento, siendo las fracciones C3 y C4 las que más frecuentemente se ven afectadas, siendo marcador de actividad de la enfermedad (1).

6. Manejo del lupus eritematoso sistémico.

6.1. Índices y escalas de actividad y daño acumulado.

Aunque el tratamiento ha de ser individualizado según las características de cada paciente, el objetivo principal de éste es disminuir la actividad de la enfermedad y prevenir el daño provocado por ésta y las propias terapias empleadas, como los corticoides, mejorando en última instancia la calidad de vida (22). Para ello, en el seguimiento de los pacientes, además de la valoración subjetiva del facultativo, es necesario el empleo de escalas que permitan valorar de forma más objetiva parámetros de la enfermedad, como son la actividad y el daño acumulado (22).

Para estimar la actividad derivada del proceso inflamatorio, clásicamente se ha empleado el índice *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* o *SLEDAI* (35) (ver Anexo I), que permite evaluar medidas de laboratorio, signos y síntomas de diversos sistemas, presentados en los últimos diez días, asignándoles un valor numérico y en base a ellos establecer una puntuación para clasificar la actividad del paciente (Leve: *SLEDAI* ≤6, Moderada: *SLEDAI* 6-12, Grave: *SLEDAI* >12). Otros índices empleados son el *SLEDAI-2000* (*SLEDAI-2K*) (36), una modificación del anterior, el *Clinical SLEDAI-2000* (*cSLEDAI-2K*), que omite marcadores serológicos como el complemento o el anti-DNAs y permite una valoración más rápida, el *British Isles Lupus Assessment Group Index* (*BILAG*) (37), que valora la actividad en las últimas 4 semanas en comparación con el mes anterior, evaluando 8 órganos o sistemas con el objeto de decidir el inicio el tratamiento o el *BILAG 2004* (38), modificación del anterior empleado para decidir cambios de tratamiento.

Para valorar el daño orgánico acumulado, se emplea el índice *Systemic Lupus International Collaborating Aclinic/American College of Rheumatology-Damage Index* (*SLICC/ACR-DI* o *SDI*) (39) (ver Anexo II), que evalúa el daño irreversible producido en doce sistemas diferentes y permite predecir la supervivencia a largo plazo (40).

6.2. Objetivos del tratamiento.

Actualmente se considera que los principales objetivos del tratamiento son la remisión de la enfermedad o en su defecto, lograr una baja actividad de esta, valorada con índices como los previamente descritos (41). Si bien no existe unanimidad sobre la definición de estos conceptos, se han realizado propuestas sobre los parámetros que definen la remisión y la baja actividad.

Los criterios *DORIS* definen la remisión como un estado mantenido de inactividad de la enfermedad, sugiriéndose como valores *cSLEDAI*=0 o *BILAG 2004* D o E, sumado a la valoración del facultativo, pudiéndose hacer distinción entre ‘remisión sin tratamiento’, cuando no se registra actividad y el único tratamiento empleado son los antipalúdicos, o ‘remisión en tratamiento’, que además de los antipalúdicos incluye

corticoides a dosis ≤ 5 mg/día, inmunosupresores de mantenimiento y/o terapias biológicas (42).

Como criterios de baja actividad Polachek et al proponen valores de cSLEDAI-2K ≤ 2 únicamente con tratamiento antipalúdico (*Low Disease Activity* o *LDA*) (43), mientras que Franklyn et al amplían estos criterios, proponiendo un SLEDAI-2K ≤ 4 , en tratamiento con dosis de prednisolona (o equivalentes) ≤ 7.5 mg/día y dosis de inmunosupresores y agentes biológicos bien tolerados (*Lupus Low Disease Activity State* o *LLDAS*) (44).

Objetivos adicionales muy deseables son la reducción de dosis de corticoides a niveles menores a 7.5 mg/día o su interrupción, con la consecuente minimización del daño orgánico (45).

6.3. Fármacos y terapias empleadas.

Se puede definir un tratamiento de mantenimiento y un tratamiento de los brotes de la enfermedad.

Tratamiento de mantenimiento

Como parte del tratamiento de base se recomienda en todos los pacientes con LES el uso de antipalúdicos a dosis menores a 5 mg/kg/día, manteniéndolos de forma indefinida por sus efectos sobre la actividad, daño orgánico, trombosis, infecciones y supervivencia a largo plazo (22,45). Por su mayor seguridad, se recomienda la hidroxicloroquina (HCQ) sobre la cloroquina, vigilando siempre los efectos adversos, que son de baja frecuencia. El más destacable es la toxicidad retiniana, estando más ligada a la cloroquina que a la HCQ (46).

Es habitual el uso de glucocorticoides (prednisona y metilprednisolona) como tratamiento de mantenimiento en situaciones leves como presencia de artritis o serositis (22,47), si bien poseen un gran potencial tóxico a largo plazo, condicionando de forma significativa la evolución de los pacientes (47). Por ello se recomienda minimizar la dosis diaria a ≤ 7.5 mg, y si es posible, la interrupción de su uso (45).

Los tratamientos inmunosupresores no biológicos son empleados con frecuencia con el objetivo de disminuir las dosis de corticoides y prevenir brotes de la enfermedad (45). El metotrexato se recomienda en LES no renal con actividad leve-moderada cuando ésta no se controla con HCQ o glucocorticoides, particularmente si existen manifestaciones cutáneas y articulares, empleándose la Azatioprina con similar indicación (45,48). El micofenolato de mofetilo mejora manifestaciones tanto renales como extrarrenales cuando la actividad es moderada o severa, pero no es apto para las manifestaciones neuropsiquiátricas (45,49).

Dentro de los agentes inmunosupresores biológicos, son de especial recomendación aquellos que tienen como diana las células B, por su especial relación con la patogenia del LES (45). Se recomienda el uso de belimumab, abordado en este trabajo, en pacientes con actividad moderada-alta refractarios al tratamiento de base con HCQ y

glucocorticoides, especialmente si tienen un SLEDAI ≥ 10 y actividad serológica definida como hipocomplementemia y niveles altos de anti-DNAs, así como presencia de manifestaciones clínicas no mayores (cutáneas, articulares) y ausencia de clínica neuropsiquiátrica o nefritis lúpica (45,49,50). Fuera de indicación también se emplea el Rituximab con actividad severa refractarios a otros tratamientos inmunosupresores, especialmente cuando hay afectación hematológica grave, neuropsiquiátrica o nefritis lúpica (45).

Tratamiento de los brotes.

Cuando las manifestaciones clínicas son menores (musculoesqueléticas, cutáneas o fiebre) y de actividad leve, se pueden emplear AINE, recurriendo a los glucocorticoides cuando estas sean de actividad moderada-grave (49). En brotes graves, con manifestaciones renales o neurológicas o de otros órganos nobles, se emplean habitualmente pulsos de metilprednisolona no superiores a 1000 mg durante 3 días, teniendo la ciclofosfamida una indicación similar (45).

ACTIVIDAD	LEVE (SLEDAI <6)	MODERADA (SLEDAI 6-12)	SEVERA (SLEDAI >12)
	Brote		
Manifestaciones menores <ul style="list-style-type: none"> • Mucocutáneas • Musculoesqueléticas 	AINE	Prednisolona IV o IM o Metilprednisolona oral < 0,5 mg/kg	Metilprednisolona IV (500 mg x 3) o Prednisolona > 0,5 mg/kg o Ciclofosfamida IV
Manifestaciones mayores <ul style="list-style-type: none"> • Hematológicas • Cardiovasculares • Respiratorias • Vasculitis 	Glucocorticoides <20 mg	Azatioprina 2-3 mg/kg	
	Mantenimiento		
	Antipalúdicos (HCQ, máx. 5 mg/día)		
	Glucocorticoides < 7,5 mg/día	Glucocorticoides < 7,5 mg/día Azatioprina 50-100 mg/día o Metotrexato 10 mg/semana o Micofenolato de Mofetilo 1g/día	
	Metotrexato 10 mg/semana	Belimumab	Rituximab*

Figura 3. Propuesta de manejo de LES. *Rituximab: empleado off-label para esta indicación. *Adaptado de Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. The Lancet. 2019;393(10188):2344–58.*

7. Belimumab.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano igG1 λ que impide al factor soluble estimulador de las células B (BLyS-S) unirse a sus receptores en dichas células autorreactivas productoras de autoanticuerpos, evitando su activación y favoreciendo su apoptosis (19).

7.1. Hacia la aprobación de belimumab.

En 2011 se llevaron a cabo los estudios BLISS 52 y 76 (51), dos estudios de fase III que comparaban la acción conjunta de la terapia de base y belimumab en dosis de 1 y 10 mg/kg intravenosas (IV) frente a la acción de un placebo junto a la terapia de base en pacientes con LES activo y autoanticuerpos positivos.

En estos estudios multicéntricos se administró belimumab de forma IV en los días 0, 14, y 28 y más tarde cada 28 días hasta la semana 72. Se valoró el descenso objetivo de la actividad mediante las escalas SLEDAI y BILAG, entre otras, así como la percepción subjetiva de la actividad de la enfermedad por parte de los facultativos. Los pacientes incluidos tenían un SLEDAI mayor o igual a 6, y positividad para ANA y/o anti DNA-ds. Se requería un tratamiento previo de al menos 30 días antes de la administración de la primera dosis del fármaco, tratamiento que podía consistir en prednisona suministrada de forma aislada o en combinación con AINE, antipalúdicos y/o terapias inmunosupresoras (51).

El estudio demostró una disminución de la actividad del LES con dosis de 10 mg/kg IV de belimumab junto a la terapia standard frente al placebo a la semana 52 (43.2% vs 33.5%; $p=0.017$), sin empeorar el estado general del paciente o fomentar el desarrollo de actividad en nuevos órganos. Cuantitativamente también disminuyó la actividad con 1 mg/kg pero sin llegar a ser significativo (51).

La respuesta a la semana 76 fue numéricamente mayor pero no significativa. Esto pudo ser debido a un 7% de pacientes que abandonaron el estudio entre las semanas 52 y 76 o el uso menos restringido de corticoides en el grupo placebo. Se redujo el número de brotes y uso de corticoides, lo que puede reducir el daño a largo plazo, mejorando así la calidad de vida y disminuyendo los costes derivados de la enfermedad. En cuanto a valores serológicos, belimumab demostró una disminución significativa de los títulos de antiDNA-ds y aumentos en la concentración de C3 y C4 (51).

Se redujo más la cifra de IgG antiDNA-ds que la cifra total de IgG, sugiriendo un efecto selectivo sobre la inmunidad: como ya se ha expresado, al neutralizar el BLyS, que se sobreexpresa en el LES y promover la supervivencia de las células B, belimumab puede restaurar la capacidad apoptótica de las células B autoinmunes. El tratamiento fue bien tolerado, con efectos adversos similares a los del tratamiento estándar. Las reacciones de hipersensibilidad, aunque infrecuentes, fueron mayores que con el tratamiento de base y decrecieron tras la tercera administración. Así, se cumplió el objetivo del estudio a las 52 semanas y se proporcionaron evidencias de que el efecto podría ser duradero hasta las 76 semanas (51). Tras estos estudios se aprobó el uso de belimumab junto a terapia estándar en adultos con LES activo y autoanticuerpos positivos por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration), siendo así el único fármaco biológico con indicación para el tratamiento de pacientes con LES.

Las recomendaciones del uso por parte de la Sociedad Española de Reumatología (SER)(52) son pacientes adultos con LES activo, autoanticuerpos positivos y alto grado

de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar, con manifestaciones clínicas no mayores (como artritis o afectación cutánea) refractarias, no recomendándose para pacientes con nefritis lúpica grave o afectación grave del sistema nervioso central.

Indicaciones Belimumab (SER)

- LES activo.
- Autoanticuerpos positivos.
- Alto grado de actividad refractario al tratamiento estándar (Antipalúdicos ± corticoides ± inmunosupresores)
- **No aprobado para pacientes con nefritis lúpica grave o afectación grave del sistema nervioso central.**

Indicaciones de belimumab de la Sociedad Española de Reumatología.

Hasta 2017, la única forma de administración del fármaco era IV, en dosis de 10 mg/kg mensuales. En ese año se aprobó su uso subcutáneo (SC) en dosis de 200 mg semanales, basándose en el estudio BLISS-SC (53), que demostró eficacia similar entre uso IV y SC. Además, también se observó un efecto beneficioso en pacientes con autoanticuerpos positivos e hipocomplementemia (53).

7.2. Belimumab hoy en día: Estudios OBServe.

Desde la aprobación del belimumab, han sido numerosos los estudios que han analizado su eficacia en la práctica clínica. Entre ellos, destacan los estudios OBServe (Evaluation of Use of Belimumab in clinical practice Settings), llevados a cabo en diversos países: EEUU, Canadá, Alemania y España, entre otros (54–57).

En el OBServe USA 2017 (54), se identificó a adultos con LES que habían recibido ≥ 8 infusiones de belimumab junto a terapia de base. Los facultativos informaron acerca de la actividad de la enfermedad en intervalos de 6 meses, hasta llegar a los 24 meses. El endpoint primario fue la sensación subjetiva del clínico sobre la modificación de la enfermedad y como objetivos secundarios se incluyeron el cambio en escalas de actividad y el descenso en uso de corticoides, así como uso de recursos sanitarios. Por parte de los clínicos, un 48.7% de los pacientes mostraban una mejoría de al menos el 50% a los seis meses y un 88% de los pacientes una mejoría de al menos el 20%, mejorando en los meses posteriores. La dosis de prednisona disminuyó de media 11,5 mg/día, mejorando los valores serológicos típicamente asociados al LES y disminuyó el uso de recursos sanitarios. Por su parte, la actividad SLEDAI media se redujo del 12,4 al 5,9 a los 6 meses.

El estudio OBServe Canada 2017 (55) contaba con unos *endpoints* similares. Se hizo un estudio multicéntrico retrospectivo de adultos (n=52) con LES que fueron tratados con belimumab, recibiendo al menos 8 infusiones o habiendo estado al menos 6 meses en tratamiento. La mayoría de los pacientes (76.9%) tenían actividad moderada al inicio del tratamiento, estimándose una mejoría por parte de los clínicos de al menos un 20% en el

80.8% de los casos y al menos del 50% en 57.7% de los casos. La dosis de corticoides fue disminuida en un 59.1% de los pacientes a los 6 meses e interrumpida en 11.4% de los pacientes. Un gran número de pacientes no recibieron evaluación formal de la actividad (SLEDAI o similares), un vacío en este estudio.

En el estudio OBServe Alemania 2016 (56), se estudió a pacientes seis meses antes y después del comienzo de terapia con belimumab. La mayoría de los pacientes tenían actividad moderada o severa del LES. Tras seis meses de tratamiento, 78% de los pacientes demostraron una mejora en la actividad de al menos 20% y un 42% al menos de un 50%. El SLEDAI disminuyó de un 10,6 a un 5,6 de media. También se observaron resultados favorables para las manifestaciones clínicas más comunes del LES, y una disminución en el uso de corticoides de aproximadamente 6 mg al día.

