



Original

Efectividad temprana de anifrolumab en lupus eritematoso sistémico: datos de vida real a 3 y 6 meses del registro RALESA



Early effectiveness of anifrolumab in systemic lupus erythematosus: real-life data a 3 and 6 months from RALESA registry

María Dolores Manjón Rodríguez^a, Isabel Sánchez Berna^b, Francisco José García Hernández^c, Francisco Javier de la Hera Fernández^d, Iván Pérez de Pedro^e, Alba Gil Morillas^a, Nuria Navarrete Navarrete^b, José Luis Callejas Rubio^{d,*}, María del Mar Ayala Gutiérrez^e, Carlos Romero Gómez^e, Laura León Ruíz^f, Gema Gómiz Rodríguez^g, Cristina Borrachero Garro^h, Ascensión Vílchez Parras^a y Agustín Colodro Ruiz^a

^a Unidad de Gestión Clínica Autoinmunes y Minoritarias, Hospital Universitario de Jaén, Jaén, España

^b Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, MPO3-Medicina Interna-HVN Investiga, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS Granada, Granada, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^d Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria IBS Granada, Granada, España

^e Unidad de Enfermedades Sistémicas, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

^g Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Poniente, El Ejido, Almería, España

^h Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico
Anifrolumab
Estudio de vida real

RESUMEN

Introducción y objetivos: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con numerosas vías inmunes descritas. Anifrolumab (ANF) es un fármaco biológico eficaz y seguro aprobado para el LES tras un programa de desarrollo clínico robusto. Aprovechando la experiencia obtenida en la práctica clínica es posible ampliar el conocimiento sobre los beneficios en el mundo real. El objetivo del estudio es investigar la eficacia y la seguridad del ANF en vida real.

Métodos: Estudio observacional realizado en centros hospitalarios de la comunidad autónoma de Andalucía, sobre la efectividad temprana y seguridad del tratamiento con ANF en 56 pacientes con LES. Se determinaron indicadores de actividad y cronicidad, basales y a los 3 y 6 meses.

Resultados: Los principales dominios clínicos fueron el mucocutáneo (80,4%) y el osteoarticular (37,5%). A los 3 y 6 meses las tasas de las respuestas fueron *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4*: 48% y 66%, *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment*: 57% y 77%, *CLASI-A50*: 85% y 93%, *Lupus Low Disease Activity*: 71% y 66% y *Definition of Remissions in Systemic Lupus Erythematosus* 36% y 43%, respectivamente. Hubo una disminución de la dosis de prednisona media diaria tras el inicio de ANF, con un 76,8% y 80,3% de pacientes con una dosis $\leq 7,5$ mg/día a los 3 y 6 meses respectivamente. No se observaron efectos adversos significativos.

Conclusión: En el LES, especialmente en pacientes con afectación mucocutánea y articular, el ANF es una opción terapéutica efectiva y segura en la práctica clínica de vida real, con mejoría de indicadores de actividad a los 3 y 6 meses de tratamiento.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlcalleja@telefonica.net (J.L. Callejas Rubio).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2026.107429>

Recibido el 2 de julio de 2025; Aceptado el 12 de marzo de 2026

0025-7753/© 2026 Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Anifrolumab
Real world study

Background and objectives: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with numerous immune defects described. Anifrolumab (ANF) is an effective and safe biologic drug approved for SLE after completion of a rigorous clinical development program. By building on the experience gained in clinical practice, it is possible to expand the knowledge of real-world benefits. The aim of the study is to study the efficacy and safety of ANF in real life.

Methods: Observational study conducted in hospitals in the autonomous community of Andalusia on the early effectiveness and safety of ANF treatment in 56 patients with SLE. Indicators of activity and chronicity were determined at baseline and at 3 and 6 months.

Results: The main clinical domains were mucocutaneous (80.4%) and osteoarticular (37.5%). At 3 and 6 months, response rates were SRI-4: 48% and 66%, BICLA: 57% and 77%, CLASI-A50: 85% and 93%, LLDAS: 71% and 66%, and DORIS remission, 36% and 43%, respectively. There was a decrease in mean daily prednisone dose after ANF initiation, with 76.8% and 80.3% of patients at a dose ≤ 7.5 mg/day at 3 and 6 months respectively. No significant adverse effects were observed.

