



Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta en el 90% de las veces a mujeres en edad fértil, y que cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

La enfermedad en muchas ocasiones afecta la calidad de vida y puede producir daños irreversibles de órganos vitales y, en el peor de los casos, la muerte. En estas situaciones, es de suma importancia disponer de mayores opciones terapéuticas, ya que en ocasiones los pacientes no responden a los tratamientos convencionales.

Los tratamientos biológicos están basados en la administración de diversos tipos de moléculas sintéticas relacionadas con la respuesta inmunitaria, cuyo uso se ha extendido en los últimos años a las enfermedades autoinmunes sistémicas, y en especial al LES. Hasta 2011, estas enfermedades no estaban incluidas en las indicaciones terapéuticas aprobadas por las agencias reguladoras internacionales, por lo que su utilización quedaba restringida a los ensayos clínicos y a los casos refractarios a tratamientos convencionales. En ese año, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA) aprobaron el uso de belimumab.

Mecanismo de Acción

El belimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos, un factor de supervivencia de la célula B (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B). El belimumab bloquea la unión de la forma soluble de BLyS a su receptor en las células B;¹ este bloqueo inhibe la supervivencia de estos linfocitos (incluidas las células B autorreactivas) y reduce la diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Los niveles de BLyS se encuentran elevados en los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes² y se han correlacionado con la actividad lúpica.³

Ensayos Clínicos

En un estudio controlado y aleatorizado de fase 3 acerca de la eficacia y seguridad de belimumab en sujetos con LES activo, participaron individuos de al menos 18 años, seropositivos con un puntaje mayor de 6 en el índice SELENA-SLEDAI (*Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*). El protocolo fue multicéntrico (Latinoamérica, Asia, este de Europa). Los pacientes fueron distribuidos de modo aleatorio para recibir belimumab 1 mg/kg o 10 mg/kg, o bien placebo, en forma de infusión intravenosa (IV) en los días 0, 14 y 28 hasta la semana 48. El criterio principal de valoración (*endpoint* primario) fue la

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	11/04	26/04



mejoría en el índice de respuesta (IRL) a la semana 52, reducción ≥ 4 puntos en el puntaje SELENA-SLEDAI, ningún *score A*, no más de un nuevo *score B (flair)* en la escala BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) y ausencia de deterioro (incremento menor de 0.3) en la escala *Physician's Global Assessment (PGA)*. Un total de 867 pacientes fueron aleatorizados a belimumab 1 mg/kg (n = 289) ó 10 mg/kg (n = 290), o bien placebo (n = 288). Tras 52 semanas, la proporción de participantes que lograron reducir al menos 4 puntos del puntaje SELENA-SLEDAI se estimó en 53% para belimumab 1 mg/kg (n = 153; p = 0.0189), en 58% para 10 mg/kg (n = 169; p = 0.0024) y en 46% para placebo (n = 132). Para ambas dosis de belimumab y para placebo se logró el objetivo en el BILAG. En cambio, la mejoría en el puntaje PGA se describió en una proporción mayor de pacientes que recibieron belimumab 1 mg/kg (79%; p = 0.0078) y 10 mg/kg (80%; p = 0.0048), en comparación con placebo (69%). La tasa de eventos adversos fue similar en los 3 grupos, con infecciones graves en el 8%, 4% y 6% de los pacientes en los grupos de belimumab (1 mg/kg ó 10 mg/kg) y placebo respectivamente. Las reacciones graves asociadas con hipersensibilidad ocurrieron en menos del 1% de los individuos que recibieron belimumab. No hubo informes de enfermedades neoplásicas.⁴