El estudio OBServe España 2014 (57) tenía como objetivo analizar el absentismo laboral y uso de recursos sanitarios por parte de pacientes con LES en tratamiento con belimumab. En este estudio multicéntrico, reumatólogos españoles identificaron a pacientes que habían recibido al menos 6 meses de tratamiento con belimumab, buscando principalmente evaluar la respuesta clínica según el juicio de los facultativos. Participaron 64 pacientes, en su mayoría mujeres (89%) con hipocomplementemia (70%) y positividad de antiDNA-ds (69%). Tras 6 meses de tratamiento se observó mejoría de al menos 20%, 50% y 80% en 72%, 52% y 27% de los pacientes. Esto se vio acompañado de una reducción en el uso de corticoides: 75% de los pacientes en tratamiento disminuyeron el consumo de esteroides de 14.8 a 6.8 mg/día de media. Se disminuyó a su vez el uso de recursos sanitarios y visitas a urgencias.

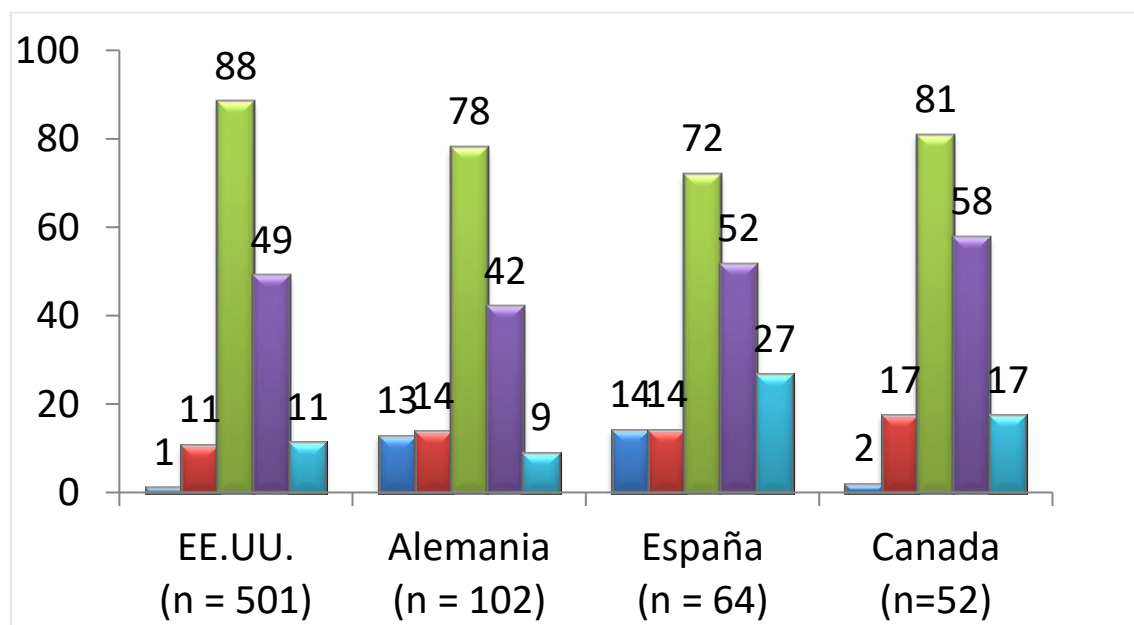


Figura 4. Mejoría del paciente según el facultativo en los estudios OBServe. En azul oscuro, pacientes con empeoramiento, en rojo, pacientes con <20 % de mejoría, en verde, pacientes con ≥20% de mejoría, en violeta, pacientes con ≥50% de mejoría, en azul, pacientes con mejoría ≥80%. Adaptado de *Trentin F et al., Clin Rev Allergy Immunol. 2018 Apr;54(2):331-343.*

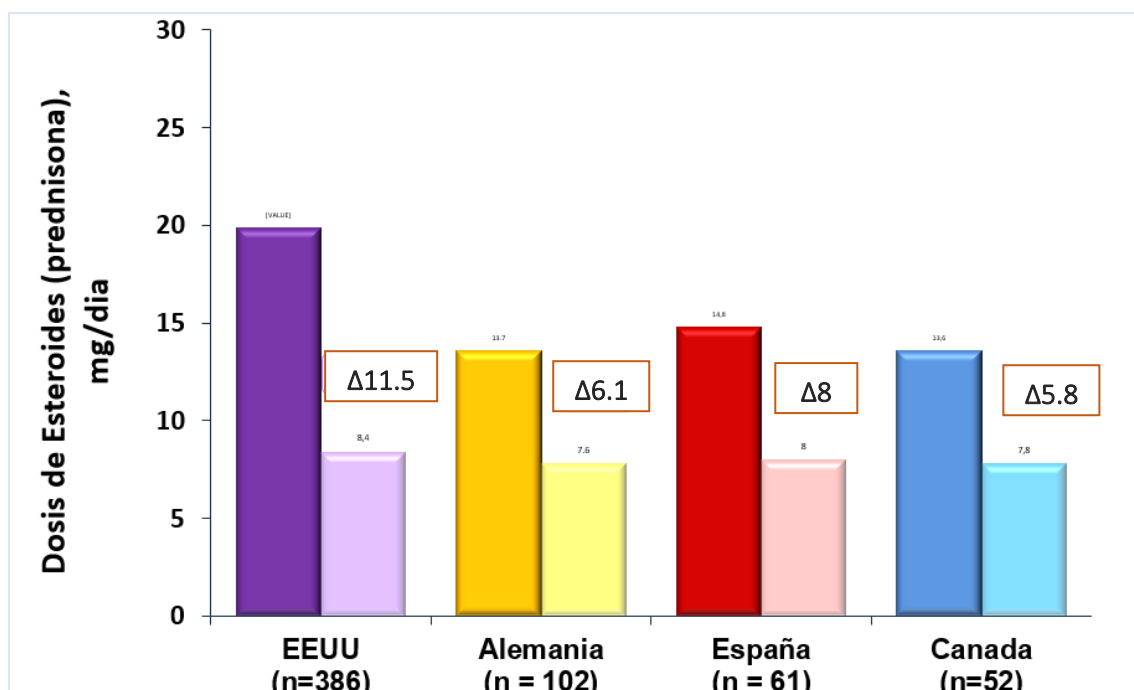


Figura 5. Cambio en dosis de esteroides entre el inicio del tratamiento y a los 6 meses. Adaptado de Trentin F, et al. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Apr;54(2):331-343.

En resumen, los estudios OBServe respaldaron lo observado en los estudios BLISS, demostrando efectividad en la disminución de la actividad (si bien esta se valoró de forma subjetiva por parte de los facultativos, empleándose en un número reducido escalas objetivas), la disminución media del uso de corticoides en cifras alrededor de 6-12 mg/día y el descenso en el uso de recursos sanitarios.

7.3. Parámetros asociados a una mejor respuesta

En principio, los pacientes que mejor responden al tratamiento son aquellos con enfermedad activa, dosis de prednisona diarias >7.5 mg/día y afectación clínica predominante musculoesquelética y mucocutánea (58). Sin embargo, en los últimos años diversos autores han tratado de determinar parámetros adicionales para predecir la respuesta.

En 2018, Iaccarino et al (59) estudiaron a 188 pacientes italianos en tratamiento con belimumab, documentando la actividad, daño acumulado, dosis de prednisona diaria y actividad serológica entre otras variables, con el objeto de valorar la efectividad del tratamiento y, además, estudiar predictores de respuesta. De esta forma, los mejores respondedores fueron aquellos con manifestaciones clínicas menores, especialmente poliartritis al inicio, así como aquellos con un SLEDAI elevado ≥ 10 y un consumo de corticoides >7,5 mg/día inicial.

Por su parte, Fanouriakis et al (60) en el mismo año, siguieron a una cohorte de pacientes griegos tratados durante al menos tres meses, documentando variables similares, centrándose especialmente en los pacientes que lograban alcanzar baja actividad o LLDAS (44) y remisión, en base a un SLEDAI=0. Se observó que la actividad

serológica al inicio se relacionaba con un mayor descenso del SLEDAI, no necesariamente con LLDAS o la remisión. Por otra parte, las úlceras mucosas y la leucopenia fueron las variables que mejor respondieron, siendo la artritis y el *rash* las más refractarias.

Parodis et al (61) postularon en 2019 que el daño acumulado previo al tratamiento, medido en escalas como el SLICC-ACR Damage Index (SDI) y la edad avanzada reducen la probabilidad de alcanzar baja actividad de la enfermedad y adicionalmente, la remisión. Los pacientes con positividad de antiDNA-ds, a priori, podrían tener más posibilidades de alcanzar la remisión y minimizar las dosis de corticoides, no relacionándose la hipocomplementemia con dichos objetivos, ni con la baja actividad. Las manifestaciones clínicas observadas más relacionadas con el fracaso en conseguir los objetivos de baja actividad fueron la psicosis, afectación cognitiva, cardiovascular y dermatológica.

Recientemente, el estudio Belimumab in Real Life Setting Study (BeRLiSS) (62) ha observado que pacientes con SLEDAI ≥ 10 de base tenían más probabilidad de disminuir la actividad en diferentes puntos del tiempo, pero menos probabilidad de alcanzar remisión durante $\geq 25\%$ del seguimiento o LDA $\geq 50\%$ del seguimiento. En adición, se postula que pacientes con LES temprano, diagnosticado hace menos de dos años, tienen más probabilidad de respuesta y más temprana que aquellos con enfermedad de mayor duración. Por otra parte, se ha observado que aquellos con un daño de base menor al inicio pueden tener más probabilidades de alcanzar la remisión. Dentro de las manifestaciones clínicas, las que más mejoraron fueron las dermatológicas y las musculoesqueléticas, actuando estas últimas como predictoras de respuesta.

Finalmente, cabe mencionar que, aunque actualmente no se encuentre indicado, existen datos disponibles sobre estudios en pacientes con nefritis lúpica que arrojan información prometedora pero poco concluyente sobre el uso de este fármaco en dichos pacientes, por lo que se espera mayor investigación en este campo (63,64).

7.4. Seguridad del tratamiento

Belimumab muestra un perfil seguro (65) con cifras de discontinuación que varían según los estudios, desde porcentajes bajos en torno al 6% (56), hasta algunos más elevados, superiores al 30% (59,62), con porcentajes intermedios en otras series (60,66,67). Dentro de los efectos adversos asociados al tratamiento, los más destacados son las infecciones, siendo las más numerosas las del tracto urinario, así como reacciones de hipersensibilidad tras la transfusión (13). Dependiendo del diseño del estudio, se han registrado efectos adversos en porcentajes muy variables de las pacientes, desde el 0,05% hasta casi el 70% (21).

OBJETIVOS

1. Objetivo principal.

En línea con otros estudios, se busca demostrar si el tratamiento con belimumab en la práctica clínica real, fuera del ámbito de los ensayos clínicos, resulta efectivo en nuestra cohorte de pacientes, valorando dicha efectividad como:

- Alcance de remisión, definida según parámetros DORIS (simplificados como SLEDAI=0, uso de antipalúdicos y/o glucocorticoides a dosis ≤ 5 mg u otros inmunosupresores).
- Disminución de la actividad de la enfermedad, según los criterios de Franklyn et al (LLDAS) o Polachek et al (LDA), simplificándolos de forma que se considere como SLEDAI ≤ 4 con dosis de prednisolona (o equivalentes) ≤ 7.5 mg/día y dosis de inmunosupresores y agentes biológicos bien tolerados (LLDAS) o SLEDAI ≤ 2 sin tratamiento corticoide o inmunosupresor (LDA).
- Valoración del incremento del daño acumulado a través del índice SLICC/SDI
- Disminución o interrupción del uso de corticoides y otros tratamientos inmunosupresores.
- Evolución de los brotes.

2. Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios se plantea valorar la evolución de otros parámetros clínicos relevantes: valores aislados de SLEDAI, afectación serológica (entendida como presencia hipocomplementemia y/o niveles elevados de antiDNA-ds), evolución de las cifras del complemento y parámetros hematológicos, estos últimos según afectación hematológica al inicio.

Además, se trata de detectar parámetros de base que se relacionen con la respuesta al tratamiento, proponiendo variables consideradas en estudios previos: presencia actividad serológica entendida como hipocomplementemia y/o positividad de anti-DNAs, SLEDAI ≥ 10 al inicio, dosis diaria de corticoides ≥ 7.5 mg/día al inicio, poliartritis al inicio, LES temprano (≤ 2 años de evolución), SLICC/SDI > 0 al inicio, Edad > 65 años y tiempo de duración del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio longitudinal, observacional, monocéntrico, retrospectivo hasta enero de 2019 y prospectivo desde febrero de 2019 hasta marzo de 2020, en pacientes mayores de 18 años diagnosticados de LES que cumplían los criterios clasificatorios SLICC 2012 y que habían recibido tratamiento con belimumab endovenoso desde agosto de 2013 hasta enero de 2019, introduciéndose la forma de administración subcutánea a partir de esta fecha. Los motivos de indicación de belimumab se realizaron siguiendo las recomendaciones del Sistema de Salud de Aragón (SLEDAI ≥ 10 y utilización previa de otro tratamiento inmunosupresor además de prednisona e hidroxicloroquina).

Se recogieron datos de un total de 20 pacientes procedentes de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza. Se incluyeron las variables sexo, edad, edad al diagnóstico, edad al inicio del tratamiento, diferencia entre diagnóstico y tratamiento, tiempo medio de seguimiento, clínica previa al tratamiento, clínica de inicio del tratamiento, SLEDAI, SLICC Damage Index (SDI), uso de otros inmunosupresores y motivo de discontinuación.

Se analizó la actividad de la enfermedad de forma global mediante la escala SLEDAI y el daño acumulado mediante la escala SDI, así como los niveles de complemento, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, anticuerpos antiDNA, dosis de prednisona, brotes de la enfermedad y utilización de otros inmunosupresores en el momento de la primera infusión, a los 3,6,12,18, 24 meses y posteriormente de forma anual hasta alcanzar el seguimiento máximo (72 meses). El análisis por afectación hematológica se realizó estudiando los valores de hemoglobina en pacientes con anemia ($<12\text{g/dl}$) al inicio, los leucocitos en las pacientes con leucopenia al inicio (<4000 leucocitos/ mm^3) y las plaquetas en las pacientes con trombopenia (<150000 plaquetas/ mm^3) al inicio.

