rpr REVISTA PARAGUAYA DE REUMATOLOGÍA

DOI:10.68617/rpr/2026.12.01.9

Original

Registro BELLES: Registro de la respuesta y de los efectos adversos del Belimumab en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

Claudia Coronel[1], Alicia Quiñonez[1], Astrid Paats[1], Yanira Yinde[1], Isabel Acosta Colman[1]

[1]Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

Fecha de envío
30/04/2026.

Fecha de aprobación
05/06/2026.

Palabras clave
Lupus eritematoso sistémico, Belimumab, nefritis lúpica.

Autor para correspondencia
Correo electrónico:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta Colman)

RESUMEN

Introducción: El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica con alta morbilidad. Belimumab, anticuerpo monoclonal anti-BLyS, representa una alternativa terapéutica para pacientes refractarios. Sin embargo, la evidencia en poblaciones latinoamericanas es escasa.
Objetivo: Evaluar la respuesta terapéutica y los eventos adversos de Belimumab en pacientes paraguayos adultos con LES refractario durante 24 semanas de seguimiento.
Métodos: Estudio observacional prospectivo longitudinal en 17 pacientes adultos con LES refractario, incluyendo casos con nefritis lúpica. Se evaluó la actividad de la enfermedad mediante el score **SLEDAI-2K**, marcadores serológicos (anti-dsDNA, complemento) y proteinuria de 24 horas.
Resultados: Se observó una reducción significativa en el SLEDAI-2K, disminución del anti-dsDNA, normalización de los niveles de complemento y reducción de la proteinuria de 24 horas. Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones leves; no se registraron eventos adversos graves.
Conclusión: Belimumab es una alternativa eficaz y segura en pacientes paraguayos con LES activo refractario, incluyendo aquellos con nefritis lúpica, aportando evidencia local en una región con datos limitados sobre terapias biológicas.

BELLES Registry: Registry of the response and adverse effects of Belimumab in patients with Systemic Lupus Erythematosus

Keywords
Systemic lupus erythematosus, Belimumab, lupus nephritis.

Introduction: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease associated with substantial morbidity. Belimumab, an anti-BLyS monoclonal antibody, represents a therapeutic alternative for patients with refractory disease. However, evidence in Latin American populations remains limited.
Objective: To evaluate the therapeutic response and adverse events associated with Belimumab in Paraguayan adult patients with refractory SLE during 24 weeks of follow-up.
Methods: A prospective longitudinal observational study was conducted in 17 adult patients with refractory SLE, including cases of lupus nephritis. Disease activity was assessed using the SLEDAI-2K score, serological markers (anti-dsDNA antibodies and complement levels), and 24-hour proteinuria.
Results: A significant reduction in SLEDAI-2K scores, decreased anti-dsDNA levels, normalization of complement levels, and reduction in 24-hour proteinuria were observed. The

Editor Responsable: Zoilo Morel
Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica. San Lorenzo, Paraguay.
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica. Asunción, Paraguay.

Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

most frequent adverse events were mild infections, and no serious adverse events were reported.

Conclusion: Belimumab is an effective and safe therapeutic alternative for Paraguayan patients with refractory active SLE, including those with lupus nephritis, providing relevant local evidence in a region where data regarding biologic therapies remain limited.

Corresponding author
Email:
dr.acostacolman@gmail.com
(I. Acosta Colman)

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, multisistémica y heterogénea, caracterizada por la producción de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes que generan daño inflamatorio en múltiples órganos y sistemas[1]. Su presentación clínica es altamente variable, pudiendo comprometer piel, articulaciones, sistema hematológico, sistema nervioso central y riñones, entre otros órganos. La enfermedad afecta predominantemente a mujeres jóvenes en edad reproductiva y se asocia con una importante morbimortalidad y deterioro de la calidad de vida[1].

La nefritis lúpica constituye una de las manifestaciones más graves del LES, afectando aproximadamente al 40-60% de los pacientes y representando un determinante mayor del pronóstico a largo plazo debido al riesgo de progresión hacia enfermedad renal crónica terminal y mortalidad prematura[2]. Asimismo, las poblaciones hispanas y mestizas presentan con mayor frecuencia formas más agresivas de la enfermedad, mayor compromiso renal y peores desenlaces clínicos[1].