En otro estudio aleatorizado y controlado, de fase 3, se incluyeron 819 pacientes con LES con anticuerpos antinucleares (FAN) o anti-ADN positivos y puntaje SELENA-SLEDAI ≥ 6 puntos. Los participantes se dividieron de forma aleatoria en una proporción 1:1:1 para recibir 1 mg/kg de belimumab, 10 mg/kg de belimumab o placebo por vía IV los días 0, 14 y 28, y luego cada 4 semanas hasta la semana 72. El criterio principal de valoración fue el IRL a la semana 52, definido como la reducción de al menos 4 puntos del puntaje SELENA-SLEDAI, ningún *score A*, no más de un nuevo *score B (flair)* en la escala BILAG y ausencia de deterioro en la escala PGA. La terapia con belimumab 10 mg/kg se asoció con mayor tasa de IRL a la semana 52, comparada con placebo (43.2% vs 33.5%; p = 0.017). La tasa con 1 mg/kg belimumab fue de 40.6% (p = 0.089). A la semana 76, las tasas fueron 32.4%, 39.1% y 38.5% para placebo y belimumab (1 mg/kg ó 10 mg/kg), en ese orden. El riesgo de brotes graves a la semana 76 fue menor con 1 mg/kg de belimumab (34%; p = 0.023) o bien 10 mg/kg (23%; p = 0.13). Los eventos adversos graves (incluyendo infecciones, alteraciones en el laboratorio, neoplasias y muerte) fueron comparables en los 3 grupos.⁵

Evaluación Previa a la Terapéutica

El fármaco está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con alto grado de actividad a pesar de la terapia estándar.



a) *Edad*: los resultados de los ensayos terapéuticos disponibles se han realizado en pacientes mayores de 18 años.

b) *Diagnóstico*: cumplimiento de los criterios de clasificación vigentes para LES, habiéndose descartado que la enfermedad de base no tenga un origen infeccioso o neoplásico.

c) *Inmunología*: FAN > 1:80 y/o anti-ADN \geq 30 IU/ml, positivos en 2 ocasiones previas y con al menos uno de ambos marcadores positivo en el momento de la evaluación preterapéutica. Se indica especial atención al subgrupo de pacientes inmunológicamente activos (anti-ADN + hipocomplementemia); los estudios han demostrado una mayor eficacia de belimumab en los pacientes inmunológicamente activos⁶ y un incremento de 8 puntos porcentuales en la respuesta frente al placebo del subgrupo de enfermos con anti-DNA elevado e hipocomplementemia.⁶

d) *Actividad*: puntuación \geq 6 en la escala SELENA-SLEDAI. Un estudio⁶ ha identificado mediante análisis multivariado en el análisis conjunto de 2 ensayos (BLISS-52 y 76) una mejor respuesta a belimumab en los pacientes con un índice de actividad \geq 10 en la escala SELENA-SLEDAI, hipocomplementemia y tratamiento con corticoides al inicio del estudio.

e) *Refractariedad*: imposibilidad de alcanzar respuesta terapéutica adecuada con un tratamiento con corticoides, asociados con antipalúdicos y un inmunodepresor. Podrá contemplarse el uso de belimumab ante intolerancia o efectos adversos del tratamiento convencional. Fuera de esta premisa, no se recomienda el uso de belimumab en pacientes que no están bajo tratamiento con corticoides, una situación que no obstante se observa en el 14% de los enfermos incluidos en los ensayos BLISS-52 y 76; en este subgrupo, la respuesta a belimumab fue parecida a la observada en el grupo placebo.⁶

Recomendaciones Órgano por Órgano

Afectación del Estado General: este subgrupo de pacientes no ha sido analizado específicamente en los ensayos. Los resultados observados en los dominios constitucional de la escala SELENA-SLEDAI y general de la escala BILAG en los ensayos BLISS no demostraron diferencias estadísticamente significativas. En cambio, un estudio *post hoc* ha mostrado mejoría en la fatiga evaluada mediante la escala FACIT.^{6,7}



