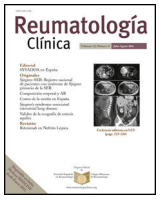
Reumatol Clin. 22 (2026) 502105

Sociedad Española de Reumatología - Colegio Mexicano de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Revisión

Revisión sistemática y metaanálisis en red de intervenciones para el compromiso articular en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Pedro Arbey Quevedo Mayorga[a,b,c,d,*], Diana Isabel Muñoz[c], Sebastián Giraldo[e], Cristhian Camilo Guzmán[a,b], Javier Mauricio Mora[a,b], Jhon Jairo Tipasoca[a,b] y Sergio Daniel Montalvo[a,b]

[a] *Departamento de medicina interna, sección Reumatología, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia*
[b] *Facultad de Medicina, posgrado en Medicina Interna, Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá, Colombia*
[c] *Doctorado en Epidemiología y Bioestadística, Escuela de posgrados, Universidad CES, Medellín, Colombia*
[d] *Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad Cooperativa de Colombia, Villavicencio, Colombia*
[e] *Centros Médicos Colsanitas, Bogotá, Colombia*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 20 de octubre de 2025
Aceptado el 5 de febrero de 2026
On-line el 14 de marzo de 2026

Palabras clave:
Lupus eritematoso sistémico
Manifestaciones musculoesqueléticas
Análisis en red de tratamientos

RESUMEN

Existen diversas terapias inmunosupresoras para el lupus articular más allá de los corticoides que han demostrado utilidad en el control de los síntomas y disminución de la respuesta inflamatoria; el «*standard of care*» (SOC) continúa siendo la combinación de antimaláricos más esteroides a bajas dosis y en caso de refractariedad a este SOC, la terapia combinada con otros inmunosupresores. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia en el control de la actividad articular con las diferentes terapias inmunosupresoras biológicas y no biológicas disponibles en el tratamiento de LES. Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis en red siguiendo la lista de chequeo *Preferred Reporting Ítems for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) -NMA (PROSPERO: CRD42024562392). Se incluyeron ensayos clínicos hasta diciembre de 2023 que evaluaran tratamientos inmunosupresores biológicos y no biológicos en lupus con compromiso articular. La búsqueda se efectuó en Medline, EMBASE, LILACS y SciELO, incluyendo literatura gris. Dos revisores realizaron la selección, extracción y evaluación del riesgo de sesgo (RoB2). Se aplicó un modelo de efectos fijos con enfoque frecuentista mediante netmeta, estimando riesgos relativos (RR), heterogeneidad (I^2, τ^2) y *ranking* de eficacia por *P-score*. Se identificaron 1.635 estudios, de los cuales cinco fueron ensayos clínicos aleatorizados, incluyeron 1.476 pacientes, de los cuales el 93,3% fueron mujeres, con una media de edad 40 años. Las intervenciones evaluadas fueron: metotrexate (MTX), anifrolumab (Ani) y baricitinib, todas comparadas con placebo. En la evaluación del riesgo de sesgo, tres estudios presentaron bajo riesgo y dos mostraron alguna preocupación en dominios específicos. El metaanálisis en red no evidenció heterogeneidad individual significativa (Q = 2,44; p = 0,29) ni inconsistencia entre diseños, pero si en la evaluación global por *netsplitting*. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los tratamientos evaluados. En el análisis exploratorio de jerarquización, los *P-scores* mostraron que MTX (*P-score* = 1,0), baricitinib (*P-score* = 0,62) y Ani (*P-score* = 0,37) se posicionaron numéricamente en los primeros lugares del *ranking*; sin embargo, estas estimaciones representan una medida probabilística y no inferencial, por lo que deben interpretarse con cautela. La metarregresión no identificó una influencia significativa del riesgo de sesgo sobre los resultados (p = 0,42), aunque se observó una heterogeneidad residual elevada (I^2 = 98,8%), lo que limita la interpretación comparativa de la eficacia entre tratamientos.

© 2026 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: arbeyq@hotmail.com (P.A. Quevedo Mayorga).

https://doi.org/10.1016/j.reuma.2026.502105
1699-258X/© 2026 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Systematic Review and Network Meta-Analysis of Interventions for Articular Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus

Keywords:
Systemic Lupus Erythematosus
Musculoskeletal Manifestations
Network Meta-Analysis

A B S T R A C T

Several immunosuppressive therapies beyond corticosteroids have demonstrated efficacy in controlling symptoms and reducing inflammation in lupus-related arthritis. The current standard of care (SOC) remains the combination of antimalarials and low-dose steroids, with the addition of other immunosuppressants in refractory cases. This study aimed to compare the efficacy of available biological and non-biological immunosuppressive therapies in controlling articular activity in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). A systematic review and network meta-analysis were conducted following the PRISMA-NMA checklist (PROSPERO registration: CRD42024562392). Randomized controlled trials up to December 2023 evaluating biological and non-biological immunosuppressive treatments in lupus with articular involvement were included. Searches were performed in MEDLINE, EMBASE, LILACS, and SCIELO, including gray literature. Two reviewers independently selected studies, extracted data, and assessed risk of bias (RoB2). A fixed-effects frequentist model was applied using *netmeta*, estimating relative risks (RR), heterogeneity (I^2, τ^2), and efficacy *ranking* using *P-score*s. A total of 1,635 records were identified, and five randomized controlled trials met inclusion criteria, comprising 1,476 patients, 93.3% of whom were women, with a mean age of 40 years. Evaluated interventions included methotrexate, anifrolumab, and baricitinib, all compared to placebo. Three studies showed low risk of bias, while two presented some concerns in specific domains. The network meta-analysis revealed no significant heterogeneity ($Q = 2.44$; $p = 0.29$) or inconsistency between designs, though global inconsistency was detected by netsplitting analysis. No statistically significant differences in efficacy were observed among the evaluated treatments. In the exploratory *ranking* analysis, *P-score*s indicated that methotrexate (*P-score* = 1.0), baricitinib (*P-score* = 0.62), and anifrolumab (*P-score* = 0.37) were numerically positioned at the top of the *ranking*. Nevertheless, these estimates represent probabilistic rather than inferential measures and should therefore be interpreted with caution. Meta-regression did not identify a significant influence of risk of bias on the results ($p = 0.42$), although substantial residual heterogeneity was observed ($I^2 = 98.8\%$), which limits the comparative interpretation of treatment efficacy.

© 2026 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España,
S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica de severidad variable, en la cual, el compromiso articular se presenta al menos una vez hasta en el 48,1% de los casos[1] en una cohorte de pacientes europeos y hasta un 93,2% según los reportes de la cohorte GLADEL[2]. Las manifestaciones articulares en LES pueden presentarse desde formas muy leves como artralgias, hasta artropatías más severas y deformantes no erosivas en el 42% de los casos[3]. La artropatía de Jaccoud es un tipo de artritis deformante no erosiva, producto de la sinovitis persistente y retracción fibrótica de la cápsula articular que produce deformidades reversibles, se ha descrito con una prevalencia de 6% en los pacientes con LES[4] con una tendencia a tener más baja calidad de vida con respecto a los pacientes sin esta artropatía[5] y se ha demostrado que se comporta como una variable independiente asociada peor calidad de vida en los dominios físico y mental de SF-36v2[6].

Con respecto al tratamiento de las manifestaciones articulares en LES, existen diversas terapias inmunosupresoras más allá de los corticoides que han demostrado utilidad en el control de los síntomas y disminución de la respuesta inflamatoria; el «*standard of care*» (SOC) en el tratamiento de las manifestaciones musculoesqueléticas en LES continua siendo la combinación de antimaláricos (hidroxicloroquina [HCQ]) más esteroides a bajas dosis (< 7,5 mg de prednisolona o equivalentes por un corto periodo de tiempo) y en caso de refractariedad a este SOC, la terapia combinada con otros inmunosupresores como metotrexate (MTX), leflunomida (LFN), belimumab (Bel) o abatacept (Aba) son recomendadas[7]. Asimismo, las recomendaciones EULAR, sugieren que todos los pacientes con LES deben recibir la HCQ a dosis de 5 mg/kg/día a menos que esté contraindicado, y aquellos que no respondan a su uso en monoterapia, y no logren disminuir la dosis de corticoides, se considera la adición de otros inmunosupresores como MTX, azatioprina (AZA), micofenolato (MMF) o agentes biológicos como Bel o anifrolumab (Ani)[8], aunque estas recomendaciones son específicas para el compromiso articular.