A pesar de los avances terapéuticos, un porcentaje considerable de pacientes continúa presentando actividad persistente de la enfermedad, recaídas frecuentes o toxicidad asociada al uso prolongado de glucocorticoides e inmunosupresores convencionales. En este contexto, las terapias biológicas dirigidas han emergido como alternativas capaces de intervenir sobre mecanismos inmunológicos específicos implicados en la patogénesis del LES[3].

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el estimulador de linfocitos B (BLyS o BAFF), una citocina esencial para la supervivencia, maduración y diferenciación de los linfocitos B autorreactivos. La inhibición de esta vía reduce la producción de autoanticuerpos patogénicos y contribuye al control de la actividad inmunológica característica de la enfermedad[3].

La eficacia y seguridad de Belimumab en pacientes con LES activo fueron demostradas inicialmente en los ensayos clínicos fase III BLISS-52 y BLISS-76, en los cuales el tratamiento se asoció a una mayor tasa de respuesta clínica, menor actividad global de la enfermedad y reducción del riesgo de brotes graves en comparación con placebo[4,5]. Posteriormente, el estudio BLISS-LN demostró beneficios significativos en pacientes con nefritis lúpica activa, incluyendo una mayor probabilidad de respuesta renal y menor deterioro de la función renal cuando Belimumab fue añadido a la terapia estándar[6].

Como consecuencia de esta evidencia, las recomendaciones internacionales actuales consideran a Belimumab una opción terapéutica relevante en pacientes con LES activo refractario a tratamientos convencionales y en determinadas formas de nefritis lúpica[7]. Sin embargo, la evidencia disponible en poblaciones latinoamericanas continúa siendo limitada y los datos provenientes de la práctica clínica habitual son escasos.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de Belimumab en una cohorte de pacientes paraguayos adultos con LES activo refractario a tratamientos convencionales, incluyendo pacientes con nefritis lúpica, mediante el análisis de parámetros clínicos, serológicos y renales durante las primeras 24 semanas de seguimiento.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional prospectivo longitudinal con un período de seguimiento de 24 semanas. El protocolo fue desarrollado cumpliendo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del comité institucional correspondiente. Se incluyeron 17 pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico confirmado de LES según los criterios clasificatorios del EULAR/ACR 2019, con enfermedad activa refractaria a tratamientos previos que incluían glucocorticoides y al menos un inmunosupresor convencional.

Se incluyeron también pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica activa biopsia-confirmada o por criterios clínico-serológicos.Criterios de exclusión: infecciones activas graves, embarazo o lactancia, antecedentes de neoplasias activas, hipersensibilidad conocida a Belimumab o a sus excipientes.

Del total de pacientes 15 de los pacientes recibieron Belimumab 200 mg por vía subcutánea cada semana con, previamente con un periodo de inducción de 400 mg subcutaneo cada semana por 4 semanas. Dos pacientes recibieron la medicación por vía in-travenosa administrado en los días 0, 14 y 28, con dosis de 10 mg/Kg y posteriormente cada 28 días hasta completar las 24 semanas de seguimiento.El tratamiento de base (glucocorticoides e inmunosupresores) fue mantenido según criterio
clínico del médico tratante.

Las variables de eficacia evaluadas fueron:

- Actividad de la enfermedad: medida mediante el score SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) al inicio, a las 12 y a las 24 semanas.

- Marcadores serológicos: niveles de anticuerpos anti-dsDNA (UI/mL) y complemento (C3 y C4 en mg/dL).

- Función renal: proteinuria de 24 horas (g/día), evaluada en los pacientes con nefritis lúpica.

- Seguridad: registro sistemático de todos los eventos adversos según la clasificación CTCAE v5.0.