Afectación Mucocutánea: se define como la persistencia de actividad mucocutánea (eritema/erupción cutánea inflamatoria, alopecia y/o úlceras orales/nasales) a pesar de la utilización de tratamientos tópicos, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (metotrexato o azatioprina). A pesar de que los ensayos BLISS-52 y 76 no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano,^{4,5} los resultados combinados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los dominios dermatológico de la escala SELENA-SLEDAI y mucocutáneo de la escala BILAG. Además, un estudio *post hoc* de dichos ensayos mostró una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes con erupción maculopapular, lupus discoide activo y alopecia (tanto grave como leve), pero no en los pacientes con úlceras, eritema malar o eritema periungueal.⁸

Afectación Musculoesquelética: definida como la persistencia de actividad musculoesquelética consistente en artritis (al menos 2 articulaciones inflamadas y dolorosas) y/o miositis (confirmada por elevación enzimática, electromiograma o biopsia), a pesar de la utilización de antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides e inmunodepresores (metotrexato o azatioprina). A pesar de que los ensayos BLISS-52 y 76 no fueron diseñados para el análisis específico, los resultados combinados mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los dominios musculoesqueléticos SELENA-SLEDAI y BILAG, aunque en el dominio SELENA-SLEDAI solo se alcanzó significación estadística con la dosis de 1 mg/kg.

Afectación Hematológica: los resultados combinados no mostraron una mejoría estadísticamente significativa en los dominios hematológicos de SELENA-SLEDAI y BILAG17, aunque sí una disminución estadísticamente significativa en el porcentaje de los pacientes que empeoraron. La anemia hemolítica autoinmune no se incluye en el SELENA-SLEDAI y, por tanto, no existe información específica en los ensayos^{4,5} para realizar recomendaciones sobre el uso de belimumab.

Afectación de Serosas: definida como la persistencia de serositis (pleuritis y/o pericarditis). Los resultados combinados de los ensayos BLISS-52 y 76 no mostraron una mejoría significativa en el dominio SELENA-SLEDAI correspondiente, aunque los ensayos no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano.

Vasculitis: definida como la persistencia de vasculitis (ulceración, gangrena, lesiones vasculíticas digitales/periungueales, vasculitis demostrada por biopsia o angiografía) pese a la terapia con corticoides e inmunodepresores (ciclofosfamida o micofenolato). Los resultados combinados de los ensayos BLISS-52 y 76 mostraron mejoría estadísticamente significativa en el dominio vasculitis SELENA-SLEDAI y una tendencia en el dominio BILAG, tanto en la eficacia como en la prevención de empeoramiento, aunque dichos ensayos no fueron diseñados para el análisis específico de respuesta órgano por órgano.

Afectación del Sistema Nervioso Central: la exclusión en los ensayos de pacientes con afectación grave del sistema nervioso central no permite recomendar su uso en este subgrupo de enfermos. Los ensayos incluyeron algunos pacientes (< 20 en cada rama de tratamiento) con afectación no grave, aunque los resultados fueron dispares según el índice aplicado y no permiten extraer conclusiones sólidas. Por tanto, en este subgrupo de pacientes no es posible realizar una recomendación sólida sobre qué tratamiento de segunda línea utilizar, especialmente en el caso de tratamiento biológico (belimumab o rituximab). La decisión deberá tomarse de forma individualizada según las características del enfermo y la experiencia del equipo médico en casos parecidos con los distintos tratamientos biológicos. El hallazgo de niveles de BLYS soluble significativamente inferiores en pacientes con LES y afectación neurológica podría sugerir una menor eficacia de belimumab.

Afectación Renal: la exclusión en los ensayos de los pacientes con afectación renal grave (proteinuria superior a 6 g/24 h, creatinina superior a 2.5 mg/dl, diálisis actual o en los 90 días previos) no permite recomendar su uso en este subgrupo de sujetos. Los ensayos incluyeron un subgrupo de pacientes (< 20 en cada rama de tratamiento) con afectación renal no grave, observándose una respuesta numérica superior aunque sin llegar a la significación estadística. Un estudio *post hoc* ha demostrado una mejoría numérica superior especialmente en pacientes activos (anti-ADN elevado y/o hipocomplementemia) o en aquellos con proteinuria > 1 g/24 h, aunque los resultados no alcanzaron significación estadística,⁹ excepto en la disminución de brote renal.¹⁰ No obstante, se recomienda una evaluación individualizada de la indicación de terapia con belimumab.

