



EVIDENCIA
Y EN
EXPERIENCIA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE ACREDITADA



Contenido del curso

SOLICITADA ACREDITACIÓN A LA COMISIÓN DE FORMACIÓN CONTINUADA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS DE LA COMUNIDAD DE MADRID



EVIDENCIA
Y EN
EXPERIENCIA

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE ACREDITADA



COORDINADOR

PRESENTACIÓN DEL CURSO

EVIDENCIA CIENTÍFICA

EXPERIENCIA (CASOS CLÍNICOS)



COORDINADOR



Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa, Licenciado en Medicina por la Universidad de Córdoba, es Reumatólogo, adjunto al Servicio de Reumatología del Hospital Doctor Negrín, de las Palmas de Gran Canaria, con dedicación asistencial preferencial a las enfermedades reumáticas sistémicas, coordinando el seguimiento de más de 1000 pacientes con este tipo de patologías. Responsable de la línea de investigación clínica e inmunogenética en Lupus Eritematoso Sistémico del Servicio, es autor o coautor de 40 artículos en revistas indexadas peer-review. Es coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Sistémicas de la Sociedad Española de Reumatología (EAS-SER) y co-investigador principal del registro multicéntrico nacional de Lupus de la SER (RELESSER).



PRESENTACIÓN

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria



El programa “Evidencia y experiencia” constará de una introducción general al manejo del lupus eritematoso sistémico (LES), donde se revisará brevemente el impacto de la enfermedad, el manejo general, las estrategias más recientemente recomendadas, las terapias biológicas que están actualmente disponibles, la evidencia que sustenta su utilización y su posicionamiento en el tratamiento del LES.

La segunda parte, como indica el título del proyecto, estará centrada en un comentario estructurado de la experiencia acumulada a través de la exposición de una serie de casos clínicos ya publicados en la colección de Archivos Clínicos en Lupus Eritematoso Sistémico patrocinada por GSK, que reflejan el uso de belimumab en la práctica clínica real en España. La bibliografía de cada parte está diferenciada.

Asimismo, incluirá una autoevaluación de los contenidos del programa mediante una serie de preguntas tipo test, divididas por apartados.

Confiamos que este curso os sirva para actualizar vuestros conocimientos sobre el manejo general del LES y os ayude a tomar las decisiones terapéuticas en esta complicada y a la vez fascinante patología.



EVIDENCIA

MANEJO GENERAL DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El papel de las terapias biológicas disponibles

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

1. Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad reumática multisistémica de naturaleza autoinmune. Dentro de la relativa rareza global de las enfermedades autoinmunes, el lupus es una de las más frecuentes, con una incidencia y prevalencia crecientes (1). En nuestro país, su prevalencia se ha estimado en nueve por cada 10.000 habitantes, de acuerdo con el estudio poblacional EPISER (2).

Aunque en nuestro entorno son frecuentes los casos leves o moderados, el LES constituye una enfermedad potencialmente fatal. Si bien el pronóstico vital de la enfermedad ha mejorado en los últimos años, el riesgo de muerte es aún de dos a tres veces el de la población general (3, 4). Además, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es claramente inferior al resto de la población (5).

Esta enfermedad lleva aparejado un alto coste económico, resultante tanto de la asistencia médica, incluyendo las repetidas hospitalizaciones que suele conllevar, como de los costes indirectos derivados de la incapacidad. En el estudio multicéntrico europeo LUCIE, sobre los costes directos asociados del manejo del LES en Europa se calculó un coste para nuestro país de hasta 4.748 €/año, en el caso de los pacientes más graves (6). Asimismo, en torno al 50% de los pacientes en edad laboral están en situación de desempleo a consecuencia de su enfermedad, de acuerdo con los datos de un registro alemán (7).

Las manifestaciones clínicas del LES, su curso y su pronóstico son enormemente heterogéneos, circunstancia que, unida a su baja prevalencia, dificulta la realización de estudios clínicos sobre la enfermedad. De hecho, hasta hace muy poco tiempo no se ha dispuesto de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados y controlados capaces de generar evidencia de calidad, que fundamenten las decisiones terapéuticas, y gran parte de las recomendaciones existentes se han venido basando en consensos de expertos.

Abordaremos aquí el manejo general de la enfermedad, haciendo hincapié en las estrategias y terapias más novedosas. Está fuera del alcance de esta breve revisión el manejo de manifestaciones órgano-específicas como la trombopenia grave o la glomerulonefritis lúpica, contando esta última con un cuerpo de doctrina propio, bien establecido y que han sido objeto de numerosas revisiones y recientes documentos de consenso de las sociedades científicas más importantes (8, 9).

El manejo de esta compleja enfermedad comporta un reto formidable, tanto para el profesional como para los sistemas sanitarios, ya que con frecuencia exige importantes esfuerzos de coordinación multidisciplinar, costosos económicamente y no exentos de dificultades.

2. Gestión asistencial y excelencia

Los pacientes deberían ser manejados por equipos expertos, bien coordinados, constituidos y liderados por especialistas con formación reglada y constatable en enfermedades reumáticas sistémicas, así como una experiencia contrastada, centralizando una atención que muchas veces, por desgracia, aparece dispersa entre servicios y entre especialistas diversos, al menos en nuestro medio. El servicio que se haga cargo de estos pacientes deberá estar apropiadamente estructurado como para hacerlo, contando en el equipo con enfermería específicamente formada y una disposición que haga posible una educación estructurada y un seguimiento organizado, que incluya las situaciones urgentes. Se deberán implementar vías clínicas eficientes para poder tratar con garantías manifestaciones graves de enfermedad cuyo manejo involucre a varios servicios, como es la nefritis lúpica, evitando las disparidades de criterio injustificadas y la disgregación de la asistencia.

Una gestión asistencial de excelencia no es cuestión baladí, ya que puede tener tanto impacto o más que los propios tratamientos empleados en los resultados de salud. Se sabe, además, que la experiencia en el manejo de pacientes con LES es inversamente proporcional a la mortalidad, al menos en los estudios realizados en EE.UU. (10).

3. Valoración de la enfermedad

La primera tarea a abordar para manejar adecuadamente un paciente con LES es una adecuada valoración del estatus de enfermedad, su gravedad y su pronóstico. A pesar de que la necesidad de estandarizar la evaluación de la enfermedad en cada momento, resulta evidente, la enorme complejidad clínica del LES y las limitaciones de los instrumentos disponibles para realizarla hacen difícil llevar a cabo esa importante tarea y explican su limitada implantación en la práctica clínica diaria. Disponemos de un buen número de escalas o índices objetivos diseñados con ese fin, no habiéndose demostrado una clara superioridad de unos sobre otros. Cada una tiene sus ventajas e inconvenientes, siendo la sensibilidad al cambio un aspecto esencial para su aplicación en la clínica, muy diferente de unos índices a otros (11).

Aunque estas escalas fueron diseñadas para llevar a cabo estudios observacionales, la mayoría de los expertos y sociedades científicas aconsejan recurrir a alguna de ellas para la evaluación clínica rutinaria del paciente lúpico, utilizando la información obtenida para guiar nuestras decisiones y aproximarlas en lo posible a las recomendaciones de los expertos. Quizá por su simplicidad, la EULAR recomienda utilizar SLEDAI como medida de actividad (12), pero es claro que un solo índice se revela con frecuencia insuficiente y es conveniente complementar la evaluación con una escala analógica global del médico. Además es aconsejable realizar, al menos anualmente, una medición de daño irreversible utilizando la única herramienta disponible a la fecha, que es el bien conocido SLICC/ACR/DI (*Systemic lupus international collaborating clinics /American College of Rheumatology/Damage Index*), así como una valoración periódica de la CVRS, preferentemente usando una escala específicamente diseñada para el LES, como puede ser el Lupus-Qol.

Existe un manual de valoración del LES publicado por GSK que recoge de forma exhaustiva todos los índices de valoración de enfermedad, con sus glosarios, y una sencilla explicación de las características de cada escala (13).

4. Objetivos terapéuticos

Los objetivos terapéuticos constituyen un marco de actuación que, aunque puede aparentar ser obvio, con relativa frecuencia se pierde de vista. Se han venido estableciendo por consenso de expertos, ya que las evidencias que los sustentan son escasas.

De acuerdo con el consenso de expertos sobre uso de terapias biológicas en el LES de la Sociedad Española de Reumatología (SER), el objetivo del tratamiento sería la respuesta clínica completa, entendida como la ausencia de actividad clínica percibida o constatable, e idealmente poder suspender el tratamiento inmunosupresor empleado en cada caso, así como el tratamiento esteroideo, o al menos llegar a una dosis mínima estable aceptable (≤ 5 mg/24 h de prednisona o equivalente). En su defecto, el objetivo terapéutico sería la actividad mínima tolerable. El objetivo debe incluir la estabilización de la enfermedad, evitando la aparición de nuevos brotes, la afectación de nuevos órganos y el desarrollo de daño irreversible (14).

5. Estrategia global: “treat to target” (T2T)

Estos objetivos o similares deberían formar parte esencial de la llamada estrategia T2T, una iniciativa multinacional que trata de emular la propuesta para la artritis reumatoide. La iniciativa T2T aspira a convertirse en una estrategia terapéutica común, más o menos estandarizada, consensuada, en permanente actualización, con objetivos cuantificables y verificables, con el máximo refrendo científico posible, ajustando el tratamiento si no se alcanzan los objetivos en los plazos de tiempo prefijados. En fases aún muy preliminares, de momento el grupo desarrollador ha llevado a cabo una declaración de principios fundamentales y recomendaciones generales (tabla I), consensuada entre un grupo de reconocidos expertos en LES (15). En este documento se plantea el concepto de remisión como objetivo terapéutico deseable.

Esta estrategia deberá aún testarse en cuanto a su impacto, en medidas de desenlace relevantes, comparada con el manejo tradicional. Uno de los principales escollos a superar es la escasa información científica disponible respecto a los tiempos en los que esos objetivos deberían ser alcanzados.

6. El concepto de remisión

Hay acuerdo bastante generalizado en considerar remisión a la ausencia de datos clínicos de actividad, con independencia del estatus serológico (14, 15). Sin embargo, falta decidir si el tratamiento debería incluirse o no en el concepto y qué tratamiento sería compatible con la situación de remisión. En este sentido, el proyecto DORIS está tratando de establecer una definición consensuada de remisión, que incluiría el recurso a no más de 5 mg de prednisona como dosis de mantenimiento y el empleo de antipalúdicos entre los ítems propuestos para definirla (16). Tampoco hay acuerdo en lo que consideramos actividad mínima tolerable, aspecto con menos soporte científico aún. El grupo Asiático-Pacífico propone una definición basada en el cumplimiento de una serie de ítems, definición que está siendo testada de forma prospectiva en cuanto a su impacto en el daño o la supervivencia del paciente (17).

7. Tratamiento basal

Está bien establecido que, dados los múltiples beneficios del tratamiento con antipalúdicos, todo paciente con LES debería recibir de forma indefinida hidroxicloroquina, con independencia de su estado de actividad. Estos fármacos son eficaces previniendo brotes de enfermedad y reduciendo el riesgo de daño. Asimismo, mejoran el perfil glucémico y lipídico, reducen la incidencia de infección y el riesgo de trombosis, mejorando la supervivencia del paciente lúpico (18). Además, gozan de un aceptable perfil de seguridad, si se toman las medidas precautorias adecuadas, como son los controles oftalmológicos pe-

riódicos, adaptados al nivel de riesgo de retinopatía, etc. La tolerancia es en general buena, si bien la adherencia al tratamiento está lejos de ser perfecta, estimándose del 5 al 30% el porcentaje de pacientes no cumplidores, establecida midiendo niveles plasmáticos de fármaco (19).

Tabla I. Recomendaciones T2T

1	El objetivo de tratamiento del LES debería ser la remisión de los síntomas sistémicos y de las manifestaciones orgánicas; en caso de que esta no pueda ser alcanzada, el objetivo sería conseguir el nivel de actividad más bajo posible, medido con un índice validado o usando medidas específicas de actividad de órgano.
2	La prevención de brote lúpico es un objetivo realista y debería ser un objetivo terapéutico del LES.
3	En pacientes clínicamente asintomáticos no se recomienda la escalada terapéutica en base solamente a la actividad serológica.
4	Dado que el daño predice ulterior daño y muerte, la prevención de la acumulación de daño debería ser un objetivo terapéutico principal en el LES.
5	Factores que influyen negativamente la calidad de vida relacionada con la salud, como la astenia, la depresión o el dolor, deberían ser abordados conjuntamente con el control de la actividad de la enfermedad y la prevención del daño.
6	El reconocimiento y tratamiento precoz de la afectación renal del LES es firmemente recomendado.
7	En la nefritis lúpica se recomienda mantener los inmunosupresores al menos tres años tras la inducción de remisión, con el propósito de optimizar los desenlaces.
8	El tratamiento de mantenimiento del LES debería tener como objetivo la dosis de glucocorticoides más baja que sea necesaria para mantener la enfermedad controlada y, si es posible, deberían ser completamente retirados.
9	La prevención y tratamiento de la morbilidad relacionada con el síndrome antifosfolipídico debería ser un objetivo terapéutico en el manejo del LES; las recomendaciones terapéuticas no difieren de las del síndrome antifosfolipídico primario.
10	Con independencia del uso de otros tratamientos, el empleo de antipalúdicos debería de ser seriamente considerado.
11	En conjunción con los inmunomoduladores, deberían ser consideradas las terapias relevantes para el control de la comorbilidad.

8. Tratamiento de inducción de remisión

8.1 AINEs

Los AINEs siguen teniendo su papel en el control de ciertos síntomas, fundamentalmente articulares y musculares, siendo también marginalmente útiles en serositis o síntomas generales leves, pero no pueden ser considerados inductores de remisión o modificadores de enfermedad. Deben ser usados con las precauciones necesarias en pacientes hipertensos, con síndrome antifosfolipídico o con afectación renal por el LES.

8.2 Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) constituyen, nadie lo pone en duda, un pilar básico del tratamiento del LES, siendo difícilmente sustituibles en la inducción de remisión en la mayoría de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Su introducción supuso en su día un salto cualitativo en términos de supervivencia, pasando del 50 al 80% a los cinco años en muy poco tiempo. Sin embargo, actualmente se considera a los GC responsables de gran parte del daño acumulado (20-22), constituyendo un factor de riesgo independiente de evento cardiovascular (23). Es por ello por lo que se está preconizando minimizar su uso, tanto en términos de dosis diaria como de tiempo de exposición.

Varios estudios llevados a cabo en pacientes con nefritis lúpica sugieren que la dosis de GC necesaria para inducir mejoría o remisión, especialmente si se utilizan pulsos de metilprednisolona, no parece tan elevada como la que se ha venido usando para las formas proliferativas, siendo suficiente una dosis en torno a 30-40 mg/día en la mayoría de las situaciones (24, 25). Aunque este ajuste posológico tiene un fuerte fundamento racional en términos farmacológicos (26), aún es pronto para extender su recomendación a todas las manifestaciones graves de la enfermedad.

8.2.1 Pulsos de metilprednisolona

La utilización de pulsos de metilprednisolona en la inducción de la remisión, en situación de LES activo grave, ha sido consagrada por la experiencia clínica, aportando ventajas, no solo en un más rápido control de enfermedad sino probablemente permitiendo un ahorro final de la dosis de esteroides, con un aceptable nivel de seguridad (27). Parece que los regímenes inferiores a 1 g por dosis (ordinariamente 500 mg/día por tres días) se asocian a menos efectos adversos, concretamente menos infecciones graves, de acuerdo al menos con un estudio retrospectivo (28).

8.3 Inmunosupresores (IS)

No nos detendremos en el manejo de las manifestaciones graves órgano-específicas, como la glomerulonefritis lúpica o el LES neuropsiquiátrico, donde la ciclofosfamida y el micofenolato mofetil (en el caso de la nefritis) han mostrado eficacia de forma consistente en ECAs de calidad, ya que, como se comentó al principio excede el propósito de esta revisión.

La evidencia sobre la eficacia de los IS en LES "no-renal" ha sido revisada, de forma sistemática, recientemente (29); los niveles de evidencia y grado de recomendación establecidos en esa revisión se exponen en la tabla II. Solo metotrexato está avalado por un nivel de evidencia A, procedente de dos ECAs con un número bajo de pacientes.

Tabla II. Niveles de evidencia y grados de recomendación

	NE	GR
Metotrexato	1b	A
Ciclosporina	2b	B
Azatioprina	2c	B
Micofenolato	3a	B

NE: nivel de evidencia

GR: grado de recomendación

El uso de IS no debería restringirse a pacientes no controlados con glucocorticoides o antipalúdicos. Su introducción precoz, con el propósito de controlar la actividad de enfermedad recurriendo a menos dosis de GC, o incluso prescindiendo de ellos, debería ser una estrategia terapéutica a implementar, de forma ágil y sistemática, particularmente en pacientes con mayor riesgo de desarrollo de efectos adversos asociados a los GC: un objetivo que tradicionalmente se ha conocido como "ahorrar esteroides". Tanto azatioprina como metotrexato, leflunomida, micofenolato mofetil y ciclosporina A han mostrado efecto ahorrador de GC, si bien todos ellos en ECAs no controlados frente a placebo y que incluyeron bajo número de pacientes con LES no renal (29).

Desafortunadamente, de acuerdo con los datos procedentes del registro de LES de la SER (RELESSER), en torno a la mitad de los pacientes en seguimiento habitual por reumatólogos de nuestro país abandonan alguno de los IS de uso habitual en LES en algún momento de su enfermedad (metotrexato: 46,8%; azatioprina: 40%; leflunomida: 57,5%) por ineficacia o toxicidad (30), información que pone en evidencia la necesidad de nuevas terapias para optimizar el control de actividad y ahorrar GC en el LES.

8.4 Terapias biológicas

A pesar de las expectativas creadas, desde el punto de vista de la evidencia, la historia del desarrollo clínico de los tratamiento biológicos en el LES ha estado jalonada por un acúmulo de decepciones, si nos atenemos a los resultados de los ensayos clínicos. Esto probablemente ha sucedido, al menos en parte, por limitaciones metodológicas en el diseño de los estudios, aunque las respuestas definitivas al porqué de esta sucesión de fracasos aún no la tenemos. Sin embargo, existe una excepción, que es belimumab (BLM), terapia consistentemente eficaz en pacientes lúpicos activos a pesar del tratamiento estándar, de acuerdo con los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de registro, siendo el único fármaco biológico aprobado hasta la fecha para su uso en LES (31). Por este motivo, y como introducción de la serie de casos que componen el segundo capítulo de "Evidencia y Experiencia", le dedicaremos más espacio en la revisión a BLM, centrándonos sobre todo en la terapia anticélula B.

8.4.1 Terapia anticélula B

8.4.1.1 Terapia antiBlyss: belimumab

BLM es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1- λ que bloquea Bly soluble, también llamado BAFF, una molécula que juega un papel esencial en la maduración, activación y supervivencia del linfocito B (31). Más del 50% de los pacientes con LES tiene elevados los niveles plasmáticos de Bly y esta elevación se correlaciona con la actividad clínica y serológica (32).

Se han llevado a cabo dos ECAs de alta calidad, comparando BLM *versus* placebo añadidos al tratamiento estándar, ambos de idéntico diseño pero realizados en diferentes poblaciones y con distinta duración (33, 34). En estos estudios se excluyeron pacientes con afectación grave del riñón, del sistema nervioso central o hematológica, incluyéndose pacientes con actividad al menos moderada de acuerdo con SLEDAI. La variable principal de desenlace en ambos ECA fue el porcentaje de respondedores basado en el llamado Índice de respuesta del LES (SRI), índice creado a partir de los estudios en fase II y definido por: una reducción del valor inicial ≥ 4 puntos en la escala SELENA-SLEDAI; no empeoramiento medido por la PGA (*Physicians Global Assesment* o Evaluación Global del Médico), y ninguna categoría nueva BILAG A o no más de un nuevo BILAG B (desde categoría inferior).

En el primer ECA publicado (BLISS-52), 867 pacientes con LES fueron asignados a tres grupos de tratamiento: BLM 10 mg/kg (n = 288), BLM 1 mg/kg (n = 290) o placebo (n = 287) (33). Las tasas de respuesta del BLM (dosis de 1 y 10 mg/kg) fueron significativamente mayores que las de placebo a la

semana 52 (51 y 58% vs. 44%, OR: 1,55; IC 95%: 1,10-2,19; $p = 0,0129$ y OR: 1,83; IC 95%: 1,30-2,59; $p = 0,0006$, respectivamente). En comparación con los pacientes asignados al grupo placebo, los que recibieron el BLM 1 mg/kg presentaron una reducción significativa de la actividad de la enfermedad en la semana 52, medida a través de la escala SLEDAI (53 vs. 46%, OR: 1,51; IC 95%: 1,07-2,14; $p = 0,0189$). La reducción en el grupo de BLM 10 mg/kg fue del 58% (OR: 1,71; IC 95%: 1,21-2,41).

El segundo de los ECA de registro (BLISS-76) se llevó a cabo en 819 pacientes con LES para conocer la eficacia del BLM (1 mg/kg; $n = 271$ y 10 mg/kg, $n = 273$) frente al placebo ($n = 275$) y testar su seguridad (34). La tasa de respuesta a las 52 semanas del BLM (dosis de 10 mg/kg) fue significativamente mayor que con el placebo (43,2 vs. 33,5%, $p = 0,017$). La tasa de respuesta en el brazo que utilizó la dosis de 1 mg/kg alcanzó el 40,6% ($p = 0,089$), diferencia ciertamente no significativa pero a la vez no muy diferente de la obtenida con 10 mg/kg. Sin embargo, en la semana 76 no se encontraron diferencias significativas respecto a placebo en términos de SRI. Esta discrepancia con respecto a la semana 52 se podría explicar o bien por una pérdida de eficacia con el tiempo o, quizá con más probabilidad (teniendo en cuenta lo observado en los estudios de extensión), porque BLISS-76 fue dimensionado a mayor duración con el propósito primario de evaluar seguridad y es posible que no tenga poder estadístico para mostrar diferencias con placebo.

Si bien BLM es un agente biológico eficaz en el control de enfermedad, los ECAs disponibles no permiten conocer bien el grado de eficacia ni la probabilidad real de mejorar a nuestro paciente cuando nos planteamos emplearlo, ya que se utilizaron instrumentos poco sensibles para medir la respuesta al tratamiento. El objetivo primario fue el porcentaje de respondedores SRI frente a placebo (33, 34). Como se ha comentado, SRI es un índice compuesto de respuesta, categórico, que como tal clasifica a los pacientes en respondedores o no, utilizando entre sus ítems un punto de corte de SLEDAI, un índice de actividad notoriamente insensible al cambio. En soporte de esta hipótesis, un análisis de la cohorte de Toronto encuentra que sustituyendo SLEDAI por SRI-50 (una modificación de SLEDAI que trata de capturar un 50% de respuesta por ítem, aumentando su sensibilidad al cambio), en el SRI se incrementa el porcentaje de respondedores del 29 al 35% (35).

En el estudio abierto de extensión del ECA fase II, parece que se confirma la eficacia y seguridad de BLM a largo plazo, describiéndose una tasa de respondedores de hasta el 65%, en términos de SRI, con una tasa de continuación del tratamiento con BLM del 51% a los seis años (excluyendo la fase ciega) (36). Los investigadores del estudio poscomercialización "OBSERVE", donde el objetivo primario es la impresión clínica de respuesta a criterio del investigador, han comunicado que el 48,4% de los pacientes experimentaron $\geq 50\%$ de mejoría en los seis primeros meses de observación (37).

La diferencia entre BLM y el brazo de placebo ha resultado más consistente en pacientes serológicamente activos, con SLEDAI igual o mayor de 10 y en tratamiento con esteroides, de acuerdo con los análisis *pool* y *posthoc* de los estudios pivotaes (38). Sin embargo, esta diferencia fue atribuible más a una menor eficacia del tratamiento estándar que a un mayor porcentaje de respuestas a BLM.

En base a que los pacientes con nefritis lúpica o manifestaciones neuropsiquiátricas graves fueron excluidos de los ECA, no se aconseja el uso de BLM en este tipo de situaciones, al menos hasta disponer de más datos en este sentido (39). En el apartado de casos clínicos, analizaremos el uso de belimumab en distintas situaciones como terapia de mantenimiento para controlar la actividad de la enfermedad en pacientes que han sufrido manifestaciones graves.