Se analizó el número de pacientes que alcanzaron remisión en algún punto, con o sin tratamiento, según los criterios DORIS, y se valoró el tiempo que permanecían en dicho estado (0-24% del seguimiento, 25-49% del seguimiento, 50-74% del seguimiento y 75%-100 del seguimiento). A su vez se analizó el número de pacientes que alcanzaron parámetros de baja actividad (LLDAS o LDA), realizando la misma división que para los pacientes en remisión.

En el estudio descriptivo se analizaron las variables mediante la media y desviación típica en el caso de las variables cuantitativas que siguieron distribución normal, mediana y rango intercuartílico si no seguían distribuciones normales y con frecuencias absolutas y porcentajes si las variables eran cualitativas. En segundo lugar, se realizó un análisis bivalente entre cada una de las variables. Para este análisis se utilizó el estadístico de McNemar, si las variables independientes eran cualitativas. Para las variables cuantitativas, se utilizó una comparación por pares tomando como valor de referencia el momento 0 o de inicio de tratamiento con belimumab, empleando la prueba

t de Student para datos apareados si las variables seguían distribución normal y la t de Wilcoxon si no seguían distribución normal. La normalidad de las variables cuantitativas continuas se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk.

Se realizó un análisis de correlación mediante el coeficiente de correlación de Spearman entre las variables actividad serológica al inicio, SLEDAI ≥ 10 al inicio, dosis diaria de corticoides ≥ 7.5 mg/día al inicio, poliartritis al inicio, LES temprano (≤ 2 años de evolución), SLICC/SDI > 0 al inicio, Edad > 65 años y tiempo de duración del tratamiento y los pacientes en remisión o LDA en algún punto del tratamiento.

Los datos se analizaron mediante los programas informáticos Microsoft Excel®, Microsoft Access® y posterior análisis estadístico con SPSS v24 (IBM, Armonk, NY). Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

1. Características de la muestra.

Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado.

La población a estudio fue de 20 pacientes, representando el 10,1% de los 198 pacientes con LES atendidas en el servicio. Todas fueron mujeres, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 46 ± 18 años y una edad media en el momento del tratamiento de 53 ± 15 años. La mediana de la diferencia entre el momento del diagnóstico y comienzo del tratamiento fue de 3,5 años, con un rango intercuartílico de 12 años. El SLEDAI medio al inicio fue de 12.2 ± 4.1 y el SLICC-DI de 2.2 ± 2.28 .

En cuanto al tratamiento, el 100% de los pacientes fueron tratadas con antipalúdicos previamente, 19 pacientes (95%) recibieron tratamiento con otros inmunosupresores (ver tabla) y 19 pacientes (95%) hicieron uso de glucocorticoides. La dosis media de prednisona al inicio fue de $14,5 \pm 17,72$ miligramos al día.

Inmunosupresor al inicio	Número de pacientes (%)
Azatioprina	9 (45%)
Metotrexato	4 (20%)
Micofenolato de mofetilo	6 (30%)
Rituximab	4 (20%)

Inmunosupresores al inicio del tratamiento.

El seguimiento medio fue de $18,35 \pm 20,1$ meses con un máximo de 72 meses y mínimo de 1 mes. Concretamente, 18 pacientes (90%) fueron seguidas al menos 3 mes, 16 pacientes (80%) al menos 6 meses, 12 pacientes (60%) al menos 12 meses 7 pacientes (35%) al menos 18 meses, 7 pacientes (35%) al menos 24 meses, 6 pacientes (30%) al menos 36 meses, 3 pacientes (15%) al menos 48 meses, 2 pacientes (10%) durante 60 meses y 1 paciente (5%), 72 meses.

Quince pacientes iniciaron el tratamiento con la forma i.v, 8 cambiaron a s.c y 5 iniciaron directamente con la forma s.c. Se inició tratamiento con belimumab en 5 pacientes (25%) con SLEDAI <10, en dos pacientes se indicó fuera de indicación, en un caso su SLEDAI fue de 9 y en otras dos por necesidad de ahorro de corticoides. En el Anexo IV se detalla el seguimiento de las pacientes.

El motivo principal de indicación de belimumab fue la ineficacia de otras terapias en 14 pacientes (70%), seguido de un empeoramiento clínico en 5 pacientes (25%) y por necesidad de ahorro de corticoides en 2 pacientes (10%).

2. Antecedentes médicos previos al inicio.

Los antecedentes médicos generales fueron: hipertensión arterial (HTA) en 8 pacientes (40%), depresión en 5 pacientes (25%), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) en 5 pacientes (25%), dislipemia en 5 pacientes (25%) y obesidad en 3 pacientes (15%). De los antecedentes relacionados con el uso crónico de corticoides, 7 pacientes (35%) presentaron osteoporosis, 4 pacientes (20%) cataratas y 4 pacientes (20%) síndrome de Cushing. Dentro de las afecciones autoinmunes, 7 pacientes (35%) presentaron Síndrome Antifosfolípido (SAF/AAF), 4 pacientes (20%) presentaron hipotiroidismo, 2 pacientes (10%) síndrome de Sjögren y 1 paciente (5%) celiaquía.

3. Manifestaciones clínicas al inicio del tratamiento.

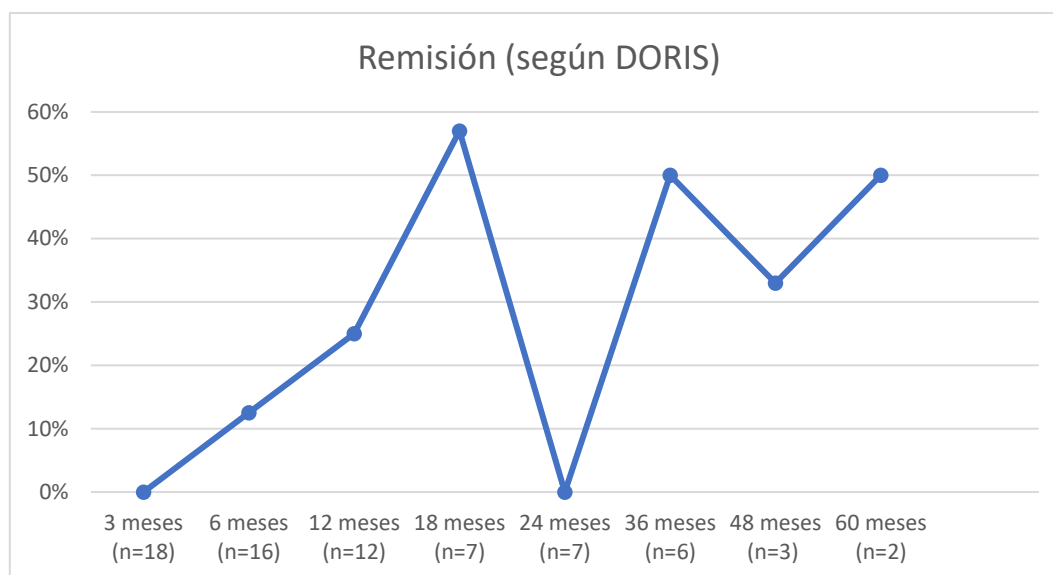
Las manifestaciones clínicas antes de iniciar el tratamiento fueron: artritis en 13 pacientes (65%), afectación hematológica en 11 pacientes (55%), astenia significativa en 9 pacientes (45%), serositis en 3 pacientes (15%), vasculitis cutánea en 2 pacientes (10%), miopatía en 2 pacientes (10%) y nefritis en 1 paciente (5%).

Las características iniciales de la muestra se encuentran resumidas en el Anexo III.

4. Valoración de la respuesta.

4.1 Alcance de remisión

En total, 4 pacientes (20%) alcanzaron remisión en algún punto del seguimiento. Esta remisión se observó a partir de los 6 meses (n=16), cuando 2 pacientes (12,5%) cumplían los criterios, ascendiendo esta cifra a los 12 meses (n=12) a tres pacientes (25%). A los 18 meses (n=7) se alcanzó el máximo número de pacientes en remisión (4 pacientes, 57%). La cifra de pacientes en remisión a los 36 meses (n=6) fue de 3 pacientes (50%), a los 48 meses (n=3) de 1 paciente (33%) y a los 60 meses (n=2), de 1 paciente. 1 paciente estuvo en remisión el 75% del seguimiento, 2 pacientes el 66% del seguimiento y 1 paciente el 33% del seguimiento.



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes en remisión.

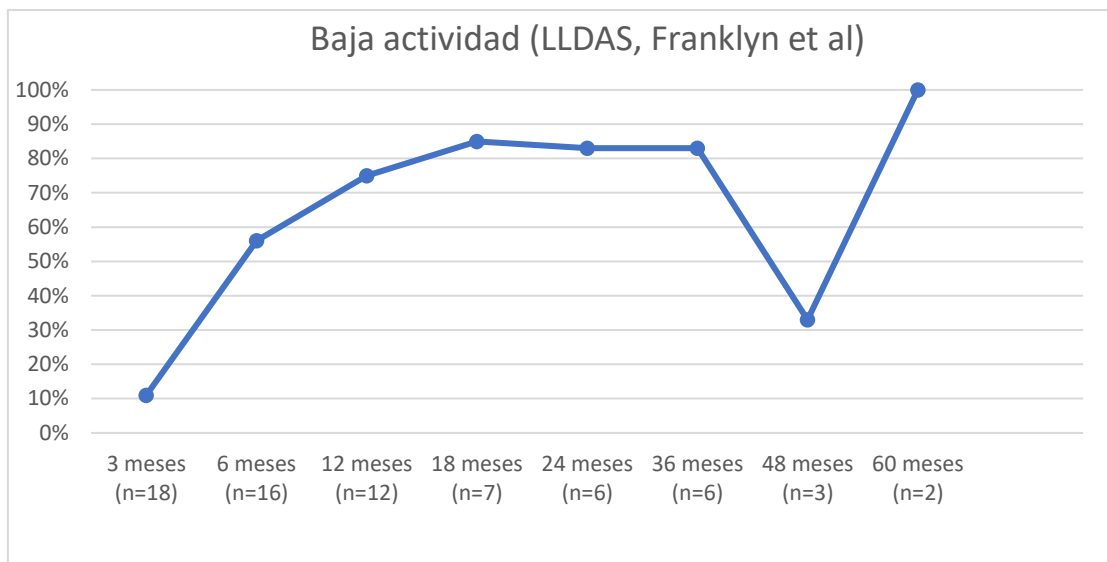
	Inicio	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	48 meses	60 meses
Pacientes en remisión	0	0	2 (12,5%)	3 (25%)	4 (57%)	0	3 (50%)	1 (33%)	1 (50%)

Tabla 1. Número de pacientes en remisión.

4.2. Alcance de baja actividad.

Según los criterios de Franklyn et al (LLDAS), 11 pacientes (55%) cumplieron criterios de baja actividad en algún punto del tratamiento. A los 3 meses (n=18), 2 pacientes (11%) cumplían criterios de baja actividad, ascendiendo esta cifra a los 6 meses (n=16), a 9 pacientes (56%). A los 12 meses (n=12), 8 pacientes (75%) presentaban baja actividad y a los 18 meses (n=7), 6 pacientes (85%). A los 24 meses (n=6), 5 pacientes (83%) presentaban baja actividad, cifra que se mantuvo a los 36 meses (n=6, 83%). Posteriormente, la cifra a los 48 meses (n=3), descendió a una paciente (33%). A los 60 meses de tratamiento (n=2) 2 pacientes (100%) presentaba baja actividad.

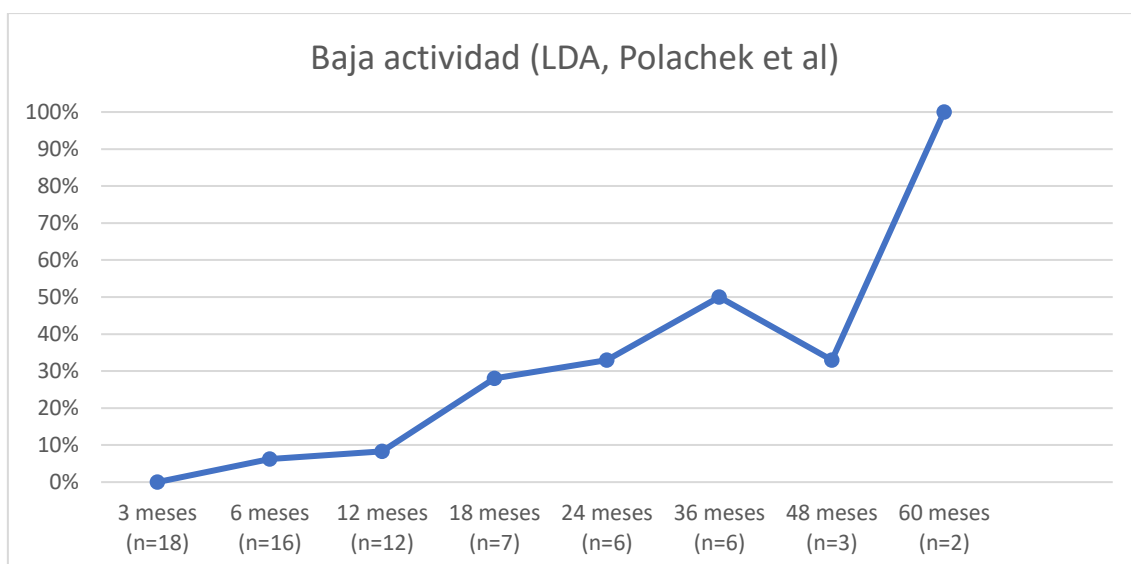
Tres pacientes (15%) estuvieron en baja actividad durante un periodo de seguimiento entre el 25-49% (40%, 33% y 33%), 3 pacientes (15%) durante el 50-74% del seguimiento (66%, 50%, 66%) y 5 pacientes (25%) durante el 75-100% del seguimiento (77%, 85%, 83%, 83% y 100%).



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con criterios de baja actividad según Franklyn et al (LLDAS)

Según los criterios de Polachek et al, 5 pacientes (25%) alcanzaron baja actividad en algún punto del seguimiento. A los 6 meses (n=16), 1 paciente (6.25%) presentaba baja actividad, manteniéndose esta cifra estable a los 12 meses. A los 18 meses (n=7), 2 pacientes (28%) presentaban baja actividad, así como a los 24 meses (n=6, 33%), ascendiendo la cifra a los 36 meses (n=6, a 3 pacientes (50%). A los 48 meses (n=3), 1 paciente (33%) cumplía criterios y el 100% (n=2) a los 60 meses.

Dos pacientes alcanzaron baja actividad durante menos del 25% del tiempo de seguimiento, dos pacientes alcanzaron baja actividad entre el 25 – 49% del seguimiento (35% y 33%) y un paciente alcanzó baja actividad entre el 75 – 100% del seguimiento (83%).