Conclusions: In SLE, especially in patients with mucocutaneous and joint involvement, ANF is an effectiveness and safe therapeutic option in real clinical practice, with improvement of activity markers at 3 and 6 months of treatment.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, en la que se consideran implicados tanto el sistema inmune innato como el adaptativo¹. El LES afecta múltiples órganos y sistemas, siendo los dominios musculoesquelético y mucocutáneo los más prevalentes². Se presenta especialmente en mujeres en la edad media de la vida^{3,4}. El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune que se puede desarrollar con o sin LES⁵⁻⁷. Sobre un 70% de pacientes con LES presentan manifestaciones cutáneas⁸ y un 20% de pacientes con LEC desarrollan manifestaciones sistémicas⁹. Las manifestaciones cutáneas específicas del LES y del LEC se clasifican de forma general como lupus eritematoso agudo, lupus eritematoso subagudo y lupus eritematoso discoide⁵⁻⁷. Se describen otras lesiones no específicas, sin los típicos hallazgos histopatológicos de dermatitis de la interfase^{10,11}. El curso clínico del LES se caracteriza por la presencia de brotes de actividad y periodos de remisión, relacionados estos últimos con los tratamientos empleados para su control, aunque dado su carácter multisistémico los marcadores clínicos, demográficos y serológicos no están bien definidos todavía¹². Para valorar la actividad del LES y el daño permanente producido por dicha actividad, el efecto de los tratamientos empleados u otras complicaciones orgánicas se han elaborado diferentes medidas¹³. Desde su aprobación en España, en 2023, por parte de las autoridades sanitarias, se ha empleado anifrolumab (ANF) para el tratamiento de formas moderadas graves de LES, especialmente en manifestaciones cutaneomucosas y articulares¹⁴. El tratamiento de los pacientes con LES, en la práctica clínica, difiere de las condiciones en que se desarrollan los ensayos clínicos controlados. Esta experiencia clínica sobre el «mundo real» puede proporcionar una visión más realista de las necesidades y resultados de tratamiento del paciente con LES¹⁵. En consecuencia, en la actualidad se necesitan estudios de práctica clínica en nuestro país que amplíen los datos y mejoren la experiencia sobre la efectividad y seguridad del fármaco en nuestro entorno^{16,17}. El objetivo de este estudio ha sido evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con ANF en pacientes con LES y manifestaciones cutáneas, predominantes en la práctica clínica de diferentes centros hospitalarios de la comunidad autónoma de Andalucía, en España.

Pacientes y métodos

Registro de pacientes con LES tratados con ANF en centros hospitalarios de Andalucía ligados al Servicio Andaluz de Salud y a la Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes (AADEA). Se elaboró un protocolo de recogida de datos que incluyó información sobre

las características sociodemográficas, manifestaciones clínicas, tratamientos recibidos previos y posteriores, evolución de la enfermedad, actividad y daño acumulado medido por escalas, brotes durante el seguimiento, patrones de tratamiento, efectos adversos, resultados referidos por el paciente y utilización de recursos sanitarios extraordinarios de los pacientes. En una primera fase se procedió a la inclusión de pacientes en la base de datos y posteriormente a los 3 y 6 meses desde el inicio del tratamiento con ANF. Los clínicos participantes registraron los datos correspondientes a las variables incluidas en el estudio, disponibles en las historias clínicas, actualmente informatizadas en todos los centros hospitalarios, que se refieren a las visitas habituales de consulta externa, urgencias e ingresos hospitalarios. El estudio puede considerarse ambispectivo, en la medida en que 40 pacientes ya habían iniciado su tratamiento con ANF en la fecha de su inicio, mayo de 2024, y otros 16 pacientes se incorporaron posteriormente y su seguimiento fue prospectivo. Con la asunción de que las puntuaciones de actividad no difieren de las que se obtienen de forma prospectiva¹⁸, la recogida de la información para los casos retrospectivos se hizo en las siguientes semanas tras el inicio del estudio, en mayo de 2024, y después de forma programada en cada visita.

Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: edad ≥ 18 años y < 75 años, recibir tratamiento con ANF, cumplir criterios de clasificación de LES de EULAR/ACR¹⁹ y firma del consentimiento informado por parte del paciente o un representante y verificación de que ha entendido las necesidades que se derivan de su inclusión en el estudio. Como criterios de exclusión se consideraron estar participando en un estudio de investigación con fármacos y el diagnóstico de nefritis lúpica activa. Las variables incluidas en el estudio figuran en las tablas 1- 3, con los resultados iniciales a los 3 y a los 6 meses. Como medidas de la situación al inicio y del resultado del tratamiento se incluyeron los siguientes índices de actividad y daño crónico: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000* (SLEDAI-2K)²⁰, *easy-British Isles Lupus Assessment Group* (eBILAG)²¹, *Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index Activity* (CLASI-A)⁷ evaluación global por parte del médico (EGM) y evaluación global por parte del paciente (EGPt), ambas mediante una escala analógica visual (0-3), *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index-Damage* (CLASI-D)⁷, cronicidad (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index*)²², *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index* (SRI-4)²³, *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment* (BICLA)²⁴ y CLASI-A50 (reducción del 50% de la puntuación previa)⁷. Se consideró brote de actividad y su gravedad a criterio médico, sin exigencia de cumplimiento de índices validado²⁵, e índices de situación de la actividad de la enfermedad, *Lupus Low Disease Activity* (LLDAS)²⁶ y criterios DORIS

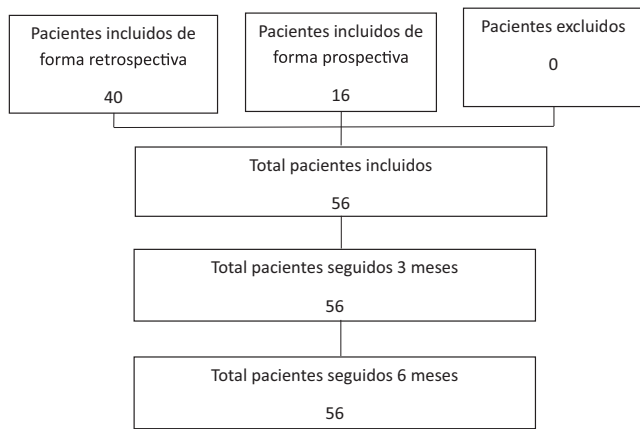


Figura 1. Diagrama de flujo STROBE de pacientes.

de remisión²⁷. Además, se registró el número de veces que el paciente requirió atención sanitaria extraordinaria, fuera de sus controles rutinarios, con respecto a los servicios de urgencia, consulta ambulatoria o ingresos hospitalarios, así como su importancia y los posibles efectos adversos relacionados o no con ANF a criterio del médico asistencial.