Recientes análisis de los estudios abiertos de extensión (los llamados "OLE") de los ECAs BLISS-52 y 76 muestran un bajo nivel de acumulación de daño orgánico en pacientes tratados con belimumab (40), sustancialmente por debajo de lo descrito en estudios observacionales de cohortes (41), incluyendo un

estudio monocéntrico realizado sobre población española (21). Es interesante resaltar que no se encontraron diferencias en progresión de daño entre pacientes tratados con BLM con presencia de daño basal, un poderoso factor de riesgo de ulterior daño, y aquellos que no lo tenían (40).

BLM ha demostrado también una mejora consistente de los PRO (*patient reported outcomes*), tales como la astenia y calidad de vida relacionada con la salud (42), dato que refuerza la relevancia clínica de la respuesta del SRI.

En lo concerniente a efectos adversos, podemos afirmar que después de acumular siete años de experiencia clínica, BLM ha mostrado ser una terapia con un buen perfil de seguridad. Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones y los trastornos gastrointestinales (39). A corto plazo, son frecuentes las reacciones infusionales, que tienden a disminuir con las sucesivas infusiones, pudiendo ser ocasionalmente graves (43). No se apreciaron diferencias en incidencia de infecciones graves, neoplasias o muerte en los ECAs, ni parece incrementarse la incidencia de efectos adversos graves, respecto a lo esperable, en los estudios de seguimiento llevados a cabo hasta la actualidad (36, 44).

8.4.1.2 Terapia ablativa

La terapia ablativa frente a linfocitos B, con el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 rituximab (RTX), fue la terapia biológica que despertó más expectación en LES, habiendo sido usada, fuera de indicación, de forma creciente en pacientes graves refractarios a la terapia convencional, al menos hasta la aparición de BLM. Desafortunadamente, RTX no se ha mostrado eficaz en dos ECA de alta calidad llevados a cabo hasta la fecha, tanto en LES extrarrenal como en nefritis lúpica (45, 46). Caben aquí críticas metodológicas, como el alto grado de tratamiento basal, permisividad en el uso, no adecuadamente reglado, de GC, etc. En contraposición, diversos estudios observacionales y datos procedentes de registros, sumando más de mil pacientes, han mostrado efectos positivos tanto en el control de la actividad lúpica global como en la respuesta de diversas manifestaciones clínicas como artritis, nefritis, afectación del sistema nervioso o hematológicas. Una revisión sistemática del grupo EAS-SER sitúa a RTX en un nivel de evidencia B para pacientes con LES y enfermedad activa no renal, en base a los resultados de esos estudios (47). Los autores concluyen que, con arreglo a la evidencia disponible, solo se podría recomendar RTX para la artritis y la trombopenia.

En España se dispone de una amplia experiencia con este agente biológico en LES. En la cohorte LES-MAB, 77% de 128 pacientes experimentaron respuesta en términos de SLEDAI (o de criterios pre-especificados órgano-específicos), a los 20 meses. También se observó reducción de GC a 1/3 al final del seguimiento ($18,6 \pm 13,8$ meses). El 38% recidivaron tras la primera infusión, precisando re-tratamiento un 53% (48). En cuanto a eficacia, estos resultados son muy similares a los comunicados por el grupo GEAS también en España (49) y por los investigadores del registro AIR en Francia (50). Por todo ello, no es de extrañar que, a pesar de la ausencia de evidencia de clase A, varios grupos de expertos sigan decantándose por el RTX para pacientes con enfermedad grave refractaria (14, 51, 52) y que el recurso a RTX siga siendo común en la práctica clínica. Así, el 8,1% de los pacientes RELESSER han recibido en algún momento RTX (30). El riesgo de infección es un factor a tener en cuenta en la toma de decisiones, habiéndose comunicado una tasa de incidencia de infecciones graves de 11,2 a 12,6/100 pacientes-año (48, 53). Aunque no disponemos de comparación *face to face*, esta tasa es sensiblemente superior a la comunicada con BLM (que no excede 2/100 pacientes-año) (48), si bien el RTX ha tendido a usarse en pacientes más graves, con tratamiento de fondo más intenso.

8.4.2 Otras terapias biológicas disponibles

Otras terapias biológicas, disponibles fuera de indicación, han sido empleadas marginalmente en LES.

Un estudio observacional retrospectivo realizado en nuestro país encontró beneficio en pacientes con artritis y/o serositis, añadiendo etanercept al tratamiento con IS, con un 30% de remisiones de la artritis. No se apreciaron efectos adversos graves, excepto dos infecciones, en 43 casos tratados (54). Se produjeron aumentos de autoanticuerpos en varios pacientes, pero no se registraron exacerbaciones del LES atribuibles ni glomerulonefritis en los 2,3 años de seguimiento medio. Un 20% de los pacientes eran positivos basalmente para factor reumatoide, sin informarse sobre el título. Si bien etanercept probablemente sea el anti-TNF menos inmunogénico de los disponibles y en manifestaciones como la artritis el TNF pueda tener un papel patogénico relevante (55), se trata de una apuesta un tanto arriesgada, ya que se ha descrito aparición de LES *de novo*, en ocasiones grave, en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo con anti-TNF (56), lo cual obliga a ser cautos con su empleo en esta situación, máxime existiendo alternativas probadamente eficaces y autorizadas por las agencias reguladoras.

Algunos pacientes lúpicos refractarios han respondido a abatacept, aunque los ECAs no han encontrado, hasta la fecha, diferencias con placebo ni en nefritis ni en otras manifestaciones (57), siendo con todo recomendado en el documento de consenso de terapias biológicas de la SER como alternativa a otras terapias biológicas como belimumab, para algún paciente con artritis particularmente refractaria (14).

8.5 Recurso a fármacos biológicos

En el momento actual las terapias biológicas en LES han de ser consideradas como un tratamiento adyuvante en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento estándar o bien dependientes de una dosis de GC que se considere inaceptable.

8.6 Definición de enfermedad refractaria

Pero ¿qué entendemos por enfermedad refractaria?. A pesar de que los clínicos tendemos a emplear con frecuencia este concepto a la hora de tomar las decisiones, en realidad no existe una definición estandarizada de esta situación clínica y, en consecuencia, no todos entendemos lo mismo cuando hablamos de refractariedad (58). En un intento de analizar la prevalencia de este problema en una larga cohorte de pacientes, Pego-Reigosa y cols. describen la frecuencia del fenómeno de refractariedad al tratamiento en un estudio retrospectivo sobre los pacientes con LES incluidos en el registro RELESSER, usando una definición consensuada por el comité científico del registro. Un paciente fue definido como refractario si había sido esplenectomizado, se había recurrido a RTX u otra terapia biológica o se consignaba suspensión del tratamiento por ineficacia de la ciclofosfamida o de dos o más inmunosupresores clásicos, sea cual fuere la manifestación o manifestaciones que motivaron su uso. La prevalencia de esta situación clínica se estimó en un 24,5% (30).

Un grupo de expertos de la Sociedad Española de Reumatología ha propuesto una serie de definiciones operativas de refractariedad por manifestación, bastante detalladas (tabla III), en el documento de consenso sobre terapias biológicas en el LES ya citado previamente. Si bien se reconoce que faltan evidencias, se trata de un esfuerzo inédito de compilar la experiencia clínica de expertos que pretende facilitar la toma de decisiones en lo referente a la escalada terapéutica (14).

9. Tratamiento de mantenimiento

Hablar de tratamiento de mantenimiento es, en definitiva, hablar de prevención de brote clínico, como objetivo relacionado con la actividad, empleando tratamientos sostenibles en términos de seguridad y tolerabilidad.

Tabla III. **LES refractario: definiciones del consenso de expertos SER sobre terapias biológicas en el LES**

Órgano/sistema	Criterios de refractariedad
Sistema músculo-esquelético	Fallo a antipalúdicos, AINE, dosis bajas de GC (<7,5 mg-10 mg/día de prednisona o equivalente) y MTX hasta 20-25 mg/semana, durante al menos 2-3 meses. Necesidad de tratamiento con >5 mg diarios de prednisona o equivalente para mantener una respuesta aceptable o una remisión.
Sistema cutáneo-mucoso	Fallo a tratamiento tópico con GC e inhibidores de la calcineurina (o con GC intralesionales en el caso de lesiones discoideas) y sistémico con antipalúdicos a dosis plenas (6,5 mg/kg de hidroxiclороquina o 4 mg/kg de cloroquina, incluyendo biterapia con quinacrina si estuviese disponible) o dosis bajas de GC (7,5-10 mg) durante al menos 2-3 meses. Necesidad de tratamiento con >5 mg diarios de prednisona o equivalente para mantener una respuesta aceptable o una remisión. Se puede considerar el uso de MTX como ahorrador de GC en algunas formas cutáneas de LES.
Serositis	Fallo a antipalúdicos, AINE y dosis medias-bajas de GC (<30 mg/día de prednisona o equivalente), con persistencia del dolor o de derrame pericárdico clínicamente relevante tras al menos un mes de terapia corticoidea.
Afectación renal	Glomerulonefritis membrano-proliferativa que no ha respondido a dosis altas de GC (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente y pulsos de metilprednisolona de 500 a 1.000 mg/día durante tres días) y al menos uno de los siguientes inmunosupresores: CFM intravenosa (pauta NIH o ELNT), MMF (a dosis de 3 g/día) o ácido micofenólico (a dosis de 2.160 mg/día). En el caso de la glomerulonefritis membranosa, a la anterior definición, se añade la falta de respuesta a un inhibidor de la calcineurina, siempre y cuando se haya realizado el tratamiento de inducción de remisión con MMF.
Afectación neuropsiquiátrica grave	Fallo a dosis altas de GC (1 mg/kg de prednisona o equivalente, e incluyendo pulsos de metilprednisolona de 500-1.000 mg/día durante tres días) y tratamiento inmunosupresor con CFM (con o sin plasmaféresis). Se excluye de esta definición el ictus trombótico o de origen aterosclerótico.
Afectación pulmonar grave	Fallo a dosis altas de GC (al menos 3 pulsos de 0,5 g de metilprednisolona en días consecutivos) y CFM (con o sin plasmaféresis).
Afectación hematológica grave	Fallo a dosis altas de GC durante 3-4 semanas e inmunoglobulinas intravenosas (en caso de trombocitopenia), no consiguiéndose cifras seguras de plaquetas ($\geq 30.000-50.000/\mu\text{l}$, dependiendo de los factores de riesgo de sangrado) o una cifra de hemoglobina ≥ 10 g/dl. Necesidad de tratamiento con >5 mg diarios de prednisona o equivalente en combinación con un agente inmunosupresor (AZA o MMF) durante 3 meses para mantener una respuesta aceptable o una remisión; o bien el uso continuado de inmunoglobulinas por vía intravenosa o agonistas del receptor de la trombopoyetina para mantener cifras seguras de plaquetas, en el caso de la trombocitopenia. En cuanto a la PTT, se considera refractaria en caso de fallo de dosis altas de GC y plasmaféresis, bien por falta de respuesta o bien por dependencia de la misma.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; AZA; azatioprina; CFM: ciclofosfamida; ELNT: Euro lupus Nephritis Trial; GC: glucocorticoides; LES: lupus eritematoso sistémico; MTX: metotrexato; MMF: micofenolato mofetilo; NIH: National Institute of Health; PTT: púrpura trombótica trombocitopénica.

Reproducido con permiso Reumatol Clin 2013 Sep-Oct;9(5):281-96. doi: 10.1016/j.reuma.2013.04.001. Epub 2013 Jul 17. English, Spanish. PubMed PMID: 23871156.

Los desarrolladores de la estrategia T2T recomiendan la prevención de brote, especialmente brote grave, como un objetivo realista en LES (15).

Idealmente, las decisiones respecto al tratamiento de mantenimiento deberían estar moduladas por el riesgo de recidiva y por las consecuencias potenciales de la misma. El problema es que los factores de riesgo de brote lúpico no han sido bien identificados y varían según órgano afecto. La historia de brote reciente, la actividad serológica persistente y la suspensión prematura del tratamiento IS son algunos de los factores más importantes identificados hasta el momento (59, 60). Señalar también que el riesgo de enfermedad activa es mayor en los primeros cinco años de evolución de la enfermedad (61).

Sabemos que la sucesión de brotes lúpicos conlleva, como factor de riesgo independiente, acumulación de daño, algo elegantemente demostrado en la cohorte GLADEL, una cohorte multinacional de inicio formada por pacientes latinoamericanos (62).

Muchos pacientes parecen necesitar dosis bajas de mantenimiento con prednisona o equivalente para mantener controlada su actividad. Sin embargo, no hay datos que permitan establecer una dosis mínima aceptable (en términos de seguridad) de prednisona y tampoco sabemos si es realmente necesario usar los GC con ese propósito, ya que disponemos de otras estrategias que pueden permitir obviarlos. Lo aconsejable, de acuerdo con diferentes grupos de expertos (14, 15), es tratar de suspender los GC, lo que obliga con frecuencia a recurrir a terapias ahorradoras. Si la situación clínica del paciente no lo permite, sabemos, por datos procedentes de la cohorte de John Hopkins, que la probabilidad de daño es baja para dosis diarias inferiores a 6 mg (63). Con todo, determinados efectos adversos pueden aparecer con dosis inferiores, tales como osteoporosis, cataratas, atrofia cutánea/fragilidad capilar, posiblemente diabetes e incluso la aparición de fenotipo cushingoide percibido por el paciente.

Aunque hay ciertos problemas en la definición operativa de brote, definición aún no adecuadamente estandarizada ni universalmente admitida (64), sabemos que algunos tratamientos tienen capacidad de disminuir el riesgo de brote lúpico. La hidroxicloroquina fue el primer fármaco que mostró este efecto, al menos en lo referente a brote no grave, en un estudio ya clásico del Grupo Canadiense (65). Determinados IS también han mostrado eficacia, reduciendo la incidencia de brotes, en ECAs, como es el caso del metotrexato, la ciclosporina o incluso fármacos de uso marginal, si alguno, como la bromocriptina (66-68). Con todo, solo los GC y el BLM han conseguido mostrar un efecto preventivo frente a los brotes graves en ECAs, algo que consistentemente se demuestra con dosis medias de prednisona a corto plazo (69, 70). Sin embargo, el recurso a los GC con este propósito no está avalado por un balance riesgo/beneficio favorable, por lo que es completamente desaconsejable en la actualidad. Utilizando una definición estandarizada de brote ligada a SELENA-SLEDAI, el SFI (*SELENA-SLEDAI flare index*) modificado, los ECAs de registro de BLM han demostrado reducción de la incidencia de brote grave, atesorando los mejores datos, en lo referente a calidad de diseño de los estudios y número de pacientes incluidos, disponibles en este terreno (33, 34).

10. Manejo de comorbilidades y gestión de riesgos

Existen riesgos de comorbilidad inherentes a todo paciente con LES, derivados de enfermedad activa y/o sus tratamientos, que hemos de tratar de identificar, dimensionar y gestionar. Esta tarea debería incluir la estimación continuada del riesgo cardiovascular, del riesgo de infección y de otras comorbilidades, como es el caso de la osteoporosis (51), implementando las medidas preventivas a nuestro alcance, en base a la mejor evidencia disponible, e integrando la información en la toma de decisiones terapéuticas, conformando un manejo integral del paciente. Su discusión detallada está fuera del objetivo de esta breve revisión.

Bibliografía

1. Bertoli M, Alarcón G. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus. In: Systemic Lupus Erythematosus, a companion to Rheumatology. Mosby-Elsevier: Philadelphia, 2007, pp 1–18.
2. Carmona L, Episer G de E, Laffon A, Ballina J, Gabriel R. Estudio EPISER: Prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población española. Metodología, resultados del reclutamiento y características de la población. España, 2001.
3. Rúa-Figueroa I, Erousquin C. Factores asociados a la mortalidad del lupus eritematoso sistémico. Semin Fund Española Reumatol. 2008;9:219-34.
4. Bernatsky S, Boivin J-F, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2006 Aug;54(8):2550-7.
5. McElhone K, Abbott J, Teh L. A review of health related quality of life in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006;15(10):633-43.
6. Cervera R, Rúa-Figueroa I, Gil-Aguado A, Sabio JM, Pallarés L, Hernández-Pastor LJ et al. Direct cost of management and treatment of active systemic lupus erythematosus and its flares in Spain: the LUCIE Study. Rev Clin Esp (Barc). 2013 Apr;213(3): 127-37. doi: 10.1016/j.rce.2012.11.018.
7. Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K, Listing J. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the national database of the German Collaborative. Lupus. 2004;13(7):529-36.
8. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH et al; European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012 Nov;71(11):1771-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201940.
9. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD et al; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. Arthritis Care Res. (Hoboken). 2012 Jun;64(6):797-808. doi: 10.1002/acr.21664.
10. Ward MM. Association between physician volume and in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005 Jun;52(6):1646-54.
11. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: A systematic literature review. Reumatol Clin. 2014;10:309-20.
12. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010;69:1269-74.
13. Rúa-Figueroa I, Pego Reigosa JM. Valoración clínica del Lupus Eritematoso Sistémico. GlaxoSmithKline, Madrid 2012.
14. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C et al; Sociedad Española de Reumatología. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. Reumatol Clin. 2013;9:281-96.
15. 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;73:958-67.
16. van Vollenhoven RF, Aranow C, Bertias G et al. Remission in SLE: consensus findings from a large international panel on definitions of remission in SLE (DORIS). Ann Rheum Dis. 2015;74:103.
17. Lau CS, Nikpour M, Navarra SV, Louthrenoo V, Lateef A, Hamijoyo L et al; Asia-Pacific Lupus Working Group. Consensus definition of a low disease activity state in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2013;72(Suppl3):267.
18. 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;69:20-8.
19. Costedoat-Chalumeau N, Pouchot J, Guettrot-Hibert G, Le Guern V, Leroux G, Marra D et al. Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2013;27:329-40.
20. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. Arthritis Rheum. 2000;43:1801-8.
21. Ruiz-Arzuza I, Ugarte A, Cabezas-Rodríguez I, Medina JA, Morán MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford). 2014;53:1470-6.

22. Pego J, Lois A, López F, Galindo M, Calvo J, Uña J et al. Damage and mortality in SLE: cluster analysis of patients from SLE registry from the Spanish Society of Rheumatology (RELESSER). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(Suppl2): 804.
23. Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol.* 2012;176:708-19.
24. Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20:1484-93.
25. Fischer-Betz R, Chehab G, Sander O, Vordenbäumen S, Voiculescu A, Brinks R et al. Renal outcome in patients with lupus nephritis using a steroid-free regimen of monthly intravenous cyclophosphamide: a prospective observational study. *J Rheumatol.* 2012;39: 2111-7.
26. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2004;50:3408-17.
27. Parker BJ, Bruce IN. High dose methylprednisolone therapy for the treatment of severe systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16:387-93.
28. Badsha H, Kong KO, Lian TY, Chan SP, Edwards CJ, Chng HH. Low-dose pulse methylprednisolone for systemic lupus erythematosus flares is efficacious and has a decreased risk of infectious complications. *Lupus* 2002;11:508-13.
29. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2013;65:1775-85.
30. Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A et al; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24:720-9.
31. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2013 Apr 18;368(16):1528-35. doi: 10.1056/NEJMct1207259.
32. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2453-9.
33. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE et al; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of BLM in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377:721-31.
34. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D et al; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of BLM, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-30.
35. Touma Z, Gladman DD, Ibáñez D, Taghavi-Zadeh S, Urowitz MB. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 Responder Index-50 enhances the ability of SLE Responder Index to identify responders in clinical trials. *J Rheumatol.* 2011;38:2395-9.
36. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW et al; LBSL02/99 Study Group. Disease control and safety of BLM plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2014;41:300-9.
37. Collins CE, Kan H, Dall'era M, Maccahilig C, Pappu R, Molta Ch T et al. 24-Month Outcomes Associated with BLM in Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Clinical Practice Settings. *ACR Annual Meeting 2014; Abstract Number: 667.*
38. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS et al. BLM in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1343-9.
39. Ficha técnica Benlysta®. Abril 2014. GSK.
40. Bruce IN, Urowitz M, Van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M et al. 5-year organ damage accrual and safety in patients with sle treated with belimumab plus standard of care. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74 (Suppl 2): 142, abs. OP 0186.
41. Sutton EJ, Davidson JE, Bruce IN. The systemic lupus international collaborating clinics (SLICC) damage index: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:352-61.
42. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW et al; BLISS-52 and -76 Study Groups. Improvements in health-related quality of life with BLM, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:838-44.

43. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C et al; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of BLM plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3364-73.
44. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R et al; BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of BLM: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22:144-54.
45. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC et al. Efficacy and safety of RTX in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of RTX trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:222-33.
46. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sánchez-Guerrero J et al. Efficacy and safety of RTX in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with RTX study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215-26.
47. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A et al. Efficacy and safety of RTX in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44:175-85.
48. Fernández-Nebro A, Zea-Mendoza A, Carlos Rosas J; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24:720-9.
49. Ramos-Casals M, García-Hernández FJ, de Ramón E, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A, Pallarés L et al; BIOGEAS Study Group. Offlabel use of rituximab in 196 patients with severe, refractory systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:468-76.
50. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B et al; Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2458-66.
51. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al; Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:195-205.
52. Muangchan C, van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanç M et al. Treatment algorithms in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2015 Mar 16. doi:10.1002/acr.22589. [Epub ahead of print].
53. Díaz-Lagares C, Pérez-Álvarez R, García-Hernández FJ, Ayala-Gutiérrez MM, Callejas JL, Martínez-Berriotxo A et al; BIOGEAS Study Group. Rates of, and risk factors for, severe infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving biological agents off-label. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R112.
54. Cortés-Hernández J, Egri N, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Etanercept in refractory lupus arthritis: An observational study. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:672-9.
55. Zhuang H, Han S, Xu Y, Li Y, Wang H, Yang LJ et al. Toll-like receptor 7-stimulated tumor necrosis factor causes bone marrow damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:140-51.
56. Moulis G, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL; Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Is the risk of tumour necrosis factor inhibitor-induced lupus or lupus-like syndrome the same with monoclonal antibodies and soluble receptor? A case/non-case study in a nationwide pharmacovigilance database. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1864-71.
57. Furie R, Nicholls K, Cheng TT, Houssiau F, Burgos-Vargas R, Chen SL et al. Efficacy and safety of abatacept in lupus nephritis: a twelve-month, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:379-89.
58. Campar A, Farinha F, Vasconcelos C. Refractory disease in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2011;10:685-92.
59. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R et al; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III BLM trials. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2143-53.
60. Petri M, Singh S, Tesfasyone H, Malik A. Prevalence of flare and influence of demographic and serologic factors on flare risk in systemic lupus erythematosus: a prospective study. *J Rheumatol.* 2009;36:2476-80.
61. Urowitz MB, Gladman DD, Ibáñez D, Fortin PR, Bae SC, Gordon C et al. Evolution of disease burden over five years in a multicenter inception systemic lupus erythematosus cohort. *Arthritis Care Res. (Hoboken)* 2012;64:132-7.

62. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez E, Alarcón GS, Pastor-Asurza CA, Alfaro-Lozano JL, Cucho-Venegas JM et al; GLADEL. 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;74:1019-23.
63. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009;36:560-4.
64. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcón GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P et al; Lupus Foundation of America, Inc. International Flare Consensus Initiative. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011;20:453-62.
65. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, Choquette D, Senécal JL, Cividino A et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus*. 1998;7:80-5.
66. Guil García M, García Portales R, Fernández Nebro A, Belmonte López MA, Camps García MT, de Ramón Garrido E. [Effectiveness of the treatment of systemic lupus erythematosus with methotrexate]. *Med Clin. (Barc)* 1993;101:361-4.
67. Dammacco F, della Casa Alberighi O, Ferraccioli G, Racanelli V, Casatta L, Bartoli E. Cyclosporine-A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res*. 2000;30:67-73.
68. Álvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Muñoz J, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus*. 1998;7:414-9.
69. Bootsma H, Spronk P, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1995;345:1595-9.
70. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3623-32.