Contraindicaciones y Precauciones

Según el prospecto, la única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En cambio, las situaciones en las que se recomienda precaución ante la falta actual de resultados y para las que las especificaciones aprobadas para belimumab¹¹ no recomiendan su uso incluyen:

- a. Afección activa y grave del sistema nervioso central activo grave (convulsiones, accidente cerebrovascular, psicosis, cerebritis, síndrome orgánico cerebral, vasculitis)
- b. Nefritis lúpica activa grave (proteinuria superior a 6 g/24 h o equivalente, creatinina mayor a 2.5 mg/dl, diálisis actual o en los 90 días previos)
- c. Infección viral crónica: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B y C.
- d. Hipogamaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) o deficiencia de IgA (IgA < 10 mg/dl).
- e. Terapia concomitante con otros depresores de linfocitos B (rituximab, ciclofosfamida).
- f. Antecedentes de trasplante de órgano mayor, renal o de células madre hematopoyéticas o médula ósea
- g. Vacunación con organismos vivos un mes antes del inicio del tratamiento.



Además, debe valorarse individualmente el uso de belimumab en función de los riesgos y beneficios en aquellas situaciones asociadas con alto riesgo de infección (úlceras cutáneas o mucosas extensas, tuberculosis latente no tratada, portadores de catéteres o sondas permanentes) y en pacientes con hipogamaglobulinemia leve o neutropenia (recuento de neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$).

Evaluación Protocolizada del Paciente Antes del Tratamiento

Evaluación Clínica y Estudios de Laboratorio

Se aconseja disponer de una radiografía de tórax y electrocardiograma recientes (menos de un mes) y reacción intradérmica (PPD). Se recomienda la realización de un hemograma (con especial atención al recuento total de neutrófilos), bioquímica estándar, velocidad de sedimentación globular y proteína C-reactiva, así como disponer de serologías víricas en los últimos 6 meses (HBsAg, anticuerpos antiHBc y antiHBs, anticuerpos anti-VHC, anticuerpos anti-VIH). Respecto al perfil inmunológico, se recomienda la determinación preterapéutica de los niveles de anti-ADN, complemento e inmunoglobulinas séricas (en las últimas 4 semanas) y disponer de una determinación de FAN, factor reumatoide, anti-ENA (Ro, La, Sm, RNP) y anticuerpos antifosfolípidos en los últimos 6 meses.¹²

Evaluación de Tratamientos Concomitantes

En el contexto clínico aprobado para el uso de belimumab en el LES, el tratamiento se añade a la terapia basal que puede incluir antiinflamatorios, antipalúdicos, corticoides y/o inmunodepresores orales. No hay datos que apoyen su uso junto con bolos de metilprednisolona o ciclofosfamida. La menor respuesta porcentual en el estudio BLISS-76 frente al BLISS-52 podría explicarse por la influencia del tratamiento con inmunodepresores, ya que sólo el 42% de los pacientes incluidos en el BLISS-52 recibían algún inmunodepresor, contra el 55% de los incluidos en el BLISS-76. Tampoco hay datos que sugieran interacción con fármacos cardiovasculares, anticoagulantes o antiagregantes.¹²

Protocolo de Administración

Las infusiones de belimumab deben administrarse por un profesional calificado y con experiencia. La administración de belimumab debe realizarse en un entorno que disponga de recursos para el tratamiento de posibles reacciones alérgicas relacionadas con la infusión.¹²