La estadística descriptiva incluyó frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y medias con desviación estándar para las cuantitativas. Los porcentajes se calcularon sobre el total de pacientes del estudio. En el caso de las variables cuantitativas, para las comparaciones entre los distintos momentos evaluados se utilizaron pruebas de contraste de medidas repetidas de tipo no paramétrico, prueba de rangos con signo de Wilcoxon para 2 muestras y prueba de Friedman para más de 2 muestras. Para las comparaciones de las variables cualitativas se utilizaron la Chi-cuadrado para una muestra y Chi-cuadrado de Pearson, con la *odds ratio* como medida del efecto. En todos los casos se consideró como significativa una $p < 0,05$ bilateral y un intervalo de confianza al 95%. No se procedió a la imputación de valores en el caso de los datos faltantes, achacables sobre todo al componente retrospectivo del estudio, con la consecuente reducción del tamaño muestral en los cálculos de estadística inferencial correspondientes.

Resultados

Participaron en el estudio 9 centros que incluyeron entre 1 y 14 pacientes cada uno de ellos. En la figura 1 se describen los pacientes incluidos/excluidos y las pérdidas de seguimiento. En la tabla 1 se incluyen las características sociodemográficas de los pacientes y las manifestaciones clínicas al inicio del estudio en los distintos órganos y sistemas que pueden afectarse en el LES. En la tabla 2 se relacionan los tratamientos previos que habían recibido los pacientes en algún momento de su historia clínica, así como la situación a los 3 y 6 meses. Al inicio del estudio 45 (80%) pacientes recibían tratamiento con corticoides, con una dosis media de 7,8 mg/d. En la tabla 3 se detallan las alteraciones analíticas, medidas de actividad general y mucocutánea de la enfermedad, indicadores de respuesta (SRI-4, BICLA), brotes, LLDAS, remisión DORIS, asistencia sanitaria extraordinaria, efectos adversos y complicaciones que presentaron los pacientes, tanto al inicio como a los 3 y 6 meses del seguimiento.

Los cambios en las diferentes variables resultado analizadas más llamativas se produjeron en los 3 primeros meses, sin que en el período de 3 a 6 meses se vieran modificaciones de gran importancia. Los niveles de C3 aumentaron de forma significativa, lo que no se observó para el caso de los niveles séricos de C4. Los anticuerpos anti-DNA_n disminuyeron ligeramente, aunque de forma significativa. Las puntuaciones SLEDAI-2K, eBILAG y CLASI-A disminuyeron de manera significativa en los 3 primeros meses, pero no lo hicieron entre el tercer y el sexto mes. El número absoluto de pacientes que presentaron CLASI-A50 a los 3 meses

Tabla 1
Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes

Etnia	
Caucásico	48 (85,7%)
Gitano	3 (5,4%)
Hispano	3 (5,4%)
Otras	2 (3,6%)
Género	
Mujer	43 (76,8%)
Hombre	13 (23,2%)
Edad comienzo/diagnóstico del LES en añosⁱ	
Media ± DE	31,7 ± 13,1
Mínimo, máximo	10-71
Edad al inicio del tratamiento con ANF en añosⁱ	
Media ± de	43,4 ± 11,5
Mínimo, máximo	22-72
Evolución del LES al inicio del tratamiento con ANF en añosⁱ	
Media ± DE	11,2 ± 9,3
Mínimo, máximo	0-37
Puntuación en los criterios de clasificación EULAR/ACR^{i,j}	
Media ± DE	21,4 ± 9,5
Mínimo, máximo	6-49
Órgano/sistema que justificó el tratamiento con ANF^k	
Mucocutáneo	45 (80,4%)
Osteoarticular	21 (37,5%)
Hematológico	5 (8,9%)
Síntomas constitucionales	4 (7,1%)
Neuropsiquiátrico	1 (1,8%)
Cardiorrespiratorio	1 (1,8%)
Tipo de lupus eritematoso cutáneo^k	
Lupus eritematoso agudo	10 (17,9%)
Lupus eritematoso crónico	9 (16,1%)
Lupus eritematoso subagudo	8 (14,3%)
Lesiones cutáneas combinadas	13 (23,2%)
Ausente	11 (19,6%)
Autoanticuerpos^k	
Anti-Ro	20 (35,7%)
Anti-La	6 (10,7%)
Anti-Sm	8 (14,3%)
Anti-RNP	6 (10,7%)
Anti-DNA _n > 15 UI/ml	39 (69,6%)
Anticoagulante lúpico	6 (10,7%)
Anti-cardiolipinas	6 (10,7%)
Anti-β2-GPI	3 (5,4%)
Causas de indicación del tratamiento con ANF^k	
Añadido a otro tratamiento	21 (37,5%)
Ineficacia de otros tratamientos	34 (60,7%)
Como tratamiento de inicio	1 (1,8%)

ⁱ Media ± desviación estándar.