EXPERIENCIA

EXPERIENCIA CLÍNICA CON BELIMUMAB EN ESPAÑA

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Introducción

A continuación se expondrán una serie de casos seleccionados de las distintas publicaciones impresas de Archivos Clínicos en Lupus Eritematoso Sistémico patrocinadas por GSK, donde compañeros reumatólogos o internistas comunican su experiencia clínica en el uso de belimumab (BLM) a medio plazo en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Los casos aparecen tal y como fueron redactados por los comunicadores, siendo comentados por el autor al final de cada uno de ellos.

Consideraciones preliminares

Estas interesantes observaciones clínicas reúnen una serie de características comunes que creo conveniente comentar previamente.

Se aprecia, en primer lugar, cierta uniformidad en la indicación, ajustándose en líneas generales al escenario clínico donde se está recomendando su uso (1-3, 6): pacientes con actividad moderada, serológicamente activos y refractarios a diferentes inmunosupresores clásicos, con un promedio de dos fármacos fallidos en esta serie, bien por efectos adversos o por toxicidad. Llama la atención que varios de estos pacientes habían recibido rituximab (RTX) previamente a BLM, algo que merece ser comentado con detalle más adelante. Los casos expuestos se ajustan al concepto de refractariedad que ha sido propuesto por los investigadores del registro RELESSER, ya expuesto en el apartado anterior (4).

Como cabría esperar, el escenario clínico incluye, casi invariablemente, dependencia de una dosis inaceptable de glucocorticoides (GC) para conseguir el control del cuadro clínico. De hecho, la necesidad de restringir el uso de GC o, mejor, prescindir si es posible de los mismos, es un objetivo terapéutico que está cobrando cada vez más relevancia, dada la importante responsabilidad de la corticoterapia en el daño irreversible asociado al LES. De este modo, no es de extrañar que diferentes grupos de expertos lo estén enfatizando, de forma reiterada, en recientes documentos de consenso (2, 5).

En la ficha técnica de belimumab no se recomienda su uso en situación de enfermedad grave reanal o neurológica (6), dado a que no hay evidencia clínica. A continuación veremos algunos casos en los que se utiliza belimumab como terapia de mantenimiento para el control de la actividad de la enfermedad y la prevención de nuevos brotes en pacientes que han sufrido glomerulonefritis lúpica activa.

Conclusiones

Los casos expuestos muestran una eficacia clínica y serológica consistente, con un excelente perfil de seguridad, en consonancia con los estudios observacionales post-autorización publicados hasta la fecha (7, 8, 9), eficacia que se extiende también a pacientes graves. Se observa también una mejoría, bastante constante, de la astenia, un síntoma con frecuencia mal resuelto y que tiene un indudable impacto en la calidad de vida de los pacientes lúpicos y sus familias, también acorde con los datos procedentes de los ensayos clínicos disponibles (10).

Por otra parte advertimos que con frecuencia son necesarios tratamientos adicionales para un control óptimo de enfermedad, algo en nada sorprendente teniendo en cuenta la compleja y disimular patogenia de las diferentes manifestaciones del LES, no siendo imprescindible, sin embargo, el recurso a inmunosupresor concomitante en todos los casos tratados con BLM.

Otro dato invariablemente presente en los casos expuestos, de nuevo en consonancia con los resultados aportados por los estudios observacionales ya citados, es la reducción de dosis de los GC, algo que ya se había constatado también en los ensayos clínicos de registro de BLM, BLISS-52 y BLISS-76 (11, 12).

Bibliografía

1. Hahn BH. Belimumab for systemic Lupus erythematosus. *New Engl J Med* 2013;368:1528-35.
2. Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Luis Marenco J, Loza E, López-Longo J, Gómez-Reino JJ, Galindo-Izquierdo M, Fernández-Nebro A, Cuadrado MJ, Aguirre-Zamorano MÁ, Zea-Mendoza A, Rúa-Figueroa I; Sociedad Española de Reumatología. SER consensus statement on the use of biologic therapy for systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin* 2013;9:281-96.
3. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-9.
4. Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, del Campo V, García-Yébenes MJ, Loza-Santamaría E, Blanco R, Melero-González R, Vela-Casasempere P, Otón-Sánchez T, Tomero-Muriel E, Uriarte-Isacelaya E, Fito-Manteca MC, Freire-González M, Narváez J, Fernández-Nebro A, Zea-Mendoza A, Carlos Rosas J; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:720-9.
5. van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerström K, Aringer M, Bootsma H, Boumpas D, Bruce IN, Cervera R, Clarke A, Costedoat-Chalumeau N, Cziráková L, Derksen R, Dörner T, Gordon C, Graninger W, Houssiau F, Inanc M, Jacobsen S, Jayne D, Jedryka-Goral A, Levitsky A, Levy R, Mariette X, Morand E, Navarra S, Neumann I, Rahman A, Rovinsky J, Smolen J, Vasconcelos C, Voskuyl A, Voss A, Zakharova H, Zoma A, Schneider M. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014;73:958-67.
6. Ficha Técnica Benlysta®. GSK. Abril 2014.
7. Collins C, Dall'Era M, Macahilig C, Molta C, Kan H, Koscielny V, Chang DJ. Belimumab 24-month treatment outcomes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with high disease activity: Results from the OBSERVE real-world study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2015 33:3 SUPPL. 90 (S28).
8. Cortés J, Marras C, Andreu JL, Calvo J, García-Aparicio AM, Diez E, Coronell C, Morejón E, Perna A, Koscielny V, Ordi-Ros J, on behalf of the OBSERVE Spain Study Investigators. Evolution of Patients with Systemic Lupus Erythematosus Treated with Belimumab in Clinical Practice Settings: Results from the OBSERVE Study in Spain. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(Supplement):S291-2.
9. Collins CE, Dall'era M, Oglesby A, Mc Guire MB, Kan H, Milta CT. 12 Month Outcomes Associates with Belimumab in Patients With SLE in clinical practice settings: The Observe Study. *Arthritis Rheum* 2013;65:Abstract 1740.
10. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, Zhong ZJ, Clarke AE; BLISS-52 and -76 Study Groups. Improvements in health-related quality of life with Belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:838-44.
11. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R, Zhong ZJ, Freimuth WW; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III Belimumab trials. *Arthritis Rheum* 2013;65 :2143-53.
12. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of Belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.

CASOS CLÍNICOS

- Caso 1_ LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO CRÓNICO REFRACTARIO A TRATAMIENTO, CONTROLADO CON BELIMUMAB**
Francisco Javier Navarro Blasco_Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Elche
- Caso 2_ FATIGA SEVERA EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BELIMUMAB**
Josefina Cortés-Hernández_Departamento de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
- Caso 3_ BELIMUMAB EN UNA PACIENTE CON AFECTACIÓN EXTRA-RENAL Y RENAL REFRACTARIA**
Tatiana Cobo Ibáñez¹ y Yolanda Hernández Hernández² _¹Sección de Reumatología. ²Sección de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid
- Caso 4_ NEUMONITIS Y PLEURITIS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**
María José Pozuelo López y Rosa María Hortal Alonso_ Servicio de Reumatología. Hospital San Francisco de Borja. Gandía. Valencia
- Caso 5_ BELIMUMAB: "MAS ALLÁ DE LOS 12 MESES"**
Alejandro Olivé Marqués_Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona
- Caso 6_ VASCULITIS CUTÁNEA LÚPICA SIN RESPUESTA A BELIMUMAB**
María Dolores García de Lucas_Servicio de Medicina Interna. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga
- Caso 7_ NEFRITIS LÚPICA Y LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO CONTROLADOS SIN CORTICOTERAPIA**
Juan Carlos Bermell Serrano_Unidad de Reumatología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca
- Caso 8_ RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BELIMUMAB EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTROPATÍA DE JACCOUD**
Tarek Carlos Salman Monte_Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona
- Caso 9_ LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, CORTICOTERAPIA Y FRACTURAS VERTEBRALES**
José Ángel Hernández Beriain_Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Caso 10_ BELIMUMAB PUEDE MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON LES**
Delia Reina Sanz y Héctor Corominas Macías_Hospital Moisés Broggi. Consorci Sanitari Integral. Barcelona



CASOS CLÍNICOS

Caso 11_ PACIENTE DE 33 AÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y TROMBOPENIA SEVERA REFRACTARIA

María del Mar García Méndez, Vladimir R. Salazar, María Encarna Hernández Contreras y Bartolomé García Pérez_Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Caso 12_ LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Vera Ortiz-Santamaría_Sección de Reumatología. Hospital General de Granollers. Barcelona

Caso 13_ LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, BELIMUMAB E INFECCIÓN POR EL VIRUS VARICELA ZÓSTER

Alejandro Olivé Marqués_Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Caso 14_ AFECTACIÓN CUTÁNEA Y ARTICULAR CON BUENA RESPUESTA A BELIMUMAB EN PACIENTE JOVEN DIAGNOSTICADA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Carolina Díez Morrondo_Servicio de Reumatología. Hospital El Bierzo. Ponferrada. León

Caso 15_ HIPERTENSIÓN PULMONAR Y LUPUS FEBRIL

José Gálvez Muñoz_Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia

Los autores certifican que los datos personales y clínicos utilizados en la elaboración de los casos clínicos de este curso, son una recopilación de experiencias clínicas en la práctica clínica diaria. Este material se muestra como contenido formativo a profesionales sanitarios. Los casos clínicos aquí expuestos reflejan las experiencias de sus autores. En ocasiones estas experiencias y opiniones pueden referirse a fármacos comercializados por GSK. GSK únicamente recomienda el uso de sus productos de acuerdo con sus respectivas fichas técnicas y en las indicaciones debidamente autorizadas.

LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO CRÓNICO REFRACTARIO A TRATAMIENTO, CONTROLADO CON BELIMUMAB

Francisco Javier Navarro Blasco

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario. Elche

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 54 años, afecta de lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) de 7 años de evolución, con múltiples exacerbaciones y afectación del estado general. No controlado tras tratamiento con dosis moderadas-altas de corticoides, antipalúdicos, metotrexato, azatioprina y rituximab, que se ha controlado con la administración de belimumab.

Paciente que inicia 7 años antes, con cuadro eruptivo (Fig. 1) moderadamente pruriginoso con sensación de quemazón, eritemato-pápulo-escamoso, afectando hombros, tórax anterior y posterior, y zonas proximales de extremidades. Afectación del estado general con fatiga, sensación febril, dolores artromiálgicos en las extremidades, principalmente metacarpofalángicas, e interfalángicas de ambas manos y rodillas, más intensos con la actividad. La clínica le había ocasionado múltiples visitas a Urgencias en las exacerbaciones eruptivas, que solían ser tratadas con corticoides a dosis moderadas-altas (0,5-1 mg/kg/día). En la analítica destaca un hemograma normal con PCR de 8 mg/l, FR+ (52,4 UI/ml), anticuerpos antipéptido citrulinado negativos. ANA+ 1/320 (patrón moteado) ENA-Ro + >200 U/ml, resto de ENAs negativos, C3-C4 normales, anticuerpos antifosfolípidos negativos. Coagulación normal. Sedimento urinario normal.

Con el diagnóstico de lupus eritematoso subagudo se establece tratamiento con corticoides 0,5 mg/kg/día, hidroxicloroquina 200 mg/día y AINEs, con un control moderado de la clínica. Tras tres años de seguimiento con exacerbaciones que obligaban al incremento de la dosis de corticoides (1 mg/kg/día), se indica tratamiento con rituximab (previo Mantoux y Rx de tórax) (1 g/cada 6 meses, total 4 dosis en dos años), no consiguiendo controlar los brotes eruptivos cutáneos con afectación del estado general ni disminuir de forma significativa la dosis de corticoides sistémicos (se instauró tratamiento antiosteoporótico). Iniciamos



Figura 1. Lesiones cutáneas de lupus cutáneo subagudo antes de la administración de belimumab.

tratamiento con belimumab (10 mg/kg/a los 0, 14 y 28 días), manteniendo dosis de corticoides 0,5 mg/kg/día e hidroxicloroquina. Tras dos primeras dosis, se suspenden las perfusiones por cuadro gastrointestinal durante 1 mes; reiniciado el tratamiento cada 28 días, se consigue un control progresivo de la clínica, cutánea (Fig. 2) y articular, hasta ser completo con la sexta perfusión de belimumab. En este tiempo ha tenido como complicación una infección urinaria que se trató, con antibióticos de forma ambulatoria. Sigue en tratamiento con hidroxicloroquina y la dosis de corticoide es de 5 mg prednisona/día. Los marcadores serológicos de enfermedad (ANA, anti-Ro y factor reumatoide) permanecen positivos.

Discusión

Un 50% de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo subagudo asocian LES, y un 10% de los LES sufren este tipo de afectación específica cutánea (1). Se producen lesiones simétricas diseminadas que no dejan cicatriz, iniciándose como una erupción de fotosensibilidad con pápulas o placas que evolucionan a papuloescamosas (psoriasiformes) o policíclicas anulares, afectando cuello, hombros, tórax y zonas extensoras de brazos. Está asociada genuinamente con la presencia de anticuerpos anti-Ro (SS-A) y La (SS-B). Se puede acompañar de manifestaciones artromiálgicas y las lesiones con frecuencia son refractarias y reincidentes (2).

En nuestro caso, la alta refractariedad con múltiples agudizaciones que sólo respondían a dosis altas de corticoides sistémicos nos llevó a intentar el control mediante medicación biológica. Primero con rituximab (anticuerpo anti-CD20), del que administramos 4 dosis en total sin conseguir reducción de corticoides. Ante la cronicidad del tratamiento esteroide con sus complicaciones (osteoporosis, hipertricosis, obesidad, hipertensión) y la disponibilidad del belimumab, tratamiento indicado para el LES y recomendado por el grupo de consenso de la Sociedad Española de Reumatología (3), se inicia su administración pautada (10 mg/kg); con la aparición de cuadro gastrointestinal no especificado suspendemos tras las dos primeras administraciones, dejando 1 mes hasta la resolución del mismo. El reinicio, ya a intervalos de 28 días, consiguió el control de las manifestaciones y la reducción de las necesidades de corticoides a partir del sexto mes desde el inicio de administración.

Conclusiones

Siguiendo las recomendaciones del grupo de consenso de la SER, belimumab estaría indicado en pacientes adultos con LES activo, anticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar (3). Los pacientes con manifestaciones clínicas no mayores (como artritis o afectación cutánea) refractarias y con datos analíticos de actividad, parecen ser los más adecuados para su uso.



Figura 2. Estado tras seis dosis de belimumab.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Este caso es un buen ejemplo de que un paciente que no ha respondido a rituximab (RTX) puede beneficiarse de belimumab (BLM). De hecho, hoy sabemos que en este paciente RTX no sería la mejor opción como tratamiento biológico, ya que la positividad de los anticuerpos anti-Ro y anti-La predicen, de forma consistente, falta de respuesta a RTX (4) y brote lúpico post depleción de linfocitos B (5, 6). Esta circunstancia se ha tratado de explicar porque, suponiendo su patogenicidad, los anticuerpos anti-ribonucleoproteína se producen sobre todo en células plasmáticas de vida media larga, que no expresan CD20 y escapan, por tanto, a la ablación que RTX provoca en los fenotipos de linfocito B, no precisando además ser “recambiadas” por nuevos plasmocitos. En el caso del BLM, las cosas podrían ser de otro modo, ya que este agente bloquea Blys (también denominado BAFF), una molécula con cierto papel en la supervivencia de las células plasmáticas de vida media larga, a través del receptor BCMA (7). Así mismo, se ha podido comprobar que las manifestaciones cutáneas crónicas, como es el caso de nuestro paciente, con frecuencia se muestran refractarias a RTX, de acuerdo con un estudio retrospectivo reciente. Esta observación, de acuerdo con los autores del estudio, podría relacionarse con la ablación de células B reguladoras provocada por RTX, lo que se traduciría en un aumento de linfocitos T cutáneos, células que se han sido implicadas en la patogenia del lupus cutáneo crónico (4). De manera que el paradigma de “cuanto mayor ablación B, mejor” no parece aceptable sin más en LES y no sólo por motivos de seguridad.

Algo similar, la falta de repuesta a RTX en paciente Ro positivo que finalmente se controla con BLM, sucede en el caso 2.

1. Giliam JN, Sontheimer RD. Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis* 1982;8:343-52.
2. Tassiulas IO, Boumpas D. Clinical features and treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8.ª edición, 2009, vol II: 1267.
3. Calvo-Alén J 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.
4. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT et al. Brief report: responses to Rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jun;67(6):1586-91. doi: 10.1002/art.39085.
5. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2007 Sep;66(9):1259-62.
6. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC, Leandro MJ, Migone TS, Teodorescu M et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):1011-6.
7. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol*. 2011 Mar;7(3):170-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1.

FATIGA SEVERA EN UNA PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BELIMUMAB

Josefina Cortés-Hernández

Departamento de Medicina Interna. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una mujer joven, de 37 años, con un lupus eritematoso sistémico (LES) de varios años de evolución que ha cursado brotes y en el que predominaba una fatiga extrema incluso durante las fases de remisión. Se habían ensayado múltiples terapias biológicas y no biológicas para el control de la enfermedad, sin conseguirse mejoría a nivel de la fatiga. Tras tratamiento con belimumab, se consigue mejoría del brote y del índice de fatiga (FACIT).

Antecedentes personales

Paciente sin hábitos tóxicos. Economista, que debido a su enfermedad y a la fatiga, se vio obligada a renunciar a su profesión y a movilizarse en silla de ruedas. Diagnosticada de LES en 2006 a raíz de una clínica de pericarditis de repetición, poliartritis simétrica de pequeñas articulaciones, fenómeno de Raynaud, fotosensibilidad, ANA positivos (1/2560), anti-ADNdc positivos y anti-Ro/SSA positivos. El tratamiento inicial consistió en corticoides (<0,5 mg/kg) y antimaláricos. Dada la necesidad de dosis persistentes de corticoides para controlar su enfermedad y la aparición de efectos secundarios (Cushing), se inició azatioprina (100 mg/día). Por persistencia de la serositis, a pesar de los inmunosupresores tradicionales, en marzo de 2008 se inició etanercept (50 mg/semana), con buena respuesta clínica. En 2009 se diagnosticó de fatiga crónica con una tolerancia a mínimos esfuerzos que la postró en una silla de ruedas para la movilización diaria, que no mejoró a pesar del tratamiento inmunosupresor recibido. En junio de 2010 se tuvo que retirar la hidroxicloroquina por maculopatía. Durante su evolución, la paciente presentó varios brotes de actividad de la enfermedad por lo que en 2011 se administró rituximab, con buena respuesta clínica de la actividad de la enfermedad, pero sin mejoría de la fatiga. Desde 2011 hasta 2013 permaneció asintomática de la enfermedad retirándose la azatioprina, pero en abril de 2013, dos meses postparto, presentó un brote de la enfermedad con pericarditis, eritema malar y artralgiyas y artritis de carpos e interfalángicas. El estudio inmunológico evidenció un aumento de los anticuerpos anti-dsADN a 114 IU/ml (normal <15 IU/ml) con cifras de complemento normal. Para control del brote se iniciaron corticoides a dosis de 0,5 mg/kg orales y azatioprina (100 mg/día), con respuesta parcial de la sintomatología que requería dosis de prednisona de 15 mg/día para control de sus síntomas. Por ello, en julio de 2013 se sustituyó la azatioprina por micofenolato mofetilo, dada la falta de respuesta clínica, pero la paciente continuó sintomática y requiriendo dosis elevadas de corticoides.

Diagnóstico

LES con actividad clínica (eritema malar, artritis y pericarditis) e inmunológica (anti-dsADN positivos) persistente, a pesar de tratamiento con varios inmunosupresores convencionales.

Tratamiento

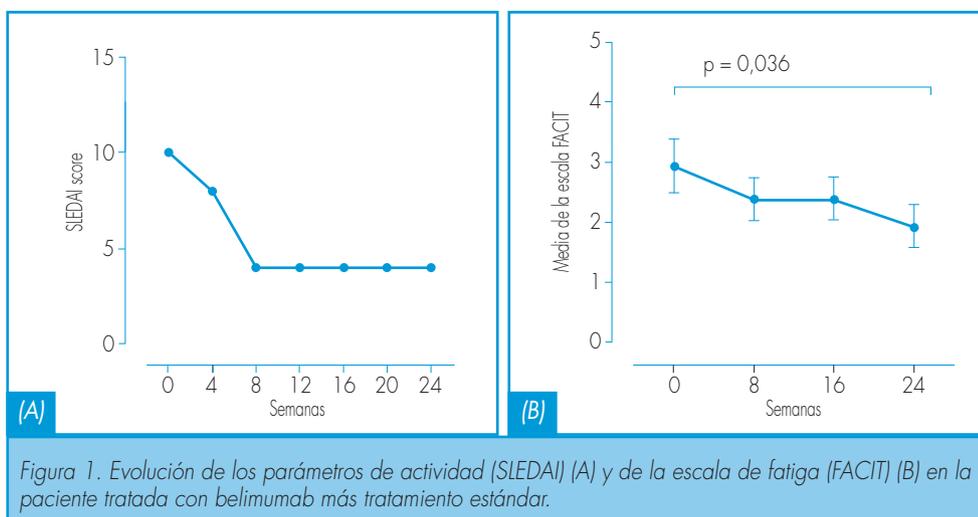
Se indicó tratamiento con belimumab a las dosis estándares, con varios objetivos:

- Controlar la actividad persistente de la enfermedad.
- Poder reducir la dosis de corticoides.
- Evitar futuros brotes de la enfermedad en una paciente refractaria a varios inmunosupresores convencionales.
- Mejoría de la fatiga que la incapacita para las actividades de la vida cotidiana.

Evolución de la enfermedad

Tras seis meses de tratamiento, la paciente ha presentado una mejoría clínica con resolución de la artritis y de las lesiones cutáneas, aunque todavía persiste la pericarditis, pero en menor intensidad que la inicial (Fig. 1A). Desde el punto de vista inmunológico, los niveles de anticuerpos anti-dsADN han ido descendiendo progresivamente (últimas cifras muestran unos niveles de 41 IU/ml). También se ha podido realizar una disminución de la dosis de corticoides, siendo la dosis actual de 5 mg/día.

Lo más sorprendente ha sido la mejoría en la fatiga, en una paciente con fatiga extrema y que no ha mejorado a lo largo de la evolución de su enfermedad a pesar de tratamiento inmunosupresor y biológico. La mejoría se ha objetivado mediante la escala de fatiga FACIT (Fig. 1B).



Discusión

En este caso hemos observado los mismos efectos beneficiosos del belimumab sobre la actividad clínica, biológica y reducción de corticoides que han demostrado los estudios anteriores tanto aleatorizados como observacionales, sobre todo en pacientes con autoanticuerpos positivos (1). Lo que nos ha sorpren-

dido más ha sido la mejoría relativamente rápida observada en la escala de fatiga de esta paciente, ya que a pesar de múltiples tratamientos previos nunca se había conseguido ni un leve cambio en un caso tan severo. Con la mejoría de la mortalidad en el LES, la tendencia actual es sobre todo a mejorar el estado funcional de estos pacientes. Se sabe que la calidad de vida está afectada en pacientes con lupus, tanto a nivel social como funcional, principalmente cuando la enfermedad está activa (2). Tanto en los estudios de BLISS individuales como los combinados se objetivó una mejora significativa de las escalas de calidad de vida (HRQoL) y fatiga (FACIT) a las 52 semanas de tratamiento vs. placebo (3). Mejoras en la fatiga son importantes, ya que es una de las quejas más frecuentes (ocurre en un 81% de los pacientes) y tiene un claro impacto en la vida laboral y la calidad de vida.