Existen pocos estudios comparativos entre los diferentes inmunosupresores disponibles en el manejo de las manifestaciones articulares, que permitan aclarar cuál es la mejor opción de tratamiento para este tipo de compromiso en LES, aunque el uso del MTX tiene buena respuesta en el control de la rigidez matinal y es tan eficaz como la HCQ en el control de la artritis en LES[9].

Las terapias biológicas exploradas en el dominio articular de la enfermedad incluyen al Bel, un inhibidor del factor estimulador de linfocito B (BlyS), que demostró eficacia en la reducción de la actividad articular medida por DAS28 y score de SLEDAI 2K[10], por otro lado, el Aba, una proteína de fusión que inhibe selectivamente la coestimulación de los receptores CD80/86 con CD28, se ha explorado en una serie de pacientes con LES en superposición con artritis reumatoidea (rhupus), describiendo un descenso significativo en los scores de actividad y niveles de proteína C reactiva (PCR)[11]. El Ani, un anticuerpo monoclonal inhibidor de la subunidad 1 del interferón de tipo I tiene eficacia demostrable en la reducción del compromiso musculoesquelético vs. placebo (56% vs. 44%) así como la reducción en el conteo de articulaciones inflamadas a la semana 52[12].

Debido a la escasa información que compare la mejor estrategia farmacológica para el tratamiento del dominio articular en pacientes con LES, se decide realizar este metaanálisis en red con el propósito de poder evaluar la evidencia directa e indirecta entre las terapias inmunosupresoras disponibles biológicas y no biológicas, con el fin de proponer un *ranking* en función de la eficacia clínica. Nuestro objetivo fue comparar la eficacia en el control de la actividad articular con las diferentes terapias inmunosupresoras biológicas y no biológicas disponibles en el tratamiento de LES.

Metodología

- Protocolo y registro: Este protocolo se diseñó usando la lista de chequeo de acuerdo con el *Preferred Reporting Ítems for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) - NMA que incluye revisión de metaanálisis en red[13], fue registrado en PROSPERO con código de registro: CRD42024562392.
- Criterios de elegibilidad:
  - Tipos de estudio: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte hasta diciembre 2023, incluyendo la literatura gris, en idioma inglés y español.
  - Tipos de participantes: Pacientes con diagnóstico de LES con compromiso articular y/o manifestaciones musculoesqueléticas.
  - Tipos de intervención: se incluyeron en la red las siguientes intervenciones: tratamientos inmunosupresores no biológicos: HCQ, MTX, AZA, LFN, ciclosporina A, tratamientos inmunosupresores biológicos Bel, Aba, rituximab, Ani, y placebo. Todos fueron incluidos en nodos diferentes, excepto los estudios que comparen diferencias de dosis, los cuales se incorporarán en el mismo nodo correspondiente a la molécula de intervención.
  - Tipo de desenlace:
    Primario: Proporción de pacientes que alcancen reducción de la respuesta inflamatoria en el dominio articular. Dada la heterogeneidad alta en la determinación de respuesta en los diferentes estudios se decide operacionalizar el dominio articular mediante desenlaces clínicos que incluyeran explícitamente la mejoría de manifestaciones musculoesqueléticas, el dominio articular fue operacionalizado mediante desenlaces clínicos que incluyeran explícitamente la mejoría de manifestaciones musculoesqueléticas.
    Secundario: proporción de pacientes con eventos adversos y eventos adversos serios.
- Fuentes de información

La identificación de los estudios y la extracción de los datos se realizó a partir de la búsqueda en las bases de datos Medline Central (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), EMBASE, LILACS, SciELO desde enero 1993 hasta diciembre de 2023. Se aplicaron filtros para seleccionar ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte. Para la estrategia de búsqueda se usó la siguiente formula por términos MeSH como palabras clave ((((((*lupus erythematosus, systemic*)) AND (*joints*)) AND (*therapeutics*)) AND (*placebo*)) AND (*treatment outcome*), la búsqueda se limitó a estudios publicados en idioma inglés y español, se incluyó literatura gris o no publicada formalmente en CADTH Gray Matter[14].

- Proceso de recolección de los datos

La información de los títulos de los estudios que podrían ser incluidos fueron registrados a través de la plataforma para «*Revisión sistemática inteligente RAYYAN*»[15], posteriormente fueron evaluados de forma independiente por al menos dos evaluadores (CG, JT), a partir de los criterios de elegibilidad y siguiendo la guía CONSORT[16] para ensayos clínicos aleatorizados y CARE para reportes de casos[17]. Los resúmenes de los artículos seleccionados se registraron para una nueva evaluación independiente y en caso de desacuerdo se incluirá una revisión por un tercero (JM). Del texto completo de los artículos elegidos para el metaanálisis se seleccionó la siguiente información:

1. Información general: número de referencia, autor, año de publicación, revista y país.
2. Información acerca del estudio: Diseño del estudio y aleatorización.
3. Información acerca de los pacientes: edad, tiempo de evolución, superposición con artritis reumatoidea (rhupus), artralgia, artropatia de Jaccoud (no erosiva/deformante).
4. Tipo de intervención: inmunosupresores no biológicos: HCQ, AZA, MTX, LFN, ciclosporina A inmunosupresores biológicos: Bel, Aba, rituximab, Ani y placebo.
5. Desenlaces: proporción (%) de pacientes que alcanzan la remisión del dominio articular de acuerdo con el criterio definido en cada estudio, proporción de eventos adversos para cada una de las intervenciones.
   - Geometría de la red

Para la identificación de la red de tratamientos se empleó el paquete «netmeta», con el fin de visualizar y analizar las redes de comparaciones conectadas. Se incluyeron cinco estudios: Wallace et al. (2018)[18], Furie et al. (2017, 2019)[19,20], Morand et al. (2020)[12] y Carneiro et al. (1999)[21]. Todos los ensayos presentaron comparaciones pareadas e incluyeron tres tratamientos principales: baricitinib, Ani y MTX.

Evaluación de riesgo de sesgos

El riesgo de sesgos se evaluó de manera individual para estudio a partir de la herramienta RoB2 para ensayos clínicos aleatorizados, teniendo en cuenta los dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes, cegamientos de los evaluadores del estudio, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados, estos fueron evaluados de manera independiente por dos evaluadores (CG, JT), y en caso de desacuerdo, un tercer evaluador (JM) definió el nivel de sesgo. Las evaluaciones fueron reportadas como «bajo riesgo», «algo de preocupación», «alto riesgo». Se evaluó el supuesto de transitividad entre los estudios, evaluando la coherencia entre las medidas de efecto de las comparaciones.

Medidas de resumen

Las medidas de resumen se incluyeron a partir de la medicion del efecto tomando el riesgo relativo (RR) y estimación del error estándar para cada estudio, para la estimación de las medidas de efecto directas e indirectas entre las intervenciones de la red, se aplicó un modelo de efectos fijos bajo un enfoque frecuentista. La heterogeneidad entre los estudios, esta se evaluó mediante la estadística Tau^2 y el estadístico Q (test de heterogeneidad), considerando heterogeneidad con valor $p < 0{,}1$. Asimismo, se estimó la proporción de heterogeneidad mediante el índice I^2, interpretando valores superiores al 50% como indicativos de heterogeneidad significativa. Se obtuvo el valor de la Q Cochran para estimación de la consistencia dentro de los estudios, entre los estudios y entre los diseños, considerándose inconsistencia con valores p superiores al 0,05 para los estudios individuales. Para evaluar la proporción de la evidencia directa e indirecta se usó el paralelismo mínimo y la media de longitud de las vías. Para evaluar el *ranking* del mejor tratamiento en términos de eficacia, se estimó a partir del *P-score*, considerando, los valores altos como mejor tratamiento en términos de eficacia.

- Análisis estadístico:

Se estimó un modelo frecuentista a partir de efectos fijos, se estimó el efecto de las intervenciones directas e indirectas a partir de la matriz de efectos, los resultados se expresaron en RR para intervalos de confianza (IC) al 95% y estimación del valor p.