Los datos fueron analizados con estadística descriptiva (media ± desviación estándar para variables continuas, frecuencias y porcentajes para variables categóricas). Las comparaciones entre los valores basales y los obtenidos a las 24 semanas se realizaron mediante la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

El estudio se llevó a cabo respetando los principios fundamentales de la bioética. Se garantizó la confidencialidad de la información mediante el anonitamato de los datos, realizando un registro del tratamiento realizado, de un medicamento ya aprobado por FDA[11] y EMA[12] para el LES.

RESULTADOS

La cohorte estuvo compuesta por 17 pacientes adultos con LES refractario. El 88% correspondió al sexo femenino entre 18 a 50 años de edad. Todos los pacientes presentaban enfermedad activa al inicio del estudio, reflejada en scores SLEDAI-2K elevados, niveles incrementados de anti-dsDNA, hipocomplementemia y, en el subgrupo con nefritis lúpica, proteinuria significativa de 24 horas tal y como se observa en la tabla 1 y 2.

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas. n:17.

Características	Frecuencias (%)		Medias (DE)
EDAD (años)			30,5 ± 8,2
Procedencia	Asunción 1/17 (5,8%)		
	Gran Asunción 6/17 (35,2%)		
	Interior del País 10/17 (58,8%)		
Tiempo desde el diagnostico (años)			10,1 ± 4,0
Nefritis Lúpica (16/17)	Activa 12/16 (75%)		
	No activa 4/16 (25%)		
Otros Fenotipos	Cutáneo 13/17 (76,4%)		
	Articular 14/17 (82,3%)		
	Hematológico 9/17 (52,9%)		
	Neurológico 1/17 (5,8%)		
Variables Serológicas	Anti DNAdc 15/17 (88,2%)		
	Anticuerpos anti fosfolípidos	Positivo 5/17 (29,4%)	
		Negativo 9/17 (52,9%)	
		Sin datos 3/17 (17,6%)	
	C3; C4	Consumidos 10/17 (58,8%)	
		No consumidos 7/17 (41,1%)	
Proteinuria semana 0 >500 MG/24HS	9/17 (52%)		
SLEDAI-2k, semana 0	- Actividad leve, score 1-5: 4/17 (23,5%)		
	- Actividad moderada, score 6-10: 6/17 (35,2%)		
	- Actividad alta, score >10: 6/17 (35,2%)		
	- Actividad muy alta, score >20: 1/17 (5,8%)		

Tabla 2 Tratamiento concomitante de los pacientes (n = 17).*

Tratamiento concomitante	n	%
Prednisona	17	100,0
Hidroxicloroquina	17	100,0
Micofenolato	15	88,2
Tacrolimus	10	58,8
Rituximab	4	23,5
Ciclofosfamida	4	23,5
Azatioprina	1	5,9

*Los pacientes podían recibir más de un tratamiento concomitante.

Se observó una reducción estadísticamente significativa del score SLEDAI-2K a las 24 semanas de tratamiento con Belimumab respecto a los valores basales obteniendo una diferencia significativa en la semana 0 vs 12 (p: 0,027;) y entre la semana 0 vs 24 (p: 0,016).

La evolución de la enfermedad desde el inicio del tratamiento se valora en la tabla 2. tal y como se observa en la tabla 3.

Se registraron eventos adversos infecciosos en el 70,5% de los pacientes. Las infecciones de vías aéreas superiores fueron las más frecuentes, presentándose en el 41,6% de los casos, seguidas por las infecciones de piel y partes blandas (16%), las cistitis (16%) y las gastroenteritis virales (16%). Asimismo, se documentó un caso de herpes zóster, un caso de infección

Tabla 3 Evolución a la semana 0, 12, y 24 de tratamiento. n:17.