Administración de Premedicación

En los ensayos,^{4,5} la indicación y el tipo de premedicación se dejó a criterio del investigador, aunque sólo se utilizó en un 13% de casos (y en menos del 1% de pacientes se utilizaron corticoides).⁶ Por tanto, antes de cada perfusión (30 a 60 min) puede valorarse en determinados casos la administración de 1 g de paracetamol IV y/o de 25 a 50 mg de difenhidramina.¹²

Preparación de la Solución para Perfusión

La reconstitución y dilución deberán realizarse bajo condiciones asépticas, dejando el vial 10 a 15 min hasta que alcance temperatura ambiente (entre 15 y 25°C). El vial de 120 mg de belimumab se reconstituye con 1.5 ml de solución fisiológica para obtener una concentración final de 80 mg/ml de belimumab. El flujo de agua para preparaciones inyectables debe dirigirse hacia la pared del vial para reducir al mínimo la formación de espuma. Se aconseja remover suavemente el vial durante 60 s y permitir que alcance la temperatura ambiente durante la reconstitución, removiendo el vial durante 60 s cada 5 min hasta que el polvo se disuelva sin agitar. Normalmente la reconstitución se completa a los 10-15 min después de añadir el agua, pero puede tardar hasta 30 min. Una vez que se complete la reconstitución, la solución debe ser translúcida y de incolora a amarilla pálida y sin presencia de partículas. Se debe proteger la solución reconstituida de la luz solar.

Tras la reconstitución, extraer un volumen de 1.5 ml (correspondiente a 120 mg de belimumab) de cada vial. El medicamento reconstituido es diluido en 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%, ya que las soluciones IV de glucosa al 5% son incompatibles con belimumab y no deben usarse. A partir de una bolsa o frasco de perfusión de 250 ml de cloruro de sodio al 0.9%, se extrae y desecha un volumen equivalente al volumen de solución reconstituida de belimumab necesaria para la dosis del paciente. Después, añadir el volumen necesario de la solución reconstituida de belimumab a la bolsa o frasco de perfusión. Invertir suavemente la bolsa o frasco para mezclar la solución. El tiempo total desde la reconstitución de belimumab hasta completar la perfusión no debe superar las 8 h. Respecto a la conservación, para los viales sin abrir la validez es de 3 años (conservar en heladera entre 2 y 8°C sin congelar, con el embalaje original para protegerlo de la luz).¹²

Pauta de Administración

La dosis recomendada es 10 mg/kg los días 0, 14 y 28, para continuar cada 4 semanas. El belimumab se administra por infusión IV continua durante una 1 h.¹²

Reacciones Adversas Relacionadas con la Infusión

En los ensayos clínicos, la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión que se produjeron durante o el mismo día de una perfusión fue del 17% en el grupo que recibió belimumab y 15% en el grupo que recibió placebo, de los que el 1 y el 0.3% respectivamente, requirieron interrupción permanente del tratamiento. Las reacciones relacionadas con la perfusión fueron más frecuentes durante las primeras 2 perfusiones y tendieron a disminuir con las administraciones subsiguientes.⁴

Las reacciones graves y las reacciones de hipersensibilidad afectaron al 0.9% de los pacientes e incluían anafilaxia, bradicardia, hipotensión, angioedema y disnea. Los síntomas se superponen a los de una reacción de hipersensibilidad, y se pueden clasificar según su gravedad:

- *Reacción leve:* hiperemia, palpitaciones, temblores, cefalea o náuseas.
- *Reacción moderada:* hipotensión o hipertensión (modificación inferior a 20 mm Hg en presión arterial basal), malestar torácico, elevación de temperatura, urticaria.
- *Reacción grave:* hipotensión o hipertensión (modificación superior a 20 mm Hg en presión arterial basal), dolor torácico, disnea, broncoespasmo, estridor, *shock*.

