

Artículo original

Lupus en Argentina. Pacientes no respondedores al tratamiento estándar y belimumab como posible opción. Datos del registro RELESSAR

Lupus in Argentina. Non-responders to standard treatment and belimumab as a possible option. RELESSAR record data

Rosana Quintana¹, Lucila García², Carla Gobbi³, Paula Alba⁴, Susana Roverano⁵, Analia Patricia Álvarez⁶, César Enrique Graf⁷, Cecilia Pisoni⁸, Alberto Spindler⁹, Catalina Gómez¹⁰, Heber Matías Figueredo¹¹, Silvia Papisidero¹², Raúl Paniego¹³, María Celina de la Vega¹⁴, Emma Civit¹⁵, Luciana González Lucero¹⁶, María Victoria Martire¹⁷, Rodrigo Aguila Maldonado², Sergio Gordon¹⁸, Marina Micelli¹⁹, Romina Nieto²⁰, Gretel Rausch²¹, Vanina Gongora²², Agustina Damico²³, Gustavo Rodríguez Gil²⁴, Diana Dubinsky²⁵, Alberto Orden²⁶, Johana Zacarías²⁷, Julia Romero²⁸, Mariana Pera², Mario Goñi²⁹, Oscar Rillo³⁰, Roberto Báez³¹, Valeria Arturi², Andrea González³², Florencia Vivero³³, María Eugenia Bedoya³⁴, María Marcela Schmid³⁵, Víctor Caputo³⁶, María Silvia Larroude³⁷, Nadia Domínguez¹⁹, Graciela Noemí Gómez³⁸, Graciela Nora Rodríguez², Josefina Marín²⁷, Victoria Collado³⁸, Marisa Jorfen²⁹, Zaida Bedran³⁹, Ana Curti⁴⁰, María Victoria Gazzoni⁴¹, Judith Sarano³⁸, Marcos Zelaya¹⁹, Mónica Sacnun²⁰, Pablo Finucci Curi²², Romina Rojas Tessel⁴², Maira Arias Saavedra¹⁹, María Emilia Sattler⁴³, Maximiliano Augusto Machado Escobar⁴⁴, Pablo Astesana³, Úrsula Paris³⁹, Belén María Virasoro⁸, María Julia Santa Cruz¹², Alberto Allievi⁴⁵, Juan Manuel Vandale³³, Noelia Giselle Hojberg¹⁹, Bernardo Pons-Estel¹, Guillermo Pons-Estel¹, Mercedes Argentina García². Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR)-Grupo de Estudios SAR (RELESSAR-GESAR).

RESUMEN

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; remisión; baja actividad de la enfermedad; belimumab; datos de la vida real

Introducción: el lupus es una enfermedad compleja y varias veces de difícil abordaje. Alcanzar la remisión es uno de los objetivos, incorporando opciones terapéuticas.

Objetivos: describir las características generales de los pacientes según el estado de la enfermedad y el uso de belimumab.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal, registro RELESSAR. Se definió el estado de la enfermedad como: *remisión:* SLEDAI=0 y sin corticoides; *baja actividad de la enfermedad:* SLEDAI >0 y ≤4 y sin corticoides; *control no óptimo:* SLEDAI >4 y cualquier dosis de corticoides.

Resultados: se incluyeron 1.277 pacientes, 23,4% en remisión, 12,6% en baja actividad y 63,8% con control no óptimo. En este último grupo eran más jóvenes y con menor duración de la enfermedad; presentaban mayores índices de actividad y cronicidad, y mayor empleo de inmunosupresores. Solo el 22,3% de los pacientes con criterio potencial de uso de belimumab (lupus eritematoso sistémico activo a pesar del tratamiento estándar) lo recibía en ese momento. Las variables asociadas a hospitalizaciones fueron: terapia con corticoides, ciclofosfamida y mayor SLICC.

Conclusiones: se refleja la complejidad del manejo de estos pacientes y se visualizan aspectos estructurales como la desigualdad. El uso del belimumab resultaría beneficioso en los pacientes seleccionados.

Key words: systemic lupus erythematosus; remission; low disease activity; Belimumab; real-world data.

- ¹ Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas (CREAR), Rosario, Santa Fe, Argentina
- ² Hospital Interzonal General de Agudos General San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³ Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina
- ⁴ Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina
- ⁵ Hospital J.M. Cullen, Santa Fe, Argentina
- ⁶ Hospital Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Centro Médico Mitre, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ⁸ Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Centro de Investigaciones Médicas Tucumán, Tucumán, Argentina
- ¹⁰ Hospital Central de Formosa, Formosa, Argentina
- ¹¹ Hospital de Alta Complejidad Pte. Juan Domingo Perón, Formosa, Argentina
- ¹² Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹³ Centro Pampeano de Reumatología y Rehabilitación (CePReR), Santa Rosa, La Pampa, Argentina
- ¹⁴ Investigaciones Médicas (CEIM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁵ Hospital del Carmen, Godoy Cruz, Mendoza, Argentina
- ¹⁶ Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina
- ¹⁷ Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁸ Hospital Interzonal General de Agudos Dr. Alende, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁹ Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ²⁰ Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- ²¹ Consultorio Privado, Río Grande, Tierra del Fuego, Argentina
- ²² Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ²³ Hospital de Niños de Santa Fe Dr. Orlando Alassia, Santa Fe, Argentina

ABSTRACT

Introduction: lupus is a complex disease and often difficult to approach. Achieving remission is one of the objectives, incorporating therapeutic options.

Objectives: to describe the characteristics of the patients and the use of belimumab, according to the status of the disease.

Materials and methods: cross-sectional study. Patients of the RELESSAR registry. Stratification: Remission: SLEDAI=0 and without corticosteroids. Low disease activity SLEDAI> 0 and ≤4 and without corticosteroids and non-optimal control: SLEDAI> 4 and any dose of corticosteroids.

Results: a total of 1,277 patients were included, 23.4% in remission, 12.6% in low disease activity and 63.8% in non-optimal control. The last group was younger and had a shorter duration of the disease. They had higher activity and chronicity indices and greater use of immunosuppressants. Only 22.3% of the patients with potential criteria for the use of belimumab (activity disease despite standard treatment) were receiving it. The variables associated with hospitalizations were: corticosteroids, cyclophosphamide and higher SLICC. Those associated with severe infection: mycophenolate mofetil, azathioprine, corticosteroids, and higher SLICC.