Las comparaciones se realizaron utilizando la RR como medida de efecto. Todas las estimaciones fueron analizadas en escala logarítmica (log-RR), lo que permitió la estimación de errores estándar,

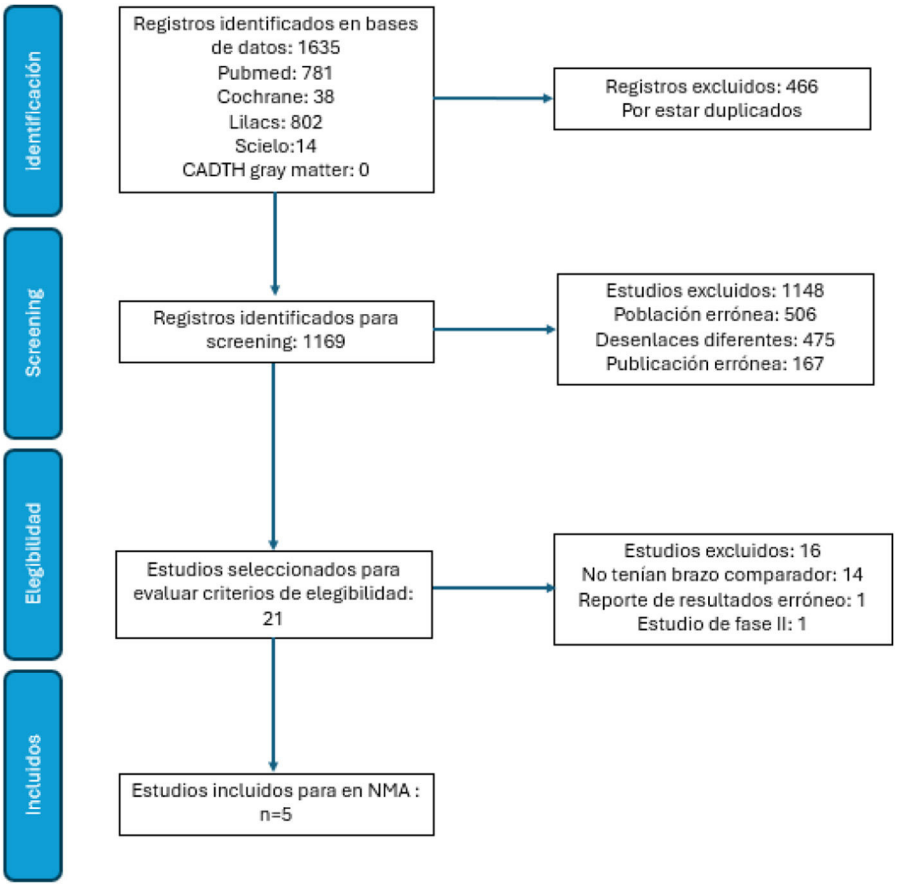


Figura 1. Proceso de selección de artículos

IC 95% y valores de significancia estadística. Los resultados fueron posteriormente transformados a la escala original mediante la función exponencial para su presentación. En presencia de celdas con cero eventos se aplicó una corrección de continuidad de 0,5.

- Evaluación de la consistencia:

La consistencia individual dentro de los estudios, entre los diseños y entre los estudios se realizó a partir de Q de Cochrane.

Se evaluó la consistencia global mediante el *netsplitting*, evaluando a través de un *forest plot*. Se consideró inconsistencia entre evidencia directa e indirecta con valores $p < 0,05$.

Resultados

Análisis cualitativo de la revisión sistemática

Se identificaron 1635 artículos mediante la búsqueda sistemática, de los cuales solo cinco cumplieron con los criterios de elegibilidad (fig. 1) y fueron incluidos en el metaanálisis en red (NMA). En total, se analizaron 1.476 pacientes, de los cuales 1.378 (93,3%) eran mujeres. La edad media fue de 40 años (DE: 5,25) y la mediana del tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 7,9 años (RIC: 3,82). Todos los estudios incluidos fueron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron las siguientes intervenciones: MTX (Carneiro et al., 1999)[21], Ani (Morand et al., 2020[12]; Furie et al., 2019[20]; Furie et al., 2017[19]) y baricitinib (Wallace et al., 2018)[18] tuvieron como brazo comparador: placebo (tabla 1). Se había planteado la inclusión de estudios de cohorte, pero al seleccionar los estudios de acuerdo con los criterios de elegibilidad, estos estudios observacionales no cumplían con los criterios de selección dada la heterogeneidad en los criterios de respuesta.

Para la evaluación del supuesto de transitividad se compararon las principales características clínicas y metodológicas de los estudios incluidos en cada nodo de la red (tabla 2). En general, los estudios mostraron poblaciones clínicamente comparables en términos de edad, sexo, actividad basal de la enfermedad y uso concomitante de tratamiento estándar. Dado que los desenlaces fueron evaluados mediante instrumentos compuestos heterogéneos, la medición del compromiso articular se abordó desde una perspectiva clínica, considerando específicamente el dominio musculoesquelético común a dichos instrumentos. Este enfoque permitió evaluar un constructo clínico equivalente entre los estudios incluidos, lo que respalda la plausibilidad del supuesto de transitividad.

En la evaluación del riesgo de sesgo, los estudios de Wallace et al. (2018)[18], Furie et al. (2017)[18] y Carneiro et al. (1999)[21] fueron clasificados como de «bajo riesgo». No obstante, este último presentó «alguna preocupación» en el dominio 2: «desviaciones respecto a las intervenciones previstas». Por otro lado, los estudios de Furie et al. (2019)[20] y Morand et al. (2020)[12] fueron calificados como de «alguna preocupación» en el dominio 5: «selección de los resultados reportados» (fig. 2).

Análisis cuantitativo: metaanálisis en red

- Heterogeneidad e inconsistencia

En la evaluación de heterogeneidad e inconsistencia del metaanálisis en red no se encontró evidencia significativa de heterogeneidad global ($Q = 2,44$, $p = 0,29$) ni inconsistencia entre los