Debido a que no existen protocolos estandarizados, puede utilizarse una pauta parecida a la propuesta en otros tratamientos biológicos, que consiste en auscultación cardiopulmonar y monitorización de constantes, administración de metilprednisolona 100 mg IV, difenhidramina 25 a 50 mg IV y paracetamol 1 g IV, con modificación del ritmo de infusión según la gravedad:

- *Reacción leve:* disminuir la velocidad de infusión.
- *Reacción moderada:* parar la infusión y reiniciar a los 20 min reduciendo la velocidad de infusión.
- *Reacción grave:* parar la infusión y administrar 500 ml de solución fisiológica, oxigenoterapia y vigilancia de vía aérea, adrenalina (1:1.000) 0.1 a 0.5 ml subcutáneos y repetir bolo de metilprednisolona.

Las reacciones de hipersensibilidad retardada son poco frecuentes. Suelen aparecer pasadas 24 h de la administración y hasta 14 días después. Para su tratamiento se aconseja la administración de antihistamínicos de segunda generación 3 veces al día y paracetamol 650 mg 3 veces al día por vía oral (de 5 a 7 días). En casos graves, se recurre a los corticoides por vía oral.



Seguimiento del Paciente Tratado con Belimumab

- **Evaluación de la Respuesta Clínica:** la evolución del paciente debe evaluarse en cada perfusión, incluyendo la aplicación de la escala de actividad SELENA-SLEDAI y PGA. No se ha demostrado correlación entre los niveles séricos de BlyS y la respuesta clínica órgano por órgano. Según los ensayos BLISS, la respuesta inmunológica (negativización de anti-ADN, normalización de los niveles de complemento y de la hipergamaglobulinemia) suele observarse a partir de las 4 a 8 semanas de tratamiento.¹²
- **Laboratorio:** se recomienda realizar pruebas estándar (hemograma, bioquímica, reactantes y dosificación de inmunoglobulinas) en la primera dosis de mantenimiento. En las siguientes dosis, no se recomiendan más estudios complementarios que los precisos según la enfermedad. Desde el punto de vista inmunológico, se realizará la determinación de los niveles de anti-ADN, complemento y dosificación de IgG según la evolución del paciente, aunque se recomienda disponer de dichos datos cada 3 meses (en los casos más activos) o cada 6 meses.¹²
- **Posibles Complicaciones:** los principales síntomas a evaluar en el paciente que ha recibido belimumab son la fiebre, que debe plantearse como de origen infeccioso mientras no se demuestre lo contrario.
- **Duración del Tratamiento:** una vez alcanzada la respuesta clínica e inmunológica (negativización de anti-ADN, normalización de los niveles de complemento y de la hipergamaglobulinemia), debe plantearse la duración del tratamiento con belimumab para mantener la remisión clínica e inmunológica alcanzada. Los datos disponibles en la actualidad sobre la duración de la eficacia de belimumab a largo plazo son contradictorios. El estudio BLISS-76 mostró la pérdida de la significación estadística a las 76 semanas de tratamiento,⁵ mientras que Merrill y colaboradores¹³ han comunicado el mantenimiento de la eficacia al menos durante 4 años de tratamiento.

Aparición de Complicaciones durante el Tratamiento

- **Infecciones:** se desconoce el riesgo de utilizar belimumab en pacientes con tuberculosis activa o latente. En el ensayo BLISS-52, la incidencia global de las infecciones fue del 70% en el grupo de belimumab y del 67% en el grupo placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 3% de los pacientes con belimumab y que fueron por lo menos un 1% más frecuente que en los enfermos que recibieron placebo fueron: nasofaringitis, bronquitis, faringitis, cistitis y gastroenteritis vírica. Las infecciones graves se produjeron en el 5% de los pacientes que recibieron belimumab o placebo. Las infecciones que condujeron a una interrupción del tratamiento se observaron en el 0.6% de los pacientes que recibieron belimumab y en el 1% de los sujetos que recibieron placebo. Los resultados conjuntos de los ensayos BLISS-52 y 76 mostraron un aumento numérico de los procesos infecciosos a expensas de las

infecciones respiratorias, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. No se observaron diferencias en el desarrollo de infecciones herpéticas, oportunistas o sepsis.