Conclusions: the complexity of the management of these patients is reflected, visualizing structural aspects such as inequality. The use of belimumab could be beneficial in selected patients.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja y multiorgánica. Uno de los principales mecanismos fisiopatológicos es la activación de células B autorreactivas que dan como resultado niveles elevados de autoanticuerpos o formación de inmunocomplejos que causan inflamación y daño tisular¹.

El manejo de estos pacientes está anclado en el *treat to target* (T2T) o tratamiento según objetivos, para controlar la actividad de la enfermedad, minimizar comorbilidades y prevenir el daño a fin de garantizar la sobrevida a largo plazo y optimizar la calidad de vida de los pacientes²⁻⁵.

La incorporación de los conceptos remisión de la enfermedad, con o sin tratamiento inmunosupresor y baja actividad de la enfermedad, permitieron ajustar el tratamiento y ser los pilares fundamentales de la estrategia del T2T⁶⁻¹⁰. Estos conceptos han variado con el tiempo y en la actualidad incluyen dosis menores de corticoides y la evaluación global del médico⁴.

El belimumab (también conocido como LymphoStat-B™, BENLYSTA®) es un inhibidor específico del estimulador de linfocitos B (BLyS) que bloquea la unión de BLyS soluble, un factor de supervivencia de las células B, a sus receptores en las células B. De esta manera, inhibe la supervivencia de las células B, incluidas las células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas^{11,12}. BENLYSTA® está aprobado en Argentina desde 2012 para el tratamiento de pacientes con autoanticuerpos positivos en la enfermedad activa a pesar del tratamiento estándar^{13,14}.

Experiencias previas en nuestro país con belimumab en la vida real demostraron una disminución de la actividad de la enfermedad, menor utilización de corticoides, con un perfil de seguridad adecuado¹⁵.

- ²⁴ Hospital Interzonal Dr. José Penna, Bahía Blanca, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ²⁵ Hospital Clínicas, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁶ Hospital Aeronáutico Central, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁷ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ²⁸ Clínica Alvear San Juan, San Juan, Argentina
- ²⁹ Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina
- ³⁰ Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³¹ Hospital General Roca, General Roca, Río Negro, Argentina
- ³² Hospital Eva Perón, San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³³ Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³⁴ Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ³⁵ Hospital Ángela Iglesia de Llano, Corrientes, Argentina
- ³⁶ Sanatorio Juncal, Temperley, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³⁷ Consultorio Privado, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ³⁸ Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³⁹ Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Posadas, Misiones, Argentina
- ⁴⁰ Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Mendoza, Argentina
- ⁴¹ Hospital Nacional de Clínicas, Córdoba, Argentina
- ⁴² Hospital Señor del Milagro, Salta, Argentina
- ⁴³ Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina
- ⁴⁴ Hospital Eva Perón, Tucumán, Argentina
- ⁴⁵ Universidad del Salvador, Autoinmunidad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Rosana Quintana
E-mail: rosanaquintana@gmail.com
Fecha de trabajo recibido: 04/02/22
Fecha de trabajo aceptado: 09/03/22

Conflictos de interés: este trabajo se realizó con el apoyo del Laboratorio GlaxoSmithKline Argentina.

El Registro de Lupus Eritematoso Sistémico de la Sociedad Argentina de Reumatología (RELESSAR) es un registro de corte transversal, multicéntrico de pacientes adultos con LES que cumplían criterios de clasificación del American College of Rheumatology (ACR 1997)¹⁶. Ha sido el primer registro nacional con más de 1.500 pacientes incluidos durante 4 años (2014-2018).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio fue describir las características generales de los pacientes ingresados en el registro y el uso del belimumab según el estado de la enfermedad, además del perfil de pacientes que potencialmente podrían haberse beneficiado con el tratamiento con belimumab.

Como objetivos secundarios se planteó: a) describir la proporción de pacientes potencialmente elegible para el tratamiento con belimumab, (SLEDAI ≥ 6 y anticuerpos antinucleares -anti-DNA- positivo y/o hipocomplementemia, independientemente de la manifestación clínica) a pesar del tratamiento estándar^{17,18}; b) describir las hospitalizaciones relacionadas con brotes de LES o infecciones, estratificadas por estado de la enfermedad; c) describir la prevalencia de infecciones graves según el estado de la enfermedad; d) describir la proporción de pacientes con lupus refractario potencialmente elegible para el tratamiento con belimumab.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal, que incluyó pacientes pertenecientes al registro RELESSAR que contaron con los datos necesarios para la estratificación según las siguientes categorías (independientemente del uso de drogas inmunosupresoras): *remisión*: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)=0 y sin tratamiento con corticoides en la actualidad; *baja actividad de la enfermedad* o *low disease activity status* (LDAS): SLEDAI >0 y ≤ 4 y sin tratamiento con corticoides en la actualidad; *control no óptimo*: SLEDAI >4 y cualquier dosis de corticoides.

El empleo de estas categorías de análisis estuvo acorde a las variables predeterminadas del registro. La dosis mínima de corticoides registrada fue igual o menor a 10 mg/día de prednisona, sin especificar dosis.

Otras definiciones en este estudio fueron: a) LES refractario: definido por cualquiera de las siguientes: uso de rituximab o ineficacia de ciclofosfamida (CFC) o ineficacia de dos o más inmunosupresores convencionales o esplenectomía; b) hospitalizaciones: se diferenciaron aquellas relacionadas con el LES o por infecciones graves; c) infección grave: aquella que requirió de hospitalización y la necesidad de tratamientos antimicrobianos intravenosos. Las variables hospitalizaciones e infecciones graves se categorizaron como variables dicotómicas, independientemente del tiempo de su presentación (pasado o presente).

Otras variables consignadas fueron: sociodemográficas, clínicas, de tratamiento, score SLEDAI¹⁹, Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC-

ACR), score de daño (SLICC)²⁰, índice de Charlson de comorbilidades²¹, entre otras.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo para las variables según el estado del LES. Las variables categóricas se compararon con el test chi-cuadrado o test de Fisher, y las continuas con el test t-Student, si se cumplía el supuesto de normalidad, o el test de Kruskal Wallis en caso que no se verificara dicho supuesto. Para analizar el supuesto de normalidad de las variables continuas, se aplicó el test de Shapiro-Wilk. Para determinar qué variables se asociaron a la hospitalización e infección grave, se ajustaron dos modelos de regresión logística. Para las variables significativas se estimaron las razones de odds (RO) con sus intervalos del 95% de confianza. En todos los test el nivel de significación empleado fue de 0,05. Se utilizó el software R para el análisis de los datos.