Conclusiones

Belimumab es un fármaco útil en pacientes con LES clínica e inmunológicamente activos que no responden a la terapia estándar. En nuestro caso, belimumab resultó efectivo para la mejoría de la fatiga en nuestra paciente.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

En este caso destacaría la mejoría de la astenia, una astenia particularmente refractaria y con importante impacto en la calidad de vida del paciente. Se trató de cuantificar el grado de astenia, mediante un instrumento específico: el cuestionario *FACIT-fatigue*. Este instrumento ha sido validado para el LES, si bien aún está pendiente de su adaptación transcultural al castellano. Fue empleado por primera vez en un ensayo clínico en LES en los ensayos aleatorizados (ECAs) de belimumab (BLM), BLISS-52 y BLISS-76, demostrándose mejoría estadísticamente significativa de la astenia frente a placebo, mejora que se correlacionó con la respuesta SRI (4). Aunque en general no se aconseja emplear BLM con el solo propósito de tratar la astenia, no resulta fácil negar un fármaco eficaz a pacientes como el expuesto, al menos en base a criterios meramente economicistas, aunque la indicación se estableciese predominantemente por la astenia, siempre y cuando se hayan excluido otras causas de astenia diferentes de la actividad lúpica, incluyendo la fibromialgia, y la astenia tenga relevancia clínica suficiente.

1. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343.
2. Strand V, Petri M, Yon J, Joh T, Chevrier M, Freimuth W et al. Baseline data from 5 randomized controlled trials (RCTs) demonstrate that systemic lupus erythematosus (SLE) impacts 11 domains of health-related quality of life (HR QoL). *Arthritis Rheum* 2006;5:S277.
3. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri M, Birch M, Freimuth WW et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomized controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis* 2013;10:1-7.
4. Furie R, Petri MA, Strand V, Gladman DD, Zhong ZJ, Freimuth WW; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Clinical, laboratory and health-related quality of life correlates of Systemic Lupus Erythematosus Responder Index response: a post hoc analysis of the phase 3 Belimumab trials. *Lupus Sci Med*. 2014 Jun 26;1(1):e000031. doi: 10.1136/lupus-2014-000031. eCollection 2014.

BELIMUMAB EN UNA PACIENTE CON AFECTACIÓN EXTRA-RENAL Y RENAL REFRACTARIA

CASO 3

Tatiana Cobo Ibáñez¹ y Yolanda Hernández Hernández²

¹Sección de Reumatología. ²Sección de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

PRESENTACIÓN DEL CASO

Antecedentes personales

Mujer de 32 años, fumadora de 1 paquete al día desde los 16 años. Inicialmente realizó seguimiento en otro centro, donde se diagnosticó a los 17 años de lupus eritematoso sistémico (LES) en base a lesiones mucocutáneas, artritis en carpos y ANAS positivos (año 2000). Además presentaba astenia y fenómeno de Raynaud pero con anti-ADNdc, anti-SM, anti-RNP, antifosfolípidos y anticoagulante lúpico negativos. Durante el primer año de enfermedad recibió tratamiento con AINEs, dosis bajas de prednisona y cloroquina, suspendida posteriormente por intolerancia. En marzo de 2003, debido a intensa cefalea, leucopenia, artritis y consumo de complemento, fue preciso incrementar la prednisona a dosis medias y añadir azatioprina. Tras varios meses se decidió cambio de azatioprina por micofenolato mofetilo ante la aparición de úlceras orales y vaginales persistentes. En el año 2005 se detecta alteración en el sedimento urinario y consumo de complemento, por lo que se realiza biopsia renal, que confirma una nefropatía lúpica membranosa (tipo V de la OMS). Se inicia tratamiento de inducción con ciclofosfamida, según protocolo clásico NIH, junto a prednisona y micofenolato mofetilo de mantenimiento, alcanzando respuesta completa en 2007.

Durante 2008 comienza seguimiento en nuestro centro, siendo valorada primero en la sección de Nefrología debido a su nefropatía. En ese momento se modifica el micofenolato mofetilo por azatioprina, ante los deseos de gestación de la paciente. Tras abandono del tabaco, presenta gestación sin actividad clínica ni serológica de interés, y en octubre de 2008 se produce el parto de un niño a término. En enero de 2009 desarrolla recidiva renal con síndrome nefrótico, microhematuria, leve alteración de la función renal y descenso del complemento. Se vuelve a realizar biopsia renal, mostrando la presencia de nefritis proliferativa difusa segmentaria y membranosa (IV + V de la OMS) con un índice de actividad de 6/24 y de cronicidad 2/12. Este nuevo brote renal se trata con 3 bolos de metilprednisolona y triple terapia con prednisona, micofenolato mofetilo y tacrolimus, introduciendo además hidroxiclороquina. Posteriormente se diagnostican dos nuevas recidivas renales en enero y julio de 2010, que cursan de forma similar a la previa. En la primera recidiva, el tratamiento de inducción fue con rituximab pauta de artritis reumatoide (1 g al día 1 y 15), y en la segunda con ciclofosfamida según pauta EUROLUPUS (6 bolos de 500 mg quincenal). En ambas ocasiones el mantenimiento se realizó con prednisona, micofenolato mofetilo e hidroxiclороquina, alcanzando respuesta parcial renal. Desde el inicio del LES hasta este momento se diagnosticaron las siguientes comorbilidades relacionadas con

la enfermedad y el estado de inmunosupresión: dislipemia, hipertensión arterial, infección facial micótica (*Tricophyllum violaceum*), candidiasis vaginal de repetición y herpes simple de repetición.

A partir del año 2012 comienza seguimiento conjunto por Reumatología y Nefrología. En febrero de 2013 desarrolla un nuevo brote que cursó con edemas, proteinuria en rango nefrótico (8 g/24 horas), microhematuria, lupus cutáneo agudo, vasculitis en dedos de manos, adenopatías, astenia, fiebre, artritis en carpos, leucopenia, consumo de complemento, ANAs y anti-RO positivos. Los anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y crioglobulinas fueron de nuevo negativos. Se decide realizar un tratamiento de inducción más intenso, asociando rituximab (1 g el día 1 y 15) y ciclofosfamida según pauta EUROLUPUS (Fig. 1). Al octavo día tras la primera infusión de rituximab y ciclofosfamida, la paciente acude al hospital refiriendo muy mal estado general y objetivándose fiebre, habones generalizados, disnea y rigidez cervical, precisando ingreso hospitalario. Por parte de la sección de Alergología se realizaron pruebas intradérmicas a ciclofosfamida que resultaron negativas, y a rituximab, que resultaron positivas. Se decidió no pautar la segunda dosis de rituximab y mantener la ciclofosfamida. A los 5 meses, la paciente tomaba prednisona 20 mg/día, micofenolato mofetilo 3 g/día, hidroxiclороquina 400 mg/día y antiprotineurínico (ramipril 10 mg/día). Además, asociaba el siguiente tratamiento para prevenir comorbilidades: rosuvastatina 20 mg/día, 1g de calcio + 800 UI de colecalciferol, calcifediol 0,266 mg quincenal, risedronato 75 mg los días 1 y 2 de cada mes. En ese momento únicamente presentaba perniois en manos. Los niveles de complemento eran normales (C3 89 y C4 31), con ANAs positivos 1/640, creatinina 0,62 mg/dl y proteinuria de 1,87 g/24 horas. Considerando, por tanto, que la actividad de la enfermedad estaba controlada con respuesta parcial renal (Fig. 1).

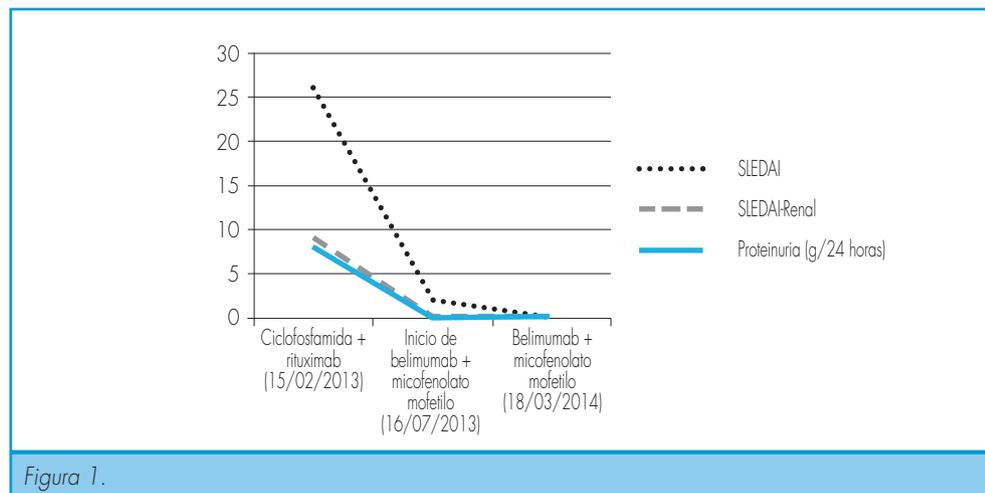


Figura 1.

Diagnóstico

Lupus eritematoso sistémico con nefritis activa refractaria y actividad extra-renal (ganglionar, hematológica, vascular, cutánea y articular) a pesar de tratamiento con varios inmunosupresores y rituximab. Reacción de hipersensibilidad tardía a rituximab (enfermedad del suero).

Tratamiento

Se indicó tratamiento con belimumab según dosis habitual, con el fin de mantener la mejoría clínica renal y extra-renal, y evitar la aparición de actividad de la enfermedad. Además se pretendía conseguir efecto ahorrador de corticoides, disminuyendo el riesgo de nuevas comorbilidades.

Evolución y discusión

A marzo de 2014 han pasado 9 meses desde el inicio de belimumab (10 infusiones). Previo a todas las infusiones se premedicó con antihistamínico, paracetamol y metilprednisolona. El único evento adverso que ha tenido son náuseas, que se corrigieron al añadir metoclopramida a la premedicación. A nivel clínico se ha mantenido sin manifestaciones extra-renales, con una proteinuria en rango de 1-1,7 g/24 horas, función renal normal y cifras normales de complemento (Fig. 1). No ha presentado ninguna comorbilidad añadida. A nivel farmacológico se ha podido disminuir la dosis de prednisona a 7,5 mg/día y suspender el difosfonato mensual.

Por el momento, y sabiendo que el seguimiento todavía es a corto plazo, se están cumpliendo los objetivos para los que se instauró belimumab. Al introducir belimumab, esperábamos poder mantener la mejoría alcanzada y prevenir la actividad extra-renal, apoyados en la experiencia existente tanto en ensayos clínicos como en estudios abiertos de extensión (1-3). Durante el seguimiento hemos constatado estos efectos beneficiosos del fármaco, que son muy relevantes en una paciente con refractariedad a múltiples terapias y una toxicidad grave a rituximab que limita su empleo. Sin embargo, se nos plantearon algunas incertidumbres sobre el uso de belimumab. La primera cuestión se centraba en cuándo introducirlo de forma segura, evitando tardar demasiado para impedir nuevas recaídas. En los ensayos clínicos del producto se excluyó a los pacientes que habían recibido en los 6 meses previos ciclofosfamida o tratamientos que actúan sobre el linfocito B (1, 2). Tanto rituximab como belimumab pueden disminuir los niveles de inmunoglobulinas, aunque actúen sobre el linfocito B de forma diferente. Teniendo en cuenta esta información y que no existen, por el momento, referencias o guías que nos respondan a nuestra cuestión, decidimos introducir belimumab una vez completada la pauta de ciclofosfamida y con los niveles de inmunoglobulinas normales (5 meses tras rituximab). La segunda cuestión que planteamos fue si lograríamos mantener la respuesta parcial renal, que era la máxima respuesta alcanzada tras los últimos brotes de nefritis. En los ensayos clínicos de belimumab se excluyó a los pacientes con enfermedad renal activa-grave. Sin embargo, en un subanálisis posterior se ha identificado mejoría significativa del SLEDAI renal a la semana 52 en los pacientes incluidos con afectación renal, proteinuria de 1-2 g/día y tratamiento con micofenolato mofetilo (4). En este mismo escenario, logrado tras ciclofosfamida y una dosis de rituximab, instauramos belimumab, y durante 9 meses se ha mantenido la mejoría renal sin recaídas. Este desenlace es de especial interés porque las dos últimas recaídas renales se originaron en un intervalo de 6 meses. Por lo que los datos del subanálisis parecen esperanzadores, a expensas de su confirmación en ensayos clínicos específicos sobre nefritis lúpica.

Conclusiones

Belimumab es un fármaco útil para controlar y prevenir la actividad lúpica con un efecto ahorrador de corticoides. La evolución a corto plazo de nuestra paciente apunta a que también proporciona un beneficio renal, manteniendo la mejoría alcanzada y reduciendo la frecuencia de los brotes. Aunque son necesarios estudios centrados en la nefropatía lúpica para confirmar este beneficio renal.

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Lo más destacable de este caso es el empleo de belimumab (BLM) como coadyuvante, junto con micofenolato, para el control de actividad de la enfermedad en un paciente con un LES grave y afectación renal muy recidivante, con el fin de mantener la mejoría en la afectación renal, tras haber sido previamente controlada, y evitar la aparición de nuevos brotes renales. De hecho, se empleó con éxito BLM junto con micofenolato en pacientes con nefritis lúpica activa en 3 casos más (ver casos 4, 7 y 12) de los expuestos en este programa. Disponemos de datos de un sub-análisis de los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) de BLM que soportan este uso, sugiriendo un efecto sinérgico de este biológico con micofenolato en nefritis lúpica no grave. Está en marcha un ECA que testará la eficacia de BLM en nefritis lúpica (BLISS-LN ClinicalTrials.gov; identifier: NCT01639339), que esperamos aporte evidencias más sólidas en este sentido. Un aspecto muy interesante en la indicación de BLM para este caso es su uso, con éxito, para mantener una remisión lograda con ciclofosfamida y rituximab (RTX). Existe un fundamento racional para el empleo de BLM con el propósito de mantener una remisión inducida por RTX, ya que la repoblación con células B de memoria es fuertemente dependiente de Bly (5, 6), si bien no deja de ser una hipótesis que necesita ser probada mediante ECAs. Dada la capacidad de BLM para reducir el riesgo de brote grave (7), la indicación parece más que razonable.

1. Furie R PM, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sánchez-Guerrero J et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
2. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377: 721-31.
3. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;4:300-9.
4. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz DP, Askanase A, Roth DA et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;22:63-72.
5. Kraaij T, Huizinga TVW, Rabelink TJ, Teng YK. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Nov;53(11):2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369.
6. Vallerskog T, Heimbürger M, Gunnarsson I, Zhou W, Wahren-Herlenius M, Trollmo C et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in Rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(6):R167.
7. Petri MA, van Vollenhoven RF, Buyon J, Levy RA, Navarra SV, Cervera R et al; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Baseline predictors of systemic lupus erythematosus flares: data from the combined placebo groups in the phase III Belimumab trials. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2143-53. doi: 10.1002/art.37995.

NEUMONITIS Y PLEURITIS COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

María José Pozuelo López y Rosa María Hortal Alonso

Servicio de Reumatología. Hospital San Francisco de Borja. Gandía. Valencia

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Puede aparecer a cualquier edad, predominando en mujeres de edad fértil.

La afectación del aparato respiratorio puede darse en el LES con repercusión en cualquier componente del mismo, incluyendo vías respiratorias superiores, parénquima pulmonar, vasculatura pulmonar, pleura y músculos respiratorios (1, 2).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente de 36 años de edad que acude al Servicio de Urgencias por cuadro de mal estado general, acompañado de tos, dolor costal pleurítico izquierdo, náuseas y fiebre de 39 °C de 24-48 horas de evolución.

Antecedentes personales: no alergias medicamentosas conocidas. No hábitos tóxicos. Infección urinaria en los días previos al debut, con crecimiento de *E. coli* en urocultivo, tratada con ciprofloxacino.

Intervención quirúrgica: síndrome de túnel carpiano.

A la exploración se objetiva hipoventilación en base izquierda y adenopatías laterocervicales y axilares bilaterales de predominio izquierdo. Saturación O₂: 96%, T°: 39 °C. En analítica de urgencias destaca elevación de AST, ALT, FA y GGT, hemoglobina: 10,3 g/dl (12-15), leucocitos: 3,3 x 10⁹/l (4,4-11,3), con linfopenia, radiografía de tórax con derrame pleural izquierdo. ECG normal y ecografía abdominal normal.

Se decide ingreso para estudio, con sospecha diagnóstica inicial de pielonefritis por *E. coli*, pautándose antibioterapia, sin mejoría, persistiendo la fiebre, anemia, leucopenia, adenopatías y empeoramiento del derrame pleural.

En analítica durante el ingreso destaca VSG: 30 mm/h (3-20), PCR: 29 mg/l (0-6), LDH: 833 U/l (120-480), hemoglobina: 8 g/dl (12-15), leucocitos: 2,4 x 10⁹/l (4,4-11,3) con 0,4 x 10⁹/l (1-4), ferritina: 1.600 ng/ml (13-150), hierro: 26 microg/dl (35-170), C3: 35 mg/dl (90-180), C4: 3 mg/dl (10-40), ANA: 16 (N<1) anti-ADNdc: 349 (N<20), anti-SM y anti-Histonas positivos. Proteinuria en 24 h: 2 g (0-0,15). Resto de serologías, autoinmunidad y analítica, incluyendo Ac anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, dentro de la normalidad.



Figura 1. Imágenes de radiografía AP y lateral de la paciente, con derrame pleural bilateral, predominio izquierdo.

Ecocardiografía: discreto derrame pericárdico sin evidencia de patología valvular ni miocárdica.

TAC tóraco-abdominal: infiltrados parenquimatosos en ambos lóbulos superiores y aislados en campos inferiores con moderado derrame pleural bilateral y adenopatías axilares de hasta 17 mm de diámetro. Abdomen con moderada hepatomegalia, sin presencia de LOES (lesiones ocupantes de espacio).

Broncoscopia con BAS (broncoaspirado): componente inflamatorio inespecífico, negativo para células malignas, sin presencia de BAAR (bacilos ácido alcohol resistentes).

Biopsia médula ósea: cambios reactivos, anemia de proceso inflamatorio. No se observan parásitos ni infiltración linfomatosa.

Biopsia axilar: linfadenitis necrotizante, negativo para células malignas.

Tras los resultados de las exploraciones, se descarta proceso infeccioso y linfoproliferativo, siendo la paciente diagnosticada de LES con neumonitis y pleuritis, instaurándose tratamiento con metil-prednisolona 1.000 mg/24 h durante 3 días, seguido de prednisona 1 mg/kg/día y ciclofosfamida 500 mg iv mensual durante 6 meses. La paciente evoluciona favorablemente, desapareciendo el derrame pleural, con mejoría clínica y analítica.

Tras siete meses del alta, reingresa de nuevo por fiebre, poliartritis y afectación cutánea en zonas fotoexpuestas, compatible con brote de su enfermedad. En esta ocasión, la clínica es fundamentalmente cutánea y articular. La paciente se encontraba en pauta descendente de prednisona, coincidiendo el brote con el paso de 10 a 7,5 mg/día.

En analítica destaca $2,7 \times 10^9/l$ leucocitos (4,4-11,3) con $4 \times 10^9/l$ linfocitos (1-4), hemoglobina: 11,5 g/dl (12-15), hematocrito: 32,6% (36-44), VSG: 41 mm/h (3-20), C3: 44 mg/dl (90-180), C4: 5 mg/dl (10-40). Proteinuria en 24 h: 0,22 g (0-0,15). Resto de estudio normal.

Se controla aumentando nuevamente la dosis de prednisona.

Durante 2 años, la paciente ha permanecido parcialmente estable con hidroxiclороquina 400 mg/día, azatioprina 150 mg/día y prednisona 10 mg/día, además, calcio-vitamina D, ácido risedrónico, enalapril 10, esomeprazol y paracetamol, manteniendo hipocomplementemia leve (C3: 50, C4: 8) y ligera bicito-

penia (anemia y leucopenia con linfopenia) con ANA 8 (N<1) y anti-ADNdc 54 (N<20). Eritema en región malar, escote y brazos. Artralgias persistentes con artritis en rodilla y muñeca y dolor costal pleurítico izquierdo, sin derrame visible en radiografías, empeorando clínicamente cada vez que intentamos bajar la dosis de prednisona.

Además, dorsalgia en relación con fractura vertebral a pesar de tratamiento con calcio-vitamina D y anti-resortivo.

A pesar de la mejoría y la estabilidad pulmonar y renal, persiste cierta actividad fundamentalmente cutánea y articular, con ligera anemia y linfopenia, por lo que se decide iniciar tratamiento con belimumab (10 mg/kg/iv).

Tras un año de tratamiento con belimumab, la paciente permanece estable, con artralgias ocasionales, sin artritis. Analítica: PCR: 1,33 mg/dl (0-6), VSG: 2 mm/h (3-20), C3: 82 mg/dl (90-180), C4: 12 mg/dl (10-40). Hemoglobina: 13,7 g/dl, leucocitos: $3,8 \times 10^9/l$, con fórmula normal. ANA: 2,8 (N<1), anti-ADNdc: 43,5 (N<20). Orina con sedimento normal. Actualmente, se ha podido disminuir la dosis de prednisona a dosis de 2,5 mg/día y el resto de la medicación, por ahora sigue igual.

Discusión

El LES puede ser una enfermedad potencialmente mortal y a menudo representa un desafío terapéutico por sus manifestaciones en los distintos órganos.

Glucocorticoides, hidroxicloroquina, micofenolato mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab y, más recientemente, belimumab (con indicación específica aprobada en LES), son fármacos empleados para el tratamiento del LES (3). La dependencia de los glucocorticoides y la resistencia a los agentes terapéuticos, así como una toxicidad sustancial, son frecuentes.

Alteraciones en las células que conducen a la producción de autoanticuerpos desempeñan un papel central en el LES. Los objetivos de los tratamientos biológicos en la terapia de LES se dirigen hacia la depleción de células B, la interferencia en las señales de co-estimulación y el bloqueo de citoquinas.

Terapias de células B específicas, incluyendo anti-estimulador de linfocitos B (BlyS) y los anticuerpos monoclonales anti-CD20 están en auge (4).

Belimumab proporciona resultados alentadores que representan una posible opción en el tratamiento del lupus. Está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (5).

La pleuritis, con o sin derrame asociado, es la manifestación más frecuente del aparato respiratorio en el LES. Suele cursar con dolor torácico y puede acompañarse de disnea o alteraciones radiológicas. En ocasiones es la primera manifestación del LES, mientras que en otros pacientes aparece durante el curso de la enfermedad. La pleuritis lúpica aparece en ocasiones acompañada de otras manifestaciones de actividad lúpica a distintos niveles. Los hallazgos histológicos son poco específicos, con infiltrados perivasculares mononucleares y depósito de fibrina. El hallazgo en el líquido pleural de ANA, anti-ADNdc y/o células LE se considera prácticamente diagnóstico de LES. Los niveles bajos de complemento son también muy sugestivos (1).

La neumonitis lúpica es infrecuente, con una incidencia del 0 al 14%, coincidiendo el 50% de los casos con el debut de la enfermedad. Obliga al diagnóstico diferencial con otras causas de infiltrados alveo-

lares, sobre todo infecciones. El cuadro suele ser de instauración muy aguda, puede desembocar en la muerte del paciente si no se actúa precozmente.

Neumotórax, hemotórax, hemorragia alveolar, enfermedad intersticial difusa crónica, obstrucción de la vía aérea, hipertensión pulmonar o el tromboembolismo pulmonar, son otras manifestaciones del aparato respiratorio que pueden aparecer en el LES (2).

En nuestro caso, se trata de una paciente de 36 años, sin antecedentes de interés, que presenta como debut del LES un cuadro pulmonar agudo con pleuritis y neumonitis, cursando además con manifestaciones generales, articulares, hematológicas, adenopáticas y renales, precisando tratamiento con altas dosis de metilprednisolona, ciclofosfamida y posteriormente hidroxicloroquina, azatioprina y prednisona, persistiendo aun así un notable grado de actividad leve, motivo por el que se decide iniciar tratamiento con belimumab, permitiéndonos la disminución de la dosis de prednisona considerablemente.

Además del debut pulmonar, también presentó datos sugestivos de afectación renal, con 2 g de proteinuria en la orina de 24 horas al inicio. Fue valorada por Nefrología, pero no llegó a realizarse biopsia renal por la urgencia en tratar la afectación pulmonar, mejorando también la proteinuria tras el tratamiento con belimumab. Actualmente no presenta datos de actividad renal.

Conclusión

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica con un amplio espectro de manifestaciones y potencial de afectación multiorgánica. El diagnóstico y tratamiento precoz pueden determinar la supervivencia de pacientes con LES.