Tabla 1
Resumen de los ensayos controlados aleatorizados

Año	Autor	País	Intervención	Control	Desenlace	Resultado
1999	Carneiro et al.[21]	Brasil	Metotrexate n = 20	Placebo n = 21	Proporción de pacientes con manifestaciones articulares cutáneas, renales, hematológicas y vasculares al finalizar 6 meses de seguimiento	Manifestaciones articulares: 1/20 en metotrexate (5,5%) vs. 16/21 (84,2%) placebo p < 0,001* Manifestaciones cutáneas: 3/20 Metotrexate (16,6%) vs. 16/21 (84,2%) en placebo p < 0,001* Proteinuria: 1/20 Metotrexate (5,4%) y 4/21 (21%) en placebo p = 0,18 Hematuria: 1/20 Metotrexate (5,4%) y 4/21 (21%) en placebo p = 0,18
2017	Furie et al.[19]	USA	Anifrolumab 300 mg n = 99 Anifrolumab100 mg n = 104	Placebo n = 102	Proporción de pacientes que alcanzan SRI-4 semana 24 y semana 52	Semana 24: Placebo 18 /102 (17,6%) vs. Anifrolumab 300 mg 34/99 (34,3%) OR 2,38 IC 95% (1,3- 4,2) p = 0,014* Placebo 18 /102 (17,6%) vs. Anifrolumab 1.000 mg 30/104 (28,8%) OR 1,94 IC 95% (1,08- 3,49) p = 0,063 Semana 52: Placebo 26 /102 (25,5%) vs. Anifrolumab 300 mg 51/99 (51,5%) OR 3,08 IC 95% (1,86- 5,09) p < 0,0001* Placebo 26 /102 (25,5%) vs. Anifrolumab 1.000 mg 40/104 (38,5%) OR 1,84 IC 95% (1,11- 3.404 p = 0,048*
2018	Wallace et al.[18]	USA	Baricitinib 2 mg n 105 Baricitinib 4 mg n 104	Placebo n = 105	Proporción de pacientes con resolución de artritis o rash por SLEDAI -2K a la semana 24. Proporción de pacientes que responden al índice SRI-4 (Disminución al menos 4 puntos en SLEADI-SK, no deterioro en BILAG A/B No aumento en el *Physician's Global Assessment of Disease Activity* (PGA).	baricitinib 4 mg: Resolución en 70/104 (67%) vs. 56/105 de placebo (53%). OR 1,8 IC 95% 1–3,3 p = 0,0414* baricitinib 2 mg: Resolución en 61/105 (58%) vs. 56/105 de placebo (53%). OR 1,3 IC 95% 0,7-2,3; p = 0,39 SRI-4 total (> SLEDAI + > BILAG+ No deterioro PGA): Placebo 50 /105 (48%) vs. baricitinib 2 mg 54/105 (51%) OR 1,3 IC 95% (0,7-2,2) p = 0,44 Placebo 50/105 (48%) vs. baricitinib 4 mg 67/104 (64%) OR 2 IC 95% (1,2 - 3,6) p = 0,0151*
2019	Furie et al.[20]	Alemania	Anifrolumab 150 mg n = 93 Anifrolumab 300 mg n = 180	Placebo n = 184	Proporción de pacientes que alcanzan el índice de respuesta SRI-4 a la semana 52. SRI-4 en semana 52 en pacientes con genes altos de interferón tipo I SRI-4 en semana 24 Disminución de la dosis esteroide a la semana 52 Disminución > 50% en actividad CLSI en la semana 12 respecto a la línea de base Disminución > 50% en actividad CLSI en la semana 12 respecto a la línea de base	Proporción de pacientes que alcanzan el índice de respuesta SRI-4 a la semana 52: Placebo 74/184 (40%) vs. Anifrolumab 150 mg 65/180 (36%) OR -4,2 IC 95% -14,2-5,8 p = 0,41,2 Placebo 79/184 (43%) vs. Anifrolumab 300 mg 84/180 (47%) OR 3,9 IC 95% -6,3-14,1 p = 0,45. SRI-4 en semana 52 en pacientes con genes altos de interferón tipo I: Placebo 59/151 (39%) vs. Anifrolumab 150 mg 53/148 (36%) OR -3,4 IC 95% -14,4-7,6 p = 0,54 Placebo 53/151 (42%) vs. Anifrolumab 300 mg 71/148 (48%) OR 6,4 IC 95% -4,8-17,7 p = 0,26 SRI-4 en semana 24: Placebo 75/184 (41%) vs. Anifrolumab 150 mg 74/180 (42%) OR 0,6 IC 95% -9,4-10,6 p = 0,905 Placebo 79/184 (43%) vs. Anifrolumab 300 mg 83/180 (46%) OR 3,3 IC 95% -6,7-13,4 p = 0,515 Disminución de la dosis esteroide a la semana 52: Placebo 33/102 (32%) vs. Anifrolumab 150 mg 42/103 (41%) OR 8,9 IC 95% -4,4-21,9 p = 0,180 Placebo 33/102 (32%) vs. Anifrolumab 300 mg 50/103 (49%) OR 16,7 IC 95% 3,5-29,8 p = 0,013* Disminución > 50% en actividad CLSI en la semana 12 respecto a la línea de base Placebo 14/54 (25%) vs. Anifrolumab 150 mg 24/58 (42%) OR 17 IC 95% -0,3-34,3 p = 0,054 Placebo 14/54 (25%) vs. Anifrolumab 300 mg 25/58 (44%) OR 18,7 IC 95% 1,4-36 p = 0,034* Tasa de *flare* anual a la semana 52 Placebo 0,72 vs. Anifrolumab 150 mg 0,6 OR 0,83 IC 95% 0,60-1,14 p = 0,25 Placebo 0,72 y Anifrolumab 300 mg 0,6 OR 0,83 0,60-1,14 p = 0,25

Tabla 1 (*continuación*)

Año	Autor	País	Intervención	Control	Desenlace	Resultado
2020	Morand et al.[12]	Australia	Anifrolumab 150 mg n = 180	Placebo n = 182	Respuesta en la semana 52 con el uso de la BILAG, BICLA. Disminución en dosis de esteroide a dosis objetivo en semana 40-52. Disminución en actividad CLASI en mas del ≥ 50% de la línea de base en la semana 12 Disminución en mas del 50% en inflamación y dolor de articulaciones respecto a la línea de base en semana 52 Tasa de *flare* anual la semana 52	Respuesta en la semana 52 con el uso de la BILAG, BICLA: Placebo 57/182 (31,5%) vs. Anifrolumab 86/180 (47,8%) OR 16,3 IC 95% 6,3-26,6 p = 0,001* Disminución en dosis de esteroide a dosis objetivo en semana 40-52: Placebo: 46/151 (30,7%) vs. Anifrolumab 72/150 (48%) OR 17,3 IC 6,5-28,2 p = 0,002* Disminución en actividad CLASI en mas del ≥ 50% de la línea de base en la semana 12: Placebo: 10/40 (25%) vs. Anifrolumab 24/49 (49%) OR 24 IC 4,3-43,6 p = 0,04* Disminución en mas del 50% en inflamación y dolor de articulaciones respecto a la línea de base en semana 52: Placebo: 34/90 (37,5%) vs. Anifrolumab 30/71 (42,2%) OR 4,7 IC -10,6 - 20 p = 0,55 Tasa de *flare* anual la semana 52: Placebo 0,64 vs. Anifrolumab 0,43 OR 0,67 IC -0,4-0,94 p = 0,05

* Significancia estadística. Las razones de momios (OR) fueron convertidas a razones de riesgo (RR) para el metaanálisis en red. En los estudios con celdas con cero eventos se aplicó una corrección de continuidad de 0,5. Los ensayos con múltiples brazos fueron tratados mediante métodos estándar de metaanálisis en red para evitar el doble conteo de participantes.
BILAG: British Isles Lupus Assessment Group; BICLA: evaluación compuesta del lupus basada en BILAG; SRI-4: Systemic Lupus Erythematosus Response Index.

Tabla 2
Evaluación cualitativa de transitividad

Comparación	Número de estudios	Número de pacientes	Edad promedio	Proporción de mujeres	SLEDAI promedio	Tiempo de seguimiento	Operacionalización de la variable desenlace de mejoría articular
Metotrexate vs. placebo	1	41	31,2	95%	8,7 – 9,4	330 semanas	Número de pacientes con manifestaciones articulares SLEDAI (dominio articular)
Anifrolumab vs. placebo	3	(Furie) 305 (Morand) 305 (Furie) 457	18-70 39 43	93%	11 11 11	52 semanas	SLEDAI (dominio articular) BILAG (dominio musculoesqueletico) SRI-4 (dominio articular) Numero de articulaciones dolorosas y tumefactas
Baricitinib vs. placebo	1	314	44	94%	8,9	24 semanas	Proporción de pacientes que alcanzaron resolución de artritis Numero de articulaciones dolorosas y tumefactas