Aspectos éticos

Este estudio se realizó acorde a las guías de buenas prácticas clínicas (*Good Clinical Practice*, GCP), definidas en la Conferencia Internacional de Armonización (*International Conference on Harmonisation*, ICH), y de acuerdo con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki, la Ley 3301/09 y los lineamientos del Comité de Ética. Los datos personales se mantuvieron anónimos y protegidos según las normas internacionales y nacionales vigentes para garantizar la confidencialidad, acorde a la Ley de Protección de los Datos Personales N° 25.326/2000. El protocolo y el consentimiento informado fueron aprobados por un Comité de Ética independiente.

RESULTADOS

En este análisis se incluyó un total de 1.277 pacientes, 299 (23,4%) cumplieron con la definición de remisión, 162 (12,6%) con LDAS y 816 (63,8%) con control no óptimo de la enfermedad. En la Tabla 1 se observa que los pacientes que no estaban controlados eran más jóvenes y con menor duración de la enfermedad, presentaban mayores índices de actividad y cronicidad, así como mayor utilización de inmunosupresores convencionales y biológicos. Además, eran pacientes con menor nivel de educación y pertenecían a un menor estrato social, con mayor prevalencia de mestizos.

Un total de 201 pacientes cumplía criterios para el potencial uso de belimumab y solo 45/201 (22,3%) lo recibían en esos momentos, representando el 4,3% de la población total. En la Tabla 2 se detalla que la única variable clínica según criterios de SLEDAI que tuvo significancia estadística fue el eritema malar en concordancia con la indicación del belimumab.

En relación al belimumab en el LES refractario, 13 (17,6%) pacientes lo recibieron durante ese período. En la Tabla 3 se muestra que las variables que tuvieron diferencia significativa fueron la historia de hospitalización y la menor utilización de corticoides al momento del ingreso al registro para los pacientes con belimumab.

En la Tabla 4 se describen los pacientes hospitalizados y se observa que pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación, mayores comorbilidades, mayor duración de la enfermedad y mayor presencia de síndrome antifosfolípido (SAF); asimismo tenían más actividad serológica, pero no clínica, según SLEDAI. Presentaban mayores índices de cronicidad, mayor utilización de corticoides a dosis altas dentro de sus antecedentes como mayor uso de inmunosupresores. No hubo diferencia en relación al empleo de belimumab entre ambos grupos. Las manifestaciones clínicas severas como neurológica, hematológica y renal fueron más comunes en los pacientes hospitalizados.

En relación a los pacientes con infecciones graves, se describe que pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación y mayores comorbilidades. Al momento de ingresar al registro, presentaban mayores índices de cronicidad, mayor hipocomplementemia, mayor utilización de corticoides a dosis altas y mayor uso de inmunosupresores. No hubo diferencia entre los grupos en relación al empleo del belimumab (Tabla 5).

Las variables asociadas a hospitalizaciones en el análisis multivariado fueron: tratamiento crónico de corticoides (OR 4,6; IC 95% 2,5-8,2), uso de CFC (OR 7,4; IC 95% 2,0-26,9), SAF (OR 2,2; IC 95% 1,3-3,7) y mayor score de daño medido por SLICC (OR 1,1; IC 95% 1,0-1,3). Las variables asociadas a infección graves fueron: uso de mofetil micofenolato (OR 2,1; IC 95% 1,3-3,5), azatioprina (OR 2,0; IC 95% 1,2-3,3), tratamiento crónico de corticoides (OR 2,5; IC 95% 1,1-5,6) y mayor SLICC (OR 1,5; IC 95% 1,3-1,7).

Tabla 1: Características de los pacientes según el estado del lupus eritematoso sistémico

	Remisión (N=299)	LDAS (N=162)	Estado no control (N=816)	Valor p	Total (N=1.277)
Edad, mediana [Q1,Q3]	40,5 [30,8, 49,9]	39,7 [30,6, 49,9]	36,3 [28,0, 46,2]	<0,001	37,7 [28,8, 47,7]
Sexo femenino, n(%)	281 (94,0)	154 (95,1)	738 (90,4)	0,044	1173 (91,9)
Etnia, n(%)					
Caucásica	148 (49,5)	90 (55,6)	325 (39,8)	0,004	563 (44,1)
Mestiza	123 (41,1)	57 (35,2)	385 (47,2)		565 (44,2)
Afrolatinoamericana	4 (1,3)	0 (0)	11 (1,3)		15 (1,1)
Amerindia	19 (6,3)	13 (8,0)	83 (10,2)		115 (9,0)
Otras	5 (1,6)	2 (1,2)	12 (1,4)		19 (1,4)
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12,0 [11,0, 15,0]	12,0[10,0, 16,0]	12,0[10,0, 14,3]	0,006	12,0[10,0, 15,0]
Nivel socioeconómico, n(%)					
Alto	3 (1,0)	2 (1,2)	6 (0,7)	<0,001	11 (0,86)
Medio alto	36 (12,0)	24 (14,8)	67 (8,2)		127 (9,9)
Medio	148 (49,5)	74 (45,7)	301 (36,9)		523 (41,0)
Medio bajo	94 (31,4)	54 (33,3)	364 (44,6)		512 (40,1)
Bajo	18 (6,0)	8 (4,9)	78 (9,5)		104 (8,1)
Hospitalización por LES, n(%) ^(*18)	120 (41,0)	63 (39,1)	476 (59,1)	<0,001	659 (52,3)
Infección grave, n(%) ^(*60)	12 (4,4)	13 (8,5)	133 (16,8)	<0,001	158 (13,0)
ANAs, n(%) ^(*7)	282 (94,9)	157 (96,9)	796 (98,2)	0,015	1235 (97,2)
Hipocomplementemia, n(%)³⁵					
Dentro de los últimos 10 días	0 (0)	58 (36,7)	237 (29,8)	<0,001	295 (23,8)
Duración de la enfermedad, mediana [Q1, Q3] ⁷	85,3 [45,4, 145]	89,6 [46,8, 165]	66,8 [22,8, 145]	<0,001	76,4 [30,6, 147]
Retraso en el diagnóstico, mediana [Q1, Q3] ¹⁶⁷	6,1 [2,0, 17,3]	6,0 [2,2, 17,6]	5,1 [2,0, 12,3]	0,277	5,2 [2,0, 14,4]
Índice de Charlson, mediana [Q1, Q3]	1,0 [1,0, 3,0]	1,0 [1,0, 2,7]	1,0 [1,0, 3,0]	0,932	1,0 [1,0, 3,0]
SLICC, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	0 [0, 1,0]	0 [0, 1,0]	1 [0, 2,0]	<0,001	0 [0, 1,0]
SLEDAI, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	0 [0, 0]	2,0 [2,0, 4,0]	2 [0, 6,0]	<0,001	2,0 [0, 4,0]
Anti Sm, n(%) ¹⁸⁴	55 (22,4)	42 (29,8)	269 (38,0)	<0,001	366 (33,5)
AM, n(%) ²	270(90,6)	146(90,1)	708(88,9)	0,523	1124(89,5)
MTX, n(%) ²¹	21 (7,0)	10 (6,2)	99 (12,4)	0,013	130 (10,4)
AZA, n(%) ²⁸	28 (9,4)	19 (11,8)	147 (18,6)	<0,001	194 (15,5)
CFC, n(%) ³⁰	1 (0,338%)	0 (0%)	50 (6,31%)	<0,001	51 (4,0)
MFM, n(%) ³³	27 (9,1)	10 (6,2)	142 (18,0)	<0,001	179 (14,4)
RTX, n(%) ³⁴	5 (1,6)	0 (0)	14 (1,7)	0,547	19 (1,5)
BEL, n(%) ⁴⁸	9 (3,0)	9 (5,6)	36 (4,6)	0,085	54 (4,3)