El pulmón es un órgano vulnerable en las enfermedades del tejido conectivo, especialmente en el LES. La terapia biológica con belimumab es una alternativa más en el tratamiento del LES con actividad elevada y con indicación específica en esta enfermedad (6).

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

En este caso las manifestaciones pulmonares, que presentaba la paciente al inicio, no fueron el motivo de la elección del tratamiento con belimumab, sino que ésta estuvo influenciada por la cortico-dependencia, con efectos adversos graves asociados al uso de glucocorticoides (GC), consiguiéndose una reducción de la dosis de los mismos. La reducción de dosis diaria de GC en los pacientes tratados con belimumab es una constante en todos y cada uno de los casos que se exponen aquí, corroborando los resultados de los ensayos clínicos en ese aspecto (7, 8). Como ya mencionamos en comentarios previos, este caso es otro ejemplo de los posibles efectos sinérgicos de belimumab asociado a mifephenolato mofetil en la nefritis lúpica, con reducción de la proteinuria, si bien, no fue la nefritis activa la manifestación que sentó la indicación.

1. Orens JB, Martínez FJ, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:159-93.
2. Keane MP, Lynch JP. Pleuropulmonary complications of SLE. *Thorax* 2000;55:159-66.
3. Lateef A, Petri M. Biologics in treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:504-9.
4. Petri M, Stohl W, Chatham W, McCune WJ, Chevrier M, Ryel J et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58:2453-9.
5. Ficha Técnica Benlysta®. GSK. Abril 2014.
6. Glinzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA et al. Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2014;41:1.
7. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE et al; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of Belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.
8. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D et al; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of Belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.

BELIMUMAB:

“MAS ALLÁ DE LOS 12 MESES”

CASO 5

Alejandro Olivé Marqués

Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente mujer de 50 años, afecta de Lupus Eritematoso Sistémico y síndrome antifosfolípido secundario, con gran afectación del estado general, artritis, exantema, fiebre, fenómenos tromboticos cutáneos, isquemias periféricas en partes acras, derrames pleurales y pericarditis, ambos recurrentes, fatiga y síndrome de Cushing secundario a tratamiento con glucocorticoides. Así mismo, presentaba osteopenia (criterios densitométricos OMS) y disnea de esfuerzo secundario a alteración ventilatoria grave (pruebas funcionales respiratorias). Otras complicaciones de su enfermedad fueron: rotura de ambos tendones aquileos secundario a la propia enfermedad y al tratamiento con glucocorticoides, uno de ellos fue intervenido. Fracturas de estrés cortical del cuello femoral derecho.

Resistente a glucocorticoides a dosis altas, antipalúdicos (maculopatía), inmunosupresores (metotrexato y leflunomida oral) y fármaco biológico tal como antagonistas del TNF-alfa (etanercept 50 mg /semanales). Había sido tratada con bolos de glucocorticoides (500 mg/ev 3 días seguidos), Inmunoglobulinas endovenosas y rituximab (375 mg/m²/a la semana durante 4 semanas) sin resultado. La enfermedad seguía activa y controlada con dosis altas de glucocorticoides. El tratamiento actual era glucocorticoides orales diarios a dosis de 20 mg cada día, azatioprina 50 mg cada día, así como omeprazol 20 mg orales cada día, ácido acetil salicílico 100 mg orales, teriparatida subcutánea diaria, ácido fólico 5 mg y AINEs: celecoxib 200 mg/cada 12 h. La enfermedad lúpica persistía activa, con gran astenia artritis y febrícula diaria. Los parámetros de actividad de la enfermedad estaban altos, con un índice de SLEDAI: 10 y un SLICC: 3. Los anticuerpos anti-ADNdc eran: 312 UI y el C3: 77 mg/l (90) y C4: 12 mg/l (15-45).

La paciente no podía trabajar ni realizar actividades de ocio habituales, parcialmente las actividades de la vida doméstica, precisando de vida sedentaria y descansos constantes.

La actividad de la enfermedad se había tornado constante, requiriendo varios ingresos. La paciente requería controles muy cercanos de la enfermedad, así mismo, su resistencia a los diferentes tratamientos ensayados así como los efectos secundarios de los mismos hacían que fuese un Lupus Eritematoso Sistémico de difícil control que requería una monitorización exhaustiva y constante.

La paciente inicia el tratamiento biológico con belimumab, con los índices indicados. Desde el inicio, clínicamente la paciente refería mejoría de la artritis, exantema y estado general, así mismo, los niveles de los anticuerpos anti-ADNdc tenían tendencia a la mejoría. Tras valorar a la paciente a los 6 meses, y dada la

tendencia, se decide continuar con el tratamiento. Así mismo, se añade atebrina/quinacrina 100 mg cada día. La mejoría persistió y a los 12 meses los anticuerpos anti-ADNdc eran de 117 UI/ml (0-100), el C3: 81 mg/l (90) y el C4: 13 mg/l (15-45). La dosis de glucocorticoides por primera vez en varios años se disminuyó de 20 mg a 12 mg cada día. El índice SLEDAI a los 12 meses era de 4.

Discusión

Belimumab es un fármaco biológico desarrollado para el tratamiento del Lupus Eritematoso Sistémico. Bloquea la unión de BlyS (un factor de supervivencia de células B) a su receptor en las células B acortando su supervivencia. Está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti-ADNdc positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar (1).

En los pacientes de lupus con artritis y exantemas resistentes al tratamiento, belimumab ha mostrado eficacia en este tipo de manifestaciones clínicas (2). Es conocido que mejora las medidas de desenlace clínico del Lupus Eritematoso Sistémico, así mismo, permite la reducción de la dosis de glucocorticoides.

El presente caso ilustra cómo belimumab es efectivo para el control de la enfermedad lúpica. Es importante resaltar que el control de la enfermedad no fue rápido y que se mantuvo el tratamiento más allá de los 6 meses, concretamente hasta los 12 meses. Existían ya a los 6 meses indicios de mejoría: la paciente refería un mejor estado general y los índices ponderados de actividad tendían a la mejoría. Se decidió mantener el tratamiento con resultados clínicos muy satisfactorios. Otros autores no recomiendan persistir en el tratamiento más de 6 meses si no existe control de la enfermedad (3).

Otro punto de interés, y que vale la pena abordar es la reducción de glucocorticoides. **La paciente presentaba importantes efectos secundarios del uso de los glucocorticoides.** Belimumab permitió una reducción de la dosis de glucocorticoides, dato que ya estaba refrendado en la literatura científica (4).

Conclusiones

En el presente caso belimumab se mantuvo más allá de los 6 meses a pesar de indicios de mejoría. En efecto, el control de la enfermedad lúpica tardó en aparecer. Existían datos evidentes de un control de los parámetros de la actividad. No obstante, no fue hasta los 12 meses que se comprobó una disminución de los niveles de los anticuerpos anti-ADN y un aumento de las cifras del complemento. Todo ello hizo posible disminuir la dosis de glucocorticoides orales, fármacos que aunque muy útiles, presentan una ventana terapéutica estrecha y que habían causado abundantes efectos adversos en el caso de la paciente presentada. La contribución de la atebrina (quinacrina) también es un punto de interés.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

En este caso resaltaría que, aunque ciertos indicios de respuesta se produjeron en los primeros meses, no se calificó al paciente como respondedor hasta el mes 12. Si bien es cierto que la mayoría de los pacientes respondedores en los ensayos clínicos y estudios observacionales llevados a cabo con belimumab (BLM) reúnen los criterios de respuesta prefijados en los primeros 6 meses, también lo es que en el ensayo fase II la tasa de respondedores continuó creciendo hasta la semana 52 de la fase ciega (5).

En definitiva, el clínico debe reservarse el criterio de continuar o no con el tratamiento, individualizando la decisión, si no se observa mejoría en el control de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento tal y como se aconseja en la ficha técnica. Entre otras cosas, porque los criterios de respuesta de un estudio no siempre coinciden con la calificación como respondedor por parte del clínico experto. Es aconsejable “rastrear” cuidadosamente cualquier indicio que pueda predecir una respuesta clínica, como es el caso de la mejoría serológica, que puede aparecer ya en las primeras 8 semanas de tratamiento con BLM y asociarse a una disminución de riesgo reducido de brote grave, prediciendo por tanto una respuesta favorable (6).

-
1. Ficha Técnica Benlysta®. GSK. Abril 2014.
 2. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1833-8.
 3. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *New Engl J Med* 2013;368:1528-35.
 4. Collins CE, Dalléra M, Oglesby A, Mc Guire MB, Kan H, Mlta CT. 12 Month Outcomes Associates with Belimumab in Patients With SLE in clinical practice settings: The Observe Study. *Arthritis Rheum* 2013;65:Abstract 1740.
 5. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, Stohl W et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep 15;61(9):1143-51. doi: 10.1002/art.24698.
 6. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A et al; BLISS-52 Study Group; BLISS-76 Study Group. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2328-37. doi: 10.1002/art.34400.

VASCULITIS CUTÁNEA LÚPICA SIN RESPUESTA A BELIMUMAB

CASO 6

María Dolores García de Lucas

Servicio de Medicina Interna. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 35 años, sin antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, fumadora de 35 paquetes/año, que es diagnosticada de Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en 2006, coincidiendo con el embarazo de su primera hija. Debutó con astenia intensa, artritis de muñeca derecha, rodilla y tobillo izquierdo, aftas orales dolorosas en mucosa yugal, púrpura palpable distal en extremidades inferiores dolorosa que no desaparecía a la digitopresión, leucopenia con linfopenia, ANA a título 1/320 con patrón homogéneo y anti-ADNdc 1/80, anti-Ro y descenso del complemento C3; 67 (valor normal 83 - 177 mg/dl) y C4; 23 (valor normal 16 - 47 mg/dl). En ese momento el índice SLEDAI era de 14 puntos. La determinación de anticuerpos antifosfolipídico ACA IgG 13 GPL e IgM 8 (valor normal <40 GPL), β 2glicoproteína IgG 3 e IgM (<99 percentil), anticuerpo lúpico 0,2 (<1,3) estaba en valores normales y el estudio de crioglobulinas fue negativo.

Se inicia tratamiento con hidroxicloroquina 400 mg/día, naproxeno 500 mg/12 horas y 10 mg de prednisona en pauta descendente. A los 15 días, la paciente había mejorado, persistiendo artralgiás en el tobillo y la astenia. Se mantiene paucisintomática hasta 2008 con un SLEDAI 3 (leucopenia y descenso del complemento).

En 2008, la paciente tiene otro embarazo, manteniéndose la hidroxicloroquina 200 mg. En el último trimestre desarrolla un cuadro de púrpura palpable, interesando la porción distal de las extremidades inferiores con artritis de tobillos y febrícula, por lo que se añade prednisona a dosis de 10 mg/día durante 10 días, remitiendo los síntomas. El parto es eutócico, alumbrando un varón sano de 3,567 kg.

Tras el parto, se suceden los brotes de lesiones purpúricas en extremidades inferiores de similares características hasta las rodillas y se acompañan siempre de postración general, dificultad para la deambulación y fiebre termometrada de hasta 38 °C. Se biopsian las lesiones, siendo compatibles con vasculitis leucocitoclástica. No responden a dosis de 30 mg de prednisona al día y se extienden hasta raíz de miembros, cintura y en ocasiones a los brazos.

En los años siguientes, además de los síntomas citados, la paciente presenta en 2010 una pleuritis y en 2012 un episodio de adenopatías orofaríngeas. En la tabla I se resume la sintomatología y evolución del LES de la paciente.

Desde el debut de la enfermedad destaca la persistencia de la vasculitis cutánea leucocitoclástica. Se han ensayado diferentes pautas de tratamiento en estos años durante al menos 4-6 meses como metotrexato

Tabla I. Evolución cronológica del LES y terapias ensayadas

Año	Síntomas	SLEDAI	Terapia
2006	Astenia, fiebre, artritis, aftas, púrpura, ANA, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	14	HCQ 200 mg/d Pred 30 mg/d
2007	Astenia, ↓C3, C4, leucopenia	3	HCQ 200 mg/d
2008	Astenia, fiebre, púrpura, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	8	HCQ 200 mg/d Pred 10 mg/d
2009	Fiebre, artritis, púrpura, ↓C3, C4, leucopenia	9	HCQ 200 mg/d AZA 150 mg/d
2010	Fiebre, artritis, pleuritis, púrpura, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	14	HCQ 200 mg/d Pred 30 mg/d MTX 20 mg/d
2011	Astenia, púrpura, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	7	HCQ 200 mg/d Micofenolato 500 mg/d
2012	Astenia, fiebre, adenopatías orofaríngeas, púrpura, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	9	HCQ 200 mg/d Dapsona 100 mg/d
2013	Astenia, fiebre, artritis, aftas, púrpura, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	15	HCQ 200 mg/d Pred 7,5 mg/d
2013-14 sept-abril	Astenia, fiebre, artritis, aftas, púrpura, anti-ADNdc, ↓C3, C4, leucopenia	15	HCQ 200 mg/d Belimumab
2014	Astenia, fiebre, artritis, púrpura, ↓C3, C4, leucopenia	13	HCQ 200 mg/d Rituximab 2.000 mg
2014 sept	Astenia, fiebre, artritis, aftas, púrpura, ↓C3, C4, anti-ADNdc, leucopenia	15	HCQ 200 mg/d Talidomida 100 mg/d

HCQ: hidroxicloroquina. Pred: prednisona

20 mg/semanales, azatioprina 150 mg/día, micofenolato 500 mg/día y dapsona 100 mg/día de forma sucesiva por falta de respuesta sin obtener mejoría (tabla I). Se decide iniciar tratamiento con belimumab en septiembre de 2013 a dosis de 480 mg/día, realizando primero la dosis de carga completa (infusión iv de 10 mg/kg los días 0, 14 y 28) y después cada cuatro semanas. Se mantiene el fármaco hasta abril de 2014. La paciente tolera bien el tratamiento, sin presentar ningún efecto secundario pero no experimenta ninguna mejoría de la vasculitis y persiste la artritis de tobillos y rodilla así como la fiebre, coincidiendo con las lesiones vasculíticas de las piernas, por lo que se decide interrumpir la administración de belimumab.

Posteriormente ha realizado tratamiento con rituximab (1.000 mg en dos dosis separadas 15 días) sin que haya mejoría en la sintomatología habitual de la paciente.

Discusión

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune heterogénea con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y serológicas que pueden afectar a cualquier órgano (1). La prevalencia de vasculitis en el LES está entre 11 y 36% (2). El espectro clínico es muy amplio, pudiendo tratarse de una vasculitis arterial, venosa o capilar de vasos de todos los tamaños. Así, puede tratarse de una vasculitis mesentérica, pulmonar, cerebral con compromiso para la vida (3).

En los dos estudios de cohortes más grandes hasta la actualidad de vasculitis y LES, la afectación cutánea se encontró entre el 19-28% (4, 5). Las lesiones de vasculitis cutánea en el LES incluyen púrpura palpable, petequias, lesiones papulonodulares, *livedo reticularis*, infartos cutáneos, placas eritematosas, eritema

con necrosis, paniculitis, hemorragias en astilla y ulceraciones superficiales. En las dos cohortes citadas, el tipo más frecuente de vasculitis fue la de pequeño vaso, que se define como vasculitis leucocitoclástica. Histológicamente, se trata de una vasculitis pandérmica intensa a menudo acompañada por trombosis, lo que produce infartos cutáneos (6).

La vasculitis cutánea suele tratarse con antimaláricos, obteniéndose con frecuencia una respuesta favorable. En caso de falta de eficacia o intolerancia, la talidomida y la dapsona han mostrado buenos resultados (7).

Otros tratamientos con buenos resultados son la administración de inmunoglobulinas intravenosas y la terapia biológica con rituximab (8). Entre los nuevos fármacos biológicos para pacientes refractarios a los tratamientos citados, disponemos de belimumab (9), que es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos (BlyS, también conocida como BAFF) y la bloquea.

Belimumab no se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BlyS inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas (10). Además es actualmente la única terapia biológica con indicación aprobada para el tratamiento del LES.

Los resultados combinados de los ensayos BLISS 52 y 76 mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el tratamiento de la vasculitis cutánea, tanto en eficacia como en prevención de empeoramiento. Análisis *post hoc* recientemente publicados han puesto de manifiesto un efecto beneficioso en las manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas (11).

Conclusiones

El caso que presentamos ha sido refractario a todas las terapias utilizadas, incluido belimumab. En la actualidad, la paciente realiza tratamiento con talidomida a dosis de 100 mg/día desde septiembre de 2014. En la primera revisión efectuada, tras cuatro semanas de tratamiento, aún no ha experimentado ninguna mejoría en cuanto a la vasculitis, si bien no ha presentado fiebre ni artritis durante este espacio de tiempo. En los análisis se mantiene la leucopenia, el descenso de C3 y el anti-ADNdc es negativo.

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Curioso caso, por lo insólito, dado el carácter refractario y recidivante de una vasculitis leucocitoclástica que se acompañaba de síntomas generales mal tolerados por la paciente. Esta manifestación cutánea no-específica del LES, mediada por inmunocomplejos, es la vasculitis más frecuentemente vista en el LES (5) y suele responder a dosis bajas de prednisona y/o antimaláricos, pudiendo no precisar tratamiento en casos leves. Sin embargo es oportuno señalar que la presencia de vasculitis, de diferentes tipos, se asoció con refractariedad en un análisis multivariable con pacientes del registro RELESSER (12). Las terapias anti-célula B, rituximab o belimumab (BLM) no ofrecieron ningún beneficio, a pesar del beneficio asociado a “vasculitis” en los sub-análisis por manifestación de los ensayos clínicos de registro de BLM (11). Es posible que fármacos con efecto sobre los neutrófilos, como puede ser la colchicina o incluso el tocilizumab pudieran resultar eficaces.

1. Toloza SM, Roseman JM, Alarcon GS, McGwin G Jr, Uribe AG, Fessler BJ, Bastian HM, Vila LM, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXII. Predictors of time to the occurrence of initial damage. *Arthritis Rheum* 2004;50:3177-86.
2. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragán-Garfias JA. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2014 Sep;16(9):440-49.
3. Doyle M. Vasculitis Associated with Connective Tissue Disorders. *Curr Rheumatol Rep* 2006;8:312-6.
4. Drenkard C, Villa AR, Reyes E et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997;6:235-42.
5. Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M et al. Vasculitis in systemic lupus erythematosus: Prevalence and Clinical Characteristics in 670 patients. *Medicine* 2006;85:95-104.
6. Crowson N, Magro C. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. *Diagn Histopathol* 2009;15:157-85.
7. Uthman I. Pharmacological therapy of vasculitis: an update. *Curr Opin Pharmacol* 2004;4:177-82.
8. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French Auto immunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010;62:2458-66.
9. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41(2):300-9.
10. 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 Rheum* 2011;63:3918-30.
11. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1833-8.
12. Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A et al; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Autoimmune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015;24:720-9.

NEFRITIS LÚPICA Y LUPUS CUTÁNEO SUBAGUDO CONTROLADOS SIN CORTICOTERAPIA

Juan Carlos Bermell Serrano

Unidad de Reumatología. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca

PRESENTACIÓN DEL CASO

Antecedentes personales

Mujer de 31 años, apendicectomizada, fumadora de 10 cigarrillos al día. Acudió a consulta en febrero de 2004 por presentar rigidez matutina de seis meses de evolución en las manos, artritis en el tobillo derecho, dos episodios de artritis autolimitados en la rodilla izquierda, fenómeno de Raynaud, *rash* malar y lesiones, según el Servicio de Dermatología, psoriasiformes en codos y rodilla izquierda. En la primera analítica se observó un título de ANA 1/1.280, anti-ADNdc 1/40, anti-Sm y anti-RNP positivos junto con disminución de C3 y C4, anemia hipocrómica microcítica y reactantes de fase aguda (RFA) moderadamente elevados. El sedimento urinario inicial era normal y no existía proteinuria.

Ante el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) con actividad articular, cutánea y serológica, se instauró tratamiento con metotrexato (MTX) e hidroxicloroquina (HCCQ), entre otros, con mejoría sintomática articular pero no cutánea.

Posteriormente, la paciente refiere incumplimiento relativo del tratamiento por lo que en junio de 2009 recidiva de forma más acusada la artritis, sobre todo en codos, carpos y MCFs de ambas manos, con aumento de los RFA pero sin afectación renal, motivos por los cuales se aumenta la dosis de MTX hasta 20 mg/semanal vía subcutánea y se añade prednisona a dosis iniciales de 15 mg/día, manteniéndose la pauta de HCCQ.

Tras un periodo de mejoría sintomática articular, a finales de 2011 la paciente empieza a desarrollar microhematuria (10-30 hematíes x campo) y proteinuria en torno a 800-1.000 mg/24 horas, con función renal conservada y cifras tensionales normales. Ante la negativa por parte de la paciente de la posibilidad de realizar una biopsia renal, se decide iniciar tratamiento con micofenolato mofetil (MMF) a dosis de 500 mg/12 horas como máximo, por expreso deseo de la propia paciente, cuyo peso era de 49 kg. Dos meses más tarde se desarrolla un cuadro de lupus cutáneo subagudo anular, por lo que, en primera instancia, se administra isotretinoína a dosis inicial de 0,5 mg/kg/día vía oral, de acuerdo con el Servicio de Dermatología, como uso compasivo, consiguiéndose la resolución parcial de las lesiones cutáneas, las cuales reaparecieron debido al abandono del fármaco mencionado y de la protección solar por parte de la paciente.

En este contexto, se consigue reducir la proteinuria a 250 mg/24 horas y la hematuria a 5-10 hematíes x campo a finales de 2012, gracias, quizás, a que la paciente accedió a aumentar la dosis de MMF a

1.500 mg/24 horas. Sin embargo, en junio de 2013, y con pocas semanas de evolución, el cuadro empeora significativamente, presentando proteinuria de 2.800 mg/24 horas, hematuria de 30-50 hematíes x campo, VSG 54 mm/h y PCR 66,5 mg/l, elevándose el título de anti-ADN hasta 1/320. La puntuación del índice SELENA-SLEDAI fue de 19.

Tratamiento

Ante esta situación, se decide ingresar a la paciente y aumentar la dosis de prednisona a 1 mg/kg/día, la de MMF a 1 g cada 12 horas y añadir enalapril 10 mg al día como fármaco coadyuvante en la reducción de la proteinuria, solicitando a la Dirección Médica del hospital la inclusión de belimumab en el plan terapéutico de la paciente. Una vez aprobada la solicitud, se inició la administración de este fármaco a dosis de 10 mg/kg vía iv a los 0, 14 y 28 días (y sucesivamente cada 28 días) en el Hospital de Día de nuestro centro. El uso de ciclofosfamida vía iv fue descartado inicialmente por ambas partes.

Evolución de la enfermedad

La paciente inició el tratamiento con belimumab el 18 de septiembre de 2013. A día de hoy, en octubre de 2014, la paciente ha presentado una evolución favorable del lupus y de su nefritis.

Inmediatamente antes del inicio, en sedimento urinario se describía "hematuria" y "piuria" estéril, llegando a ser de 4-10 hematíes x campo y de 4-10 leucocitos x campo dos meses después. Así mismo, la proteinuria de 24 horas se redujo de 2,8 g a 0,45 g en apenas mes y medio después del inicio del tratamiento, tras dos dosis de belimumab, manteniéndose por debajo de 0,5 g en octubre de 2014.

Por otra parte, el valor de los ANA de $>1/1.280$ no ha variado en 13 meses, aunque el título de anticuerpos anti-ADNdc se ha reducido de 1/320 a 1/40. Los valores de C3 y C4, ligeramente bajos de forma habitual, no se han visto prácticamente modificados.

En cuanto a los reactantes de fase aguda, la VSG descendió de 54 a 6 mm/hora en apenas un mes y la PCR de 66,5 a 2,5 mg/l en siete meses.

Las lesiones cutáneas compatibles con lupus subagudo anular (Fig. 1), han mejorado parcialmente con belimumab (Fig. 2), haciendo innecesario añadir isotretinoína.

Respecto a la terapia asociada, uno de los hechos más relevantes ha sido la disminución progresiva de la dosis de corticoides hasta su suspensión en marzo de 2014 (1), manteniéndose el tratamiento vía oral con HCQ 200 mg cada 12 horas, MMF 1 g cada 12 horas y enalapril 10 mg al día.