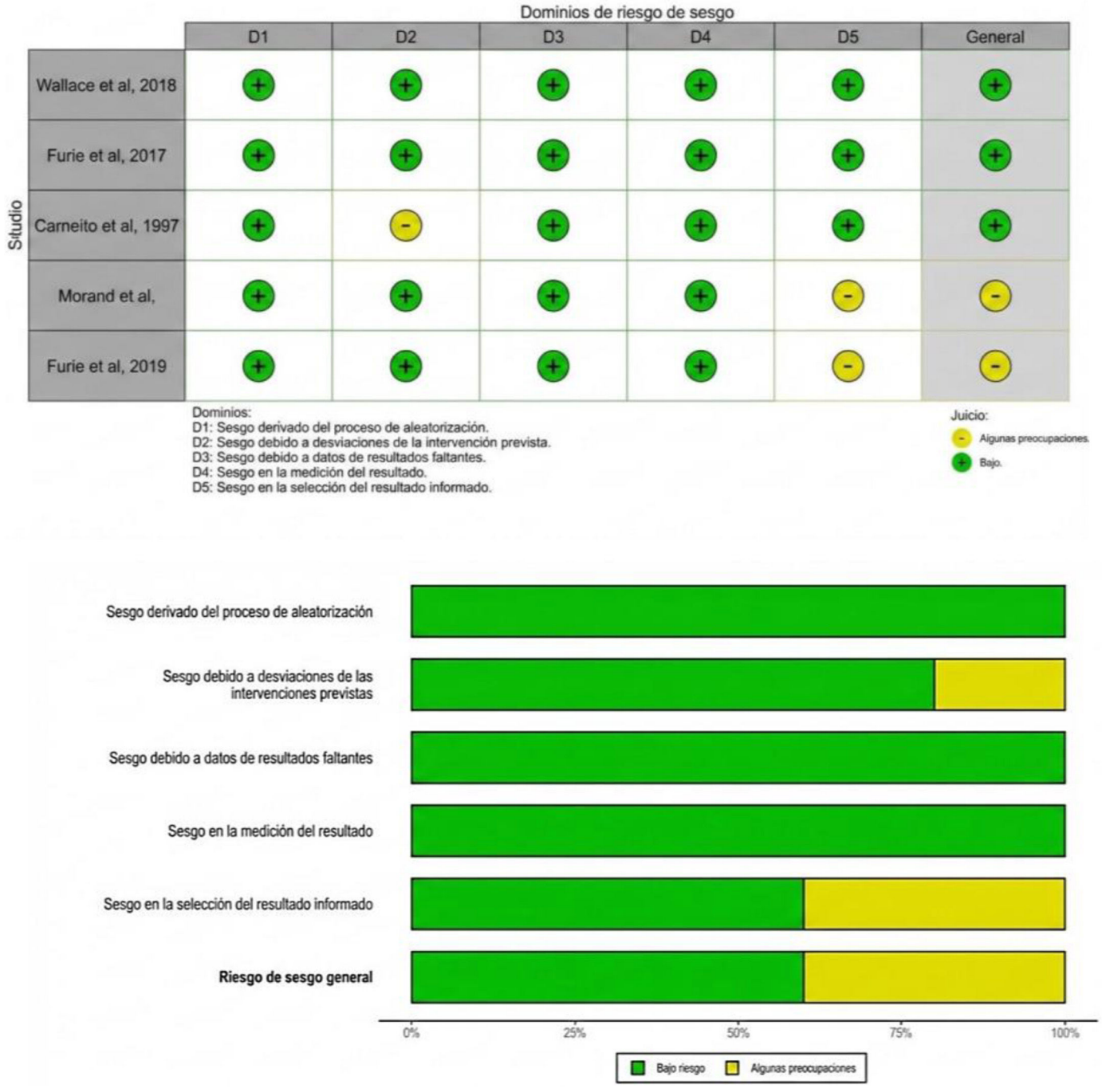


Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgos (RoB 2.0)

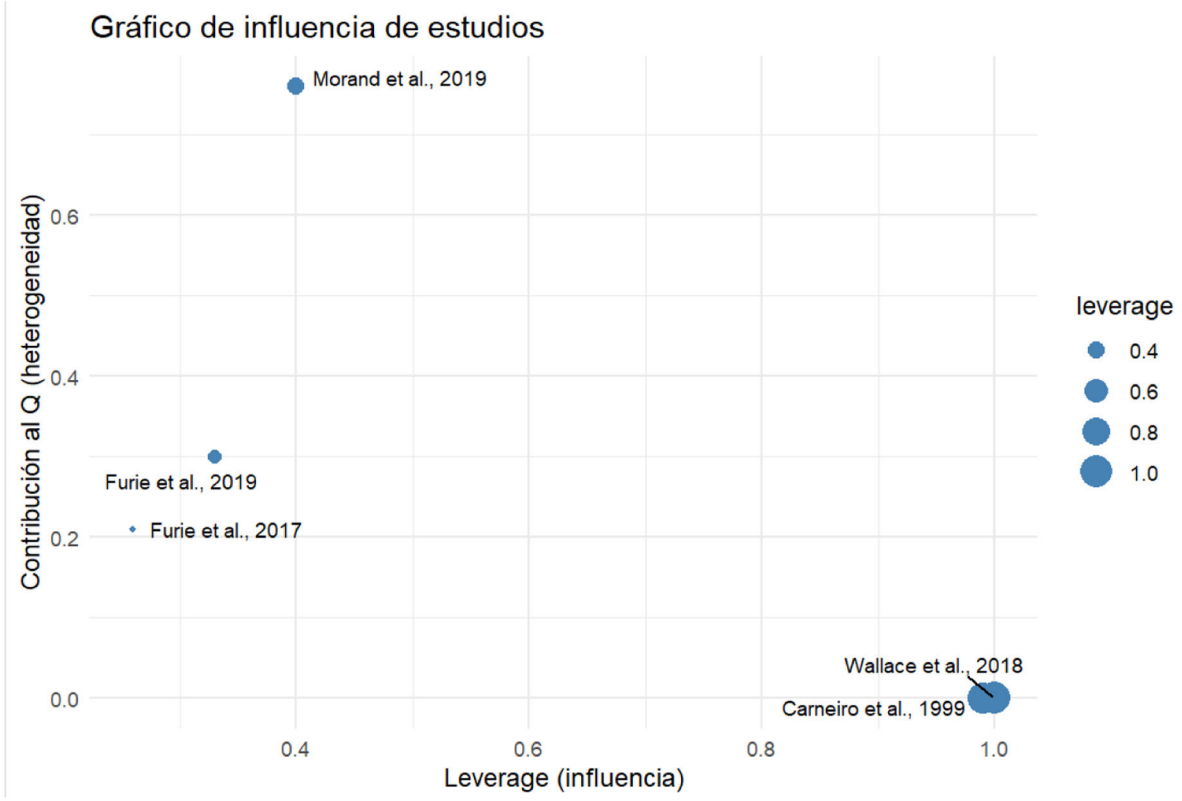


Figura 3. Gráfico de influencia de estudios sobre la heterogeneidad

diseños de los estudios (Q *between* = 0); de este modo, toda la heterogeneidad fue atribuida a variaciones dentro de los diseños (Q *within-designs* = 2,44; p = 0,296), asimismo la varianza entre estudios $\tau^2 = 0{,}0226$ ($\tau = 0{,}15$), el estadístico I^2 fue de 17,9%, lo que sugiere una proporción reducida de la variabilidad atribuible a heterogeneidad real, aunque con un IC amplio (0,0–91,5%), probablemente relacionado con el número limitado de estudios incluidos. Estos datos de baja heterogeneidad e inconsistencia respaldan el uso de modelos de efectos fijos en el metaanálisis en red. Se realizó asimismo un análisis de sensibilidad replicando los dos modelos fijos y aleatorios, además excluyendo cada uno de los estudios sin observar modificaciones significativas del efecto.

Al evaluar la influencia individual de los estudios incluidos en el metaanálisis en red, se observó que el estudio de Morand et al. (2020)[12] presentó la mayor contribución a la heterogeneidad global (Q = 0,76). Por otro lado, los estudios de Wallace et al. (2018)[18] y Carneiro et al. (1999)[21] mostraron el mayor grado de influencia sobre el modelo, con un valor de *leverage* = 1.00, lo que indica una alta sensibilidad del modelo a estos estudios (fig. 3).

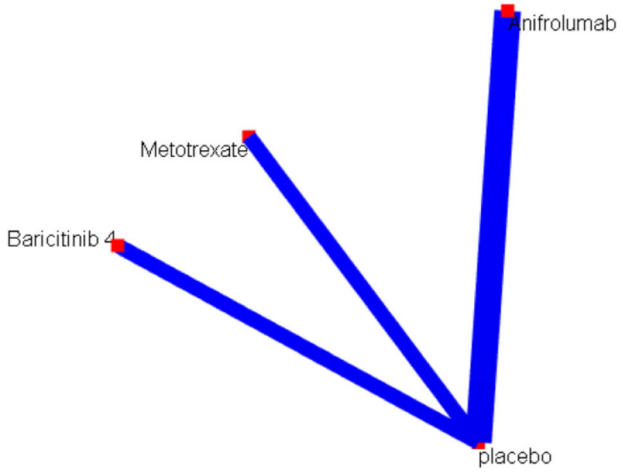


Figura 4. Estructura de la red.