Q1, Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; AM: *antimaláricos*; MTX: *metotrexato*; MFM: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; RTX: *rituximab*; CFC: *ciclofosfamida*; BEL: *belimumab*; LDAS: *low disease activity status*; ANA: *anticuerpos antinucleares*; LES: *lupus eritematoso sistémico*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; anti Sm: *anti Smith*.

* *datos faltantes*.

Tabla 2: Comparación entre aquellos que cumplían criterios de tratamiento con belimumab** y lo recibían en esos momentos vs los que cumplían criterios y no lo recibían				
	No belimumab (N=168)	Actualmente belimumab (N=11)	Valor p	Total (N=179)
SLEDAI , mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	8,0 [6,0, 12,0]	10,0 [6,5, 12,0]	0,919	8,0 [6,0, 12,0]
SLICC , mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 2,0]	1,0 [0, 2,0]	0,541	1,0 [0, 2,0]
Dosis máximas de corticoides, n(%)^{*10}				
Bolos	17 (10,8)	2 (18,2)	0,707	19 (11,2)
≤10 mg/d de prednisona	38 (24,1)	2 (18,2)		40 (23,7)
10-30 mg/d	72 (45,6)	6 (54,5)		78 (46,2)
>30-60 mg/d	31 (19,6)	1 (9,0)		32 (18,9)
Dosis en la última evaluación, n(%)^{*26}				
≤10 mg/d de prednisona	70 (47,9)	6 (85,7)	0,278	76 (49,7)
10-30 mg/d	52 (35,6)	1 (14,3)		53 (34,6)
30-60 mg/d	22 (15,1)	0 (0)		22 (14,4)
>60 mg/d	2 (1,3)	0 (0)		2 (1,3)
Infección grave, n(%)^{*4}	24 (14,6)	2 (18,2)	0,669	26 (14,9)
Hospitalización, n(%)^{(*)83}	88 (52,4)	8 (72,7)	0,318	96 (53,6)
Inmunosupresores, n(%)^{(*)6}	108 (66,7)	5 (45,5)	0,193	113 (65,3)
Manifestaciones clínicas según SLEDAI, n(%)				
Eritema malar	50 (29,8)	8 (72,7)	0,005	58 (32,4)

Q1, Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

* *datos faltantes*

** (SLEDAI ≥6 y/o anti ADN positivo y/o hipocomplementemia) a pesar del tratamiento estándar.

Tabla 3: Comparación entre aquellos pacientes con lupus eritematoso sistémico refractario en tratamiento con belimumab vs quienes no lo recibían				
	Belimumab en LES refractario			
	No (N=56)	Actualmente (N=13)	Valor p	Total (N=69)
SLEDAI , Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	4,0 [0, 8,2]	2,0 [0, 6,0]	0,236	4,0 [0, 8,0]
SLICC , Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 2,0]	1,0 [0, 1,0]	0,267	1,0 [0, 2,0]
Dosis de corticoides en la última evaluación, n(%)^{*1}				
<10 mg/d de prednisona	2 (3,6)	2 (15,4)	0,018	4 (5,8)
10-30 mg/d	3 (5,4)	3 (23,1)		6 (8,8)
>30-60 mg/d	23 (41,8)	6 (46,2)		29 (42,6)
>60 mg/d	27 (49,1)	2 (15,4)		29 (42,6)
Dosis máximas de corticoides, n(%)^{*22}				
Bolos IV	13 (34,2)	6 (66,7)	0,341	19 (40,4)
≤10 mg/d de prednisona	17 (44,7)	3 (33,3)		20 (42,6)
10-30 mg/d	6 (15,8)	0 (0)		6 (12,8)
>30-60 mg/d	2 (5,2)	0 (0)		2 (4,2)
Infección grave, n(%)^{*3}	11 (20,8)	3 (23,1)	1	14 (21,2)
Hospitalización por LES, n(%)^{*27}	47 (83,9)	7 (53,8)	0,027	54 (78,3)
Inmunosupresores, n(%)^{*1}	38 (69,1)	6 (46,2)	0,195	44 (64,7)

Q1, Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; LES: *lupus eritematoso sistémico*.

* *datos faltantes*.

