



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## NOTA SINGULAR

### Belimumab en el lupus eritematoso sistémico: una guía para su uso en la práctica diaria

### Belimumab in systemic lupus erythematosus: a guide for its use in the daily practice

M. Ramos-Casals<sup>a,\*</sup>, G. Ruiz-Irastorza<sup>b</sup>, J. Jiménez-Alonso<sup>c</sup>  
y M.A. Khamashta<sup>d</sup>, en representación del Grupo de Trabajo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

<sup>a</sup> Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes «Josep Font», IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación de Enfermedades Autoinmunes, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Cruces, UPV/EHU, Barakaldo, Bizkaia, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>d</sup> Lupus Research Unit, The Rayne Institute, King's College London School of Medicine at Guy's, King's and St Thomas' Hospitals, St Thomas' Hospital, London, UK

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres jóvenes y que puede provocar un deterioro grave de los principales órganos e incluso la muerte<sup>1</sup>. Su tratamiento sigue siendo un desafío, ya que debe buscarse un equilibrio entre la eficacia demostrada de los agentes inmunosupresores (en su mayoría utilizados «fuera de indicación»), y los efectos adversos de la inmunodepresión. Los glucocorticosteroides, descubiertos en 1954 y comercializados a partir de mediados de la década de los 60, siguen siendo el pilar fundamental en el tratamiento del LES. La introducción progresiva de los fármacos inmunosupresores a partir de la década de los 70, que se habían utilizado por primera vez en hematología o en el trasplante de órganos, permitió la reducción en la dosis de corticosteroides requeridas para controlar la actividad

del LES, y así evitar los graves efectos asociados al uso continuado de altas dosis. El uso conjunto de corticoides, antipalúdicos e inmunodepresores ha transformado el LES de una enfermedad considerada casi mortal en los años 60-70, en una enfermedad crónica que en la actualidad presenta una esperanza de vida parecida a la de la población general. A pesar del aumento incuestionable en la supervivencia del paciente con LES, la combinación de corticosteroides y agentes inmunosupresores continúa estando asociada a episodios adversos graves, especialmente infecciones y alteraciones metabólicas y vasculares.

Los tratamientos biológicos son una nueva clase de medicamentos que están basados en la administración exógena de diversos tipos de moléculas sintéticas relacionadas con la respuesta inmunitaria (anticuerpos, receptores solubles, citocinas o antagonistas de citocinas), y que iniciaron su andadura en el campo de las enfermedades hematológicas para pasar posteriormente a las enfermedades reumatológicas y digestivas<sup>2</sup>. El uso de un tratamiento biológico

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mramos@clinic.ub.es](mailto:mramos@clinic.ub.es) (M. Ramos-Casals).

(rituximab) en un paciente con LES fuera de ensayo terapéutico se publicó por primera vez en 2002. La complejidad del tratamiento terapéutico del LES se refleja a menudo en la notable proporción de pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea o por tener recaídas después de que se lograra la remisión clínica inicial. Es en este contexto donde se inició el uso fuera de indicación de rituximab, con resultados prometedores, pero que contrastan de forma significativa con los resultados negativos obtenidos en los ensayos clínicos<sup>3</sup>.

Sobre el uso de tratamientos biológicos en el LES, 4 fármacos merecen una mención específica, los cuales ejercen sus efectos terapéuticos principalmente mediante la depleción de las células B: *a)* rituximab, cuyo uso se reporta en casi 1.500 pacientes con LES (1.000 en estudios no controlados); *b)* ocrelizumab, en el que los ensayos clínicos fueron interrumpidos en 2010 debido a un elevado índice de infecciones graves; *c)* epratuzumab, evaluado en ensayos clínicos que incluyeron cerca de 300 pacientes con LES; y *d)* belimumab, evaluado en más de 2.000 pacientes con LES incluidos en ensayos controlados. Para la aprobación de un nuevo fármaco en el tratamiento de una enfermedad específica, las agencias reguladoras requieren de una evidencia sólida de 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), demostrando la superioridad del fármaco sobre el tratamiento estándar de base (SOC). Los resultados obtenidos recientemente por los 2 ensayos BLISS han motivado que por primera vez en más de 50 años, la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) haya autorizado la utilización de un fármaco para su uso específico en el LES<sup>4</sup>. Este hecho ha iniciado una nueva era en el enfoque terapéutico del LES basado en la administración de nuevos fármacos con mecanismos de acción más específicos.

Por desgracia, la información sobre el uso de belimumab en el paciente con LES proviene exclusivamente de los resultados obtenidos en los ensayos aleatorizados y no existen datos sobre su uso en pacientes de nuestra práctica diaria. Además, la indicación aprobada que consta en

el prospecto («tratamiento adyuvante en pacientes adultos con LES activo, con autoanticuerpos positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento estándar») puede resultar poco específica para la aplicación de belimumab en la práctica clínica, dada la enorme heterogeneidad tanto clínica como inmunológica que presentan los pacientes con LES. Por ello, el Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha considerado útil la elaboración de un documento de consenso que establezca unas recomendaciones para el uso racional de este nuevo agente terapéutico. El objetivo final es ofrecer una guía terapéutica basada en la evidencia científica disponible en la actualidad sobre el uso de belimumab en pacientes con LES, y que disponga de una aplicación viable en la práctica clínica<sup>5</sup>. Un documento que dado el contexto económico que nos ha tocado vivir en la actualidad, puede contribuir a delinear con mayor precisión qué paciente con LES es candidato a recibir dicha terapia, y así promover su indicación en el contexto clínico y farmacoeconómico más adecuado.

## Bibliografía

1. Jiménez-Alonso J, Línea de trabajo en LES, Grupo de Trabajo en EAS. Guías de práctica clínica de la SEMI: lupus eritematoso sistémico 2012 [consultado 31 Oct 2012]. Disponible en: [http://www.fesemi.org/grupos/autoinmunes/docencia/guias/view#les\\_2011](http://www.fesemi.org/grupos/autoinmunes/docencia/guias/view#les_2011)
2. Engel P, Gómez-Puerta JA, Ramos-Casals M, Lozano F, Bosch X. Therapeutic targeting of B cells for rheumatic autoimmune diseases. *Pharmacol Rev.* 2011;63:127–56.
3. Ramos-Casals M, Khamashta MA. Trial of SLE therapies in real-world settings. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:128–30.
4. Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch X, Stone JH, Khamashta MA. B-cell-depleting therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med.* 2012;125:327–36.
5. Ramos-Casals M, Ruiz-Irastorza G, Jiménez-Alonso J, Khamashta MA. Recomendaciones sobre el uso de belimumab en lupus eritematoso sistémico. Guía de Práctica Clínica GEAS-SEMI. *Rev Clin Esp.* 2012.