• Estructura del metaanálisis en red

Se construyó una red que incluyó tres diseños y cuatro tratamientos, en la que las intervenciones con comparaciones directas fueron Ani, baricitinib y MTX, utilizando placebo como brazo comparador común. Se identificaron tres comparaciones directas (Ani vs. placebo, baricitinib vs. placebo y MTX vs. placebo), a partir de las cuales se derivaron tres comparaciones indirectas: Ani vs. MTX, baricitinib vs. MTX y Ani vs. baricitinib, todas con placebo como conector común (fig. 4).

Para caracterizar la estructura de la red, se evaluaron dos métricas: el paralelismo mínimo y la longitud promedio de los caminos. El paralelismo mínimo indica el número de rutas independientes entre tratamientos; en este análisis, todas las comparaciones indirectas mostraron un valor de 1, lo que refleja una única vía de conexión. Por su parte, la longitud promedio de los caminos representa el número medio de pasos necesarios para conectar cada par de tratamientos: las comparaciones directas mostraron una longitud de 1, mientras que las indirectas presentaron una longitud de 2, lo que evidencia un mayor grado de separación estructural en la red (fig. 5).

• Desenlace de eficacia

Al analizar la matriz del efecto entre las intervenciones (MTX, Ani, baricitinib) a partir del modelo de efectos fijos mediante un análisis frecuentista, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre los tratamientos evaluados. En el

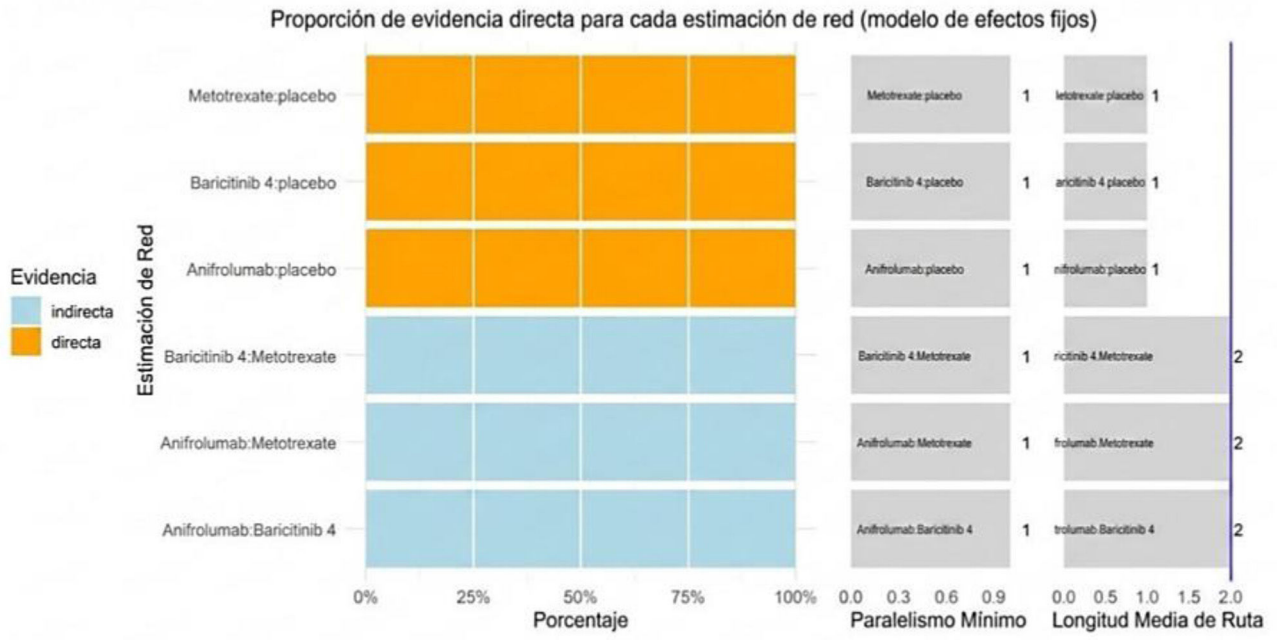


Figura 5. Proporción de la evidencia directa e indirecta en el modelo de efectos fijos.

Tabla 3
Matriz de efecto de las intervenciones

	Anifrolumab RR (IGR95%)	baricitinib RR (ICR95%)	Metotrexate RR (ICR95%)	Placebo RR (ICR95%)
Anifrolumab	1	0,99	0,95	1,01
RR		(0.25-3,93)	(0,46-1,92)	(0,57-1,78)
(IGR95%)		p = 00,99	p = 0,89	p = 0,97
baricitinib	1,0	1	0,95	1,01
RR	(0,53-1,87)		(0,24-3,75)	(0,49-2,04)
(ICR95%)	p = 0,99		p = 0,94)	p = 0,97
Metotrexate	1,04	1,04	1	1,05
RR	(0,59-1,85)	(0,55-1,96)		(0,26-2,04)
(ICR95%)	p = 0,87	p = 0,88		p = 0,93
Placebo	0,98	0,98	0,94	1
RR	(0,48-2,0)	(0,55-1,74)	(0,50-1,76)	
(ICR95%)	p = 0,97	p = 0,96	p = 0,84	

análisis exploratorio de jerarquización, los *P-score*s mostraron que MTX (*P-score* = 1,0), baricitinib (*P-score* = 0,62) y Ani (*P-score* = 0,37) se posicionaron numéricamente en los primeros lugares del *ranking*; sin embargo, estas estimaciones representan una medida probabilística y no inferencial, por lo que deben interpretarse con cautela. La metarregresión no identificó una influencia significativa del riesgo de sesgo sobre los resultados (p = 0,42), aunque se observó una heterogeneidad residual elevada (I^2 = 98,8%), lo que limita la interpretación comparativa de la eficacia entre tratamientos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para considerar la superioridad de una intervención sobre la otra (tabla 3). La limitada magnitud del efecto observada entre las comparaciones activas puede estar en relación con que todas ellas se realizaron basadas en evidencia indirecta, derivada de un comparador común que fue el placebo, lo cual incrementa la incertidumbre y podría atenuar el efecto, entre otras causas probables, como el número limitado de estudios y la eficacia comparable de las intervenciones en el manejo de la enfermedad.

- *Ranking* de tratamientos: *P-score*

Tabla 4
Ranking de tratamientos

Intervención	*P-score*
Metotrexate	1,00
baricitinib	0,62
Anifrolumab	0,37
Placebo	0

Para la evaluación exploratoria de la jerarquización de tratamientos en el control de las manifestaciones articulares del LES, se estimaron los *P-score*s a partir de un modelo de efectos fijos. En este análisis, MTX (*P-score* = 1,0) y baricitinib (*P-score* = 0,62) se posicionaron numéricamente en los primeros lugares de la jerarquía. No obstante, dado que los *P-score*s representan una medida probabilística y no inferencial, y considerando la presencia de inconsistencia en la red, estos resultados deben interpretarse con cautela y únicamente como un complemento descriptivo a las estimaciones de efecto directas e indirectas (tabla 4).