Tabla 4: Características de los pacientes hospitalizados por lupus eritematoso sistémico				
	Hospitalizados (N=659)	No (N=600)	Valor p	Total** (N=1.259)
Edad, mediana [Q1, Q3]	36,0 [27,4, 45,8]	36,9 [30,4, 49,9]	<0,001	37,7 [28,8, 47,7]
Sexo femenino	591 (89,7%)	566 (94,3%)	0,003	1157 (91,9%)
Etnia, n(%)				
Caucásica	281 (42,6)	274 (45,7)	0,223	555 (44,1)
Mestiza	300 (45,5)	260 (43,3)		560 (44,5)
Afrolatinoamericana	9 (1,3)	6 (1,0)		15 (1,1)
Amerindia	63 (9,5)	47 (7,8)		110 (8,7)
Otras	6 (0,91)	13 (2,1)		19 (1,5)
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12,0 [10,0, 14,0]	12,0 [10,0, 15,0]	0,004	12,0 [10,0, 15,0]
Nivel socioeconómico, n(%)				
Alto	6 (0,91)	5 (0,8)	<0,001	11 (0,87)
Medio alto	52 (7,8)	72 (12,0)		124 (9,8)
Medio	243 (36,9)	273 (45,5)		516 (41,0)
Medio bajo	296 (44,9)	209 (34,8)		505 (40,1)
Bajo	62 (9,4)	41 (6,8)		103 (8,18)
SAF, n(%) ⁶²	85 (13,7)	50 (8,6)	0,007	135 (11,3)
HTA, n(%) ²²	157 (24,4)	111 (18,7)	0,019	268 (21,7)
ACVI, n(%) ³⁴	157 (24,4)	111 (18,7)	0,019	268 (21,7)
Infección grave, n(%) ⁵⁰	125 (19,7)	32 (5,5)	<0,001	157 (13,0)
Serositis, n(%) ²³	245(37,8)	87(14,8)	<0,001	332(26,9)
Compromiso renal, n(%) ⁸	386(59,2)	161(26,9)	<0,001	547(43,7)
Compromiso neurológico, n(%) ¹¹	62(9,5)	21(3,5)	<0,001	83(6,6)
Compromiso hematológico, n(%) ¹⁸	356(55,3)	254(42,5)	<0,001	610(49,2)
Hipocomplementemia, n(%)⁽³¹⁾				
Sí, hace >10 días	428 (66,3)	313 (53,8)	<0,001	741 (60,3)
Sí, dentro de los últimos 10 días	156 (24,1)	137 (23,5)		293 (23,9)
Duración de la enfermedad, mediana en meses [Q1, Q3]	78,8 [31,5, 160]	69,1 [29,0, 135]	0,022	76,1 [30,5, 146]
Retraso diagnóstico, mediana en meses [Q1, Q3] ¹⁶¹	5,0 [1,9, 12,2]	6,3 [3,0, 16,4]	<0,001	5,2 [2,0, 14,2]
Índice de charlson, mediana [Q1, Q3]	1,0 [1,0, 3,0]	1,0 [1,0, 3,0]	0,288	1,0 [1,0, 3,0]
SLICC, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 2,0]	0 [0, 1,0]	<0,001	1,0 [0, 1,0]
SLEDAI, mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	2,0 [0, 4,0]	2,0 [0, 4,0]	0,479	2,0 [0, 4,0]
anti Sm, n(%) ¹⁷⁸	217 (38,2)	146 (28,5)	<0,001	363 (33,6)
aCL IgG, n(%) ¹⁸²	125 (22,4)	91 (17,6)	0,059	216 (20,1)
aCL IgM, n(%) ¹⁸⁴	123 (22,0)	84 (16,3)	0,021	207 (19,3)
AM, n(%) ²¹	575(89,0)	533(90,0)	0,623	1108(89,5)
AL, n(%) ²⁵³	91 (17,5)	76 (15,6)	0,461	167 (16,6)
MTX, n(%) ²¹	42 (6,50)	87 (14,7)	<0,001	129 (10,4)
AZA, n(%) ²⁸	125 (19,4)	65 (11,1)	<0,001	190 (15,4)
CFC, n(%) ²⁹	47 (7,3)	4 (0,6)	<0,001	51 (4,1)
MFM, n(%) ³³	130 (20,3)	48 (8,1)	<0,001	178 (14,5)
IgIV, n(%) ⁴¹	36 (5,6)	2 (0,3)	<0,001	38 (3,1)
RTX, n(%) ³⁴	16 (2,5)	3 (0,5)	<0,001	19 (1,5)
BEL, n(%) ⁴⁷	25 (3,9)	28 (4,8)	0,484	53 (4,3)
AAS, n(%) ⁹⁹	113 (18,7)	83 (15,0)	0,018	196 (16,9)
ACO, n(%) ³⁸	57 (8,8)	27 (4,6)	0,003	84 (6,8)

Tabla 4: Características de los pacientes hospitalizados por lupus eritematoso sistémico

	Hospitalizados (N=659)	No (N=600)	Valor p	Total** (N=1.259)
Cumple criterio para BEL, n(%)	108 (16,4)	90 (15,0)	0,550	198 (15,7)
Dosis máximas de corticoides, n(%)^{*117}				
Bolos IV	19 (3,0)	180 (34,5)	<0,001	199 (17,4)
≤10 mg/d	72 (11,6)	160 (30,7)		232 (20,3)
10-30 mg/d	287 (46,2)	138 (26,5)		425 (37,2)
>30-60 mg/d	243 (39,1)	43 (8,25)		286 (25,0)
Estado de la enfermedad, n(%)				
Remisión	120 (18,2)	173 (28,8)	<0,001	293 (23,3)
LDAS	63 (9,5)	98 (16,3)		161 (12,8)
No control	476 (72,2)	329 (54,8)		805 (63,9)

Q1-Q3: *cuartil 1, cuartil 3*; AM: *antimaláricos*; MTX: *metotrexato*; MFM: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; RTX: *rituximab*; BEL: *belimumab*; AAS: *aspirina*; ACO: *anticoagulantes orales*; Igiv: *gammaglobulinas*; CFC: *ciclofosfamida*; LDAS: *low disease activity status*; SAF: *síndrome antifosfolípido*; HTA: *hipertensión arterial*; ACVI: *accidente cerebrovascular isquémico*; aCL: *anticuerpos anticardiolipinas*; AL: *anticoagulante lúpico*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*; LDAS: *low disease activity status*; anti Sm: *anti Smith*.

* *datos faltantes*.