	Semana 0	Semana 12 (n:17)	Semana 24 (n:16)
Anti DNA positivo	15/17 (88%)	13/17 (76%)	12/17 (75%)
Titulación Anti DNA	1:10 (0/17)	1:10 (2/17)	1:10 (1/17)
	1:20 (2/17)	1:20 (1/17)	1:20 (4/17)
	1:40 (2/17)	1:40 (4/17)	1:40 (2/17)
	1:80 (6/17)	1:80 (3/17)	1:80 (3/17)
	1:160 (2/17)	1:160 (2/17)	1:160 (1/17)
	1:320 (2/17)	1:320 (1/17)	1:320 (1/17)
	1:1280 (1/17)	-	1:1280 (1/17)
Complementos Consumidos (C3; C4)	10/17 (58%)	8/17 (47%)	4/16 (25%)
Proteinuria (mg/24hs)	1492,1	1372,8	1130,2
SLEDAI 2k	10,8 ± 5,4	6,8 ± 3,4	6,5 ± 4,9

odontogénica y un caso de neumonía intrahospitalaria desarrollada tras la internación de una paciente para la realización de un procedimiento programado. Además, se registró un caso de dengue sin signos de alarma.

La leucopenia leve constituyó la única alteración hematológica observada, con una frecuencia del 17,6%. Otros eventos adversos incluyeron un aborto espontáneo, un episodio de angina estable y un caso de sangrado uterino anormal. Ninguno de estos eventos motivó la suspensión del tratamiento ni requirió hospitalización.

Se observó ineficacia terapéutica en tres pacientes, manifestada como recaída renal en dos casos y empeoramiento de las lesiones cutáneas en un caso. Esta situación condujo a la suspensión del tratamiento y a la modificación de la estrategia terapéutica entre las semanas 22 y 24 de seguimiento.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio demuestran que Belimumab es una opción terapéutica eficaz y bien tolerada en una cohorte de pacientes paraguayos con LES activo refractario a tratamientos convencionales. La reducción significativa en el SLEDAI-2K, la mejoría de los marcadores serológicos y la disminución de la proteinuria de 24 horas en pacientes con nefritis lúpica son hallazgos que respaldan la generalización de los beneficios de Belimumab a poblaciones latinoamericanas, en las que la evidencia publicada sigue siendo limitada.

La eficacia de Belimumab sobre la actividad global del LES ha sido ampliamente documentada en los ensayos pivotales BLISS-52 y BLISS-76, en los que el tratamiento con Belimumab 10 mg/kg se asoció a una mayor proporción de respondedores según el índice SRI-4, así como a una reducción del riesgo de brotes graves en comparación con placebo[4,5]. Los hallazgos del presente estudio son consistentes con estos datos y refuerzan la relevancia clínica de Belimumab en el contexto de la práctica médica habitual (real-world evidence).

En el ámbito específico de la nefritis lúpica, los resultados obtenidos en esta cohorte paraguaya respaldan los datos del ensayo BLISS-LN, en el que la adición de Belimumab a la terapia estándar, basada en glucocorticoides asociados a micofenolato mofetilo o ciclofosfamida, demostró mejoras significativas en la respuesta renal primaria y completa, así como en la prevención del deterioro de la función renal a largo plazo[6]. La reducción de la proteinuria observada en nuestra cohorte a las 24 semanas es especialmente relevante debido al impacto pronóstico de la proteinuria persistente en la progresión hacia enfermedad renal crónica en pacientes con LES[2].

La mejoría observada en los parámetros serológicos, caracterizada por la disminución de los títulos de anticuerpos anti-ADN de doble cadena y la normalización de los niveles de complemento, es igualmente coherente con el mecanismo de acción de Belimumab. La inhibición del estimulador de linfocitos B (BLyS) reduce la supervivencia y diferenciación de linfocitos B autorreactivos, disminuyendo la producción de autoanticuerpos patogénicos[3]. Esta modulación inmunológica ha sido descrita tanto en análisis post hoc de los ensayos BLISS como en estudios observacionales europeos, entre ellos el estudio OBSErve, que documentó mejoría clínica y serológica en más del 60% de los pacientes tratados en condiciones de práctica clínica habitual[8].