^j Tres pacientes cumplían solo 6, 7 y 8 criterios de clasificación (lupus eritematoso cutáneo discoide [LECD] con descenso del complemento, LECD con aftas orales y LEC con lesiones combinadas, trombocitopenia, anticuerpos antinucleares, anti-Ro y anti-La positivos, respectivamente).

^k Frecuencias absoluta y relativa;

ANF: anifrolumab; GPI: glicoproteína 1.

fue de 39, un 85% del total con puntuaciones iniciales > 0, sin que se produjeran cambios en los siguientes 3 meses. La EGM y la EGPT también se redujeron de forma significativa, pasando de moderada-grave a leve en los 3 primeros meses, pero no hubo diferencias entre el tercer y el sexto mes. Se observó una tendencia al descenso en la puntuación CLASI-D, aunque sin alcanzar significación estadística, probablemente por tener baja puntuación de forma global al inicio en esta escala. La medida de respuesta SRI-4 a los 3 meses se observó en el 48% de los pacientes y en el 66% a los 6 meses. En el caso del BICLA a los 3 meses estaba presente en el 57% y a los 6 meses en el 77%. Hubo una mejora

Tabla 2
Tratamientos previos y tras el inicio del anifrolumab

Fármaco	Anterior/inicio	Tres meses	Seis meses
Hidroxicloroquina	50 (89,2%) ^l	45 (80,4%)	43 (76,8%)
Otros antipalúdicos	9 (16,1%) ^l	2 (3,6%)	0 (0%)
Talidomida	1 (1,8%) ^l	0 (0%)	0 (0%)
Leflunomida	3 (5,4%) ^l 3 (5,4%) ^m	4 (7,1%)	4 (7,1%)
Prednisona o glucocorticoides	45 (80%) ^l	43 (76,7%)	36 (64,2%)
Pulsos 6-MP iv < 250 mg	—	4 (7,1%), 3 días	0 (0%)
Pulsos 6-MP iv 250-500 mg	—	7 (12,5%), 3 días,	0 (0%)
	—	1 (1,8%), 5 días	0 (0%)
<i>Prednisona o equivalente, oral</i>			
Total, media ± DE	—	673,8 ± 628,9 mg	912,9 ± 787,9 mg
Total, mínimo	—	0 mg (11 [20%])	0 mg (11 [20%])
Total, máximo	—	2.650 mg (1 [1,8%])	2.911 mg (1 [1,8%]) 20
Sin prednisona	14 (25,0%) ^m	13 (23,2%) [*]	(35,7%) [*]
Dosis media ± DE	7,8 ± 9,1 mg/día ^m	5,3 ± 4,4 mg/día ^{**}	3,3 ± 3,5 mg/día ^{**}
Dosis ≤ 7,5 mg/día	32 (57,1%) ^m	43 (76,8%) ^{***}	47 (83,9%) ^{***}
MFM/AMF	29 (51,8%) ^l 14 (25,0%) ^m	15 (26,8%) [*]	13 (23,2%) [*]
Azatioprina	28 (50,0%) ^l 6 (10,7%) ^m	4 (7,1%) [*]	6 (10,7%) [*]
Anticalcineurínicos	5 (8,9%) ^l 1 (1,8%) ^m	2 (3,6%) [*]	1 (1,8%) [*]
Metotrexato	35 (62,5%) [*] 14 (25%) ^l	11 (19,6%) [*]	11 (19,6%) [*]
Ciclofosfamida	6 (10,7%) ^l 0 (0%) ^m	0 (0%)	0 (0%)
IGIV	5 (8,9%) ^l 1 (0%) ^m	0 (0%)	0 (0%)
Plasmaféresis	1 (1,8%) ^l 0 (0%) ^m	0 (0%)	0 (0%)
Belimumab	21 (37,5%) ^l 2 (3,6%) ^m	0 (0%)	2 (3,6%)
Rituximab	14 (25,0%) ^l 2 (3,6%) ^m	0 (0%)	1 (1,8%)
Infliximab	1 (1,8%) ^l 0 (0%) ^m	0 (0%)	0 (0%)
ANF 300 mg/iv/4 sem.	0 (0%) ^l	56 (100%)	55 (98,2%)

IGIV: inmunoglobulinas intravenosas; MFM/AMF: micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico; 6-MP: 6 metilprednisolona.

* p > 0,05 en prueba chi-cuadrado.

** p < 0,00 entre tiempo anterior y los 3 meses y entre los 3 meses y los 6 meses en la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

*** p < 0,05 en prueba Chi-cuadrado.

^l En algún momento de su historia anterior.

^m Al inicio del tratamiento con anifrolumab (ANF).

significativa entre el mes 3 y 6 para estos 2 índices. El 71% a los 3 meses y el 66% a los 6 meses tenían LLDAS. Por último, la medida de remisión DORIS se consiguió en el 36% a los 3 meses y en el 43% a los 6 meses; estas cifras no se tradujeron en una mejora significativa en el segundo trimestre del estudio (tabla 3).