** *la n se modificó por los datos faltantes*.

Tabla 5: Características de los pacientes con infección grave

	Infección grave (N=158)	No (N=1.059)	Valor p	Total ^(*) (N=1.217)
Edad, mediana [Q1, Q3]	35,3 [27,9, 45,8]	38,1 [28,8, 48,2]	0,12	37,7 [28,6, 47,6]
Sexo femenino	140 (88,6)	978 (92,4)	0,147	1118 (91,9)
Etnia, n(%)				
Caucásica	59 (37,3)	474 (44,8)	0,242	533 (43,8)
Mestiza	81 (51,3)	457 (43,2)		538 (44,2)
Afrolatinoamericana	1 (0,6)	14 (1,3)		15 (1,2)
Amerindia	16 (10,1)	96 (9,0)		112 (9,2)
Otras	1 (0,6)	18 (1,7)		19 (1,5)
Años de educación, mediana [Q1, Q3]	12,0 [8,0, 12,8]	12,0 [10,0, 15,0]	<0,001	12,0 [10,0, 15,0]
Nivel socioeconómico, n(%)				
Alto	1 (0,63)	9 (0,8)	<0,001	10 (0,8)
Medio alto	8 (5,0)	102 (9,6)		110 (9,0)
Medio	48 (30,4)	450 (42,5)		498 (40,9)
Medio baj	76 (48,1)	422 (39,8)		498 (40,9)
Bajo	25 (15,8)	76 (7,1)		101 (8,3)
Dislipemia, n(%) ^{*124}	38 (26,4)	186 (19,6)	0,076	224 (20,5)
HTA, n(%) ^{*21}	53 (34,0)	208 (20,0)	<0,001	261 (21,8)
ICC, n(%) ^{*32}	7 (4,5)	15 (1,4)	0,017	22 (1,8)
ACVI, n(%) ^{*29}	4 (2,5)	9 (0,8)	0,080	13 (1,0)
Hospitalización, n(%) ^{*550}	158 (100)	509 (48,1)	<0,001	667 (54,8)
Hipocomplementemia, n(%)^{*228}				
Nunca	11 (7,0)	172 (16,7)	0,005	183 (15,4)
Sí, hace >10 días	107 (68,2)	607 (59,0)		714 (60,3)
Sí, dentro de los últimos 10 días	39 (24,8)	249 (24,2)		288 (24,3)

Tabla 5: Características de los pacientes con infección grave				
	Infección grave (N=158)	No (N=1.059)	Valor p	Total ^(**) (N=1.217)
Duración de la enfermedad mediana [Q1, Q3] meses,	91,2 [36,8, 183]	70,4 [29,2, 140]	0,007	73,7 [29,9, 146]
Retraso en el diagnóstico, mediana [Q1, Q3] meses ^(**160)	5,0 [2,0, 12,2]	5,1 [2,0, 14,5]	0,397	5,1 [2,0, 13,7]
Índice charlson, Mediana [Q1, Q3]	2,0 [0, 3,0]	1,0 [0, 3,0]	0,005	1,0 [0, 3,0]
SLICC, Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	1,0 [0, 3,0]	0 [0, 1,0]	<0,001	1,0 [0, 1,0]
SLEDAI, Mediana [Q1, Q3] (ingreso al registro)	2,0 [0, 5,0]	2,0 [0, 4,0]	0,308	2,0 [0, 4,0]
anti Sm, n(%) ^{*177}	55 (40,4)	303 (33,5)	0,137	358 (34,4)
AM, n(%) ^{*21}	134(85,9)	938(90,2)	0,104	1072(89,6)
MTX, n(%) ^{*21}	9 (5,7)	117 (11,3)	0,015	126 (10,5)
AZA, n(%) ^{*27}	35 (22,3)	155 (15,0)	<0,001	190 (16,0)
CFC, n(%) ^{*30}	11 (7,0)	38 (3,6)	<0,001	49 (4,1)
MFM,n(%) ^{*32}	125 (19,4)	65 (11,1)	<0,001	190 (15,4)
Igiv, n(%) ^{*40}	12 (7,6)	23 (2,2)	0,001	35 (2,9)
Igiv, n(%) ^{*41}	36 (5,6)	2 (0,3)	<0,001	38 (3,1)
RTX, n(%) ^{*34}	5 (3,1)	13 (1,2)	0,014	18 (1,5)
BEL, n(%) ^{*47}	5 (3,2)	47 (4,6)	0,449	52 (4,4)
Cumple criterios para la administración de BEL	29 (18,4)	168 (15,9)	0,498	197 (16,2)
Dosis máximas de corticoides, n(%)^{*113}				
Bolos IV	9 (5,9)	184 (19,3)	<0,001	193 (17,5)
≤10 mg/d	16 (10,6)	209 (21,9)		225 (20,4)
10-30 mg/d	75 (49,7)	339 (35,6)		414 (37,5)
>30-60 mg/d	51 (33,8)	221 (23,2)		272 (24,6)
Estado de la enfermedad, n(%)				
Remisión	12 (7,5)	261 (24,6)	<0,001	273 (22,4)
LDAS	13 (8,2)	140 (13,2)		153 (12,6)
No control	133 (84,2)	658 (62,1)		791 (65,0)

Q1-Q3: *quartil 1, quartil 3*; AM: *antimaláricos*; MTX: *metotrexato*; MFM: *mofetil micofenolato*; AZA: *azatioprina*; RTX: *rituximab*; Igiv: *gammaglobulinas*; CFC: *ciclofosfamida*; BEL: *belimumab*; LDAS: *low disease activity status*; HTA: *hipertensión arterial*; ICC: *insuficiencia cardíaca*; ACVI: *accidente cerebrovascular isquémico*; anti Sm; *anti Smith*; SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology*; SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.

* datos faltantes.

** la n se modificó por los datos faltantes.

DISCUSIÓN

Este trabajo describe la distribución de los pacientes lúpicos en Argentina según el estado de la enfermedad, siendo similar a otras cohortes, por ejemplo, la del Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL), a pesar de las diferencias en las categorías utilizadas^{4,22-25}. La definición presentada se centró en el valor del SLEDAI y en el empleo de los corticoides, independientemente del uso de los inmunosupresores. Esta decisión arbitraria de los autores se fundó en el diseño de la cohorte y las variables

para categorizar el uso diario de corticoides. Al intentar comparar nuestros resultados con otras cohortes con diferentes definiciones, la remisión sin tratamiento fue similar a la observada en este trabajo, alrededor del 15-20%^{4,22-24}.