Figura 1. Lupus cutáneo subagudo anular antes de la administración de belimumab.



Figura 2. Resolución casi total de las lesiones cutáneas tras ocho dosis de belimumab.

Así mismo, es pertinente resaltar que la paciente empeoró en su condición clínica y afectación renal cuando ya se encontraba en tratamiento con MMF a dosis de 1,5 g al día y corticoides a dosis moderadas, lo cual va a favor de que el belimumab pueda proporcionar un beneficio adicional a pacientes que ya reciben MMF pero que continúan sufriendo algún grado de alteración renal (2, 3).

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

De nuevo estamos ante un paciente con enfermedad renal activa y también alto grado de actividad extra-renal, que experimenta mejoría al añadir belimumab al tratamiento, que incluía micofenolato mofetil. La mejoría se constató ya al mes y medio de tratamiento, si bien se produce un aumento de dosis de micofenolato coincidente que dificulta la valoración de la respuesta. En este caso, la manifestación que guió la indicación fue la glomerulonefritis no controlada.

-
1. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1343-9.
 2. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, D Cruz DP, Askanase A, Roth DA et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013;63-72.
 3. Fliesser EE, Korsten P, Koziolok MJ, Niewold TB, Patschan D, Müller GA et al. Successful treatment of a mycophenolate mofetil-refractory proliferative lupus nephritis with Belimumab in a 19-year-old woman. *Lupus* 2013 Dec;22(14):1523-5.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON BELIMUMAB EN PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y ARTROPATÍA DE JACCOUD

Tarek Carlos Salman Monte

Servicio de Reumatología. Hospital del Mar. Barcelona

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 42 años, antecedentes de lupus eritematoso sistémico diagnosticado a los 20 años de edad (1992) y afecta de artropatía de Jaccoud en manos y pies. También antecedentes de pleuropericarditis en 1997. Tratada con múltiples terapias (corticoides, hidroxicloroquina, metotrexato, azatioprina) retirados por ineficacia y/o intolerancia, y que ha tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento con belimumab.

Antecedentes personales

Paciente diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) en 1992 a raíz de cuadro caracterizado por artritis agresiva de manos y pies, fotosensibilidad, eritema malar y ligera alopecia. A nivel analítico destacaban ANAs 1/2.560, anti-ADNdc y anti-Sm, ACA-G, ACA-M y anticoagulante lúpico positivos, hipocomplementemia y linfopenia mantenidas. Tras el diagnóstico se instaura tratamiento con prednisona (requiriendo dosis mantenidas entre 15-30 mg/prednisona/día) + hidroxicloroquina 400 mg/24 h + AAS 100 mg/24 h. La afectación articular fue siempre agresiva, con incapacidad de reducir dosis de prednisona. Se insaturó tratamiento con metotrexato, llegando hasta dosis de 25 mg/semanales sin respuesta, por lo que se suprimió. En 1997, la paciente ingresa por llevar varios días con disnea y dolor torácico precordial que se exacerbaba con el esfuerzo. Durante el ingreso se evidenció una pleuropericarditis, por lo que la paciente se trató con prednisona a dosis de mg/kg/día (60 mg/prednisona/24 h) y durante el descenso de la dosis de corticoides en las semanas siguientes se intentó instaurar tratamiento con azatioprina 50 mg/día, que debió ser retirado por intolerancia (en este momento, por las altas dosis de corticoides que recibía y por objetivarse tras realización de densitometría ósea una osteoporosis corticoidea secundaria, se instauró tratamiento antiresortivo). En pocos años *a posteriori*, la paciente comienza con flexión y subluxación de metacarpofalángicas, desviación cubital de los dedos 2 a 5 de la mano, dedos en cuello de cisne y pulgar en Z (Fig. 1), no siendo posible reducir la dosis de los corticoides (dosis medias de prednisona/día en torno a 20 mg).

En 1999, y como consecuencia de su osteoporosis corticoidea, sufre fractura espontánea transcervical de fémur derecho, intervenido en el mismo año (Fig. 2).

Desde el año 2000 al 2014 se mantiene el mismo tratamiento. La paciente sufría brotes sobre todo de predominio articular y nunca se pudieron retirar los corticoides ni reducir a menos de 15 mg/prednisona/día en los periodos de estabilidad. En el año 2010, como consecuencia de sus múltiples exacer-



Figura 1. Rx palmoplaca: artropatía de Jaccoud con desviación cubital y pulgar en Z.



Figura 2. Rx pelvis AP: artroplastia total de cadera derecha.

baciones, es necesario realizar artrodesis (metacarpofalángica: obenque) del primer dedo de la mano derecha (pulgar en Z).

Diagnóstico

LES con actividad clínica: artropatía de Jaccoud de manos y pies, pleuropericarditis, fotosensibilidad, eritema malar y ligera alopecia e inmunológica (ANAs 1/2.560, anti-ADNdc y anti-Sm, ACA-G, ACA-M y anticoagulante lúpico positivos, hipocomplementemia y linfopenia mantenidas).

Tratamiento

Se inicia tratamiento con belimumab a dosis estándar para intentar controlar la actividad persistente de la enfermedad, reducir la dosis de prednisona y evitar afectación de otros órganos diana.

Evolución

Se inicia tratamiento con belimumab en mayo de 2014. Al comienzo, la paciente recibía tratamiento con hidroxicloroquina 400 mg/24 h + AAS 100 mg/24 h + prednisona (dosis medias diarias 15-30 mg/día según actividad de la enfermedad). Analíticamente presentaba ANAs 1/2.560, anti-ADNdc 932 UI/ml (VN<300), PCR 0,92 mg/dl (VN <0,8) y complementos normales. A día de hoy, tras 7-8 meses de tratamiento con belimumab a dosis estándar y sin interrupción, la paciente presenta estabilidad clínica con menos inflamación en articulaciones de manos y pies y menos brotes articulares, lográndose haber reducido la dosis de prednisona a 5/2,5 mg/prednisona/día, a días alternos. Actualmente presenta el siguiente perfil analítico: ANAs 1/1.280, anti-ADNdc 604 UI/ml (VN<300), PCR <0,8 mg/dl (VN <0,8) y complementos normales.

Discusión

La artropatía de Jaccoud aparece en un 5% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y causa deformidades en manos y pies por inflamación intermitente de los ligamentos y los tejidos blandos periarticulares (1). También puede aparecer en otras enfermedades sistémicas autoinmunes (2, 3). Aunque aparecen signos típicos de la artritis reumatoide (flexión y subluxación de metacarpofalángicas, desviación cubital de los dedos 2 a 5 de la mano, dedos en cuello de cisne y pulgar en Z), no se producen las erosiones típicas de esta entidad (4), aunque con el paso de los años puede verse algún signo erosivo en

las cabezas de los metacarpianos, de margen escleroso y deformidades, en gancho o en forma de hoz. Es frecuente encontrar aumento de la PCR (5), factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticardiolipina, anti-ADNdc. El diagnóstico diferencial hay que realizarlo principalmente con la artritis reumatoide. El tratamiento debe dirigirse a evitar los episodios repetidos de inflamación en las articulaciones ya que una vez establecidas las deformidades la única solución es el tratamiento quirúrgico corrector. En muchos casos de artropatía de Jaccoud se asocia un síndrome antifosfolípido que a su vez debe ser tratado. En el caso expuesto se puede observar la excelente respuesta de la paciente al tratamiento con belimumab tanto a nivel clínico como analítico (puede ser un fármaco de elección en LES activos que asocien artritis agresiva e incluso artropatía de Jaccoud, como nuestro caso). Además, se ha podido reducir por primera vez en muchos años la dosis de corticoide diaria.

Conclusiones

Belimumab es un fármaco útil y eficaz para reducir la actividad lúpica en pacientes que no responden a la terapia convencional con un efecto ahorrador de corticoides. Permite reducir el número de brotes y prevenir la afectación de otros órganos diana previamente no afectados por la enfermedad.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Este caso y el siguiente (caso 9) guardan bastantes similitudes, como son una actividad lúpica basal moderada sin afectación de órgano mayor y la cortico-dependencia a dosis inaceptables de glucocorticoides (GC) (en torno a 15 mg/día), desarrollando fracturas osteoporóticas en ambos casos, como efecto adverso más relevante del tratamiento esteroideo. En ambos se consigue control del cuadro clínico y reducción de la dosis de GC. Las fracturas osteoporóticas se producen en 6-12,5% de los pacientes con LES, constituyendo uno de los componentes más importantes del daño orgánico. Además del LES activo es si mismo, los GC constituyen un poderoso factor de riesgo de fractura en estos pacientes (6). Aunque no se conoce un umbral "seguro" para el uso crónico de GC, el grupo de *Johns Hopkins* demuestra que, al menos en su cohorte, el daño clínicamente relevante, en términos de SLICC/ACR/DI, aparece con dosis ≥ 6 mg /día de prednisona o equivalente (7), muy por debajo de la dosis que estos pacientes precisaban para mantener controlado su LES. Un dato más para fundamentar la indicación en ambos casos es la posible capacidad de belimumab para reducir la acumulación de daño orgánico, incluso en pacientes que presentan daño basal (8). Esta capacidad también ha sido demostrada con hidroxicloroquina (9).

1. López Longo, FJ. Artropatía de Jaccoud: algo más que lupus. *Semin Esp Reumatol* 2011;12:36-41.
2. Ballard M, Meyer O, Adle-Biassette H, Grossin M. Jaccoud's arthropathy with vasculitis and primary Sjogren's syndrome. A new entity. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:S102-3.
3. Bradley JD, Pinals RS. Jaccoud's arthropathy in scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 1984;2:337-40.
4. Weissman BN, Rappoport AS, Sosman JL, Schur PH. Radiographic findings in the hands in patients with systemic lupus erythematosus. *Radiology* 1978;126:313-7.
5. Spronk PE, Ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: A clinical subset with an increased C reactive protein response? *Ann Rheum Dis* 1992;51:358-61.
6. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):2-8. doi: 10.1002/acr.20568.
7. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828.
8. van Vollenhoven R, Bruce I, Aranow C, Urowitz M, Fettiplace J, Oldham M et al. 5-year Organ Damage And Safety In Patients With Serologically-active SLE Treated With Belimumab Plus Standard Care. 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (SLE) 2015: P4.33.
9. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM et al; Lumina Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):830-9.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, CORTICOTERAPIA Y FRACTURAS VERTEBRALES

José Ángel Hernández Beriain

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

El uso de los corticoides ha permitido una clara mejoría del pronóstico de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Sin embargo, su uso prolongado en dosis medias/altas se asocia a un elevado número de efectos secundarios, entre ellos la osteoporosis y su grave consecuencia, las fracturas, que pueden condicionar la calidad de vida de los pacientes. Los nuevos tratamientos persiguen un mejor control de la enfermedad y una reducción del uso de los corticoides y sus consiguientes efectos secundarios. El presente caso es ilustrativo de esta situación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Fumadora de un paquete/día. No hipertensa, diabética o cardiópata.

Paciente que consultó por vez primera en diciembre de 1996 porque en agosto empezó con cuadro de astenia e importante pérdida de peso de unos 8 kg, y ocasionalmente fiebre. A ello se añadió dolor y limitación funcional en los codos, especialmente en el derecho, y posteriormente en el izquierdo, con limitación de la extensión, y además rigidez y dolor en las manos. No refiere lesiones cutáneas. No alopecia, fotosensibilidad, ni aftas en mucosas. Se le practicó un análisis en el mes de agosto de ese año, que mostró VSG: 108, PCR: 1,26, y en el hemograma, leucopenia: 3.100 leucocitos, con 1.200 linfocitos, así como aumento marcado de IgG de 4.959. Se realizó también estudio de autoinmunidad, que mostró anticuerpos antinucleares positivos 1/1.280 de patrón moteado, así como anticuerpos anti-ADNdc y anti-RNP positivos.

En la exploración clínica destacó un buen estado general, consciente, orientada, ausencia de lesiones cutáneas. Auscultación cardiopulmonar: normal. El abdomen era normal. Aparato locomotor: tumefacción de codo derecho y codo izquierdo con contractura leve en flexión.

Se diagnosticó de lupus eritematoso sistémico en base a los síntomas generales, artritis y datos biológicos (ANA y anti-ADNdc positivos) así como leucolinfopenia. Durante su seguimiento se indicó tratamiento con antiinflamatorios y con hidroxicloroquina, que no toleró, provocándole vómitos, taquicardia y temblor. A lo largo de los siguientes meses presentó episodios de artritis y síntomas generales (fiebre, astenia) de curso intermitente, que mejoraban con el uso de antiinflamatorios y glucocorticoides (dosis en torno a 15 mg día, con reducción progresiva, permaneciendo largos periodos con dosis en torno a 7,5 mg/día). Durante su seguimiento presentó dolor torácico y cierta dificultad respiratoria, diagnosticándose de pleuritis. Dada la evolución en ese momento, año 2005, se aconsejó iniciar tratamiento con azatioprina,

pues continuaba en tratamiento con dosis altas de esteroides (10-15 mg prednisona/día). Tuvo que interrumpir la azatioprina por intolerancia digestiva. En un estudio densitométrico se apreció osteoporosis (DMO lumbar -2,6). Previamente había tenido fractura por traumatismo leve en tobillo izquierdo. Se insistió en la necesidad de reducir los corticoides y en la importancia del tratamiento con antirresortivos, así como calcio y vitamina D.

En noviembre de 2009 presenta de forma brusca pérdida de fuerza en extremidades izquierdas, de predominio en miembro superior izquierdo y desviación de comisura bucal, siendo ingresada y diagnosticada a su alta de ACV isquémico en territorio de arteria cerebral media derecha. Se realizó estudio complementario, incluyendo anticuerpos anticardiolipina, que mostraron positividad para isotipo IgG: 76,40 unidades y también positividad de anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína 1: 10,20, por lo que se aconsejó iniciar anticoagulación.

En febrero de 2012 comenzó de forma brusca con intenso dolor dorsolumbar. Se realizó estudio de imagen, apreciándose fracturas vertebrales a nivel dorsal (Fig. 1) y cambios degenerativos. Por empeoramiento del dolor, se solicitó nuevo estudio de imagen, que confirmó nuevas fracturas. Se aconsejó iniciar ácido alendrónico. Se añadió analgesia con opiáceos y se aconsejó micofenolato de mofetilo, pero mostró intolerancia a éste este último.

Posteriormente continuó con dolor en miembros inferiores, con componente neuropático de difícil control, y episodios de artritis frecuente, así como síntomas generales relacionados con brotes del LES; también mostró secuelas parciales derivadas del ACV, así como intenso dolor vertebral relacionado con fracturas vertebrales. En función de esta mala evolución del LES y las complicaciones (fracturas vertebrales) derivadas del uso de esteroides, se planteó el inicio de tratamiento con belimumab (actividad clínica y biológica persistente; índice SLEDAI de 10), mostrando en sucesivos meses mejoría clínica y buena tolerancia al mismo. El uso de corticoides fue reduciéndose de forma paulatina hasta su suspensión.

Se trata, por tanto, de una paciente con LES de larga evolución, con predominio de síntomas generales y articulares, con importante actividad biológica, que ha tenido intolerancia a un número importante de fármacos (antipalúdicos, azatioprina, micofenolato) y con un uso prolongado y excesivo de esteroides, desarrollando osteoporosis y fracturas vertebrales y periférica. El tratamiento con belimumab fue bien tolerado, mostrando una adecuada eficacia y tolerancia. Además permitió el objetivo principal en este caso: la reducción progresiva de los corticoides hasta su suspensión, usados de forma muy esporádica en los últimos meses.

La osteoporosis y las fracturas, son los episodios más temibles del tratamiento crónico con corticoides. En ocasiones se usan los corticoides de modo excesivo por su indudable eficacia y no se percibe bien el peligro de su uso crónico. La asociación entre LES, uso de corticoides y fracturas es un capítulo de gran relevancia, que debe ser adecuadamente vigilado en los pacientes.

De manera similar a los hallazgos en la población general, la edad, el inicio de la menopausia, el bajo peso corporal o un índice de masa corporal bajo, son factores de riesgo independientes para la osteo-



porosis en pacientes con LES. Además, la reducción de masa magra se asocia con una baja DMO en el LES. La actividad inflamatoria en el LES puede contribuir a la pérdida ósea, al aumentar la actividad osteoclástica y reducir la formación ósea (1).

Se ha apreciado que el uso de corticoides en los seis meses previos y la duración de la enfermedad se asocia con el aumento del riesgo de fractura en el LES. Los pacientes con daño neuropsiquiátrico o fracturas osteoporóticas previas también tienen mayor riesgo de aparición de fracturas clínicas (2). Además, se ha observado que el LES por sí mismo contribuye al deterioro de la densidad ósea, la microestructura cortical y la resistencia ósea. Esto podría explicar el mayor riesgo de fractura observado en los pacientes con LES (3).

En un reciente estudio escandinavo se apreció que los factores de riesgo de fracturas óseas en mujeres con LES fueron la edad, la comorbilidad y la duración del uso de corticoides (4).

Conclusión

Los pacientes con LES deben recibir la mínima dosis posible de corticoides. En caso de ser necesario, su uso debe ser supervisado mediante el control de factores de riesgo de osteoporosis y la evaluación de la masa ósea. El tratamiento farmacológico preventivo debe ser instaurado de acuerdo a las características (edad, comorbilidad) de los pacientes (5). El uso de los nuevos fármacos, en este caso belimumab, puede contribuir de forma eficaz al control de la enfermedad y la consiguiente reducción de la dosis de corticoides.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Estos dos casos, el presente y el anterior (caso 8) guardan bastantes similitudes, como son una actividad lúpica basal moderada sin afectación de órgano mayor y la cortico-dependencia a dosis inaceptables (en torno a 15 mg/día), desarrollando fracturas osteoporóticas en ambos casos, como efecto adverso más relevante del tratamiento esteroideo. En ambos se consigue control del cuadro clínico y reducción de la dosis de glucocorticoides (GC). Las fracturas osteoporóticas se producen en 6-12,5% de los pacientes con LES, constituyendo uno de los componentes más importantes del daño orgánico. Además del LES activo en sí mismo, los GC constituyen un poderoso factor de riesgo de fractura en estos pacientes (1). Aunque no se conoce un umbral "seguro" para el uso crónico de GC, el grupo de Johns Hopkins demuestra que, al menos en su cohorte, el daño clínicamente relevante, en términos de SLICC/ACR/DI, aparece con dosis ≥ 6 mg/día de prednisona o equivalente (6), muy por debajo de la dosis que estos pacientes precisaban para mantener controlado su LES. Un dato más para fundamentar la indicación en ambos casos es la capacidad de belimumab para reducir la posible acumulación de daño orgánico, incluso en pacientes con daño basal, ya comentada en el apartado anterior (7). Esta capacidad también ha sido demostrada con hidroxiclороquina (8).

1. Bultink IE. Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1): 2-8.
2. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A, Cooper C, Lems WF, van Staa TP, de Vries F. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study in the United Kingdom. *Osteoporos Int* 2014 Apr;25(4):1275-83.
3. Tang XL, Griffith JF, Qin L, Hung VW, Kwok AW, Zhu TY, Kun EV, Leung PC, Li EK, Tam LS. SLE disease per se contributes to deterioration in bone mineral density, microstructure and bone strength. *Lupus* 2013 Oct;22(11):1162-8.
4. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H. Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2013;42(5):390-3.
5. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)*. 2010;65(11):1197-205.
6. Thamer M, Hernán MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009 Mar;36(3):560-4. doi: 10.3899/jrheum.080828.
7. van Vollenhoven R, Bruce I, Aranow C, Urowitz M, Fettiplace J, Oldham M et al. 5-year Organ Damage And Safety In Patients With Serologically-active SLE Treated With Belimumab Plus Standard Care. 11th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (SLE) 2015: P4.33.
8. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Danila MI, Zhang J, Bastian HM et al; Lumina Study Group. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun 15;61(6):830-9.



CASO 10

BELIMUMAB PUEDE MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON LES

Delia Reina Sanz y Héctor Corominas Macías

Hospital Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral. Barcelona

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 28 años, natural de Marruecos, sin antecedentes patológicos de interés, diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) a los 24 años de edad a raíz de poliartritis de manos, fotosensibilidad, linfopenia, ANA (patrón moteado) a títulos elevados y anti-ADNdc positivos.

Además presentaba fenómeno de Raynaud severo, sin úlceras cutáneas y anti-Ro y anti-La positivos. No presentaba xerostomía ni xeroftalmia.

Desde el inicio de la enfermedad ha seguido tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides, antipalúdicos (hidroxicloroquina) e inmunosupresores (azatioprina).

Durante los controles periódicos que ha seguido en consultas de Reumatología, la paciente ha referido siempre mucha astenia. En los controles analíticos se ha objetivado ocasionalmente hipocomplementemia y linfopenia, así como persistencia de ANA y anti-ADNdc positivos. Se ha determinado también en alguna ocasión hipergammaglobulinemia y elevación de reactantes de fase aguda. La función renal y el estudio de orina siempre han sido normales, sin observarse proteinuria.

Durante la evolución de la enfermedad, la paciente ha presentado alopecia, cefalea holocraneal (descartándose proceso neurológico asociado, así como neurolupus) y aftas orales, por lo que se ha ido ajustando el tratamiento de base, aumentando la dosis de glucocorticoides hasta 15 mg/día durante los episodios de crisis aguda y elevando la dosis de azatioprina hasta 150 mg/día, ajustada al peso (2 mg/kg), sin evidenciar mejoría ni clínica ni analítica.

Resultados del LupusQol

	Antes de iniciar belimumab	Tras 18 meses de tratamiento con belimumab
Salud física	47,9	25
Salud emocional	47,9	22,9
Imagen corporal	75	45
Carga a los otros	75	25
Relaciones sexuales	25	12,5

EXPERIENCIA



Ante la persistencia de índices de actividad elevados (SLEDAI: 15) y con la indicación de LES activo sin nefropatía, se decidió asociar al tratamiento de base terapia biológica con belimumab. La calidad de vida de la paciente medida por el cuestionario LupusQol (1) antes de iniciar el tratamiento estaba claramente afectada.

Después de 18 meses de tratamiento, ya desde el inicio del mismo se ha objetivado una mejoría significativa y de forma gradual tanto clínica como analítica. El SLEDAI se ha reducido a 3. Se ha negativizado el anti-ADNdc y los títulos de ANA se han reducido de forma considerable. Cabe destacar que la linfopenia es el único parámetro analítico que no ha mejorado. La paciente se encuentra en la actualidad asintomática, sin artritis ni artralgiyas y además ha presentado franca mejoría de la astenia y la calidad de vida ha mejorado significativamente.

Hay que destacar que la paciente ha ganado peso de forma significativa. El tratamiento ha sido bien tolerado y no se han registrado incidencias.

Discusión

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B. Bloquea la unión de BlyS soluble, un factor de supervivencia de la célula B, a sus receptores en las células B. Está indicado como tratamiento en LES activo con autoanticuerpos positivos a pesar de recibir tratamiento inmunomodulador y corticoideo.

El mecanismo de acción de belimumab hace que sea el primer fármaco biológico aprobado para el tratamiento del LES. Los ensayos se han centrado en la mejora de aspectos de la enfermedad como la afectación musculoesquelética, mucocutánea, hematológica o la astenia y hay estudios en marcha para aclarar su función en la nefritis lúpica, entre otros (2).

Se sabe que en el transcurso de la enfermedad, los pacientes con LES se enfrentan a cambios físicos, psicológicos y sociales, y está ampliamente estudiado en la literatura que se afecta la calidad de vida de los mismos, motivo por el cual las nuevas terapias deben perseguir una mejoría también en toda esta esfera personal (3).

Conclusiones

La eficacia clínica, la seguridad y la tolerabilidad de belimumab han sido demostradas en ensayos como el BLISS-52 y BLISS-76 (4, 5). Este fármaco puede conseguir lograr el control de la enfermedad, reduciendo la severidad de los brotes, disminuyendo la morbilidad y a largo plazo logrando mejorar la calidad de vida de los pacientes con LES. En nuestro caso, hemos objetivado una mejoría clínica, analítica (a excepción de la linfopenia) y de la calidad de vida de la paciente medida por la escala LupusQol.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

En este caso, donde la indicación fundamental de belimumab (BLM) fue artritis refractaria, se hace un esfuerzo por cuantificar la respuesta en términos de calidad de vida relacionada con la salud, usando un índice específicamente desarrollado para el LES, validado y adaptado transculturalmente para España (1). Se constató mejoría en los cinco dominios de la versión castellana del cuestionario: salud física y emocional, imagen corporal, carga para otros y relaciones sexuales.