- **Complicaciones Hematológicas:** se ha observado una disminución estadísticamente significativa de los niveles de IgG, IgM e IgA ($p < 0.0001$) en los pacientes tratados con belimumab (1 mg/kg y 10 mg/kg) en los ensayos BLISS. La mayor reducción fue para los niveles de IgM (18% contra 6% del grupo placebo), sin asociarse con el desarrollo de infecciones. La incidencia de leucopenia notificada como un acontecimiento adverso fue del 4% en el grupo que recibió belimumab y del 2% en el grupo que recibió placebo.
- **Trastornos Psiquiátricos:** se produjo insomnio en el 7% del grupo que recibió belimumab y en el 4% en el grupo placebo.
- **Trastornos Gastrointestinales:** en los ensayos BLISS, los efectos adversos con la mayor diferencia frente a placebo fueron las náuseas y la diarrea. Los pacientes obesos (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) tratados con belimumab presentaron tasas más altas de náusea, vómitos y diarrea frente a placebo, y en comparación con los pacientes con peso normal.
- **Neoplasias Malignas y Trastornos Linfoproliferativos:** en los ensayos BLISS se han descrito 10 casos: 5 neoplasias sólidas (mama [2 casos], estómago, cérvix uterino y ovario) y 5 neoplasias de piel (no melanoma). La incidencia de neoplasia por cada 100 pacientes/año fue de 0.29 en el grupo placebo y de 0.20 en el tratado con belimumab. Los datos disponibles después de 4 años de tratamiento²³ mostraron un discreto aumento en la prevalencia de la neoplasia (siempre inferior al 1.5% anual), pero no se dispone de datos que lo puedan relacionar con el fármaco en lugar del aumento prospectivo esperable en el paciente con enfermedad autoinmune.

Belimumab en Situaciones Especiales

- **Edad:** no se ha establecido la eficacia y seguridad de belimumab en pacientes de edad avanzada. Los datos en pacientes mayores de 65 años se limitan a menos del 1.6% de la población de estudio. Tampoco se ha establecido la seguridad y la eficacia de belimumab en los menores de 18 años.
- **Etnia:** se reclutaron muy pocos pacientes afroamericanos en los ensayos clínicos controlados como para establecer conclusiones significativas. El estudio *post hoc* de los 321 pacientes seropositivos de un ensayo de fase II mostró eficacia también en los pacientes de raza negra.¹⁴ Por otra parte, van Vollenhoven y colaboradores⁶ informaron una mayor respuesta en pacientes del oeste de Europa, Australia e Israel, frente a otras regiones.
- **Peso Corporal / Índice de Masa Corporal:** los cambios dependientes del índice de masa corporal durante la exposición no condujeron a los correspondientes cambios en la eficacia. No se recomienda ajuste de dosis en los sujetos de bajo peso u obesos.