Gráfica 3. Porcentaje de pacientes con baja actividad según criterios de Polachek et al (LDA)

		3	6	12	18	24	36	48	60
Baja actividad	Inicio (n=20)	meses (n=18)	meses (n=16)	meses (n=12)	meses (n=7)	meses (n=6)	meses (n=6)	meses (n=3)	meses (n=2)
Franklyn et al	0	2	9	8	6	5	5	1	2
Polachek et al	0	0	1	1	2	2	3	1	2

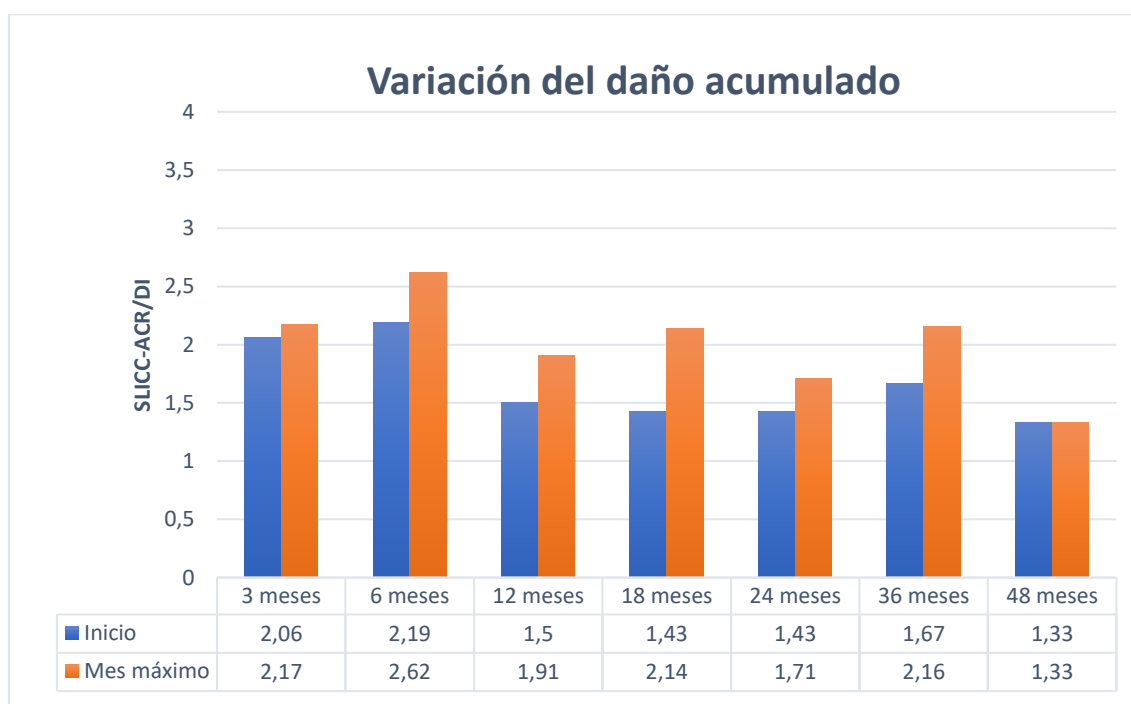
Tabla 2. Pacientes con criterios de baja actividad (número absoluto).

4.3.Evolución del daño acumulado

En conjunto, se observó un aumento medio del índice SLICC/SDI de $0,33 \pm 0,24$ puntos. El valor máximo se alcanzó en las pacientes seguidas a 6 meses (2,62) y los mínimos en las seguidas 48 meses (1,33). No se dispuso de datos a partir de los 48 meses de seguimiento.

Cuantitativamente, a los 3 meses, se observó un ascenso del SLICC/SDI de $0,11 \pm 0,32$ puntos ($p=0,15$) de media con respecto al inicio, siendo a los seis meses este ascenso de $0,43 \pm 1,03$ puntos con respecto al inicio ($p=0,102$). Se alcanzó el mayor aumento con respecto al inicio en las pacientes seguidas durante 18 meses ($0,71 \pm 1,25$; $p=0,655$), reduciéndose en $0,28 \pm 1,25$ puntos a los 24 meses ($p=0,655$). El mínimo aumento fue a los 48 meses, siendo este de 0 puntos respecto al inicio.

Porcentualmente, a los 3 meses el aumento fue del 5,3%, ascendiendo progresivamente hasta el 49% de los 18 meses, para después registrarse un aumento del 19,5% respecto al inicio a los 24 meses y un aumento del 29,9% a los 36 meses, siendo el aumento a los 48 meses del 0%.



Gráfica 4. Evolución del daño acumulado. Comparación entre el inicio y el mes de máximo seguimiento.

	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)
SLICC-ACR (media ± d.s.)	0,11 ± 0,32 (+5,3%) (p=0,15)	0,43 ± 1,03 (+19%) (p=0,102)	0,33 ± 0,88 (+22%) (p=0,18)	0,71 ± 1,25 (+49%) (p=0,128)	0,28 ± 1,25 (+ 19,5%) (p=0,655)	0,5 ± 1,22 (+ 29,9%) (p=0,36)	0 (+0%)

Tabla 3. Aumento del daño acumulado objetivado mediante el índice SLICC-ACR.

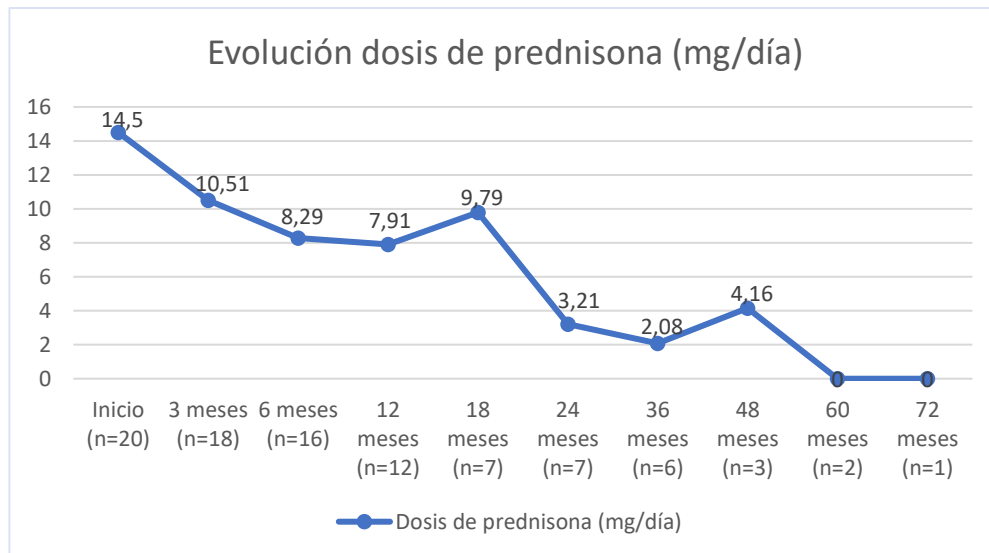
4.4.Evolución de la dosis de corticoides

Un total de 5 pacientes (25%) interrumpieron el tratamiento con prednisona, con 14 pacientes (70%) recibiendo dosis $\leq 7,5$ mg/día. En conjunto, el descenso medio de prednisona fue de $9,5 \pm 5,81$ mg/día respecto al inicio y porcentualmente, se redujo la dosis en un 62'7%.

Cuantitativamente, se observó como las dosis medias disminuyeron en cada corte, con un repunte a los 18 meses. Así, a los 6 meses, la dosis media de corticoides fue de 8,29 mg/día y a los 24 meses, de 3,21 mg/día, consiguiendo llegar a la suspensión en las pacientes tratadas durante 60 y 72 meses.

Con respecto al inicio, a los 3 meses de tratamiento se observó un descenso medio de la dosis de prednisona de $3,44 \pm 19$ mg/día ($p= 0.453$), manteniéndose este valor a los 12 meses de seguimiento. A los 18 meses, el descenso medio fue de $5,92 \pm 15,28$ mg/día ($p=0.344$), y a continuación, este descenso fue aumentando progresivamente en cada corte llegando a alcanzar un descenso a los 48 meses de $12,08 \pm 16,07$ mg/día ($p=0.343$), de 22,5 mg a los 60 meses ($p=0,205$) y de 15 mg a los 72 meses.

Porcentualmente, a los 3 meses se observó un descenso del 24,6% en la dosis media diaria de corticoides respecto al inicio, siendo este el valor mínimo de descenso, aumentando progresivamente este valor especialmente a partir de los 24 meses (71,06%), 36 meses (81%) y en los 60 y 72 meses, con un descenso del 100% de la dosis. Los valores se detallan en la tabla I, anexo V.



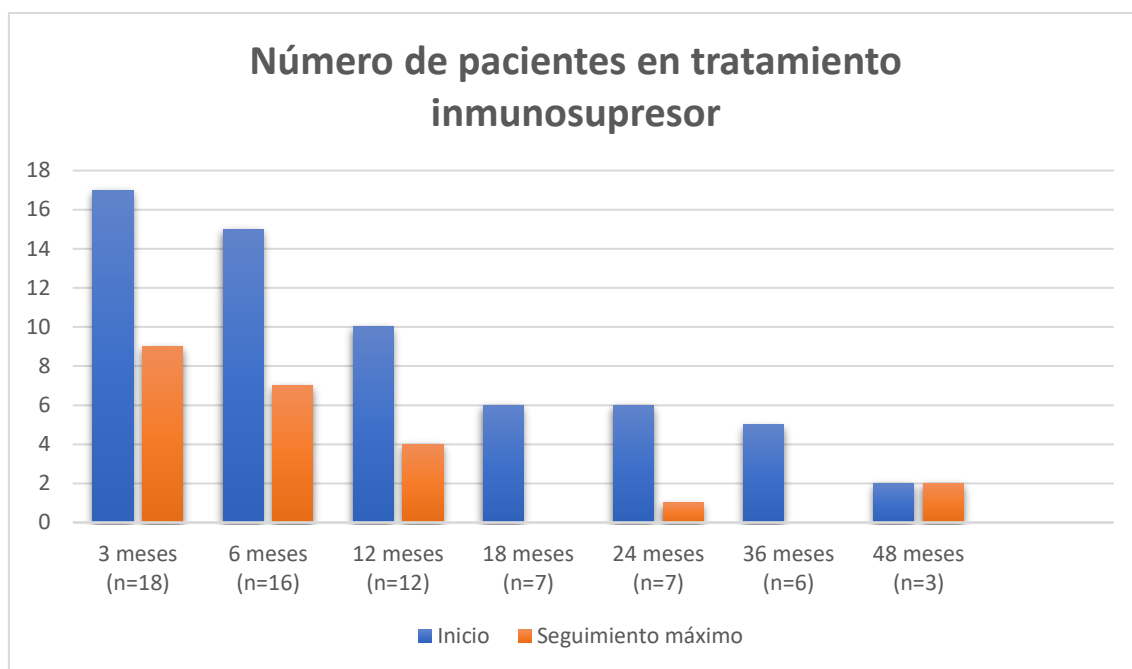
Gráfica 5. Evolución del uso de corticoides.

4.5. Evolución del uso de otros inmunosupresores.

Al inicio, 19 pacientes (95%) hacían uso de inmunosupresores y, en total, 12 de ellas (63%) interrumpieron dicha terapia tras una media de $10 \pm 9,82$ meses.

Al inicio, 19 pacientes (95%) estaban bajo tratamiento inmunosupresor, descendiendo la cifra a los 3 meses (n=18) a 9 pacientes (53%), a los 6 meses (n=16), a 7 pacientes (43,5%) y a los 12 meses (n=12), a 4 pacientes (33%). A los 18 meses (n=7), ninguna de las pacientes seguía tratamiento inmunosupresor, a los 24 meses (n=7), 1 paciente se mantuvo con tratamiento inmunosupresor (14,2%) y a los 36 meses (n=6), ninguno de las pacientes estaba bajo tratamiento inmunosupresor. Finalmente, a los 48 meses (n=3), 2 pacientes (66%) recibían tratamiento inmunosupresor.

Porcentualmente, a los 3 meses se produjo una disminución en el número de pacientes con tratamiento inmunosupresor del 44,4% ($p=0,008$), del 50% y del 54,5% a los 6 y 12 meses ($p=0,008$ y $p=0,031$, respectivamente), para alcanzar el máximo descenso cuantitativo a los 18 meses (85,7%) y a los 36 meses (83,3%). Los valores se detallan en el anexo V, tablas II y III.



Gráfica 6. Evolución del número de pacientes en tratamiento inmunosupresor. Comparación entre el inicio y el mes máximo de tratamiento.

4.6. Evolución de los brotes.

En total, se registraron 4 brotes en 4 pacientes (20%) desde el comienzo del tratamiento.

A los 3 meses (n=18), 1 paciente (5,5%) registró un brote, al igual que a los 6 meses (n=14, 7,1%). A los 12 meses (n=12) no se registró ningún brote, tampoco a los 18 meses (n=7). A los 24 meses no se recogieron datos y a los 36 meses (n=6), no se registraron brotes. A los 48 meses (n=3) 2 pacientes (66%) registraron brotes, para más tarde, en los meses 60 (n=2) y 72 (n=1), no registrarse ninguno. No se pudo comparar la evolución de brotes con un periodo previo al no disponerse de dichos datos.

5. Evolución de otros parámetros.

5.1. Evolución del SLEDAI.

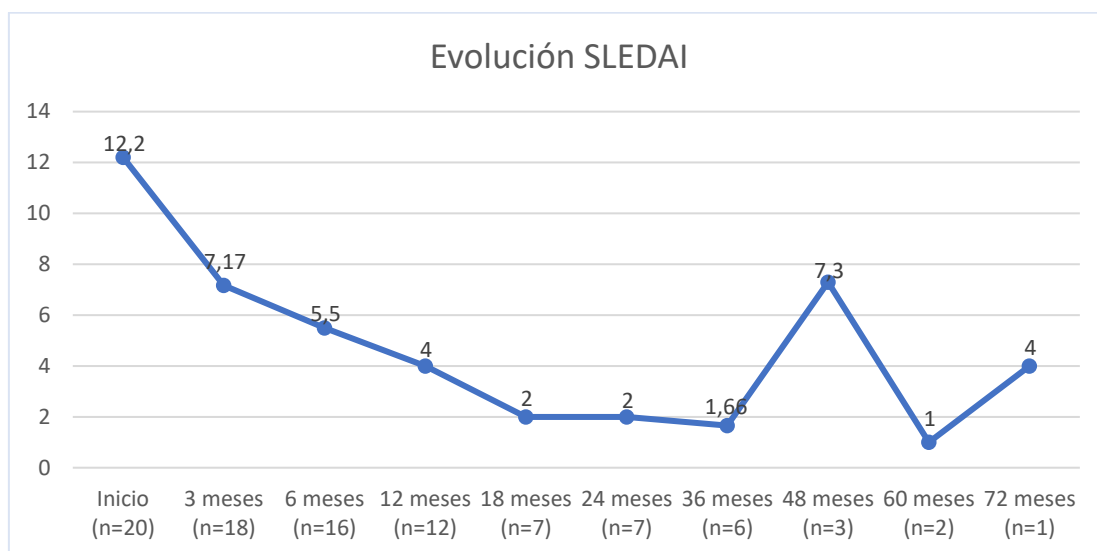
El descenso medio del SLEDAI fue de $9,13 \pm 2.95$ puntos en el conjunto de las pacientes, con un descenso medio porcentual respecto al inicio del 66,2%.