La medida específica de la calidad de vida en la clínica diaria está siendo recomendada de forma creciente por los expertos, como se refleja, por ejemplo, en las recomendaciones EULAR de monitorización del LES (6). El aproximarnos a la cuantificación de las impresiones del paciente de forma sistemática y estandarizada, incorporando esta información en el proceso de evaluación, es quizá una asignatura pendiente en la valoración del LES.

Como sucede en todos los casos expuestos, resaltar que en los 18 meses de seguimiento del paciente, no se producen efectos adversos relevantes. La seguridad de BLM ha sido bien establecida hasta la fecha en los estudios de extensión y observacionales, disponiéndose de datos ya a más de 7 años (7, 8). La mortalidad no se ha visto diferente de la que correspondería a los pacientes con LES de similar edad y sexo y lo mismo sucede con la incidencia de neoplasias. Aunque se produce un descenso de inmunoglobulinas, este descenso rara vez alcanza cifras de riesgo y hasta el momento no se ha asociado con un incremento de las infecciones graves (8). Las reacciones infusionales, que constituyen el efecto adverso comunicado con más frecuencia, pueden ser ocasionalmente graves (entorno al 1% con 10 mg/kg de BLM), por lo que se recomienda una estrecha monitorización, particularmente durante las primeras infusiones (9, 10).

1. González-Rodríguez V, Peralta-Ramírez MI, Navarrete-Navarrete N, Callejas-Rubio JL, Santos Ruiz AM, Khamashta M. Adaptation and validation of the Spanish version of a disease-specific quality of life measure in patients with systemic lupus erythematosus: the Lupus quality of life. *Med Clin* 2010 Jan 23;134(1):13-6.
2. Jordan N, D'Cruz DP. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2015 Feb;11(2):195-204.
3. Strand V, Levy RA, Cervera R, Petri MA, Birch H, Freimuth WW, Zhong ZJ, Clarke AE. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomized controlled BLISS trials. *Ann Rheum Dis*. 2014 May;73(5):838-44.
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
5. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
6. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1269-74. doi: 10.1136/ard.2009.117200.
7. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C et al; LBSL02/99 Study Group. Long-term safety profile of Belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3364-73. doi: 10.1002/art.34564.
8. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW et al; LBSL02/99 Study Group. Disease control and safety of Belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2014 Feb;41(2):300-9. doi: 10.3899/jrheum.121368.
9. Hahn BH. Belimumab for systemic Lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2013 Apr 18;368(16):1528-35. doi: 10.1056/NEJMct1207259.
10. Ficha Técnica Benlysta®. GSK. Abril 2014.

PACIENTE DE 33 AÑOS CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y TROMBOPENIA SEVERA REFRACTARIA

María del Mar García Méndez, Vladimir R. Salazar,
María Encarna Hernández Contreras y Bartolomé García Pérez

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 33 años, diagnosticada de lupus eritematoso sistémico en noviembre de 2010 por cuadro de afectación general (astenia, hiporexia, febrícula intermitente), afectación hematológica con anemia, leucopenia, trombocitopenia leves y *rash* en alas de mariposa. Se realizó inmunología, que mostró ANA positivo homogéneo: >1/640, anti-ADNdc positivo: >400 UI/ml, ENA positivo, anti-Ro: >240, anti-La: 177, anti-RNP: 9, anti-cardiolipina IgM: 7 (vn <10), IgG: 16 (vn <15), C3: 35 mg/dl (80-160), C4: 7 mg/dl (15-40). Se instauró tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día durante un mes y descenso paulatino posterior, con mejoría clínica y analítica. A los cuatro meses del diagnóstico, estando en tratamiento con 30 mg de prednisona al día, presentó analítica con trombopenia de 15.000 plaquetas/ μ l sin clínica hemorrágica. Se aumentó la dosis de prednisona a 60 mg/día y se iniciaron azatioprina y antipalúdicos (hidroxicloroquina). A las tres semanas la cifra de plaquetas fue 115.000/ μ l. Un mes después presentó nuevo descenso de la cifra de plaquetas a 11.000/ μ l, por lo que se administraron tres bolos de 0,5 g de metilprednisolona, con recuperación de la cifra de plaquetas a 100.000/ μ l. A las dos semanas de recibir los bolos de metilprednisolona presentó nuevamente trombopenia severa de 15.000/ μ l, por lo que recibió tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas con recuperación de la cifra de plaquetas que descendieron de nuevo a las dos semanas. Se administró tratamiento con rituximab, dos dosis de 1.000 mg separadas 15 días, con lo que las cifras de plaquetas permanecieron estables durante nueve meses, se consiguió disminuir la dosis de prednisona a 15 mg al día.

En abril de 2012, se registra un nuevo descenso de cifra de plaquetas hasta 11.000/ μ l. Las opciones terapéuticas que nos planteamos fueron realizar esplenectomía o administrar belimumab, que estaba recientemente aprobado para su uso en el LES.

Se mantuvo a la paciente con dosis altas de prednisona y en julio de 2012 se inició tratamiento con belimumab, con recuperación de la trombopenia y reducción progresiva de la dosis de prednisona hasta 5 mg al día (a los siete meses de instaurar el tratamiento la dosis de prednisona era 10 mg/d). Se continuó con azatioprina y antipalúdicos. El síndrome de Cushing iatrógeno provocado por la elevada dosis de corticoides que recibió la enferma desapareció. La paciente no ha presentado ninguna otra manifestación de la enfermedad desde que está con belimumab. Actualmente sigue en tratamiento con belimumab, sin precisar esplenectomía. No ha presentado ningún efecto adverso con la administración ni ha tenido ninguna complicación infecciosa relevante durante el tratamiento. En cuanto a la inmunología, se han reducido los niveles de ANA a 1/80, anti-ADNdc a 51 UI/ml y se han normalizado los niveles de complemento: C3: 94 mg/dl (80-160), C4: 24 mg/dl (15-40).

Discusión

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune sistémica con evolución y manifestaciones clínicas muy variables.

La trombocitopenia leve (recuento entre 100.000 y 150.000 plaquetas/ μ l) en el lupus ocurre en el 25-50% de pacientes, mientras que cifras menores de 50.000/ μ l se dan sólo en el 10% de éstos. Cuando la cifra es menor de 20.000/ μ l suele haber clínica hemorrágica. La causa más frecuente de trombocitopenia en el lupus es la destrucción por autoanticuerpos (1).

El tratamiento de la trombopenia severa es prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, inmunosupresores (azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclosporina A), inmunoglobulinas intravenosas. En pacientes con trombopenia severa refractaria la esplenectomía es otra opción terapéutica (2).

Fuera de indicación se ha utilizado rituximab, algunos estudios observacionales han mostrado su eficacia aunque ensayos aleatorizados no encuentran beneficio significativo (algunos de estos estudios tienen limitaciones en su diseño).

Belimumab es el único fármaco biológico con indicación específica en el LES.

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe al estimulador soluble del linfocito B (BlyS), disminuyendo su supervivencia y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos. Está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo con autoanticuerpos positivos, con alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar (3). Su administración a largo plazo, junto con la terapia estándar, ha mostrado ser segura y mantiene el control de la enfermedad (4).

El índice SELENA-SLEDAI de nuestra paciente no era muy alto, 5, pero tenía una manifestación hematológica severa que no había respondido al tratamiento estándar, niveles de anti-ADNdc elevados, por lo que se inició belimumab, que actúa sobre el mecanismo etiopatogénico de la trombopenia, con recuperación de la cifra de plaquetas y sin efectos secundarios. Falta dilucidar la duración del tratamiento.

Conclusiones

Belimumab ha sido eficaz y seguro en controlar la enfermedad de nuestra paciente, sin que haya presentado ningún efecto secundario ni en relación con la infusión ni complicaciones infecciosas. Tras casi tres años de tratamiento, belimumab ha permitido reducir la dosis de corticoides de forma importante y ha evitado realizar esplenectomía.

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

En este caso clínico, es de destacar la buena respuesta de una trombopenia grave a belimumab (BLM). La trombopenia grave es una manifestación relativamente infrecuente del LES, apareciendo en el 5-10% de los casos. El manejo estándar incluye glucocorticoides, con o sin pulsoterapia, con o sin inmunoglobulinas en el momento agudo y con frecuencia inmunosupresores. Los casos refractarios pueden responder a terapias anti-célula B, como el rituximab (RTX) o el BLM o bien, sobre todo en situación aguda con compromiso vital, a los análogos de la eritropoyetina. La eficacia de RTX ha sido sugerida por estudios observacionales (5). En cuanto a BLM, los análisis post-hoc de los ECAs (BLISS-52 y BLISS-76 en conjunto) no consiguieron mostrar diferencias en reducción de categoría en el dominio hematológico de la escala BILAG, analizando un subgrupo de pacientes que incluía un pool de citopenias u otros trastornos de la sangre. Pero hay que señalar que este análisis carece de poder estadístico suficiente para detectar diferencias en el subgrupo de pacientes con trombopenia (6). Además, es preciso tener en cuenta la limitada sensibilidad al cambio de BILAG, de manera que un paciente con 1.000 plaquetas que consiguiese situarse en 24.000 (una cifra relativamente segura), sería clasificado como un no respondedor, ya que no cambiaría de categoría BILAG (seguiría siendo A). En definitiva, aún existe incertidumbre en este área y quizá necesitemos más estudios, específicamente dirigidos a trombopenia, para poder concluir sobre la eficacia o no de BLM en esta grave manifestación hematológica.

1. Schur PH, Berliner N. Hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. Uptodate. Feb 2015.
2. Aringer M, Burkhart H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W et al. Current state of evidence on "off-label" therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland: a consensus report. *Lupus* 2012;21:386-401.
3. Ficha Técnica Benlysta®. GSK. Abril 2014.
4. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA et al. Disease Control and Safety of Belimumab Plus Standard Therapy Over 7 Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41(2):300-9.
5. Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, Marqués AO, Rúa-Figueroa I, Fernández-Nebro A et al. Efficacy and safety of RTX in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:175-5.
6. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV et al; BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of Belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

CASO 12

Vera Ortiz-Santamaría

Sección de Reumatología. Hospital General de Granollers. Barcelona

Antecedentes personales

Mujer de 38 años, nacida en Ecuador y residente en España desde el año 2000. No presentaba alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. No tenía antecedentes patológicos relevantes.

Enfermedad reumatológica

A los 28 años consultó al reumatólogo y se diagnosticó de lupus eritematoso sistémico (LES) a raíz de la aparición de artralgias en manos y rodillas de ritmo inflamatorio asociado a astenia. No había presentado lesiones cutáneas eritematosas. En la anamnesis dirigida refería la presencia de aftas orales recurrentes, alopecia, episodios de febrícula de aparición intermitente y fenómenos vasoespásticos en forma de acrocianosis sin palidez cutánea en relación a la exposición al frío. No había presentado abortos, pérdidas fetales ni trombosis arteriales ni venosas.

A la exploración física destacaba la presencia de artritis en muñecas y metacarpofalángicas, así como aftas orales.

En la analítica sanguínea se objetivó leucopenia, linfopenia, anemia de trastorno crónico, elevación de los reactantes de fase aguda, ANA 1/1.280 con patrón homogéneo, anti-ADNdc positivos, niveles bajos de complemento y presencia de anticoagulante lúpico. Presentaba un índice de actividad SLEDAI de 13.

La determinación de anti-Sm, anti-RNP, anti-Ro, anti-La, anti-cardiolipina, anti-beta2GPI y los ANCA fueron negativos. Las serologías de hepatitis B y C, VIH, CMV y VEB fueron negativas.

La prueba de la tuberculina fue positiva, con radiografía de tórax normal, por lo que realizó quimioprofilaxis con isoniazida 300 mg al día por vía oral durante nueve meses.

Se indicó tratamiento con glucocorticoides a dosis bajas, antiagregantes, antipalúdicos y metotrexato 10 mg/semana vía parenteral, con respuesta articular satisfactoria.

A los 11 meses del diagnóstico se determinó la presencia de proteinuria de 1 gramo en 24 h, sin insuficiencia renal, HTA ni edemas. Se practicó biopsia renal, con resultado histológico de glomerulonefritis lúpica membranosa. Se trató con glucocorticoides a dosis de 1 mg/kg/día vía oral y azatioprina 100 mg al día vía oral. Posteriormente, y debido a la falta de control de la poliartritis bilateral y simétrica no erosiva, se trató con leflunomida, sin alcanzar un buen control articular. Realizó tratamiento con ácido mi-

cofenólico a dosis de 720 mg cada 12 h durante cuatro meses, y por persistencia de la proteinuria de alrededor de 800 mg al día, así como aparición de pleuritis recurrente no infecciosa, se indicó ciclofosfamida mensual endovenosa a dosis media de 600 mg (ajustado a recuento de leucocitos) con un total de ocho infusiones, obteniendo un buen control clínico-analítico (sin artritis ni pleuritis, proteinuria <500 mg al día, aunque persistencia de consumo de complemento y títulos bajos de anti-ADNdc). Se añadió al tratamiento suplementos de calcio, bifosfonatos orales, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y se continuó tratamiento inmunosupresor con ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas vía oral.

A los cuatro años del diagnóstico de LES presentó de nuevo poliartritis, pleuritis recurrente, linfopenia, disminución de los niveles de complemento, proteinuria de alrededor de 800 mg al día, sin insuficiencia renal ni HTA ni edemas ni elevación de anti-ADNdc a pesar del tratamiento de base con antipalúdicos y ácido micofenólico. Se trató con rituximab endovenoso con ciclos de 1g a los 0 y 15 días. La cadencia de los ciclos venía determinada por la reaparición de la artritis. Estuvo en tratamiento con rituximab durante tres años.

A los siete años, estando en tratamiento con rituximab y antipalúdicos, consultó por edemas de extremidades inferiores hasta hemiabdomen inferior, HTA, hipoalbuminemia, consumo de complemento, elevación de los títulos de anti-ADNdc, proteinuria de 15 g al día y hematuria microscópica sin insuficiencia renal. La biopsia renal fue compatible con glomerulonefritis lúpica membranosa y proliferativa. Se trató con glucocorticoides endovenosos 500 mg/día durante tres días y se planteó triple terapia (1) con tacrolimus 3,5 mg cada 12 horas, ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas y antipalúdicos, así como diuréticos, IECA y estatinas. La paciente presentó una buena respuesta renal, con desaparición de los edemas, buen control de la HTA y mejoría de la proteinuria hasta los 600 mg al día, sin hematuria. Un año y medio después, la paciente consultó por cefalea occipital muy intensa sin fiebre. Se realizó TC craneal y punción lumbar, que fueron normales. Durante su estancia en Urgencias presentó pérdida brusca de visión y crisis comicial tónico-clónica. La resonancia magnética craneal objetivó lesiones parcheadas córtico-subcorticales con edema no citotóxico de predominio occipital. Ante la sospecha de encefalopatía posterior reversible (2), se retiró el tratamiento con tacrolimus y ácido micofenólico, administrando glucocorticoides endovenosos 1 g/día durante tres días y anticomiciales. La paciente se recuperó de la afección neurológica en las siguientes 24 horas. La RM SNC de control mostró una evidente mejoría de las lesiones descritas y no presentó nuevos síntomas neurológicos. A los cuatro meses, dada la presencia de poliartritis, aftas orales, alopecia, consumo de complemento y proteinuria de 700 mg al día, se reinició el tratamiento inmunosupresor con ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas, con buena tolerancia, se mantuvo el tratamiento con antipalúdicos y se añadió belimumab como tratamiento adyuvante, dado que no presentaba síntomas neurológicos ni nefropatía activa, excepto proteinuria residual atribuida a lesión renal crónica.

A los seis meses, la paciente no presentaba artritis ni aftas orales, la dosis de glucocorticoides era inferior a 7,5 mg al día, los niveles de anti-ADNdc se mantenían indetectables, aunque persistían cifras bajas de complemento y proteinuria de 24 horas de 400 mg al día, sin hematuria ni insuficiencia renal.

Discusión

El LES es una enfermedad autoinmune sistémica de aparición en mujeres en edad fértil con una evolución clínica en forma de brotes. Es conocido que las mujeres afroamericanas e hispánicas pueden presentar mayor prevalencia de LES y peor respuesta al tratamiento inmunosupresor.

La afección renal marca el pronóstico. La insuficiencia renal en el momento del diagnóstico de la nefritis lúpica es uno de los condicionantes de la supervivencia de dichas pacientes. Los inmunosupresores tales

como la ciclofosfamida, el micofenolato, la azatioprina y los inhibidores de la calcineurina pueden conseguir un buen control de la nefritis lúpica, alcanzando la remisión en algunos casos, aunque a menudo la toxicidad de estos fármacos limitan su mantenimiento a lo largo de la enfermedad.

Belimumab es el primer fármaco biológico autorizado para pacientes con LES activo con autoanticuerpos positivos. Es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B (BlyS) y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes con falta de control con tratamiento estándar, permite la reducción de la dosis de glucocorticoides y presenta un efecto beneficioso en las manifestaciones musculoesqueléticas según los estudios BLISS 52 y 76, (3, 4) con un buen perfil de seguridad (5).

Conclusiones

El caso clínico presentado ha sido refractario a múltiples esquemas terapéuticos con toxicidad asociada relevante. Durante el periodo de tratamiento con ciclofosfamida endovenosa y con triple terapia (tacrolimus, ácido micofenólico y antipalúdicos) la paciente presentó una aceptable respuesta clínico-analítica, aunque ambos tratamientos fueron limitados por la dosis acumulada de ciclofosfamida y la toxicidad asociada a la triple terapia. Está por ver la evolución a largo plazo con el tratamiento actual combinado de ácido micofenólico, antipalúdico y belimumab.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

De nuevo nos encontramos aquí ante un caso de LES grave, con afectación renal en forma de glomerulonefritis membranosa, si bien la indicación de belimumab se sienta por actividad global con artritis refractaria, asociándose al tratamiento con micofenolato. Se obtuvo respuesta sobre todo articular y serológica. Se trataba de un paciente latinoamericano, grupo étnico donde el LES es con frecuencia más grave que en caucásicos (6), que había presentado un curso tórpido, con enfermedad de difícil control, precisando recurrir a rituximab. Por presentar brote de enfermedad renal tras años de aparente quiescencia, se ensayó además triple terapia inmunosupresora con tacrolimus y micofenolato sódico.

1. Bao H, Liu ZH, Xie HL et al. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-10.
2. Shaharir SS, Remli R, Marwan AA et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22:492-6.
3. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez RE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-31.
5. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT et al. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:300-9.
6. González LA, Toloza SM, Alarcón GS. Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 Aug;40(3):433-54, vii-viii. doi: 10.1016/j.rdc.2014.04.001.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO, BELIMUMAB E INFECCIÓN POR EL VIRUS VARICELA ZÓSTER

Alejandro Olivé Marques

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 43 años, afecta de lupus eritematoso sistémico de 15 años de evolución. Presentaba antecedentes familiares paternos de vasculitis ANCA positiva. Las manifestaciones clínicas más evidentes eran: astenia, poliartritis y exantemas. En las pruebas de laboratorio: leuco-linfopenia, anemia mixta por inflamación y ferropenia. La bioquímica plasmática era normal así como el análisis de orina. En el estudio hormonal destacaban niveles de vitamina D bajos. En las pruebas de autoinmunidad, ANAs a títulos altos con anti-Ro positivo. Los anticuerpos anti-ADNdc eran positivos a títulos $>1/725$ UI/ml (0-100) y existía hipocomplementemia. Presentaba asimismo una osteoporosis, que como complicaciones había evidenciado fracturas vertebrales. La densitometría ósea era: columna lumbar: 3,4; fémur: 1,3; el índice Frax: mayor: 13%, menor: 1,7%.

La paciente estaba en tratamiento con metilprednisona 4 mg cada día, hidroxicloroquina 200 mg cada día y bifosfonatos endovenosos (ácido zoledrónico anual).

Durante su evolución presentó gestación exitosa, y asimismo requirió ingreso en dos ocasiones por brotes constitucionales y articulares. Nunca había evidenciado manifestaciones órgano-específicas graves tales como renales o del Sistema Nervioso Central.

A raíz de astenia marcada, artritis resistente a tratamiento, títulos altos de anti-ADNdc así como hipocomplementemia, se decidió iniciar tratamiento con belimumab (10 mg/kg en días 0, 14, 28 y después cada 28 días). Otro argumento que favorecía el inicio de este tratamiento era la corticodependencia y las complicaciones del tratamiento glucocorticoideo, como la aparición de fracturas vertebrales.

Se realizó cribado de tuberculosis así como pautas de vacunación, y comenzó belimumab. El SLEDAI al inicio era de 8. El índice SLICC: 2 (artritis tipo Jaccoud y osteoporosis con fractura vertebral). Se comenzó el tratamiento con glucocorticoides a una dosis de 4 mg al día, a los 10 meses se redujo a 2,5 mg al día, el índice SLEDAI era de 6. La paciente relató durante el tratamiento mejoría de la astenia y desaparición del dolor articular (aunque persistía tumefacción). En las pruebas de laboratorio destacaba una disminución de los títulos de anti-ADNdc: 329 UI/ml y normocomplementemia.

Acudió al Servicio de Urgencias por presentar exantema vesicular en dermatoma torácico. Se diagnosticó de herpes zóster y fue tratada con valaciclovir 1 gramo cada ocho horas durante siete días. Las lesiones desaparecieron y no tuvo neuralgia posherpética.

Se interrumpió la dosis pautada de belimumab, para reintroducirlo después de la resolución de la infección.

Discusión

La infección en los pacientes con lupus eritematoso sistémico continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Todo ello a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (1).

La susceptibilidad a las infecciones viene dada por diversos factores, a saber:

- Defectos en el sistema macrofágico.
- Defectos en los neutrófilos.
- Anormalidades en las células T (interferón, IL-1, IL-2, IL-10, TNF).
- Defectos en la células NK.
- Activación policlonal de las células B.
- Defectos del complemento.
- Defectos en el sistema retículo-endotelial y bazo.
- Afectación vascular (aterosclerosis).

Cabe destacar que el aumento de la susceptibilidad a la infección no solo es debida a los factores mencionados. En efecto, los fármacos que se utilizan, glucocorticoides e inmunodepresores, tienen un papel relevante (1).

Es conocido que los pacientes con LES tienen un aumento del riesgo de padecer enfermedades víricas, la mayoría de ellas no son fatales. Entre los virus, el herpes zóster es la causa de infección viral más frecuente en pacientes con LES. El virus de varicela zóster (*varicella-zoster virus*, VZV) produce dos entidades clínicas distintas: varicela y herpes zóster (o zona). La varicela es una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad benigna de la infancia, caracterizada por un exantema vesiculoso. Al reactivarse el VZV latente (más frecuente en el sexto decenio de la vida) el herpes zóster se manifiesta en forma de un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y, por lo general, con un dolor intenso.

Se desconoce el mecanismo de reactivación del virus varicela zóster (VV) que da lugar al herpes zóster. Se supone que los virus infectan los ganglios de las raíces dorsales durante la varicela y allí permanecen latentes hasta que se reactivan.

Al igual que la varicela, si el herpes zóster acontece en un huésped inmunodeprimido, puede ser mas grave. Sin embargo, incluso en los enfermos inmunodeprimidos el zóster diseminado no suele ser letal (2).

La frecuencia de la infección por herpes zóster varía según diversos trabajos, poniendo de manifiesto los sesgos según el tipo de diseño del estudio, centro, población y etnia. En efecto, un estudio retrospectivo con 348 pacientes con LES, se describieron 55 episodios de herpes zóster en 47 pacientes (13,5%). En sendos estudios en etnias asiáticas la frecuencia era de 46 y 13,9% (1).