En relación con el perfil de seguridad, la ausencia de eventos adversos graves y la buena tolerabilidad observada en esta cohorte son consistentes con la evidencia acumulada durante más de una década de utilización clínica del fármaco. Las infecciones leves, principalmente del tracto respiratorio superior, constituyen el evento adverso más frecuente descrito en la literatura, sin observarse un incremento significativo del riesgo de infecciones oportunistas ni de neoplasias respecto a los grupos control[4,5]. Estos hallazgos coinciden con los análisis de seguridad a largo plazo disponibles para Belimumab en diferentes poblaciones y esquemas terapéuticos de base.

Es importante contextualizar los resultados del presente estudio en el marco de las particularidades de la población latinoamericana. La población hispana y mestiza ha sido asociada con un fenotipo de LES caracterizado por mayor actividad inflamatoria, mayor

frecuencia de afectación renal y peores desenlaces a largo plazo[1]. Sin embargo, la representación de estas poblaciones en los ensayos clínicos internacionales continúa siendo limitada. En este sentido, el presente estudio aporta evidencia local relevante sobre el uso de Belimumab en pacientes paraguayos y permite contextualizar los resultados según las características sociodemográficas, clínicas y de acceso al sistema sanitario propias de la región.

Las limitaciones del estudio deben ser reconocidas explícitamente. El reducido tamaño muestral (n=17) limita la potencia estadística y la generalización de los hallazgos. Asimismo, el período de seguimiento de 24 semanas no permite evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo ni la sostenibilidad de la respuesta terapéutica observada. Sin embargo, debe destacarse que la cohorte estuvo constituida por pacientes con LES activo refractario a múltiples esquemas terapéuticos convencionales, en quienes la introducción de Belimumab se asoció con una reducción significativa de la actividad de la enfermedad y una mejoría de los parámetros serológicos y renales durante el seguimiento. Estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral y períodos de observación más prolongados serán necesarios para confirmar estos hallazgos en la población paraguaya y latinoamericana.

CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que Belimumab constituye una alternativa terapéutica eficaz y segura para pacientes paraguayos adultos con LES activo refractario a tratamientos convencionales, incluidos aquellos con nefritis lúpica. La reducción significativa de la actividad de la enfermedad medida mediante el SLEDAI-2K, la mejoría de los marcadores serológicos y la disminución de la proteinuria de 24 horas, junto con un perfil de seguridad aceptable caracterizado por infecciones leves y ausencia de eventos adversos graves, respaldan el uso de este agente biológico en la práctica clínica regional. Estos hallazgos aportan evidencia local relevante en un contexto donde los datos sobre terapias biológicas para el LES en Latinoamérica continúan siendo escasos y contribuyen a fortalecer la base científica para la toma de decisiones terapéuticas en esta población.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no contó con algún tipo de patrocinio.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

CC, AQ: reclutamiento de pacientes, análisis de datos, redacción del borrador original. IA: creación de protocolo, redacción del artículo, YY: revisión y edición.

DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los conjuntos de datos generados y/o analizados durante el estudio están disponibles previa solicitud al autor correspondiente. Email: dr.acostacolman@gmail.com

REVISIÓN POR PARES

Este artículo fue evaluado mediante un proceso de revisión por pares doble ciego, conforme a la política de transparencia editorial de la revista. Los comentarios de los evaluadores y su identidad no están disponibles para esta publicación. Las observaciones y sugerencias fueron consideradas por el autor, quien realizó las modificaciones necesarias hasta llegar a la versión final publicada. Este procedimiento tiene como objetivo garantizar la integridad científica del artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pons-Estel BA, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2010;39(4):257-268.
2. Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of end-stage renal disease in patients with lupus nephritis, 1971-2015: a systematic review and Bayesian meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(6):1432-1441.
3. Dörner T, Giesecke C, Lipsky PE. Mechanisms of B cell autoimmunity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2011;13(5):243.
4. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2011;377(9767):721-731.
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):3918-3930.
6. Furie RA, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. N Engl J Med. 2020;383(12):1117-1128.
7 Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2019;71(9):1400-1412.
8. Van Vollenhoven RF, Petri M, Levy RA, Roth DA, Zhong ZJ, Freimuth WW, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors and response to treatment. Arthritis Rheum. 2012;64(2):369-378.