- **Mujeres en Edad Fértil y Anticoncepción:** no hay datos sobre los efectos de belimumab en la fertilidad humana. Los efectos sobre la fertilidad masculina y femenina no han sido evaluados formalmente en los estudios con animales. Por tanto, se recomienda en las mujeres en edad fértil el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y al menos durante 4 meses tras finalizar el último tratamiento.
- **Embarazo:** existen datos limitados relativos al uso de belimumab en las embarazadas. Los datos recogidos en los ensayos fase III no mostraron diferencias entre los 3 grupos respecto a la incidencia de abortos y muerte fetal.
- **Lactancia:** se desconoce si belimumab se excreta en la leche materna o se absorbe sistémicamente tras la ingestión.
- **Insuficiencia Renal:** no se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de belimumab. Según la información disponible, no se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. Sin embargo, se recomienda tener precaución en sujetos con insuficiencia renal grave.
- **Insuficiencia Hepática:** no se han llevado a cabo estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de belimumab. Las moléculas de tipo IgG1, como belimumab, son catabolizadas mediante enzimas proteolíticas que se distribuyen ampliamente y no están restringidas al tejido hepático, por lo que es poco probable que los cambios en la función hepática tengan efectos en la eliminación de belimumab.
- **Vacunaciones:** no deben administrarse vacunas de virus vivos durante 30 días antes, o al mismo tiempo que belimumab, ya que no se ha establecido la seguridad clínica. Por un lado, en los pacientes que habían recibido previamente vacunas contra el tétanos, neumococo y la influenza estacional se observó que los títulos de anticuerpos no se vieron significativamente afectados tras la administración de belimumab (excepto un descenso significativo para el serotipo neumocócico 12F). Por otra parte, 7 pacientes fueron vacunados contra neumococo/tétanos después de recibir belimumab; todos ellos desarrollaron títulos de anticuerpos protectores.
- **Relación con Otros Tratamientos Biológicos:** no existen estudios sobre el uso concomitante de belimumab con otros tratamientos biológicos. No obstante, algunos autores ya postulan la utilización simultánea o secuencial de ambos fármacos (rituximab y belimumab) al afectar a vías etiopatogénicas diferentes del linfocito B.¹⁴ En caso de cambio a otro tratamiento, se recomienda esperar un tiempo tras la suspensión de belimumab. Aunque los cálculos farmacocinéticos aportados por la fabricante sugieren que el tiempo medio de eliminación es de 19.4 días, se recomienda una espera mínima de 1 a 3 meses según la duración previa de la terapia con belimumab y la indicación clínica del nuevo tratamiento.

Bibliografía

1. Scott LJ, Burness CB, McCormack PL. Belimumab: a guide to its use in systemic lupus erythematosus. *BioDrugs*. 2012;26:195-9.
2. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cellactivating factor (BAFF): a narrative review. *Scand J Immunol*. 2011;73:1-7.
3. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, Merrill JT, Roberts VC, Dedeke AB, et al. B lymphocyte stimulator levels in systemic lupus erythematosus: higher circulating levels in African American patients and increased production after influenza vaccination in patients with low baseline levels. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3931-4.
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2011;26;377(9767):721-31.
5. 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(12):3918-30.
6. 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.
7. Strand V, Cooper S, Zhong ZJ, Dennis G. Responders in the Phase 3 Belimumab Clinical Trials in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Reported Improvements in Fatigue and Health-Related Quality of Life At Week 52. *Arthritis Rheum*. 2011;63 Suppl:1369. S535.
8. Manzi S, Gladman D, Navarra S, Sánchez-Guerrero J, D'Cruz D, Freimuth W, et al., BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Organ domain item analysis of systemic lupus erythematosus patients treated in phase 3 belimumab clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2011;63 Suppl:602. S231.
9. Dooley MD, Houssiau F, Aranow C, D'Cruz D, Askanase AD, Roth D, et al., BLISS-52/76 Study Groups. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from phase 3 belimumab clinical trials in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63 Suppl:2472. S963.
10. Chiche L, Jourde N, Mancini J. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2011;377:2080, author reply 2080-1.
11. Ficha técnica de Benlysta, Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002015/human_med_001466.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsearched=true [consultado 9 Ago 2012].
12. Ramos-Casals, G. Ruiz-Irastorza, J. Jiménez-Alonso y M.A. Khamashta. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en el lupus eritematoso sistémico. *Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI*. *Rev. Clin Esp*. 2012. In Press.
13. Merrill JT, Ginzler EM, Wallace DJ, McKay JD, Lisse JR, Aranow C, et al., on Behalf of the LBSL02/99 Study Group. Long term safety profile of belimumab plus standard therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:3364-73.
14. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: the anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30:69-77.