Los factores de riesgo para el herpes zóster son manifestaciones graves de la enfermedad tales como nefritis, trombocitopenia, anemia hemolítica y tratamiento con fármacos tales como ciclofosfamida o azatioprina. Otro estudio sugiere que el herpes zóster en el LES acontece dos años antes del diagnóstico del LES o dos años después. Asimismo, parece que es más frecuente en población infantil que en adulta. El herpes zóster localizado es el más frecuente y suele aparecer en pacientes en tratamiento con dosis de glucocorticoides menores a 20 mg al día. La diseminación de las lesiones es poco frecuente (<11%) y la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas puede ocurrir en pacientes con tratamiento inmunosupresor o dosis de glucocorticoides superiores a 60 mg/día (1).

El número de infecciones, incluido las infecciones serias, no están aumentadas en los pacientes tratados con belimumab *versus* placebo. En los trabajos en fase III realizados, la infecciones graves ocurrieron en 7-8% de pacientes asignados a belimumab y en 6% de los pacientes asignados a placebo (3, 4).

Conclusión

Las infecciones víricas están aumentadas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. El herpes zóster es la primera causa de infección vírica en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los defectos en la inmunidad humoral y celular son responsables de este aumento de la tasa de infección. Los glucocorticoides y los inmunosupresores pueden contribuir al aumento de las infecciones.

Las infecciones no están aumentadas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con belimumab. No se comunican pacientes que durante el tratamiento con belimumab presenten un herpes zóster. A falta de más datos de "vida real" del belimumab en pacientes con lupus eritematoso sistémico, la infección por herpes zóster puede ser atribuida a los defectos de la inmunidad mencionados y al tratamiento con glucocorticoides.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Tanto en este caso como en el siguiente (caso 14) se indicó belimumab (BLM) por manifestaciones cutáneas y/o articulares, consiguiéndose una buena respuesta clínica y serológica, con reducción (una vez más, como hemos venido viendo en los casos expuestos hasta ahora) de las dosis de diaria de glucocorticoides. En ninguno de los dos se usó tratamiento concomitante con inmunosupresores, algo que por otra parte no es preceptivo en todo paciente al que se le administra BLM. De hecho, en los ensayos clínicos BLISS-52 y BLISS-76, sólo en torno al 50% de los pacientes recibían inmunosupresores clásicos en el momento de la inclusión y su uso concomitante no se ha identificado –hasta la fecha– como factor capaz de predecir respuesta.

-
1. Gigilliland WR, Tsokos GC. Systemic lupus Erythematosus and infection. En Tsokos G, Gordon C, Smolen JS. Systemic Lupus Erythematosus. Mosby Elsevier 2007. Philadelphia, 393-407.
 2. Crespo Casal M. Infecciones causadas por los virus del herpes simple y de la varicela-zóster. En Farreras Rozman Medicina Interna XVII. Edición Elsevier. Barcelona 2012. Capítulo 288:2242-5.
 3. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 2013;368:1528-35.
 4. Ficha técnica Benlysta. Abril 2014. GSK.

AFECTACIÓN CUTÁNEA Y ARTICULAR CON BUENA RESPUESTA A BELIMUMAB EN PACIENTE JOVEN DIAGNOSTICADA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Carolina Díez Morrondo

Servicio de Reumatología. Hospital El Bierzo. Ponferrada. León

Introducción

El lupus eritematoso (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica muy heterogénea, tanto en manifestaciones clínicas como en su curso clínico (1). Es más frecuente en el sexo femenino y su pico de incidencia se sitúa entre los 15 y los 40 años de edad (1). La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados en esta patología. El diagnóstico correcto de las lesiones cutáneas es de vital importancia, pues puede facilitar el diagnóstico de LES y además proporciona una valiosa información acerca del pronóstico del paciente (2). La afectación articular aparece en un 90% de pacientes, siendo la forma de presentación más frecuente una artropatía no erosiva, intermitente, que compromete fundamentalmente a manos, muñecas y rodillas.

Presentación del caso

Mujer de 23 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes personales de interés. Entre sus antecedentes familiares destacan: su abuelo materno está diagnosticado de artritis reumatoide y una prima es seguida en otro centro hospitalario por nefritis lúpica que requirió trasplante renal. Niega hábitos tóxicos y no toma tratamientos de forma habitual. Trabaja como auxiliar de veterinaria.

Acude a nuestras consultas refiriendo artralgias generalizadas de perfil inflamatorio de pequeñas y grandes articulaciones, junto con rigidez matutina de una hora de duración, impotencia funcional asociada e importante astenia desde hace aproximadamente dos meses. Además, refiere aftas orales de repetición (más de tres episodios/año) desde la infancia, fotosensibilidad con aparición de *rash* en el área del escote tras la exposición solar y eritema en alas de mariposa. El año anterior había consultado en el Servicio de Alergología por aparición de lesiones pruriginosas en el tórax, abdomen y miembros inferiores, que relacionaba especialmente con el calor, siendo diagnosticada de urticaria colinérgica.

A la exploración física se objetiva sinovitis a nivel de metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de ambas manos. Además, presenta eritema pernio a nivel de los dedos de las manos junto con lesiones anulares en cara y cuello, por lo que se solicita interconsulta al Servicio de Dermatología. Realizan biopsia cutánea, siendo compatible con lupus tumidus (infiltrado perivascular superficial y profundo, con moderado depósito de mucina en dermis reticular, y mínima lesión de interfase focal epidérmica). Análiticamente presenta ANA positivo a título 1/320 (patrón homogéneo), consumo de complemento C3: 56 (valores normales: 79-152 mg/dl, C4: 2 (16-38 mg/dl), anti-ADNdc 1/80, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico negativos; no se objetivan citopenias ni afectación renal. En el sedimento de orina no existe microhematuria ni se objetiva proteinuria en la orina de 24 horas.

Dada la afectación articular y cutánea, iniciamos tratamiento con AINEs, corticoides tópicos y sistémicos e hidroxicloroquina (400 mg/día), con mejoría parcial.

A los dos meses de iniciado el tratamiento presenta importante empeoramiento a nivel cutáneo y, coincidiendo con el proceso de reactivación de la clínica dermatológica, se observan múltiples adenopatías a nivel laterocervical, siendo estudiada por Medicina Interna y ORL, descartándose procesos hematológicos o infecciosos subyacentes y realizándose biopsia ganglionar, siendo compatible con una adenitis aguda reactiva inespecífica.

Decidimos iniciar tratamiento con azatioprina (100 mg/día), con disminución del tamaño de las adenopatías pero persistencia de la actividad cutánea y articular, por lo que suspendemos azatioprina y pautamos metotrexato hasta dosis de 20 mg/semanales (previa advertencia sobre teratogenicidad).

Tras tres meses de tratamiento con metotrexato continúa existiendo actividad articular y cutánea, por lo que iniciamos belimumab en la pauta habitual (10 mg/kg/iv los días 0, 14, 28 y posteriormente cada 4 semanas) en asociación con dosis bajas de metotrexato subcutáneo (10 mg/semana).

Tras un año de tratamiento con belimumab, la paciente permanece estable, refiere mejoría importante de la fatigabilidad, presenta artralgiás ocasionales pero que no le impiden llevar una vida normal. Ha presentado asimismo una importante mejoría a nivel cutáneo y no ha vuelto a sufrir adenopatías. Analíticamente se ha objetivado una mejoría de los niveles de complemento, aunque estos no se han llegado a normalizar completamente. El anti-ADNdc se ha negativizado. Se ha podido suspender el tratamiento con corticoides orales. Mantenemos tratamiento con dosis bajas de metotrexato (10 mg/semanales) e hidroxicloroquina (200 mg/día).

Discusión

El LES es una enfermedad autoinmune heterogénea con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y serológicas. Los criterios de clasificación se establecieron en 1982 y se revisaron en 1997, de acuerdo con la Sociedad Americana de Reumatología (3). Se trata de 11 criterios, siendo necesaria la presencia de al menos cuatro de ellos (3). En 2012 se propusieron los nuevos criterios SLICC que permiten una mejor clasificación que los anteriores, alcanzando mayor sensibilidad (94% frente a 86%) y especificidad similar (92% vs. 93%) (4). Se proponen 11 criterios clínicos y seis criterios inmunológicos (4). Deben cumplirse cuatro o más criterios, con al menos un criterio clínico y otro inmunológico, o la presencia de nefritis lúpica con ANA o anti-ADNdc positivos (4).

Estos nuevos criterios tratan de suplir algunas de las principales carencias de los criterios clásicos, como la falta de descripción de lesiones cutáneas características, la omisión de la hipocomplementemia, la ausencia de ciertas manifestaciones neurológicas o que no capturen casos típicos (nefritis con histología y ANA positivos). Intentan recoger un mayor número de manifestaciones clínicas que nos permitan capturar casos claros previamente no clasificables y permitir, por tanto, diagnósticos más tempranos. Hacen alusión a un mayor número de lesiones cutáneas y las recogen de manera más descriptiva, clasificándolas en cuatro grupos: lupus cutáneo agudo (eritema malar, lupus bulloso, necrosis tóxica epidérmica, lupus cutáneo subagudo, erupción maculopapular lúpica y fotosensibilidad); lupus cutáneo crónico (discoide, paniculitis lúpica, hipertrófico, tumidus, mucoso, eritema pernio lúpico y superposición liquen plano y discoide); alopecia y úlceras orales (4). Nuestra paciente, cuyas principales manifestaciones eran articulares y cutáneas, presentaba diversas lesiones recogidas en los nuevos criterios SLICC, concretamente eritema malar, fotosensibilidad, eritema pernio lúpico, aftas orales y, confirmado mediante biopsia, lupus tumidus.

En los últimos años se han desarrollado terapias biológicas dirigidas a dianas concretas importantes en la patogenia del LES. Belimumab es la primera terapia biológica con indicación específica para LES en ficha técnica (5). Se trata de un anticuerpo monoclonal humano soluble que inhibe al estimulador del linfocito B, una citoquina clave en la supervivencia de los linfocitos B y que está sobreexpresada en el LES (6, 7). En el Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico (2013) se recomienda el uso de belimumab en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos y alto grado de actividad de la enfermedad a pesar de tratamiento estándar (1). Concretamente, en el caso de la afectación del sistema musculoesquelético se aconseja su utilización tras fallo a AINE, antipalúdicos, dosis bajas de glucocorticoides y metotrexato (20-25 mg/semana durante 2-3 meses) y también en el caso de precisar dosis superiores a 5 mg de prednisona de forma continuada (1). En el caso de las manifestaciones cutáneas, se emplearía belimumab tras fallo a tratamiento tópico con corticoides e inhibidores de la calcineurina, antipalúdicos a dosis plenas o dosis de 7,5-10 mg corticoides durante 2-3 meses (1).

En el caso de nuestra paciente se trata de una mujer joven en la que se intentó tratamiento sin éxito con AINES, corticoides tópicos y sistémicos, antipalúdicos y FAME (azatioprina y metotrexato). Tras el inicio de belimumab la respuesta fue favorable tanto clínica como analíticamente, lo que nos ha permitido suspender corticoides.

Conclusiones

Presentamos el caso de una paciente joven con manifestaciones menores de LES (afectación cutánea, articular y fatigabilidad) y refractariedad a AINE, corticoides tópicos y sistémicos, antipalúdicos y dos FAME (azatioprina y metotrexato). Dada la falta de respuesta a los tratamientos citados, la edad y, aunque se trata de manifestaciones consideradas como "menores", puesto que estas limitaban de forma importante la vida de la paciente, se decide inicio de belimumab, con franca mejoría a nivel clínico y analítico, permitiendo además suspender completamente el tratamiento esteroideo. Esta paciente lleva ya un año de tratamiento con belimumab.

Iñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Tanto en este caso como en el anterior (caso 13) se indicó belimumab (BLM) por manifestaciones cutáneas y/o articulares, consiguiéndose una buena respuesta clínica y serológica, con reducción (una vez más, como hemos venido viendo en los casos expuestos hasta ahora) de las dosis de diaria de glucocorticoides. En ninguno de los dos se usó tratamiento concomitante con inmunosupresores, algo que por otra parte no es preceptivo en todo paciente al que se le administra BLM. De hecho, en los ensayos clínicos BLISS-52 y BLISS-76, sólo en torno al 50% de los pacientes recibían inmunosupresores clásicos en el momento de la inclusión y su uso concomitante no se ha identificado –hasta la fecha– como factor capaz de predecir respuesta.

1. Calvo Alén J, Silva Fernández L, Ucar 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. *Reumatología Clínica* 2013;9:281-96.
2. Husein-ElAhmed H, Callejas-Rubio JL, Rios-Fernandez R, Ortego-Centeno N. Refractory subacute cutaneous lupus erythematosus responding to a single course of belimumab: a new anti-BlyS human monoclonal antibody. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:477-8.
3. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcón 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 Rheum* 2012;64:2677-86.
5. Ficha técnica Benlysta®. GSK. Abril 2014.
6. Jordan N, D'Cruz DP. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:195-204.
7. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41:300-9.

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y LUPUS FEBRIL

CASO 15

José Gálvez Muñoz

Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario J.M. Morales Meseguer. Murcia

Presentación del caso

Paciente de 46 años, que comenzamos a asistir en 1999, cuando fue ingresada por presentar de forma aguda odinofagia, poliartritis, fiebre, *rash* facial en alas de mariposa, linfopenia, anticuerpos antinucleares positivos patrón homogéneo y periférico 1/640 y anti-ADNdc positivo 1/160 con consumo de complemento. Se diagnosticó lupus eritematoso sistémico (LES) y se inició tratamiento con corticosteroides a dosis bajas, antiinflamatorios no esteroideos y cloroquina, con buen control inicial. La paciente no tenía otros antecedentes de interés salvo el ser exfumadora.

En 2001 la paciente se quejó de disnea de grandes esfuerzos y una radiografía de tórax y un estudio con eco-Doppler cardiaca fueron normales; existía un patrón obstructivo moderado en las pruebas de función respiratoria. En 2003, en el posparto de una gestación a término, presentó un brote lúpico con febrícula, astenia, poliartritis, pleuritis derecha y evidenció un nuevo brote similar en 2004, por lo que se decidió añadir metotrexato, con mejoría solo parcial ya que la paciente siguió presentando artralgiyas, aftas orales, aftas nasales, astenia, alopecia difusa, dolor pericardítico, astenia intensa e inició fenómeno de Raynaud. Se trató incrementando la dosis de esteroides y metotrexato. En 2007 presentó alteración del campo visual, por lo que se suspendieron los antipalúdicos.

En 2008 volvió a quejarse de disnea de esfuerzo, se realizó radiografía de tórax y electrocardiograma, que fueron normales, la ecocardiografía Doppler también, pero aparecieron alteraciones restrictivas moderadas con alteración de la difusión en las pruebas de función pulmonar, y aunque la TAC de tórax de alta resolución no mostró alteraciones significativas, se consultó con el Servicio de Neumología, quienes indicaron cateterismo cardiaco derecho que mostró hipertensión en la arteria pulmonar, y se inició tratamiento con ambrisentán, y en 2012 entró a participar en un estudio de un nuevo agonista de la prostaciclina *versus* placebo. Ese mismo año tuvo un ingreso en UCI por neumonía. A comienzos de 2013 la paciente muestra actividad sistémica con *rash* facial, astenia intensa, artritis de manos, trombopenia de 105.00 plaquetas por mm³ y linfopenia. Comienza también a presentar febrícula y fiebre de bajo grado intermitente, con disnea a pequeños esfuerzos estable. El anticuerpo antinuclear positivo, 1/640, con anti-ADNdc 1/320, consumo marcado del complemento con C3: 0,41 y C4: 0,03 y SLEDAI: 10. Por lo que se consideró iniciar tratamiento con belimumab.

Se inició tratamiento con belimumab en junio de 2013 mientras seguía tratamiento con metilprednisolona 16 mg al día, metotrexato 12,5 mg semanales, ácido fólico, ácido alendrónico, calcio, vitamina D, omeprazol, ambrisentán, y permanecía en el estudio de la prostaciclina oral. Mostró discreta mejoría inicial a

los 20 días de iniciado el tratamiento y posteriormente de forma más clara, cediendo la fiebre, mejorando claramente la astenia, cediendo la artritis. En noviembre de 2013 el SLEDAI era de 4 y se redujeron los esteroides a 4 mg al día de metilprednisolona. Continuaba con *rash* facial, que se diagnosticó por Dermatología de rosácea relacionada con administración crónica de esteroides. Sin embargo, no ha habido una respuesta analítica, los anticuerpos antinucleares positivos a 1/320, anti-ADNdc 1/160, C3: 0,46, C4: 0,06, leucocitos: 3.400/mm³, linfocitos: 500/mm³, PCR: 24.

En 2014 presenta un empeoramiento de la disnea, que se hace de pequeños-mínimos esfuerzos con ligeros edemas maleolares. En mayo de 2014 se realiza un nuevo cateterismo con PAPm 57 y ecocardiografía con derrame pericárdico leve y PSP estimada de 90 mmHg. Se añadió tadalafilo y mejoró la situación cardiorrespiratoria durante algunos meses, presentando artralgiyas esporádicas, astenia y febrícula ocasional. En febrero de 2015 ingresó por pielonefritis aguda y en marzo de este mismo año por insuficiencia cardiaca derecha con edemas, derrame pericárdico, derrame pleural bilateral y ascitis con progresión clínica de la hipertensión de la arteria pulmonar. Se valora iniciar treprostinil subcutáneo en bomba de perfusión continua, posibilidad que no contempla la paciente. El anticoagulante lúpico fue positivo (determinaciones anteriores negativas). Se añadieron diuréticos y se incrementó la dosis de metilprednisolona.

Actualmente, la paciente parece más estable desde el punto de vista sistémico, sin artritis ni fiebre, y continúa con disnea a mínimos esfuerzos. Han mejorado los signos de insuficiencia cardiaca derecha. Continúa en tratamiento con belimumab, que tolera bien.

En resumen, se trata de una mujer joven que padece lupus eritematoso sistémico con afectación articular, mucocutánea, hematológica y de serosas con marcada astenia, fenómeno de Raynaud e hipertensión de la arteria pulmonar (HTP) severa, que muestra una respuesta significativa a belimumab de las manifestaciones musculoesqueléticas, mucocutáneas y de la fiebre.

Discusión

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, sometida a remisiones y agudizaciones para lo que actualmente no hay tratamiento curativo. La enfermedad se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos antinucleares en suero; tiene una incidencia estimada de 1 a 10/100.000 personas-año y una prevalencia de 20 a 70/100.000 (1).

La enfermedad es multisistémica, la mayoría de los pacientes se muestran asténicos, con frecuencia tienen erupción cutánea y artritis. Algunos pacientes presentan manifestaciones más graves, renales, neurológicas o vasculares. La hipertensión de la arteria pulmonar se encuentra entre las más graves complicaciones vasculares del LES y tiene una prevalencia estimada entre el 1,8 y el 14% (2).

Habitualmente se utilizan los criterios del ACR de clasificación del LES para su diagnóstico y la tasa de supervivencia a los cinco años es superior al 90% (3).

Nuestra paciente comenzó con su enfermedad a los 30 años de edad, de forma explosiva, con poliartritis severa febril y afectación cutánea, con buen control inicial. Tras un parto a término, en 2003, presentó un brote de la enfermedad con fiebre de bajo grado, fatiga, poliartritis y pleuritis. Más tarde, nuevos brotes de pleuropericarditis y afectación cutáneo-mucosa. Comenzó con fenómeno de Raynaud.

Desde 2008 su enfermedad ha estado dominada por la presencia de HTP grave, que se manifestó por disnea de esfuerzo progresiva y que ha precisado tratamiento intensivo.

La HTP es una enfermedad progresiva que puede acompañar al LES de manera no infrecuente, hasta en el 14% de los casos (2). La HTP puede manifestarse como disnea, malestar torácico, síncope de esfuerzo, edemas en piernas o malestar abdominal (4). La ecocardiografía es la prueba diagnóstica inicial y el cateterismo de corazón derecho la confirmatoria.

Aunque la HTP, como se ha comentado, es poco frecuente en pacientes con LES, puede ser más frecuente en pacientes con LES fenómeno de Raynaud y serositis, como ocurre en nuestro caso (4). Actualmente se utilizan en el tratamiento, suplementos de oxígeno, calcioantagonistas, antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides.

Por otro lado, los corticosteroides son parte fundamental del tratamiento del LES; pueden controlar los síntomas de la enfermedad pero tienen frecuentes efectos adversos. El objetivo del tratamiento es mantener la función, suprimir la actividad de la enfermedad y prevenir el daño orgánico, todo lo cual puede ser difícil. Otros fármacos frecuentemente empleados incluyen AINEs, antipalúdicos de síntesis, inmunosupresores como azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo o ciclofosfamida. Más recientemente se ha incorporado rituximab, con mejores resultados en los estudios observacionales que en los ensayos clínicos (5, 6).

Belimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado IgG 1 lambda que se une al estimulador del linfocito B (BlyS) e inhibe su unión a receptores y así su actividad. Su eficacia quedó demostrada en dos grandes estudios en fase III BLISS-52 y BLISS-76, en los que se observó que la dosis de 10 mg/kg/28 días conseguía ya beneficio aparente a las 16-24 semanas (3). El fármaco está indicado en pacientes que no mejoran con tratamiento estándar para enfermedad activa (SELENA-SLEDAI), seropositiva con ANA y/o anti-ADNdc positivos y consumo de complemento.

Entre los pacientes que tienen una respuesta, los brotes fueron menos frecuentes e intensos, mejoró la artritis y dermatitis y se pudieron reducir las dosis de esteroides (3, 7).

Está aún por determinar su mejor uso en terapia combinada y si puede ser utilizado en manifestaciones lúpicas más graves como enfermedad neurológica del Sistema Nervioso Central (SNC) o nefritis, aunque datos preliminares indican mejoría de las manifestaciones nefríticas menos graves (8). También es necesaria una mayor experiencia a más largo plazo. Otros agentes biológicos se encuentran actualmente en estudio (6, 9).

A nuestra paciente se le añadió belimumab al tratamiento, lo que parece haber servido para mejorar las manifestaciones articulares, cutáneo-mucosas, la fatiga y la fiebre. La HTP sigue su curso progresivo.

Conclusiones

Hemos presentado una paciente con LES y marcada afectación sistémica, aunque sin afectación del SNC ni nefritis que desarrolla HTP grave de difícil control.

Su enfermedad sistémica mejora con el tratamiento con corticoides, metotrexato y belimumab, con mejoría de los índices de actividad. Belimumab ha sido bien tolerado, sin embargo, la HTP sigue su curso progresivo pese a tratamiento intensivo.

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa

Servicio de Reumatología. Hospital Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

COMENTARIO

Este caso ejemplifica la complejidad del tratamiento del LES, en el sentido de que una manifestación grave, como la hipertensión arterial pulmonar de este paciente, puede no responder a las terapias propias del LES, manejándose entonces con tratamiento sintomático y, sin embargo, el paciente se puede beneficiar de la terapia biológica a otros niveles.

1. Kandala NB, Connock M, Crove A et al. Belimumab: a technological advance for systemic lupus erythematosus patients? Report of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013. Jul 19;3(7). pii: e002852. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002852. Print 2013. PMID:23872289.
2. Min HK, Lee JH, Jung SM et al. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: an independent predictor of patient survival. *Korean J Intern Med* 2015;30:232-41.
3. Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2013 Apr 18;368(16):1528-35.
4. Saukkonen K, Tan TC, Sharma A, Channick RN, Murali MR, Zukerberg LR. Case 9-2014: A 34 year old woman with increasing dyspnea. *N Engl J Med* 370:12 March 20 2014;1149-57.
5. Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Bull Hosp Jt Dis* 2013;71(3):208-13.
6. Calvo-Alén J, Silva-Fernández I, Úcar-Angulo E et al. Sociedad Española de Reumatología. Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2013 Sep-Oct; 9(5):281-96.
7. Scheinberg M, Golmia R. Real live experience on the effect of belimumab in patients with active systemic lupus Springerplus. *Dec* 2014;22;3:758-60.
8. Frieri M, Heuser W, Bliss J. Efficacy of novel monoclonal antibody belimumab in the treatment of lupus nephritis. *J Pharmacol Pharmacother* 2015;6:71-76.
9. Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A. In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus. *BMC Medicine* 2014; 12:30. <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/30>.