Tratamiento durante los 3 y 6 primeros meses del estudio

Todos los pacientes fueron tratados con la misma dosis de ANF, 300 mg/iv/4 semanas durante todo el tiempo del estudio, lo que supuso una media de 14,7 ± 5,0 meses y 788 meses-paciente de tratamiento.

Por criterio del médico encargado de la atención del paciente, al inicio del tratamiento con ANF se añadieron pulsos intravenosos de 6-metilprednisolona i.v. a 12 pacientes, 4 de ellos con dosis de 125 mg/día y otros 8 pacientes con dosis de 250-500 mg/día, que se mantuvo durante 3 días en 11 de ellos y 5 días en el paciente restante. A continuación se inició tratamiento con prednisona oral, siempre a criterio del médico. A los 3 meses 13 (24,5%) pacientes no recibían prednisona y 30 (53,6%) estaban con dosis ≤ 7,5 mg/día. A los 6 meses del inicio del tratamiento 20 (35,7%) pacientes no recibían prednisona y 27 (48,2%) tenían una dosis ≤ 7,5 mg/día.

En el caso del tratamiento con inmunosupresores, a los 3 meses 16 pacientes (28,6%) no lo recibían, 15 (26,8%) estaban con MFM/AMF, 11 (19,6%) con metotrexato, 4 (7,1%) con azatioprina, 4 (7,1%) con leflunomida, 2 (3,6%) con tacrolimus y 2 (3,6%) con un fármaco no especificado. A los 6 meses 13 pacientes (23,2%) estaban recibiendo MFM/AMF, 10 (7,8%) metotrexato, 6 (10,7%) azatioprina, 4 (7,1%) leflunomida y 3 (5,3%) recibían otro inmunosupresor; 14 (25,0%) pacientes no recibían inmunosupresores.

Brotos de actividad durante el tiempo de seguimiento

En los primeros 3 meses se refirieron 7 brotes leves y un brote grave, este último con proteinuria no nefrótica, que llevó a los clínicos a añadir belimumab al tratamiento de ANF que ya tenía el paciente; no se realizó biopsia renal en este caso y la situación se resolvió en los siguientes controles. También hubo otros 7 brotes leves y 2 moderados en el segundo trimestre, 4 de ellos requirieron ligera modificación del tratamiento, pero la situación se resolvió en unas pocas semanas. Al año de iniciar el tratamiento con ANF un paciente presentó un brote que se consideró grave, con proteinuria no nefrótica, y que no fue biopsiado; en este caso se decidió cambiar ANF por belimumab.

Atención sanitaria extraordinaria

La necesidad de atención extraordinaria por el sistema sanitario durante los primeros 3 meses, asistencia en servicios de urgencia (4 pacientes en una ocasión), visitas en consulta externa (2 pacientes en 2 ocasiones) y un paciente en una ocasión) e ingresos hospitalarios (ninguna ocasión) fue escasa y por situaciones de poca trascendencia. En el periodo comprendido entre los 3 y 6 meses la necesidad de atención sanitaria extraordinaria también fue escasa y no relevante; solo hubo 2 casos de asistencia en consulta, uno de importancia leve y otro moderado por infección de las vías aéreas superiores.

Efectos adversos

Los efectos adversos registrados fueron leves (2 episodios de herpes zóster, uno de queratitis, infección leve de las vías aéreas superiores y cefalea) o moderados (malestar gastrointestinal), aunque una paciente

Tabla 3

Medidas resultado de actividad y cronicidad al inicio y durante los primeros 3 y 6 meses de tratamiento con ANF

Variables	Resultados			Significación estadística y medida del efecto			
	Inicio	Tres meses	Seis meses	0-3 meses*	0-6 meses*	3-6 meses*	0-3-6 meses**
C3 (mg/dl) ⁿ	106,0 ± 42,6	114,8 ± 37,9	117,8 ± 40,4	0,000	0,006	0,857	0,002
C4 (mg/dl) ⁿ	21,1 ± 14,1	21,5 ± 13,5	23,2 ± 14,4	0,163	0,315	0,828	0,979
Anti-DNA ⁿ	36,5 ± 68,9	27,3; 57,8	27,7 ± 58,8	0,000	0,001	0,100	0,000
SLEDAI-2K ⁿ	6,8 ± 3,7	2,5 ± 2,3	2,2 ± 2,3	0,000	0,000	0,435	0,000
EasyBILAG2004 ⁿ	9,9 ± 5,1	2,9 ± 4,4	2,1 ± 4,4	0,000	0,000	0,030	0,000
CLASI (A) ⁿ	7,9 ± 8,7	1,3 ± 2,3	0,8 ± 2,1	0,000	0,000	0,052	0,000
CLASI (D) ⁿ	1,1 ± 2,6	0,8 ± 2,1	0,9 ± 2,2	0,053	0,065	0,194	0,037
CLASI 50	—	39/46 (85%) ^p	39/42 (93%) ^p	—	—	2,33 (0,56-9,7)***	—
EGM ⁿ	1,9 ± 0,7	0,6 ± 0,6	0,5 ± 0,6	0,000	0,000	0,648	0,000
EGPt ⁿ	2,2 ± 0,7	1,0 ± 1,6	0,9 ± 1,6	0,000	0,000	0,851	0,000
SLICC/DI ^q	0,9 ± 1,9	—	—	—	—	—	—
Brote extrarrenal	—	7 leves	7 leves, 2 moderados	—	—	—	—
Brote renal	—	1 grave (PRU)	0	—	—	—	—
SRI-4	—	27 (48%) ^o	37 (66%) ^o	—	—	2,7 (1,1-6,6) ***	—
BICLA	—	32 (57%) ^o	44 (77%) ^o	—	—	4,3 (1,6-12,1) ***	—
LLDAS	—	40 (71%) ^o	37 (66%) ^o	—	—	0,97 (0,61-1,5) ***	—
DORIS	—	20 (36%) ^o	24 (43%) ^o	—	—	1,4 (0,65-3,1) ***	—
CLASI 50	—	39/46 (85%) ^p	39/42 (93%) ^p	—	—	2,33 (0,56-9,7) ***	—
Atención sanitaria extraordinaria	—	7 pacientes urgencias, 2 consulta Leves	2 pacientes en consulta, una infección de vías aéreas superiores moderada	—	—	—	—