Se observó un descenso progresivo de los niveles del SLEDAI en todos los cortes, con valores medios de 7,17 a los 3 meses, 4 a los 12 meses y valores de 2 a los 18 y 24 meses, con un leve repunte hasta 7,3 puntos de media a los 48 meses para volver a descender a 1 punto, el mínimo registrado, a los 60 meses. (Ver gráfica 7)

Con respecto al inicio, a los 3 meses, el índice SLEDAI descendió una media de $4,83 \pm 4,91$ puntos ($p=0,001$), yendo este valor en aumento en cada corte: a los 6 meses, el descenso fue de $6 \pm 4,53$ puntos ($p=0$) y a los 12 de 8.25 ± 4.6 puntos ($p=0$). Los pacientes seguidos durante al menos 18 meses experimentaron un descenso de 9.85 ± 5.33 puntos ($p=0.003$), de forma similar a lo observado a los 24 meses, con una bajada de 9.85

± 3.89 puntos ($p=0.001$). Los máximos descensos se observaron a los 60 y 72 meses, con una disminución cercana a los 13 puntos.

Porcentualmente, a los 3 meses el SLEDAI disminuyó un 40,9% respecto al inicio, alcanzando niveles del 83% a los 18 y 24 meses, con un máximo a los 60 meses (93,1%) y mínimo a los 48 meses, cuando el índice disminuyó un 14,5%. Los valores se muestran en el Anexo V, tabla IV.



Gráfica 7. Evolución del SLEDAI.

5.2. Evolución analítica.

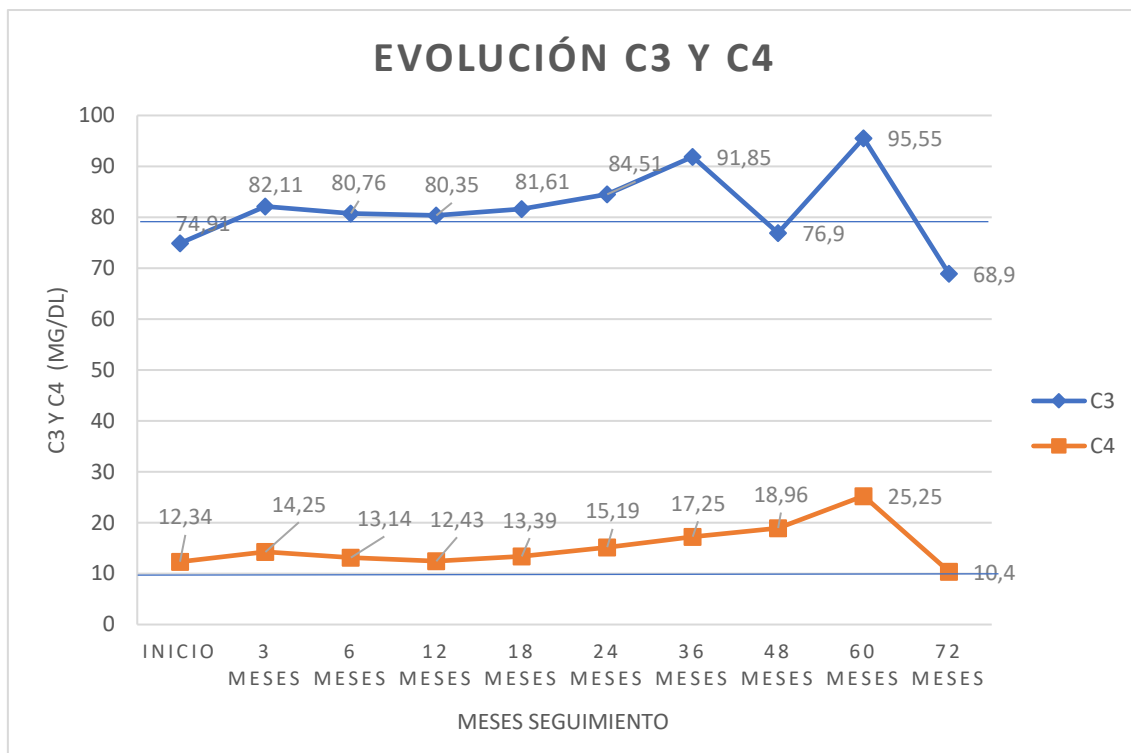
5.2.1. Complemento

De las 17 pacientes con descenso del C3 al inicio, 8 (47%) aumentaron sus niveles al menos un 25% durante el seguimiento, 3 de ellas (17%), tras 3 meses del inicio del tratamiento y también 3 de ellas (17%) tras 6 meses de tratamiento. El aumento medio fue de $10,76 \pm 7,66$ mg/dl, suponiendo esto un aumento medio con respecto al inicio del 16,2%.

Se observaron valores normales de complemento para C3 (>79 mg/dl) ya desde los 3 meses de tratamiento, aumentando progresivamente hasta alcanzar un valor máximo a los 36 meses (91,85 mg/dl) y 60 meses (95,5 mg/dl). El aumento de mayor significación se produjo a los 12 meses (aumento de 7.8 ± 9.24 mg/dl, +10,7%, $p=0.015$).

De las 5 pacientes que presentaron niveles bajos de C4 al inicio, 3 (60%) aumentaron sus niveles al menos un 25% durante el seguimiento, 2 de ellas (40%) durante los primeros 3 meses del tratamiento. La mediana del aumento fue de 1,82 mg/dl (RIC 4,35), siendo la mediana del aumento respecto al inicio de 15,6% (RIC 62,85).

Los valores de complemento dentro de rangos de normalidad para C4 (>10 mg/dl) se mantuvieron durante todo el seguimiento, alcanzando sus valores máximos a los 48 meses (18,96 mg/dl) y a los 60 meses (25,25 mg/dl). El aumento de mayor significación se produjo a los 12 meses (aumento de $1,19 \pm 1,87$, +10,6%, $p=0,034$).



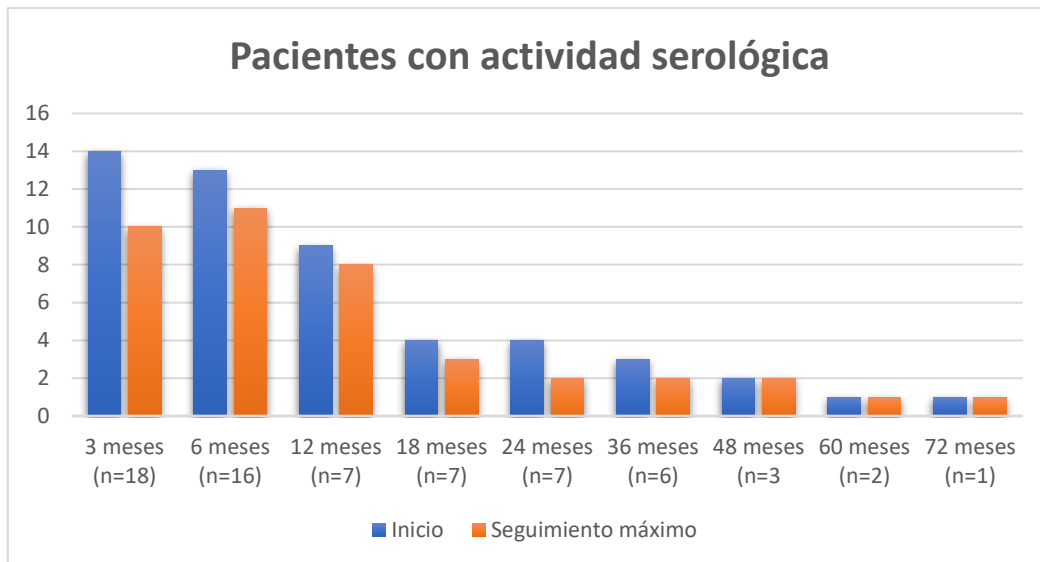
Gráfica 8. Evolución fracciones C3 y C4 del complemento.

5.2.2. Evolución antiDNA-ds.

Debido a la reciente aplicación de la técnica de quimioluminiscencia para cuantificar los títulos de antiDNA-ds, no se pudo disponer de suficientes datos en este apartado para realizar el análisis estadístico.

5.2.3. Evolución de la actividad serológica

La actividad serológica descendió en 4 pacientes a los 3 meses, siendo este corte el de mayor descenso cuantitativo con respecto al inicio. Porcentualmente, el corte con menor proporción de pacientes con actividad serológica fue el de los 24 meses (28,5%), siendo este corte, a su vez, el de mayor descenso porcentual con respecto al inicio (28,5%, $p=0,5$), seguido del corte de los 3 meses, con un descenso respecto al inicio del 22,2% ($p=0,275$). Los valores de los parámetros serológicos (C3, C4 y actividad serológica) se observan en las tablas V y VI del Anexo V.

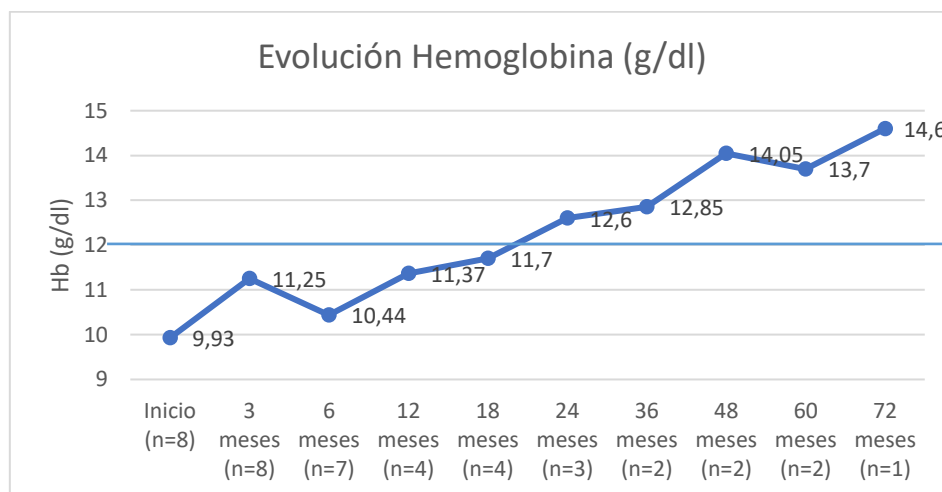


Gráfica 9. Evolución de pacientes con actividad serológica.

5.3. Análisis según afectación hematológica.

Al inicio, 8 pacientes (40%) presentaban anemia ($Hb < 12\text{ g/dl}$), con una media de $9,93 \pm 2,16\text{ g/dl}$. El aumento medio fue de $2,54 \pm 1,03\text{ g/dl}$.

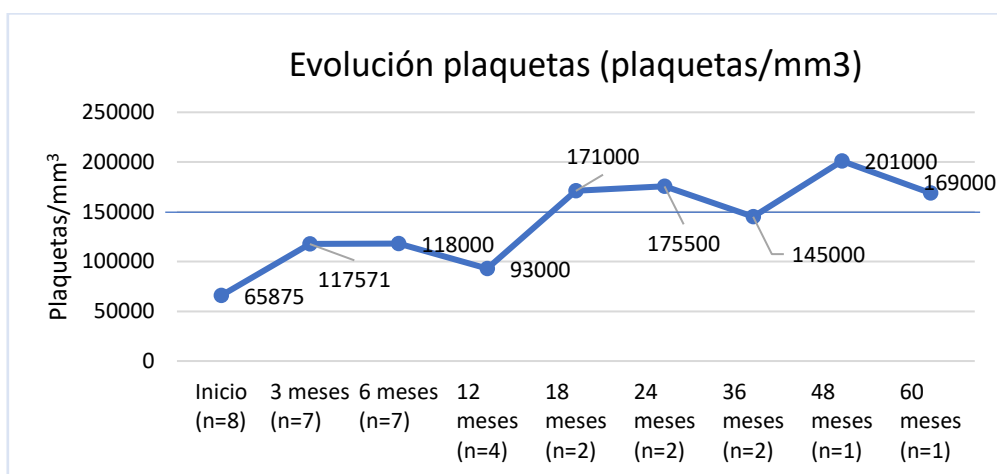
A los 3 meses ($n=8$), la media fue de $11,25 \pm 2,16\text{ g/dl}$ y el aumento medio fue de $1,31 \pm 1,99\text{ g/dl}$ ($p=0,105$). A los 6 meses ($n=7$), la media fue de $10,44 \pm 1,96\text{ g/dl}$, suponiendo un aumento de $0,7 \pm 3,01\text{ g/dl}$ ($p=0,562$). A los 12 meses ($n=4$), la media fue de $11,37 \pm 2,14\text{ g/dl}$ y el aumento, de $2,25 \pm 1,62\text{ g/dl}$ ($p=0,069$). La hemoglobina a los 18 meses ($n=4$) fue de $11,7 \pm 2,27\text{ g/dl}$ y el aumento de $2,57 \pm 0,97\text{ g/dl}$ ($p=0,013$). A los 24 meses ($n=3$), fue de $12,6 \pm 1,04\text{ g/dl}$, con un aumento de $2,3 \pm 1,57\text{ g/dl}$ ($p=0,127$). A los 36 meses ($n=2$), la media fue de $12,85 \pm 1,06\text{ g/dl}$, con un aumento de $3 \pm 1,69\text{ g/dl}$ ($p=0,242$). A los 48 meses ($n=2$), la media fue de $14,05 \pm 2,75\text{ g/dl}$, con un aumento del $4,2 \pm 2,12\text{ g/dl}$ ($p=0,218$). A los 60 meses ($n=2$), la media fue de $13,7 \pm 0,98\text{ g/dl}$, con un aumento de $3,8 \pm 1,76\text{ g/dl}$ ($p=0,2$). A los 72 meses ($n=1$), la media fue de $14,6\text{ g/dl}$, con un aumento de $2,8\text{ g/dl}$ respecto al inicio.



Gráfica 10. Evolución de la hemoglobina en pacientes con anemia al inicio.