- Evaluación de la inconsistencia mediante *netsplitting*

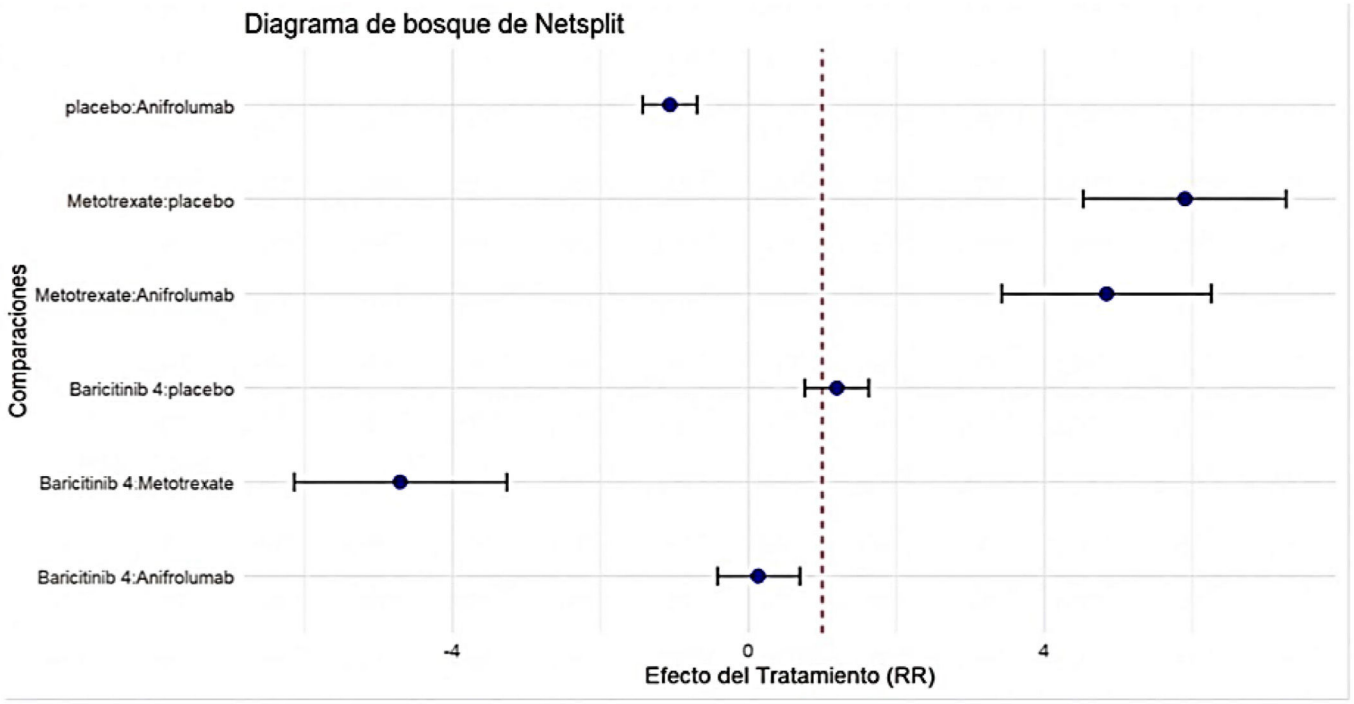


Figura 6. Evaluación de la consistencia por *netsplitting*.

Se evaluó la consistencia entre las comparaciones directas e indirectas mediante *netsplitting*, se encontró una inconsistencia significativa con valores p < 0,05 para cinco de las seis comparaciones realizadas, lo que demuestra discrepancias relevantes entre las medidas de efectos estimadas en los ensayos de las comparaciones directas, o en las estimaciones indirectas obtenidas a través de la red. La única comparación que no demostró inconsistencia fue la de baricitinib vs. Ani, lo que indica una buena concordancia entre la evidencia directa e indirecta para esta comparación (fig. 6). La presencia de inconsistencia en la mayoría de las comparaciones evaluadas sugiere que las estimaciones derivadas de evidencia indirecta deben interpretarse con cautela, particularmente en una red con conectividad limitada y heterogeneidad clínica entre los estudios incluidos. Estas discrepancias pueden estar relacionadas con diferencias en la definición de los desenlaces, el diseño de los ensayos, el uso concomitante de tratamiento estándar y la actividad basal de la enfermedad, factores que no pudieron ser controlados de manera uniforme debido a limitaciones en el reporte original de los estudios. En este contexto, el *netsplitting* permitió identificar comparaciones con mayor incertidumbre, reforzando la necesidad de considerar los resultados del metaanálisis en red como exploratorios y complementarios a la evidencia directa disponible, más que como estimaciones definitivas de superioridad entre intervenciones.

- Metarregresión

Se realizó una metarregresión para evaluar como el riesgo de sesgos modifica la magnitud del efecto, esta se hizo a partir de un método de máxima verosimilitud restringida (REML) en un modelo de efectos mixtos. Se observó una heterogeneidad residual considerable ($\tau^2 = 4{,}51$, $I^2 = 98{,}8\%$), la cual fue estadísticamente significativa (QE[df = 3] = 45,10, p < 0,0001).

Al evaluar el efecto moderador del riesgo de sesgos, no se encontró un efecto estadísticamente significativo (QM[df = 1] = 0.64, p = 0.42), aunque aquellos estudios que tenían una evaluación de sesgos como: «*some concern*», pueden reducir en -1,56 veces el efecto, no se evidenció significancia en esta estimación (p = 0,42).

La elevada heterogeneidad observada ($I^2 = 98{,}8\%$) sugiere una gran variabilidad entre los estudios, que no puede atribuirse al azar. A pesar de evaluar el riesgo de sesgo como posible moderador, este no explicó significativamente la variabilidad observada. Esto sugiere que otros factores, como diferencias clínicas o metodológicas entre los estudios, podrían estar contribuyendo a la inconsistencia de los efectos estimados.

Discusión

El tratamiento de las manifestaciones articulares en lupus incluye una escasa evidencia respecto al control del conteo articular tanto para drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas y biológicas. Nuestra investigación demostró tan solo tres comparaciones directas, de las que se obtuvieron tres comparaciones indirectas con alta inconsistencia. Esto puede atribuirse al reducido número de estudios, así como a las diferencias metodológicas entre los mismos.

El tratamiento con Ani fue el biológico que más comparaciones directas tuvo frente al placebo en la red de tratamientos, dado que en sus desenlaces incluye la respuesta en el dominio articular. Dentro de los estudios pivotales, el TULIP-1 demostró reducción del 50% en el conteo de articulaciones tumefactas y dolorosas favoreciendo numéricamente al grupo de Ani 300 mg vs. placebo en un 47% vs. 32%[20], aunque no alcanzó el desenlace primario del índice de respuesta del LES (SRI-4), y no se evaluó si las diferencias eran estadísticamente significativas desde lo articular.

Los resultados con respecto al control global de la enfermedad favorecieron al Ani en el ensayo TULIP-2[12] donde los resultados a la semana 52 en la evaluación compuesta basada en BILAG (BICLA), la eficacia se alcanzó en el 47,8% para el grupo de Ani 300 mg vs. 31,5% en el grupo placebo (diferencia 16,5% IC 95% 6,2-26,3% p = 0,001), respectivamente. No obstante, al evaluar específicamente el dominio articular en la reducción del conteo de articulaciones tumefactas y dolorosas continuó siendo mayor en

el grupo de Ani en un 42,2% vs. 37,5% pero sin diferencias significativas. Estas variables del componente articular no fueron evaluadas en el estudio de extensión a tres años TULIP-LTE, dado que analizaron los cambios en los cuestionarios relacionados con la calidad de vida y funcionalidad los cuales favorecieron al grupo de intervención respecto a placebo[22].

Teniendo en cuenta que existen otras moléculas biológicas para el control global de la enfermedad, que no fueron incluidas en la red, como en el caso del Bel, en su estudio BLISS-52 demostró eficacia en la reducción del SRI respecto al placebo de forma significativa tanto para las dosis 1 mg/kg y 10 mg/kg, pero no discriminaron específicamente la variable de sinovitis periférica[23], del mismo modo que el BLISS-76, encontró una mayor proporción de pacientes que mantuvieron respuesta hasta la semana 76 favoreciendo al grupo de Bel[24].

Con respecto al tratamiento con inhibidores de CD20 los ensayos privotales evaluados en lupus con el estudio EXPLORER[25] no encontraron diferencias respecto a la respuesta clínica mayor y parcial en pacientes que recibieron Rituximab más la terapia estándar vs. placebo, no se realizó un análisis especifico del componente articular, sin embargo, estudios en observacionales se demuestra su uso «*off label*», hasta en un 0,5-1,5% en los países Europeos, principalmente posterior al uso de uno o dos inmunosupresores previos en el 69% de los casos, demostrando efectividad en el componente musculoesquelético y renal[26].

En nuestra investigación se incluyó el inhibidor JAK 1 y 2, baricitinib a través del estudio SLE-BRAVE-I, que realiza una comparación directa con placebo, demostrando que las dosis de 4 mg significativamente alcanzan el objetivo primario SRI-4 (OR = 1,57 [IC 95% 1,09-2,27] p = 0,016), así como reducción significativa en el conteo de articulaciones dolorosas frente a placebo a la semana 24, por lo cual fue incluido en la red de tratamientos[27], pese a una proporción del 10% de eventos adversos. Ubicando a esta alternativa de tratamiento en el segundo lugar luego del MTX en el *ranking* jerárquico de acuerdo con el *P-score*.