BICLA: British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; CLASI (A): Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (Activity); CLASI (C): Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index (Damage); DORIS: Definition of Remissions in Systemic Lupus Erythematosus; EasyBILAG2004: British Isles Lupus Assessment Group Index; EGPT: evaluación global de la actividad por parte del paciente; EGM: evaluación global de la actividad por parte del médico; LLDAS: Lupus Low Disease Activity State; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC/DI: Systemic Lupus International Collaborating Clinics/Damage Index; SRI-4: Systemic Lupus Erythematosus Responder Index 4.

ⁿ Media ± desviación estándar.

ⁿ Frecuencias absoluta y relativa.

^o Los porcentajes se han calculado sobre el total de pacientes del estudio, con independencia de los valores faltantes.

^p El porcentaje se ha calculado excluyendo a los 8 pacientes que presentaron un CLASI (A) = 0 al inicio del estudio;

^q No se consideró la recogida de información del daño acumulado a los 6 meses de seguimiento;

* Prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

** Estadístico de Friedman; χ Prueba chi-cuadrado para una muestra en los pacientes que tenían información disponible; valores esperados \approx 25%.

*** *odds ratio* (intervalo de confianza al 95%).

manifestó astenia importante pasadas 2 semanas tras una de las infusiones de ANF, y en otra hubo que suspenderlo por la presencia de condilomas vaginales de difícil control.

Decisiones de continuación del tratamiento

Al final del estudio, pasados 6 meses, la decisión de los clínicos con respecto al tratamiento con ANF fue su continuación de manera indefinida en 55 (98,2%) de los 56 pacientes. A los 5 meses de inicio una paciente dejó de acudir a sus revisiones en consulta por su propia voluntad, así como al hospital de día para recibir el tratamiento; fue localizada y no se registraron complicaciones de importancia en ella, estando en ese momento en situación aparente de inactividad. Posteriormente, a los 6 meses de seguimiento inicial, hubo 3 pacientes en los que se suspendió el ANF. En un paciente varón, tras 12 meses de tratamiento por decisión del clínico encargado de su asistencia, ante la sospecha de un brote de nefritis lúpica debido a la presencia de proteinuria no nefrótica, no se llevó a cabo biopsia renal y se decidió cambiar el tratamiento por belimumab. Otras 2 pacientes, ambas atendidas en el mismo centro, suspendieron el tratamiento con ANF a los 6 meses, una de ellas por la presencia de condilomas acuminados genitales de difícil control

y, la otra, por considerarse que el tratamiento no estaba siendo eficaz al presentar un brote cutaneoarticular moderado; en este caso, se inició tratamiento con rituximab, con lo que mejoró su situación. Por último, como se ha indicado, otra paciente presentó a los 3 meses proteinuria no nefrótica y se decidió añadir belimumab al tratamiento.

Discusión

En este estudio de vida real sobre la efectividad y seguridad temprana del ANF en el tratamiento de pacientes con LES, en los que predominaba la afectación cutaneoarticular y musculoesquelética, observamos que en los primeros 3 meses de tratamiento se obtuvo un beneficio clínico importante para el paciente. Esto se traduce en la mejoría de los diferentes indicadores de actividad y daño crónico de la enfermedad descritos en el LES, con los efectos adversos antes descritos.

Se trata de una muestra de pacientes con LES, todos con al menos 10 puntos de los criterios de clasificación EULAR/ACR2019¹⁹, de etnia mayoritariamente caucásica (87,5%), que presentaban afectación fundamentalmente de los dominios mucocutáneo (80,4%) y/o musculoesquelético (37,5%). El tiempo de evolución de la enfermedad se acercaba a los 12 años cuando, por indicación del clínico responsable de

su atención, se inició el tratamiento con ANF (tabla 1). Los pacientes habían recibido múltiples tratamientos previos, incluyendo antipalúdicos, glucocorticoides, otros inmunomoduladores e inmunosupresores, así como belimumab y rituximab (tabla 2). Las causas de dicha indicación fueron como adyuvante con otros tratamientos (37,5%) o por ineficacia de otros tratamientos (60,7%); solo en un caso el ANF se indicó como tratamiento de inicio. La actividad general y cutánea de la enfermedad al inicio del estudio era moderada, con una SLEDAI-2K de $6,8 \pm 3,7$ y CLASI (A) de $7,9 \pm 8,7$ (tabla 3).