Al inicio, 8 pacientes (40%) presentaban trombopenia (<150.000 plaquetas/ mm^3), con una media de 65.875 ± 39610 plaquetas/ mm^3 . El aumento medio fue de 107285 ± 44342 plaquetas/ mm^3 . El aumento medio respecto al inicio fue del 310%

A los 3 meses (n=7), la media fue de 117571 ± 50868 , con un aumento de 57428 ± 60533 plaquetas/ mm^3 respecto al inicio (aumento del 95,4%; $p=0,046$). A los 6 meses (n=7), la media fue de 118000 ± 45763 , con un aumento de 57857 ± 58021 plaquetas/ mm^3 respecto al inicio (aumento del 96,1%; $p=0,039$). A los 12 meses (n=4), la media fue de 93000 ± 82393 plaquetas/ mm^3 , siendo el aumento con respecto al inicio de 48000 ± 96034 plaquetas/ mm^3 (aumento del 106%; $p=0,391$). A los 18 meses (n=2), la media fue de 171000 ± 18384 plaquetas/ mm^3 , con un aumento de 133500 ± 33234 (aumento del 356%; $p=0,111$). A los 24 meses (n=2), la media fue de 175500 ± 14849 plaquetas/ mm^3 , con un aumento de 138000 ± 49497 plaquetas/ mm^3 (aumento del 372%; $p=0,158$). A los 36 meses (n=2), la media fue de 145000 ± 60811 , con un aumento de 107500 ± 75660 plaquetas/ mm^3 (aumento del 286%; $p=0,294$). A los 48 meses (n=1), la media fue de 201000 , aumentando 174000 respecto al inicio (aumento del 644%). A los 60 meses (n=1) la media fue de 169000 , aumentando 142000 plaquetas/ mm^3 respecto al inicio (aumento del 525%).

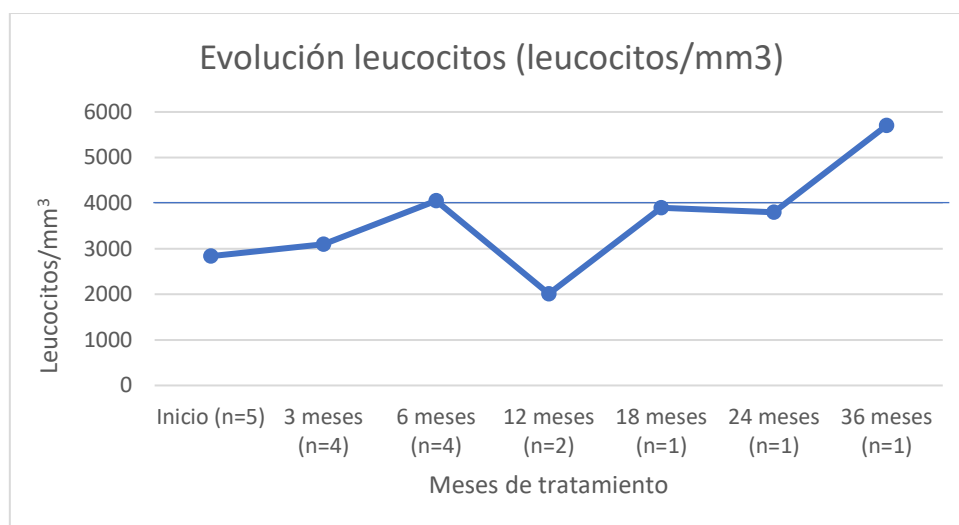


Gráfica 11. Evolución de plaquetas en pacientes con trombopenia al inicio.

Cinco pacientes (25%) mostraban leucopenia al inicio (<4000 leucocitos/ mm^3), con una media de $2840 \pm 965,91$ leucocitos/ mm^3 . La mediana del aumento con respecto al inicio fue de 1050 leucocitos/ mm^3 (RIC: 1893,25). El aumento medio con respecto al inicio fue del 33%.

A los 3 meses (n=4), la media fue de 3100 leucocitos/ mm^3 , suponiendo un aumento de $250 \pm 1239,62$ leucocitos/ mm^3 (aumento del 8,7%; $p=0,714$). A los 6 meses (n=4), la media fue de 4050 leucocitos/ mm^3 , siendo el aumento de $1375 \pm 2754,84$ leucocitos/ mm^3 (aumento del 51,4%; $p=0,392$). A los 12 meses (n=2), la media fue de $2011,35 \pm 2826,51$ leucocitos/ mm^3 , con un descenso de $1298,65 \pm 3522$ leucocitos/ mm^3 (descenso del 40%; $p=0,695$). A los 18 meses (n=1), se observó un aumento respecto al inicio de 1100 leucocitos/ mm^3 (2800 vs 3900 , aumento del 40%). A los 24 meses (n=1),

el aumento fue de 1000 leucocitos (2800 vs 3800, aumento del 35%). A los 36 meses, el aumento fue de 2900 leucocitos/mm³ (2800 vs 5700, aumento del 103%).



Gráfica 12. Evolución de leucocitos en pacientes con leucopenia al inicio.

6. Variables relacionadas con la respuesta.

En el análisis se encontró correlación entre el alcance de la baja actividad y las pacientes con SLEDAI ≤ 10 al inicio (0,522; $p=0,018$), y los meses de seguimiento (0,637; $p=0,003$). Valores del SLEDAI altos a los 3, 6 y 12 meses actuaron se correlacionaron negativamente con en el alcance de la baja actividad ($p=0,003$, $p=0,001$ y $p=0,003$ respectivamente), de la misma forma que un SDI elevado a los 3 meses ($p=0,039$).

En cuanto a la remisión, además de con la baja actividad, también se asoció al tiempo de seguimiento (0,616, $p=0,004$). Se asoció negativamente a un SLEDAI alto a los 3, 6 y 12 meses (-0,558, -0,594, -0,586; $p=0,016$, $p=0,015$, $p=0,045$) y a la actividad serológica al inicio (-0,688; $p=0,001$).

En el análisis de las demás variables, se observó que las pacientes con mayor edad al diagnóstico y tratamiento se relacionaban con un SLICC-ACR >0 al inicio (0,49; $p=0,028$ y 0,604; $p=0,005$ respectivamente) y que aquellas con un lupus de menos de dos años de duración se relacionaban con una dosis de corticoides ≥ 7.5 mg/día al inicio (0,599; $p=0,005$).

En cuanto al SLEDAI, los valores elevados a los 3 meses se correlacionaron con el SLEDAI a los 6, 12, 18 meses y SDI a los 24 meses. La poliartritis se correlacionó negativamente con el SLEDAI a los 18 meses (-0,966; $p=0$).

No se encontraron relaciones significativas entre las demás variables estudiadas.

7. Pacientes discontinuadoras.

A lo largo del estudio 4 pacientes (20%) discontinuaron el tratamiento tras una mediana de 6 meses. En todos los casos la causa fue ineficacia del tratamiento secundaria a infecciones: sepsis respiratoria, infección urinaria, infección de partes blancas y gripe A. Los motivos de inicio de belimumab en este grupo fueron en 2 casos serositis grave refractaria a tratamiento, 1 caso por nefritis lúpica (fuera de indicación) y 1 caso por afectación hematológica grave. No tuvo lugar ninguna reacción de hipersensibilidad.

La media de edad de este subgrupo de pacientes fue de 64 ± 12 años, con una diferencia de años entre el diagnóstico y el tratamiento de $1,25 \pm 1,3$ años. En cuanto a la clínica, no presentaban afectación articular. El daño acumulado mediante la escala SDI presentó una media de 4 puntos al inicio y un SLEDAI de 11,5. A los 3 meses, el SLEDAI fue de 6 puntos y a los 6 meses de 9,3. Respecto al uso de prednisona, en el momento basal de inicio de tratamiento las discontinuadoras presentaban una media de 23.8 mg/día, aumentando a 25 mg/día a los 3 meses y 30 mg/día a los 6 meses. El daño acumulado (SDI) aumentó 3 puntos (4 vs 7) a los 3 meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

1. Valoración de las características de la muestra.

En primer lugar, nuestro estudio tiene un tamaño no superado por la mayoría de los estudios monocéntricos centrados en el uso de belimumab en la vida real (68,69,70) siguiendo escalas objetivas de actividad (SLEDAI, fundamentalmente) ya que en los estudios OBServe, con mayor tamaño muestral y multicéntricos (55,56), el objetivo principal era la ‘sensación subjetiva’ de mejora del paciente por parte del clínico y sólo se empleaban escalas objetivas para medir la actividad de las pacientes en algunos casos.

En comparación con otros estudios (59–62), las pacientes de nuestra muestra tuvieron una edad media al comienzo del tratamiento (53 ± 15 años) relativamente mayor, sin embargo, la demora en el inicio de tratamiento en nuestras pacientes, con una media de 6 años y una mediana de 3,5, es considerablemente menor que en ellos, en los que se observa una media de años entre el diagnóstico y comienzo del tratamiento de alrededor de 10 años, excepto en el estudio de Parodis et al, con una demora menor, de alrededor de 3 años.

El tiempo de tratamiento medio fue de alrededor de 18 meses y comparable al de otros estudios: 17,5 meses, 18 meses, y 19 meses (59,62,68). Sin embargo, el grado de actividad y el daño acumulado antes de comenzar el tratamiento fueron mayores, con SLEDAI de media de 12,2 frente a niveles menores a 10 y con mayor grado de daño de órgano (SDI de 2,36), frente a valores medios inferiores a SDI de 1 en otras series (59–61).

Al comenzar el tratamiento con belimumab, las dosis de corticoides fueron mayores que las de otras cohortes, 14.5 mg/día de media, frente a cerca de 10 mg/día (61,62). El uso de inmunosupresores al inicio fue mayoritario en nuestras pacientes (95%), mayor porcentaje que en las series de Doria, Fanouriakis y Iaccarino (62,60,59), que se encontraron sobre el 60%, pero, sin embargo, comparable al porcentaje de la cohorte israelita de Sthoeger et al (83,3%) (67).

La manifestación clínica predominante fue la poliartritis, comparable a las observaciones ya realizadas (59,61,62,67) con una mayor afectación hematológica (55%) en nuestras pacientes.

2. Valoración de la respuesta.

Se consiguió la remisión de 4 pacientes (20%), porcentaje similar a otras series (60,71) con respuesta a partir de los 6 meses, con cifras máximas a los 18 meses y logrando porcentajes de remisión del 50% en los pacientes que alcanzan los seguimientos de los meses 18,36 y 60, de forma similar a lo observado por Doria et al (62), que también se basó en criterios de remisión DORIS como los utilizados en nuestro estudio. En la cohorte israelita (67) se obtuvieron cifras de remisión de hasta el 70% y de alrededor del 40% en la serie de Parodis et al (61) para los mismos cortes, algo que podría ser atribuido a la menor actividad al inicio o a un mayor seguimiento.

Un total de 11 pacientes (55%) alcanzaron la baja actividad de la enfermedad (LLDAS) durante el estudio, observándose respuesta ya desde los 3 meses. Los porcentajes de pacientes en LLDAS ascendieron paulatinamente hasta mantenerse en niveles del 80% a los meses 18, 24 y 36, de forma similar e incluso mayor a lo observado en la serie de Doria (62). El 40% de los pacientes alcanzaron baja actividad durante más del 50% del seguimiento, frente al 66% del mismo estudio (62). Nuestros valores fueron superiores a la serie de Fanouriakis et al (60), donde se observó respuesta de forma similar también a partir de los 3 meses, con valores máximos tras 18 y 24 meses de seguimiento. Se obtuvieron mejores resultados empleando los parámetros de LLDAS que con los parámetros LDA, al ser estos últimos más restrictivos.

Un 25% de las pacientes lograron interrumpir el tratamiento corticoideo y el 70%, disminuyeron la dosis diaria a menos de 7,5 mg/día, siendo los mayores descensos respecto al inicio en las pacientes con mayor seguimiento, especialmente a partir de los 24 meses. El descenso en el uso de corticoides se observó desde los 3 meses del tratamiento, con una disminución paulatina a través de los diversos puntos del seguimiento, manteniéndose en niveles de seguridad (por debajo de 5mg/día) desde los 24 meses. De forma similar a lo observado por Fanouriakis (60), la dosis media de corticoides se redujo casi a la mitad con respecto al inicio en las pacientes tratadas durante 6 meses, mientras que el descenso a los 24 meses fue mayor que el observado en otra cohorte española (7,32 mg/día vs 5,6 mg/día) (68). La dosis media de corticoides alcanzada en otros estudios (60) es menor, alcanzando niveles de 5 mg/día a partir de los 12 meses, posiblemente explicándose por la retirada de los tratamientos inmunosupresores en nuestra serie. El descenso medio de 9,5 mg fue mayor que el alcanzado en la mayoría de estudios OBServe, con un descenso medio de 6,1 mg, 6,8 mg y 5,8 mg en los estudios alemán, español y canadiense, respectivamente (55–57).

El uso de inmunosupresores se vio interrumpido en el 60% de las pacientes, de forma superior a lo observado en el estudio de Anjo et al (68), donde se logró en el 9% de los pacientes, aunque su seguimiento fue solo de 24 meses. En otra serie (67), la interrupción de inmunosupresores fue mayor a la nuestra (del 83,3% iniciales al 8,3%) pudiéndose explicar esto por el mayor uso de corticoides en dicha serie. La media de interrupción del tratamiento inmunosupresor tras aproximadamente 10 meses fue inferior a lo observado en la cohorte de Anjo y colaboradores (68), donde se logró el objetivo con una media de aproximadamente 14 meses. Destaca especialmente en nuestro estudio los elevados porcentajes de discontinuación de inmunosupresores ya a los 3 meses (descenso del 44,4%, $p=0,008$) y a los 12 meses (54,5%, $p=0,031$).

La incidencia de brotes fue baja, registrándose tan solo 4 brotes en 4 pacientes (20%), de forma similar a lo observado por Iaccarino et al (72) donde se registraron brotes en el 22,4% de los pacientes y con cifras inferiores a la serie de Doria (62), que registró brotes hasta en el 35% de los pacientes. La baja incidencia de brotes es un hecho remarcable, pues recientemente ha surgido como un marcador predictivo del daño acumulado a largo plazo (73).

Belimumab también demostró su efectividad con el descenso significativo y progresivo en los niveles de SLEDAI desde el tercer mes, con un repunte a los 48 meses y 72 meses, atribuible a la baja cantidad de pacientes que alcanzan estos meses, que pese a todo se mantienen en niveles bajos de actividad. Desde los 12 meses, la media del SLEDAI encaja con lo definido como baja actividad ($\text{SLEDAI} \leq 4$). Las pacientes en seguimiento a 6 meses disminuyeron la actividad de forma significativa a la mitad respecto al inicio, siendo el descenso de en torno al 80% para los meses 18, 24 y 36, llegando a cifras incluso de 2 puntos y menores, reduciéndose el SLEDAI en 10 puntos con respecto al periodo previa al tratamiento. Este descenso fue mayor que en la serie de Fanouriakis et al (60), que siguió una tendencia similar, y que en la serie de Anjo et al, que también demostró efectividad (68).