En relación a la LDAS, también fue similar a la cohorte de GLADEL y la del *Lupus Clinical Trials Consortium (LCTC)*^{21,23}. En concordancia con otros estudios, los pacientes que estaban en remisión y LDAS presentaron menores índices de actividad de cronicidad y menor necesidad de tratamientos inmunosupresores. Estos

datos son comparables a las cohortes Italiana, Holandesa y Canadiense^{23,24,26,27}. De manera opuesta, los pacientes categorizados como no controlados eran más jóvenes, con diagnóstico más reciente, más índice de hospitalizaciones e infecciones graves. Además, pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación y mayor prevalencia de mestizos. Estos hallazgos exponen otros factores asociados a la falta de control del LES, como sociales, económicos y educativos, lo cual revela problemas más profundos, como la desigualdad e inequidad en salud²⁷⁻²⁹.

En relación al belimumab, solo un tercio de la población con potencial criterio de uso estaba en tratamiento en ese período. A pesar de la definición utilizada en este trabajo, la cual no tuvo en cuenta la manifestación clínica de los pacientes durante el tiempo del empleo del belimumab, los principales motivos pueden deberse a la falta de acceso a tratamientos de alto costo por una gran parte de la población que se atiende en centros de atención pública y al momento de la recolección de los datos, muy cercano al inicio de la comercialización del medicamento en Argentina. No hubo diferencias entre los grupos analizados en relación al uso de belimumab. En contrapartida a lo descrito en estudios de la vida real, incluso realizados en Argentina, se observó que los pacientes en tratamiento con belimumab presentaron menores índices de actividad, menos brotes de la enfermedad, menor utilización de recursos de salud y menor necesidad de corticoides^{14,30-33}. Las diferencias detectadas con estos estudios pueden deberse al bajo número de pacientes incluidos en el presente estudio. El uso del belimumab en el LES refractario se asoció a menos hospitalizaciones y menor empleo de corticoides.

Los pacientes hospitalizados por su enfermedad representaron más del 50%, dato similar a otros trabajos³⁴⁻³⁸. Pertenecían a un menor estrato social, con menor nivel de educación, mayores comorbilidades y mayor duración de la enfermedad. Presentaban mayor actividad según SLEDAI y estaban categorizados dentro del grupo de no control. Tenían mayores índices de cronicidad y mayor utilización de corticoides a dosis altas e inmunosupresores. En concordancia con otros estudios, las variables asociadas en el análisis multivariado fueron: tratamiento crónico de corticoides, uso de ciclofosfamida y mayor SLICC^{33,35,38,39}.

Las infecciones graves se reflejaron en el 13,9% del total de la población, valores similares a los publicados por otros autores^{34,40,41}. De manera similar a lo observado en pacientes hospitalizados, estos pertenecían a un menor estrato social, con menor grado de educación y mayores comorbilidades. Presentaban mayores índices de cronicidad, mayor hipocomplementemia, mayor utilización de corticoides a dosis altas y mayor uso de inmunosupresores, sin diferencias en relación de belimumab. Varios trabajos de la vida real informaron menor empleo de los recursos de salud, menos hospitalizaciones debidas al lupus y visitas al departamento de urgencia asociadas al uso de belimumab^{15,32,42,43}. Estos hallazgos no pudieron demostrarse en el presente estudio debido probablemente al bajo número de pacientes en tratamiento con belimumab. Las variables que se mantuvieron en el análisis multivariado fueron el uso de mofetil micofenolato, azatioprina, tratamiento crónico de corticoides y mayor SLICC, similar a lo publicado en otros estudios^{40,41,44-46}.

En contrapartida a otros autores^{22,41,47-49}, en el presente trabajo no se encontró diferencia con el uso de antimaláricos, ni pudo demostrarse su efecto beneficioso porque su empleo en este grupo de pacientes representó más del 90%.

Dentro de las principales limitaciones de este trabajo se mencionan: el bajo número de pacientes en tratamiento con belimumab, la recolección de datos de manera retrospectiva y la ausencia de registro de dosis menores a 10 mg/día de corticoides, lo que condicionó las definiciones utilizadas en la construcción de los grupos, los datos faltantes y la falta de seguimiento de los pacientes para estimar otros datos de la seguridad del belimumab.

Dentro de las fortalezas, es importante remarcar que es el primer estudio de estas características que incluyó una gran cantidad de pacientes argentinos con LES, con buena representatividad geográfica.

CONCLUSIONES

Este trabajo refleja la complejidad del manejo de los pacientes lúpicos y permite visualizar aspectos estructurales, como la desigualdad o inequidad en salud. La opción de nuevos tratamientos aprobados para el LES, como el caso del belimumab, podría resultar beneficiosa en pacientes seleccionados.