La respuesta al tratamiento, ya en los primeros 3 meses, puede considerarse como excelente. Las variables inmunológicas séricas, las medidas de actividad globales y cutánea, la actividad evaluada por el médico y por el paciente, los índices de respuesta al tratamiento y las medidas de la situación de control estable de la enfermedad analizadas indican que el resultado del tratamiento fue favorable y que el beneficio se consiguió mayoritariamente en el transcurso de los 3 primeros meses de tratamiento (tabla 3), con cifras similares o superiores a las que se obtuvieron en los ensayos clínicos controlados MUSE, TULIP-1, TULIP-2 y TULIP-LTE^{17,28}; es posible que el uso en algunos pacientes de pulsos de corticoides pudiera favorecer la respuesta temprana con ANF. La explicación a estas diferencias de los resultados de nuestro estudio y los publicados en los ensayos puede ser debida a las características clínicas de los pacientes de nuestra serie, que difieren de las de los ensayos, no tanto en la frecuencia de afectación cutánea o articular, pero sí en las restantes manifestaciones del LES, que son más graves. Con respecto a la afectación cutánea, evaluada mediante el CLASI, los resultados de este estudio son incluso mejores que los de los ensayos clínicos referidos, aunque en general los objetivos de estos estudios se plantearon a más largo plazo²⁸; no encontramos una razón para estas diferencias entre los resultados del ensayo y los datos de vida real más que el propio diseño del trabajo.

Solo en un caso se observó un brote de actividad que se consideró como grave y que se resolvió tras añadir belimumab al tratamiento; el hecho de definir el brote y su gravedad a criterio médico puede haberlos infravalorado, lo que supone una limitación metodológica. No obstante, al no disponer del resultado de una biopsia renal, queda sin aclarar la naturaleza de este episodio de proteinuria, que se produjo pasados los 6 primeros meses de tratamiento con ANF. Hubo solo 2 casos de brote que se categorizaron como moderados; el resto de los 14 brotes observados a lo largo del estudio se consideraron leves y no conllevaron cambios importantes de tratamiento (tabla 3). Por otra parte, se mantuvo el tratamiento con antipalúdicos durante este periodo de 6 meses iniciales, pero las dosis de glucocorticoides e inmunosupresores se limitaron en los 3 primeros meses, quedando estabilizadas en el segundo trimestre. En especial, es destacable que un 35,7% de los pacientes no estaban recibiendo glucocorticoides y un 80,3% estaban en tratamiento con dosis equivalentes de prednisona $\leq 7,5$ mg/día a los 6 meses de iniciado el tratamiento con ANF. La necesidad de atención sanitaria extraordinaria fue poco frecuente y por problemas de escasa trascendencia. No se presentaron efectos adversos graves. Durante los 6 primeros meses de tratamiento con ANF una paciente suspendió el fármaco por su propia voluntad, sin que se sucedieran problemas de importancia. Los clínicos plantearon continuar con ANF en todos los pacientes pasados esos 6 meses iniciales, aunque en 2 casos se decidió su suspensión, debido a las dificultades de control de los condilomas acuminados que presentaba una paciente y la aparición de un brote articular en otra. En un tercer paciente se cambió el ANF por belimumab ante la presencia de proteinuria no nefrótica 6 meses más tarde.

Este estudio, como sucede en general con aquellos que utilizan información sobre la vida real, puede interpretar de forma incorrecta las relaciones de causalidad. No obstante, a la hora de aplicar en la práctica clínica los resultados de los ensayos clínicos controlados, se hace necesario disponer de estudios observacionales que muestren el funcionamiento del fármaco en la práctica clínica¹. En una reciente revisión se ha resumido la información sobre la efectividad y seguridad de ANF en el LES en estudios de vida real^{17,29}. Por otra parte, la presencia de

datos faltantes en los estudios de vida real y la ausencia de información, especialmente en los pacientes retrospectivos, es una debilidad de nuestro estudio. No hay soluciones fáciles para resolver este problema, por lo que se ha optado por no hacer imputaciones y calcular en general las frecuencias relativas sobre el número total de pacientes del estudio, con lo que se mantiene la cantidad absoluta de pacientes con el suceso.

Una de las limitaciones del estudio puede ser el sesgo de medicón, si bien todos los participantes son médicos expertos en el manejo de pacientes con LES y en sus escalas, por lo que probablemente la variabilidad haya sido mínima.

Conclusión

En resumen, nuestro estudio proporciona datos de efectividad y seguridad relativos al curso evolutivo de una serie de pacientes que presentaban actividad de su LES, especialmente en los dominios mucocutáneo y musculoesquelético, refractaria al tratamiento habitual indicado por los médicos encargados de su atención, y que fueron tratados con ANF con la intención de controlar la actividad de su enfermedad y reducir el empleo de glucocorticoides e inmunosupresores. Los marcadores de actividad serológica e índices de respuesta y estabilización de la actividad mejoraron, especialmente en los primeros 3 meses, manteniendo esta mejoría al final de los 6 meses de seguimiento.