A su vez, no se observaron aumentos significativos en el daño acumulado. Al comparar el SDI de las pacientes en tratamiento en cada corte realizado con respecto al inicio, se observan leves aumentos, pero no fueron significativos. Esto es similar a lo observado en otros trabajos, donde el aumento del daño acumulado fue poco destacable, sugiriendo un resultado efectivo en el objetivo de ralentizar el daño producido al disminuir la actividad de la enfermedad (59,72).

En lo que a parámetros analíticos se refiere, se observó una normalización de los componentes C3 y C4 del complemento desde los 3 meses de tratamiento, alcanzando la mayor significación estadística con respecto al inicio en las pacientes a 12 meses de seguimiento y máximos cuantitativos en los meses 36 y 60. La curva de evolución de C3 siguió la tendencia de la de la serie de Iaccarino et al (59), con cifras más elevadas en nuestras pacientes, si bien estas partían de cifras mayores; por otra parte, la curva de evolución de C4 también fue similar, con valores ligeramente más elevados en la serie italiana. A los 3 meses, el porcentaje de pacientes con al menos un 25% de aumento en la fracción C3 del complemento fue menor que en el de la serie de Hui-Yuen et al (66), 17% frente al 66%, pero mayor a los 6 meses que en el estudio OBServe Germany (56) (17% frente a 10%). En cuanto a las pacientes con actividad serológica en su conjunto, se observó un descenso progresivo del porcentaje de pacientes con dicha actividad hasta los 36 meses, siendo el mayor descenso en las pacientes seguidas a 24 meses (descenso del 28,5%), situándose en cada corte en torno al 10 y el 20%.

En los pacientes con anemia al inicio (<12 g/dl), se observó un aumento medio de la cifra de hemoglobina de alrededor de 2,5 g/dl, demostrándose un aumento progresivo de los valores y manteniéndose desde los 24 meses de tratamiento por encima de 12 g/dl, nivel diagnóstico de anemia. Los valores de plaquetas en las pacientes con trombopenia (<150.000 plaquetas/ mm^3) aumentaron con respecto al inicio en cada corte, duplicándose desde los 3 meses y manteniéndose por encima de valores de trombopenia desde los 18 meses, cuando los valores se multiplicaron por cuatro con respecto al inicio. En cuanto a las pacientes con leucopenia al inicio (<4000 leucocitos/ mm^3), los valores aumentaron en cada corte excepto a los 12 meses, cuando se produjo un descenso del 40% con respecto al inicio. Los valores de leucocitos fueron algo menores a los registrados en la serie de Iaccarino et al en 2017, si bien dichas pacientes no presentaron leucopenia (72) y similares

a los obtenidos en la serie de OBServe USA (54). Estos hallazgos sugieren un efecto beneficios de belimumab en pacientes con afectación hematológica.

3. Valoración de las variables relacionadas con la respuesta.

Se encontró relación entre el tiempo de tratamiento y el alcance de remisión y la baja actividad, sugiriendo que periodos cortos de tiempo son insuficientes para observar una respuesta significativa. Por otra parte, las pacientes con un SLEDAI <10 al inicio obtuvieron mejor respuesta que aquellas con un índice mayor, contrariamente a lo observado en el estudio realizado por Iaccarino et al (59), pero similar a lo descrito por Doria et al (62), quizás debido a que los pacientes con un SLEDAI ≥ 10 responden al tratamiento, pero precisan de más tiempo para alcanzar niveles de actividad bajos. Se observó un mayor alcance de remisión en pacientes sin actividad serológica al inicio, contrastando con la indicación principal de belimumab, si bien autores no han descrito la actividad serológica como predictora de la remisión (60,61). También contrasta la poliartritis y su relación negativa con el SLEDAI a los 18 meses, pues en lo observado, se asocia a una buena respuesta (59).

4. Valoración de la discontinuación.

El porcentaje de discontinuación en nuestra serie fue del 20%, comparable a otras series (60,66) tras una mediana de 6 meses. En nuestro estudio se atribuyó a la ineficacia del fármaco y en todos los casos, se asoció de forma concomitante a infección, que habitualmente es el efecto adverso que lleva a la discontinuación de forma más frecuente (59,62,66) Destaca en este subgrupo el mayor daño acumulado al inicio del tratamiento, posiblemente debido a la mayor edad media de estas pacientes. También es remarcable la falta de clínica articular, ya que en otros estudios (60) la poliartritis se relaciona con mayor respuesta.

Además, la dosis de corticoides al inicio era elevada, casi el doble de la media general, y fue en aumento tras 3 y 6 meses de tratamiento, relacionándose con el SLEDAI y la mayor actividad que este subgrupo registró con respecto al resto de las pacientes en cada corte. Por otra parte, la diferencia de tiempo entre diagnóstico y tratamiento fue baja, de alrededor de un año, algo que contrasta con observaciones realizadas, que relacionan un tiempo bajo de evolución con una mejor respuesta (62).

En conclusión, los resultados demuestran que el uso de belimumab permitió alcanzar la remisión en una proporción considerable de pacientes y disminuir la actividad clínica y serológica, permitiendo un ahorro en el uso de corticoides y otros inmunosupresores, manteniendo el daño acumulado en valores estables en pacientes con lupus con actividad moderada-alta. Los resultados se pudieron observar desde los 3 meses del inicio del tratamiento, obteniendo los mejores resultados entre los 18 y 36 meses de tratamiento, detectándose una mejor respuesta en las pacientes tratadas durante más tiempo y con menor índice SLEDAI al comienzo.

5. Limitaciones.

En el estudio no se dispuso de un grupo de control con el que realizar una comparación. No fue posible obtener suficiente información sobre los anticuerpos antiDNA-ds y tampoco sobre el número de brotes previo al periodo del estudio, un parámetro empleado en otros estudios al respecto. El tamaño muestral pudo haber limitado la obtención de resultados significativos, derivado de que el uso de belimumab todavía está restringido por la administración a casos de alta actividad, la cual la padecen alrededor de una décima parte de las pacientes. En ciertos cortes, no se dispuso de la información suficiente.

CONCLUSIONES

- Belimumab logra disminuir la actividad del LES, con resultados evidentes desde los tres meses de su administración y una mayor efectividad a partir de los 12 meses.
- El tratamiento consigue un descenso significativo de uso de corticoides diarios hasta dosis de seguridad de 5 mg e incluso hasta su retirada, como se observó en una cuarta parte de las pacientes.
- La terapia con belimumab permite disminuir el uso de inmunosupresores y el número de brotes de la enfermedad.
- Adicionalmente, puede conseguir una mejora de los parámetros hematológicos en pacientes con afectación de dichas series.
- Es segura su administración tanto por vía endovenosa como subcutánea, con un 20% de discontinuación en nuestra serie con infecciones como efecto secundario más frecuente.
- En torno a un 80% de los pacientes tratados consiguen los objetivos fijados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Villardell M, Ordi J. Lupus eritematoso sistémico. En: Rozman C, Cardellas F. Farreras Rozman. Medicina Interna. 18 ed. España: Elsevier SLU; 2016. p. 1031-8.
2. Pons-Estel GJ, Ugarte-Gil MF, Alarcón GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clinical Immunol*. 2017;13(8):799–814.
3. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2007;369(9561):587–96.
4. Feldman CH, Hiraki LT, Liu J, Fischer MA, Solomon DH, Alarcón GS, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004. *Arthritis Rheumatol*. 2013;65(3):753–63.
5. Carmona L, Gabriel R, Ballina J, Laffon A. Proyecto EPISER 2000: Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. *Rev Esp Reumatol*. 2001;28(1):18–25.
6. Seoane-Mato D, Cortés R, Pego-Reinosa JM, Morcillo M, Palma D, Morenjo MJ Sivera F, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in Spain: higher than previously reported in other countries? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;0:1–7.
7. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(12):716–30.
8. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: The role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(5):456–61.
9. Costa-Reis P, Sullivan KE. Genetics and epigenetics of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(9):360-369.
10. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Revista de Medicina e Investigación*. 2013;1(1):8–16.
11. Yap DY, Chan TM. B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis—role in pathogenesis and effect of immunosuppressive treatments. *Int J Mol Med Sci*. 2019;20(24):1–18.
12. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, MacKay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(6):365–73.
13. Blair HA, Duggan ST. Belimumab: A Review in Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs*. 2018;78(3):355–66
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Desarrollo del linfocito y reordenamiento del gen del receptor para el antígeno - Inmunología celular y molecular. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 9a ed. España: Elsevier SLU; 2018. p. 179–207.

15. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Activación del linfocito B y producción de anticuerpos - Inmunología celular y molecular. En: Inmunología celular y molecular. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. 9a ed. España: Elsevier SLU; 2018. p. 251–74.
16. Lee WS, Amengual O. B cells targeting therapy in the management of systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2020;43(1):16–35.
17. Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, Ambrose C, Baetscher M, Schneider P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med*. 1999;190(11):1697–710.
18. MacKay F, Schneider P. Cracking the BAFF code. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(7):491–502.
19. Baker KP, Edwards BM, Main SH, Choi GH, Wager RE, Halpern WG, et al. Generation and Characterization of LymphoStat-B, a Human Monoclonal Antibody That Antagonizes the Bioactivities of B Lymphocyte Stimulator. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3253–65.
20. Scholz JL, Crowley JE, Tomayko MM, Steinel N, O'Neill PJ, Quinn WJ, et al. BLyS inhibition eliminates primary B cells but leaves natural and acquired humoral immunity intact. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(40):15517–22.
21. Trentin F, Gatto M, Zen M, Larosa M, Nalotto L, Saccon F, et al. Correction to: Effectiveness, Tolerability, and Safety of Belimumab in Patients with Refractory SLE: a Review of Observational Clinical-Practice-Based Studies (Clinical Reviews in Allergy & Immunology, (2018), 54, 2, (331–343). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55(2):237.
22. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
23. Fries JF, Siegel RC. Testing the “preliminary criteria for classification of SLE”. *Ann Rheum Dis*. 1973;32(2):171–7.
24. Satoh M, Hamamoto T, Shibata T, Katoh M, Ashihara M, Takahashi M, et al. An Evaluation on the 1982 Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Japanese Journal of Clinical Immunology*. 1987;10(2):186–93.
25. Hochberg. MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 1997;40(9):1997.
26. Low ESH, Krishnaswamy G, Thumboo J. Comparing the 1997 update of the 1982 American College of Rheumatology (ACR-97) and the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC-12) criteria for systemic lupus erythematosus (SLE) classification: which enables earlier classification. *Lupus*. 2019;28(1):11–8.
27. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2012;64(8):2677–86.

28. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151–9.
29. Galindo M, Molina RA, Álvarez JLP. Lupus eritematoso sistémico (I). Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Pruebas diagnósticas. Diagnóstico diferencial. *Medicine (Spain)*. 2017;12(25):1429–39.
30. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;48–49:1–6.
31. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin*. 2018;14(5):294–300.
32. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(10):2437–48.
33. Andrea Fava, MD and Michelle Petri MMPH. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *Physiol Behav*. 2016;176(1):139–48.
34. Györi N, Giannakou I, Chatzidionysiou K, Magder L, van Vollenhoven RF, Petri M. Disease activity patterns over time in patients with SLE: Analysis of the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):1–6.
35. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 1992;35(6):630–40.
36. Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 Website. *J Rheumatol*. 2013;40(5):733.
37. Hay EM, Bacon PA, Gordon C, Isenberg DA, Maddison P, Snaith ML, et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *QJ Med*. 1993;86(1):447–58.
38. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(7):902–6.
39. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 1996;39(3):363–9.
40. Gladman DD, Urowitz MB. The SLICC/ACR damage index: Progress report and experience in the field. *Lupus*. 1999;8(8):632–7.
41. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):958–67.

42. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: Consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):554–61.
43. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining Low Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2017;69(7):997–1003.
44. Franklyn K, Lau CS, Navarra S, Louthrenoo W, Lateef A, Hamijoyo L, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1615–21.
45. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736–45.
46. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):20–8.
47. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2012;51(7):1145–53.
48. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, Lacaille D, Smith CD, Zummer M. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res*. 2008;59(12):1796–804.
49. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2019;393(10188):2344–58.
50. Ruiz B, Sifuentes E, Carmona F, Chaves E, Collado C, Montenegro B, et al. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI M. *Rev Clin Esp*. 2013;213(1):2565.
51. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová 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 Rheumatol*. 2011 Dec;63(12):3918–30.
52. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, et al. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin*. 2013;9(5):281–96.
53. 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 Rheumatol*. 2018;70(8):1256–64.
54. 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(1):1–11.
55. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus

- erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBSERVE Canada Study. *Rheumatol Int.* 2017;37(6):865–73.
56. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, Schmalzing M, Fiehn C, Specker C, et al. First Real-World Insights into Belimumab Use and Outcomes in Routine Clinical Care of Systemic Lupus Erythematosus in Germany: Results from the OBSERVE Germany Study. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):271–90.
 57. Cortés J, Andreu JL, Calvo J, García-Aparicio AM, Coronell CG, Díaz-Cerezo S. Evaluation of Use of Belimumab In Clinical Practice Settings (Observe Study) In Spain: Health Resource Utilization and Labour Absenteeism. *Value Health.* 2014;17(7):A534.
 58. Gatto M, Iaccarino L, Zen M, Doria A. When to use belimumab in SLE. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(8):737–40.
 59. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, et al. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018;86:1–8.
 60. Fanouriakis A, Adamichou C, Koutsoviti S, Panopoulos S, Staveri C, Klagou A, et al. Low disease activity—irrespective of serologic status at baseline—associated with reduction of corticosteroid dose and number of flares in patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab: A real-life observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;48(3):467–74.
 61. Parodis I, Johansson P, Gomez A, Soukka S, Emamikia S, Chatzidionysiou K. Predictors of low disease activity and clinical remission following belimumab treatment in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(12):2170–6.
 62. Doria A, Gatto M, Saccon F, Zen M RF. Early disease and low baseline damage predict response to belimumab in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Results of Belimumab in Real Life Setting Study (BeRLISS) Running title: predictors of belimumab response in clinical practice. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
 63. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Levy RA, Roccatello D, Dall’Era M, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):287–93.
 64. Binda V, Trezzi B, Del N, Lorenzo P, Giulia B, Giulia F, et al. Belimumab may decrease flare rate and allow glucocorticoid withdrawal in lupus nephritis (including dialysis and transplanted patient). *Journal Nephrol.* 2020.
 65. Wise LM, Stohl W. The safety of belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(12):1133–44.
 66. Hui-yuen JS, Reddy A, Li X, Andrew H, Bermudez LM, Starr AJ, et al. Safety and efficacy of belimumab in systemic lupus erythematosus academic clinical practices. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2288–95.
 67. Sthoeger Z, Lorber M, Tal Y, Toubi E, Amital H, Kivity S, et al. Anti-BLyS treatment of 36 israeli systemic lupus erythematosus patients. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(1):44–8.