Agradecimientos

A la Universidad de Investigación de la Sociedad Argentina de Reumatología (UNISAR) por la ayuda metodológica, y en particular a Karen Roberts por el apoyo en el análisis estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mucke J, Fischer-Betz R, Schneider M. State of the art: systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatologie* 2019;78(6):500-510.
2. Mok CC. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: Are we there yet? *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(5).
3. Morand EF, Mosca M. Treat to target, remission and low disease activity in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017;31(3):342-350.
4. Golder V, Tsang-A-Sjoe MWP. Treatment targets in SLE: Remission and low disease activity state. *Rheumatol (United Kingdom)*2020;59.
5. Ruiz-Irastorza G, Bertsias G. Treating systemic lupus erythematosus in the 21st century: new drugs and new perspectives on old drugs. *Rheumatology (United Kingdom)* 2020;59(Suppl5):v69-v81.
6. Doria A, Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Punzi L. Optimizing outcome in SLE: Treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):770-7.
7. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 Update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78(7):736-745.
8. Morand E, Golder V, Kandane-Rathnayake R, Huq M, Nim H, Louthrenoo W, et al. Comparison of effects of DORIS remission and lupus low disease activity state (LLDAS) on disease outcomes in a multinational prospective study. *Resumen del International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (LUPUS 2019)*, San Francisco, California, United States of America.
9. Van Vollenhoven R, Bertsias G, Doria A, Isenberg D, Morand EF, Petri MA, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med* 2021 Nov;8(1):e000538.
10. Van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis* 76(3):554-61.
11. Cancro MP, D'Cruz DP, Khamashta MA. The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2009;119(5).
12. Harvey PR, Gordon C. B-cell targeted therapies in systemic lupus erythematosus: Successes and challenges. *BioDrugs* 2013;27(2).
13. 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).
14. 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(8).
15. Babini A, Cappuccio AM, Caprarulo C, Casado G, Eimon A, Figueredo H, et al. Evaluation of belimumab treatment in patients with systemic lupus erythematosus in a clinical practice setting: Results from a 24-month OBSERVE study in Argentina. *Lupus* 2020;29(11).
16. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725.
17. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jiménez 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;377:721-31.
18. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al. BLISS-76 Study Group. A phase iii, randomized, placebocontrolled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63:3918-30.
19. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35(6):630-40.
20. Gladman DD, Urowitz MB, Rahman P, Ibanez D, Tam LS. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(9):1955-9.
21. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47(11).
22. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, Gómez-Puerta, AJ, et al. Predictors of remission and low disease activity state in systemic lupus erythematosus: data from a multi-ethnic, multinational Latin-American Lupus Cohort. *J rheumatol* 2019;46(10).
23. Polachek A, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Defining low disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2017;69(7).
24. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, et al. Prolonged remission in caucasian patients with SLE: Prevalence and outcomes. *Ann Rheum Dis* 2015;74(12).
25. Ugarte-Gil MF, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Drenkard C, Sarano J, et al. Remission and low disease activity status (LDAS) protect lupus patients from damage occurrence: data from a multiethnic, multinational Latin American Lupus Cohort (GLADEL). *Ann Rheum Dis* 76(12):2071-4.
26. Steiman AJ, Urowitz MB, Ibanez D, Papneja A, Gladman DD. Prolonged clinical remission in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014;41(9).
27. Tsang-A-Sjoe MWP, Bultink IEM, Heslinga M, Voskuyl AE. Both prolonged remission and lupus low disease activity state are associated with reduced damage accrual in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1).
28. Fernández M, Alarcón GS, Calvo-Alén J, Andrade R, McGwin G, Vilá LM, et al. A multiethnic, multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) as a model for the study of ethnic disparities in SLE. *Arthritis Rheum* 2007;57(4).
29. Sandhu VK, Teh P, Zakhary B, Liu J. The Southern California Lupus Registry: I. Baseline characteristics of lupus patients in uncharted territory. *Lupus* 2020;29(10).

30. Parodis I, Johansson P, Gómez A, Soukka S, Emamikia S, Chatzidionysiou K. Predictors of low disease activity and clinical remission following belimumab treatment in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol (United Kingdom)* 2019;58(12).
31. Bruce IN, Urowitz M, Van Vollenhoven R, Aranow C, Fettiplace J, Oldham M, et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus* 2016;25(7).
32. Collins CE, Cortes-Hernández J, García MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: oooled analysis of multi-country data from the OBServe Studies. *Rheumatol Ther* 2020;7(4).
33. Touma Z, Sayani A, Pineau CA, Fortin I, Matsos M, Ecker GA, et al. Belimumab use, clinical outcomes and glucocorticoid reduction in patients with systemic lupus erythematosus receiving belimumab in clinical practice settings: results from the OBServe Canada Study. *Rheumatol Int* 2017;37(6).
34. Liang H, Pan HF, Tao JH, Ye DQ. Causes and factors associated with frequent hospitalization in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: An ambispective cohort study. *Med Sci Monit* 2019;25.
35. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: A prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1992;19(10).
36. Lee JW, Park DJ, Kang JH, Choi SE, Yim YR, Kim JE, et al. The rate of and risk factors for frequent hospitalization in systemic lupus erythematosus: Results from the Korean lupus network registry. *Lupus* 2016;25(13).
37. Gu K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Hospitalizations in patients with systemic lupus erythematosus in an Academic Health Science Center. *J Rheumatol* 2017;44(8).
38. Busch RW, Kay SD, Voss A. Hospitalizations among Danish SLE patients: a prospective study on incidence, causes of admission and risk factors in a population-based cohort. *Lupus* 2018;27(1).
39. Contreras G, Pardo V, Cely C, Borja E, Hurtado A, De La Cuesta C, et al. Factors associated with poor outcomes in patients with lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(11):890-5.
40. González-Echavarrí C, Capdevila O, Espinosa G, Suárez S, Marín-Ballvé A, González-León R, et al. Infections in newly diagnosed Spanish patients with systemic lupus erythematosus: data from the RELES cohort. *Lupus* 2018;27(14).
41. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus* 28(9):1101-10.
42. Cortés J, Andreu JL, Calvo J, García-Aparicio AM, Coronell CG, Díaz-Cerezo S. Evaluation of use of belimumab in clinical practice settings (observe study) In Spain: Health Resource Utilization and Labour Absenteeism. *Value Heal* 2014;17(7).
43. Cortes J, Marras C, Andreu JL, Calvo-Alen J, García-Aparicio AM, Álvarez Diez E, et al. Evolution of patients with systemic lupus erythematosus treated with belimumab in clinical practice settings. 2014 ACR/ARHP Annu Meet. 2014.
44. Feldman CH, Marty FM, Winkelmayer WC, Guan H, Franklin JM, Solomon DH, et al. Comparative rates of serious infections among patients with systemic lupus erythematosus receiving immunosuppressive medications. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(2).
45. Simard J, Rossides M, Arkema E. S5D:6 Serious infection rates in systemic lupus erythematosus: a swedish population-based assessment. *Lupus Science & Medicine* 2018;5.
46. Simard JF, Rossides M, Gunnarsson I, Svenungsson E, Arkema E V. Infection hospitalisation in systemic lupus in Sweden. *Lupus Sci Med* 2021;8(1).
47. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Hachuel L, Boggio G, Wojdyla D, Pascual-Ramos V, et al. Anti-malarials exert a protective effect while Mestizo patients are at increased risk of developing SLE renal disease: data from a Latin-American cohort. *Rheumatol* 2012;51(7):1293-8.
48. Prata AR, Luís M, Assunção H, da Silva JAP, Inês LS. Antimalarial treatment and minimizing prednisolone are associated with lower risk of infection in SLE: a 24-month prospective cohort study. *Clin Rheumatol* 2021.
49. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30(5).