Financiación

Ninguna.

Consideraciones éticas

Comité de Ética de la Investigación Biomédica de la provincia de Granada; código SICEIA-2024-001777.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Los autores de este artículo agradecen a los pacientes su participación. También agradecen la ayuda prestada por el Dr. Enrique de Ramón Garrido en la elaboración del proyecto y análisis de los datos.

Bibliografía

1. Tanaka Y. Systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36:101814, <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2022.101814>.
2. Carter LM, Gordon C, Yee CS, et al. Easy-BILAG: A new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61:4006–4015, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab883>.
3. Voulgari PV, Katsimbri P, Alamanos Y, Drosos AA. Gender and age differences in systemic lupus erythematosus. A study of 489 Greek patients with a review of the literature. *Lupus*. 2002;11:722–729, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203302lu2530a>.
4. Barber MRW, Drenkard C, Falasinnu T, et al. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:515–532, <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>.
5. Petersen MP, Möller S, Bygum A, Voss A, Bliddal M. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: A nationwide cohort study in Denmark. *Lupus*. 2018;27:1424–1430, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318777103>.
6. Cooper EE, Pisano CE, Shapiro SC. Cutaneous manifestations of “lupus”: Systemic lupus erythematosus and beyond. *Int J Rheumatol*. 2021;2021:6610509, <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6610509>.
7. Chakka S, Krain RL, Concha JSS, Chong BF, Merola JF, Werth VP. The CLASI, a validated tool for the evaluation of skin disease in lupus erythematosus: A narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9:431, <http://dx.doi.org/10.21037/atm-20-5048>.
8. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:296–302, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2005.01.003>.
9. Wiczorek IT, Probert KJ, Okawa J, Werth VP. Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2014;150:291–296, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.9026>.

10. Lu G, Brown LS, Chong BF. Systemic lupus erythematosus is a risk factor for having multiple subtypes of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus*. 2025;34:181–186, <http://dx.doi.org/10.1177/09612033241311335>.
11. Fijałkowska A, Kądziała M, Żebrowska A. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus: A comprehensive review. *J Clin Med*. 2024;13:2419, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13082419>.
12. Thanou A, Jupe E, Purushothaman M, Niewold TB, Munroe ME. Clinical disease activity and flare in SLE: Current concepts and novel biomarkers. *J Autoimmun*. 2021;119:102615, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102615>.
13. Smolen JS, Strand V, Cardiel M, et al. Randomized clinical trials and longitudinal observational studies in systemic lupus erythematosus: consensus on a preliminary core set of outcome domains. *J Rheumatol*. 1999;26:504–507.
14. Moreno-Torres V, Cabeza Martínez R, Mellor-Pita S. Rapid response to anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2024;162:555–556, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2023.12.006>. English, Spanish.
15. Zhao Y, Qi F, Zhang N, et al. Impact of belimumab on glucocorticoid intake in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)*. 2025;164:271–276, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2024.09.033>. English, Spanish.
16. Gensous N, Lazaro E, Blanco P, Richez C. Anifrolumab: First biologic approved in the EU not restricted to patients with a high degree of disease activity for the treatment of moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20:21–30, <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2023.2268284>.
17. Díaz-Planellas S, Katsifis-Nezis D, Fanouriakis A. Clinical trials of interferon inhibitors in systemic lupus erythematosus and preliminary real-world efficacy of anifrolumab. *Mediterr J Rheumatol*. 2024;35(Suppl 2):381–391, <http://dx.doi.org/10.31138/mjr.260624.cto>.
18. Arce-Salinas A, Cardiel MH, Guzmán J, Alcocer-Varela J. Validity of retrospective disease activity assessment in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996;23:846–849.
19. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71:1400–1412, <http://dx.doi.org/10.1002/art.40930>.
20. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–291.
21. Yee CS, Cresswell L, Farewell V, et al. Numerical scoring for the BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1665–1669, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq026>.
22. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39:363–369, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780390303>. Symmons D, Zoma A.
23. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1143–1151, <http://dx.doi.org/10.1002/art.24698>.
24. Murphy CL, Yee CS, Gordon C, Isenberg D. From BILAG to BILAG-based combined lupus assessment-30 years on. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1357–1363, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kev387>.
25. Adamichou C, Bertsias G. Flares in systemic lupus erythematosus: Diagnosis, risk factors and preventive strategies. *Mediterr J Rheumatol*. 2017;28:4–12, <http://dx.doi.org/10.31138/mjr.28.1.4>.
26. Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al., Asia-Pacific Lupus Collaboration. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1615–1621, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207726>.
27. van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: Final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021;8:e000538, <http://dx.doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>. Erratum in: *Lupus Sci Med*. 2022 Feb;9(1):e000538corr1. doi: 10.1136/lupus-2021-000538corr1.
28. Loncharich MF, Anderson CW. Interferon inhibition for lupus with anifrolumab: Critical appraisal of the evidence leading to FDA approval. *ACR Open Rheumatol*. 2022;4:486–491, <http://dx.doi.org/10.1002/acr2.11414>.
29. Tani C, Cardelli C, Zen M, et al. Anifrolumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus: A Real-World. *Multicenter Study*. *J Rheumatol*. 2024;51:1096–1101, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum>.