68. Anjo C, Mascaró JM, Espinosa G, Cervera R. Effectiveness and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in a real-world setting. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(6):469–73.
69. Scheinberg M, Golmia R. Real life experience on the effect of Belimumab in patients with active systemic lupus. *Springerplus*. 2014;22(3):1-3.
70. Aldasoro V., Varela M., Ibáñez R., Garrido L., Fito C., Del Val N., et al. Belimumab in systemic lupus erythematosus. A one year follow up study. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;5(1):A1-A129.
71. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, et al. Remission and Low Disease Activity Status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheumatic Dis*. 2017;76(12):2071–4.
72. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of Belimumab on Flare Rate and Expected Damage Progression in Patients With Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2017;69(1):115–23.
73. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Pastor-Asurza CA, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM, et al. The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: Data from a multiethnic Latin American cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1019–23.

ANEXO I

INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO. SLEDAI
(Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Bombardier et al, 1992)

Fecha: ____/____/____

NOMBRE: _____

Puntuación	SLEDAI	Descriptor	Definición
8		Convulsiones	De comienzo reciente. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos.
8		Psicosis	Habilidad alterada para la función diaria debido a alteración grave en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, asociaciones ilógicas, contenido mental escaso, pensamiento ilógico, raro, desorganizado y comportamiento catatónico. Excluir I. renal y fármacos
8		Sdme orgánico-cerebral	Función mental alterada con falta de orientación, memoria, u otras funciones intelectuales, de comienzo rápido y manifestaciones clínicas fluctuantes. Incluye disminución del nivel de conciencia con capacidad reducida para focalizar, e inhabilidad para mantener la atención en el medio, más, al menos dos de los siguientes: alteración de la percepción, lenguaje incoherente, insomnio o mareo matutino, o actividad psicomotora aumentada o disminuida. Excluir causas infecciosas, metabólicas y fármacos..
8		Alteraciones visuales	Retinopatía lúpica. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados serosos y hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir HTA, infección o fármacos.
8		Alt. Pares craneales	De reciente comienzo, motor o sensitivo.
8		Cefalea lúpica	Grave, persistente; puede ser migrañosa pero no responde a analgésicos narcóticos.
8		AVC	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8		Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos dolorosos sensibles, infartos periungueales, hemorragias en astilla o biopsia o angiografía que confirme la vasculitis.
4		Miositis	Debilidad proximal/dolor asociado a elevación de las CPK/aldolasa o EMG sugestivo o miositis comprobada por biopsia.
4		Artritis	Más de dos articulaciones dolorosas y con signos inflamatorios.
4		Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o granulosos.
4		Hematuria	>5 hematíes/c. Excluir litiasis, infección u otras causas.
4		Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4		Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2		Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente. Exantema inflamatorio.
2		Alopecia	De comienzo reciente o recurrente. Pérdida difusa o en placas.
2		Úlceras bucales	De comienzo reciente o recurrente. Úlceras bucales o nasales.
2		Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2		Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2		Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2		Anti DNA	> 25%. Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1		Fiebre	> 38°C. Excluir infección.
1		Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm3.
1		Leucopenia	< 3.000 células/mm3. Excluir fármacos.
PUNTUACION TOTAL		<i>Nota: puntúa en la escala SLEDAI si el descriptor está presente en el día de la visita o 10 días antes.</i>	

ÍNDICE SLEDAI. Bombardier C., Gladman D.D., Urowitz M. B., Caron D., Chang C. H. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis and Rheumatism* 1992; Vol. 35, No. 6.

ANEXO II

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus
--

Fecha: __/__/__

Nombre: _____

<i>Item</i>	<i>Score</i>	<i>Puntuación</i>
<i>Ocular</i> (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata ¹	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica ²	1	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		
Afectación cognitiva ³ (déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor ⁴	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV ⁶ (score 2 si >1)	1(2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica) ⁷	1	
Mielitis transversa ⁸	1	
<i>Renal</i>		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardiovascular</i>		
Angina o <i>bypass</i> coronarios	1	
Infarto de miocardio (score 2 si >1)	1(2)	
Miocardiopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	

SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus

Item	Score	Puntuación
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema vascular periférico</i>		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1(2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<i>Gastrointestinal</i>		
Infarto o resección de duodeno "terminal", bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1(2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Musculoesquelético</i>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1(2)	
<i>Cutáneo</i>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1	
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1	
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1(2)	
Total		
Daño: Cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces.		

ÍNDICE SLICC/ACR-DI. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C et al. The Systemic Lupus International Collaborative Clinics: development of a damage index in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992;19:1820-1.

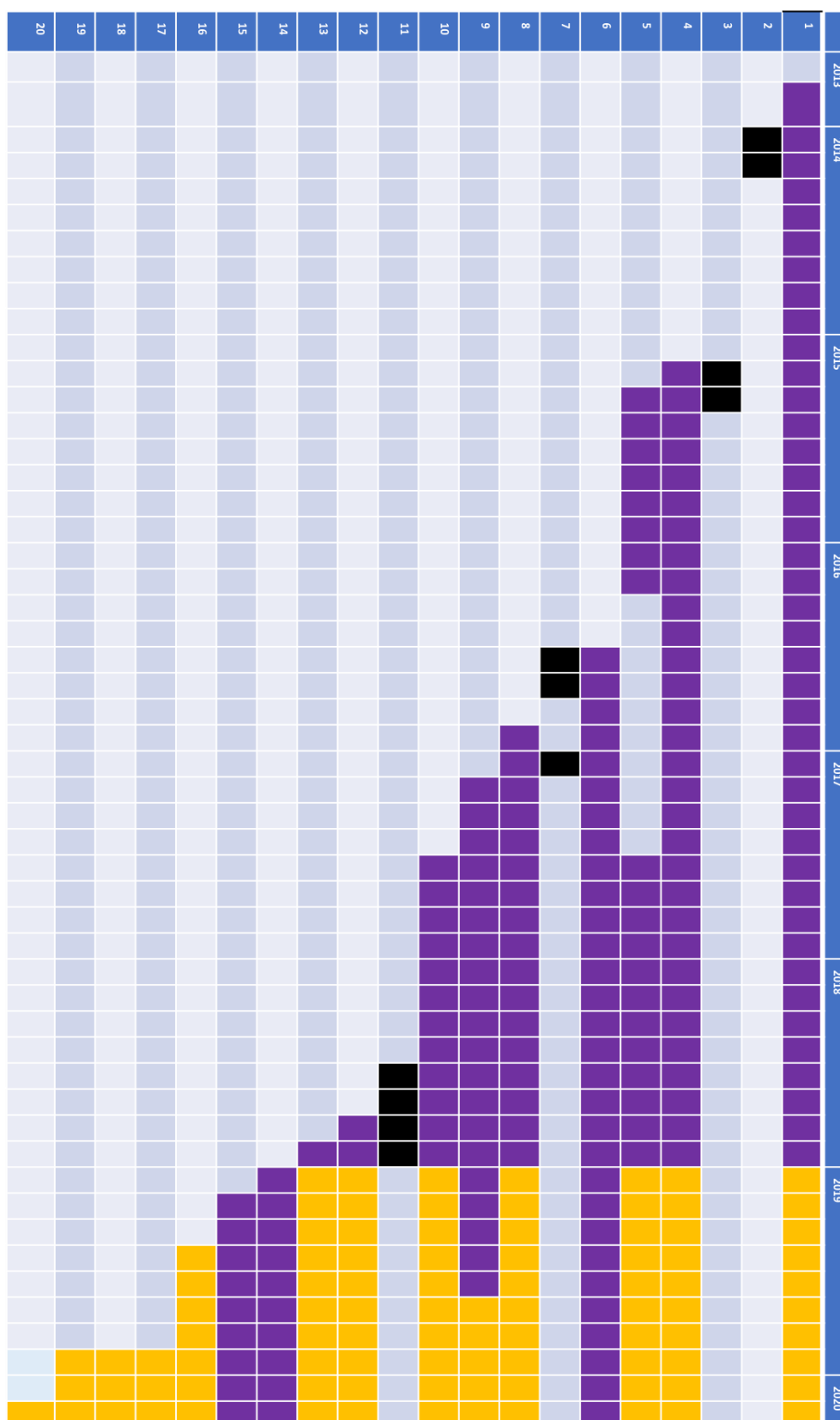
ANEXO III

HCU Lozano Blesa		
Edad al diagnóstico (años)	46 ± 18 años (21-74)	
Edad al comienzo (años)	53 ± 15 años (22-74)	
Diferencia D/T (Mediana, años)	3,5 años, RIC: 12 años (0-24)	
Meses seguimiento	18.35 ± 20.1 (1-72)	
Meses hasta discontinuación (Mediana)	6 meses	
% pacientes discontinuación	20%	
% pacientes con seguimiento a 12 meses	60%	
% pacientes con seguimiento >12 meses	35%	
Antecedentes:		
- Corticoideos	Osteoporosis / Osteopenia	35%
	Cataratas	20%
	Sd. Cushing	20%
- Generales	Obesidad	15%
	HTA	40%
	Dislipemia	25%
	DM2	25%
	Depresión	25%
- Autoinmunes	AAF	35%
	Hipotiroidismo	20%
	Celiaquía	5%
	Sjögren	10%
Manifestaciones Clínicas al inicio del tratamiento	Artritis	65%
	Vasculitis	10%
	Astenia	45%
	Hematológicas	55%
	Nefritis	5%
	Serositis	15%
	Miopatía	10%
Manifestaciones inmunológicas	Ac antiDNA	30%
	Descenso C3/C4	75%
	Complemento/AntiDNA	83%
	C3 (mg/dl)	74.91 ± 24.17
	C4 (mg/dl)	12.34 ± 5.3
SLEDAI al inicio	12.2 ± 4.1 (6-22)	
SLICC-DI (SDI)	2,2 ± 2,28	
Tratamiento al inicio	Antipalúdicos	100%
	Prednisona	95%

	Dosis media pred (mg)	14.5 ± 17.72 (0-75)
	Otros IS	95%

Tabla I. Características iniciales de las pacientes.

ANEXO IV



Seguimiento de las pacientes. En Negro, las pacientes que interrumpieron el tratamiento, en morado, pacientes con belimumab iv y en amarillo, pacientes con belimumab sc.

ANEXO V

	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)	60 meses (n=2)	72 meses (n=1)
Dosis corticoides (mg/día, media ± d.s.)	-3,44 ±19 (-24,6%) (p=0,453)	-6,93 ± 19,06 (-45,5%) (p=0,166)	-3,43 ± 11,18 (-30,2%) (p=0,123)	-5,92 ± 15,28 (-37,6%) (p=0,344)	-7,32 ±9,95 (-71%) (p=0,1)	-8,95 ± 11,02 (-81%) (p=0,103)	-12,08 ± 16,07 (-74,5%) (p=0,343)	-22,5 ± 10,6 (-100%) (p=0,205)	-15 (-100%)

Tabla I. Disminución de la dosis de corticoides.

	Inicio (n=20)	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)
Tratamiento inmunosupresor (número absoluto, %)	19 (95%)	9 (50%)	7 (43,5%)	4 (33%)	0 (0%)	1 (14,2%)	0 (0%)	2 (66%)

Tabla II. Número de pacientes con tratamiento inmunosupresor.

	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)
Descenso (número absoluto, %)	8 (44,4%) p=0,008	8 (50%) p=0,008	6 (54,5%) p=0,031	6 (85,7%)	5 (71,4%) p=0,063	5 (83,3%)	0 (0%)

Tabla III. Disminución del número de pacientes con tratamiento inmunosupresor.

	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)	60 meses (n=2)	72 meses (n=1)
SLEDAI (media ± ds)	-4,83 ± 4,91 (-40,9%) (p=0,001)	-6 ± 4,53 (-52,1%) (p=0,001)	-8,25 ± 4,6 (-67,3%) (p=0)	-9,85 ± 5,33 (-83%) (p=0,003)	-9,85 ± 3,89 (-83%) (p=0,001)	-10,16 ± 3,18 (-85,8%) (p=0,001)	-7 ± 6,24 (-14,5%) (p=0,192)	13,5 ± 2,12 (-93,1%) (p=0,07)	-13 (-76,4%)

Tabla IV. Disminución del índice SLEDAI.

	Inicio (n=20)	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)	60 meses (n=2)	72 meses (n=1)
Actividad serológica (número absoluto, %)	16 (80%)	10 (55,5%)	11 (68,7%)	8 (66,6%)	3 (42,8%)	2 (28,5%)	2 (33%)	2 (66%)	1 (50%)	1 (100%)

Tabla V. Pacientes con actividad serológica.

	3 meses (n=18)	6 meses (n=16)	12 meses (n=12)	18 meses (n=7)	24 meses (n=7)	36 meses (n=6)	48 meses (n=3)	60 meses (n=2)	72 meses (n=1)
Variación C3 (mg/dl, media ± d.s.)	7,01 ± 16,40 (+9,3%) p=0,151	5,71 ± 11,08 (+7,6%) p=0,052	7.8 ± 9.24 (+10,7%) p=0.015	4.24 ± 16.72 (+5,5%) p=0.35	5.55 ± 19.42 (+7%) p=0,612	9.16 ± 17.04 (+11,1%) p=0,141	10.53 ± 12.06 (+15,9%) p=0,109	30.2 ± 15.13 (+46,2%) p=0,18	16.9 (+32,5%)
Variación C4 (mg/dl, media ± d.s.)	1,56 ± 5,65 (+12,3%) p=0,52	0,79 ± 3,60 (+6,4%) p=0,32	1,19 ± 1,87 (+10,6%) 0,034	1.81 ± 3.37 (+15,6%) p=0.23	1.82 ± 3.11 (+13,6%) p=0.171	3,6 ± 4.22 (+26,3%) p=0.091	5,96 ± 4,62 (+45,8%) p=0,155	12,8 ± 8.9 (+102,8%) p=0.291	5.5 (+112%)
Variación act. serológica (número absoluto, %)	4 (22,2%) P= 0,275	2 (12,4%) P= 0,5	1 (8,3%) P=1	1 (14,2%) P=1	2 (28,5%) P=0,5	1 (17,7%) P=0,4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Tabla VI. Variación de los parámetros serológicos.

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) ha recibido y revisado la propuesta del Trabajo:

Título: ¿Qué consigue Belimumab en la práctica clínica real?

Alumno: Miguel Olano Arregui

Tutora: Adela Marín Ballvé

2º. Considera que

- El proyecto no vulnera la legislación ni los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza el respeto a los principios éticos y legales, la confidencialidad de la información, la obtención del permiso para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC **considera adecuada** la realización del trabajo en estas condiciones, si bien se recuerda que el alumno sólo puede tener acceso a datos pseudonimizados (sin información que permita identificar a los pacientes).

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ
HINJOS MARIA
DNI 03857456B

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
- MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2020.01.31
15:59:12 +01'00'

María González Hincos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)