Una limitación relevante de este metaanálisis en red es la heterogeneidad en la definición de la actividad articular entre los estudios incluidos. Mientras algunos ensayos evaluaron la respuesta articular de forma directa mediante resolución de artritis o conteo articular, otros utilizaron desenlaces compuestos globales como SRI-4 o BICLA, los cuales incluyen, pero no se limitan, al dominio musculoesquelético. Esta variabilidad metodológica podría haber contribuido a la inconsistencia observada y limita la interpretación del *ranking* de tratamientos como una jerarquía definitiva de eficacia articular.

No fue posible evaluar de manera exhaustiva todos los modificadores de efecto potenciales, como la firma de interferón o la duración exacta de la enfermedad, debido a la falta de reporte uniforme entre los estudios incluidos.

La certeza de la evidencia se evaluó mediante el enfoque *confidence in network meta analysis* (CINeMA), considerando el riesgo de sesgo, indirectitud, inconsistencia, impresición, heterogeneidad y sesgo de publicación. La mayoría de las comparaciones presentaron confianza baja a moderada, principalmente debido a la impresición e indirectitud asociada a la heterogeneidad en la medición del compromiso articular, en consecuencia, los *ranking*s derivados del *P-score* se interpretan como exploratorios y descriptivos, y no deben utilizarse de forma aislada para establecer superioridad clínica entre las intervenciones.

El MTX continúa siendo una terapia útil en el manejo de manifestaciones articulares como lo exploró el estudio de Carneiro et al. (1999)[21], el cual aunque tuvo una muestra escasa, tenía importante representación de pacientes con manifestaciones articulares, y describe que tan solo 5,5% de los pacientes que recibieron MTX vs. 84,2% del grupo placebo presentaban manifestaciones articulares al finalizar el estudio[21], aunque con un bajo poder estadístico. Aunque otras revisiones respaldan su uso por el efecto en la reducción del SLEDAI (OR = 0.444, IC 95% 0,279-0,707, p = 0,001) así como reducción de las dosis de glucocorticoides de forma significativa (OR = 0,335, IC 95% 0,20-0,55, p = 0,001)[28].

Dado el tamaño muestral limitado en algunos nodos de la red, particularmente en el grupo de MTX, los resultados de jerarquización basados en *P-score*s deben considerarse exploratorios y no interpretarse como evidencia de superioridad clínica.

Finalmente, al analizar la matriz de efectos de nuestra investigación, no se observaron diferencias significativas en las medidas de asociación entre las comparaciones directas e indirectas, cuyos IC fueron amplios. Estos hallazgos sugieren la ausencia de diferencias estadística o clínicamente relevantes en la eficacia comparativa de los tratamientos evaluados. Sin embargo, esta falta de diferencias no necesariamente refleja una verdadera equivalencia terapéutica, sino que podría estar influenciada por limitaciones metodológicas, como el tamaño muestral reducido, la heterogeneidad clínica entre los estudios y la escasa conectividad de la red derivada del número limitado de ensayos por intervención, lo que disminuye la precisión de las estimaciones.

Conclusiones

No se evidenciaron diferencias en la estimación del efecto entre los tratamientos para las manifestaciones articulares en pacientes con LES, no obstante, en el análisis exploratorio de jerarquización, los *P-score*s mostraron que MTX (*P-score* = 1,0), baricitinib (*P-score* = 0,62) y Ani (*P-score* = 0,37) se posicionaron numéricamente en los primeros lugares del *ranking*; sin embargo, estas estimaciones representan una medida probabilística y no inferencial, por lo que deben interpretarse con cautela.

Financiación

No se recibió ninguna financiación para la ejecución de este proyecto.

Contribución de los autores

- Pedro Arbey Quevedo Mayorga: Autor principal, revisión sistemática, escritura del protocolo de investigación y manuscrito, análisis de los datos.
- Diana Isabel Muñoz: Revisor del manuscrito, docente de doctorado en epidemiologia y bioestadística, orientación en el proceso de investigación.
- Sebastián Giraldo: revisión sistemática, revisor del manuscrito.
- Cristhian Camilo Guzmán: revisión sistemática, evaluador de sesgos.
- Javier Mauricio Mora: evaluador de sesgos, tablas de resumen.
- Jhon Jairo Tipasoca: evaluador de sesgos.
- Sergio Daniel Montalvo: Tablas de resumen.

Consideraciones éticas

el presente estudio se realizó a partir de una revisión sistemática de la literatura, con la inclusión de estudios ya publicados en revistas y que han sino sometidos a evaluación de pares y evaluados por comités de ética respectivamente. Para mayor transparencia el protocolo fue publicado en la plataforma PROSPERO, y se aplicaron los análisis estadísticos con la respectiva evaluación del efecto de las mediciones directas e indirectas, heterogeneidad, inconsistencia y transitividad.

Uso de inteligencia artificial

Para el desarrollo de este análisis no se realizó uso de herramientas de inteligencia artificial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. Medicine (Baltimore). 2003;82:299–308.
2. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL Multinational Latin American Prospective Inception Cohort of 1,214 Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Ethnic and Disease Heterogeneity Among «Hispanics». Medicine (Baltimore). 2004;83:1- L 17.
3. Frade-Sosa B, Sarmiento-Monroy JC, Salman-Monte TC, Corzo P, Gómez-Puerta JA. Diagnosis and treatment of articular manifestations of systemic lupus Gerythematosus. Rev Colomb Reumatol. 2021;28:90–100.
4. Skare TL, de Lima Godoi A, Ferreira VO. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: clinical and serological findings. Rev Assoc Med Bras (1992). 2012;58:489–92.
5. Santiago MB, Galvão V. Jaccoud arthropathy in systemic lupus erythematosus: analysis of clinical characteristics and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2008;87:37–44.
6. Piga M, Congia M, Gabba A, Figus F, Floris A, Mathieu A, et al. Musculoskeletal manifestations as determinants of quality of life impairment in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2018;27:190–8.
7. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, *Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus*)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). Ann Rheum Dis. 2018;77:1549–57.
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. 2024;83:15–29.
9. Islam MN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Int J Rheum Dis. 2012;15:62–8.
10. Massaro L, Ceccarelli F, Spinelli FR, Morello F, Perricone C, Miranda F, et al. SAT0241 Early response to belimumab in sle-related joint involvement evaluated by ultrasonographic assessment. Ann Rheum Dis. 2017;76:864–5.
11. Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, Hosokawa J, Yamagata M, Nakagomi D, et al. Efficacy of Abatacept for Arthritis in Patients with an Overlap Syndrome between Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. Clin Dev Immunol. 2013;2013:697525.
12. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med. 2020;382:211–21.
13. NMA [Internet]. PRISMA statement [consultado 23 May 2024]. Disponible en: https://www.prisma-statement.org/nma
14. Search Help - CADTH Grey Matters - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet] [consultado 5 Oct 2024]. Disponible en: https://greymatters.cadth.ca/help
15. INFORMATION - Rayyan [Internet]. 2022 [consultado 30 May 2024]. Disponible en: https://www.rayyan.ai/cite/
16. Cobos-Carbó A, CONSORT group. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). Med Clin (Barc). 2005;125:21–7.
17. CARE Checklist [Internet]. CARE Case Report Guidelines [consultado 30 May 2024]. Disponible en: https://www.care-statement.org/checklist
18. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2018;392:222–31, http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31363-1.
19. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon-α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2017;69:376–86, http://dx.doi.org/10.1002/art.39962.
20. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Rheumatol. 2019;1:e208–19.
21. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1999;26:1275–9.
22. Strand V, Kalunian KC, Lee KW, Seo C, Abreu G, Tummala R, et al. Long-term effect of anifrolumab on patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus (TULIP-LTE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 long-term extension trial. Lancet Rheumatol. 2025;7:e485–94.
23. 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;377:721–31.
24. 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;63:3918–30.
25. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. Arthritis Rheum. 2010;62:222–33.
26. Rydén-Aulin M, Boumpas D, Bultink I, Callejas Rubio JL, Caminal-Montero L, Castro A, et al. Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe. Lupus Sci Med. 2016;3:e000163.
27. Morand EF, Vital EM, Petri M, van Vollenhoven R, Wallace DJ, Mosca M, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). Lancet. 2023;401(10381):1001–10.
28. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. Lupus. 2014;23:225–35.