



# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## REVISIÓN

# Uso del anifrolumab en el lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo y otras dermatosis autoinmunes



D. Martín-Torregrosa<sup>a</sup>, M. Mansilla-Polo<sup>a</sup> y D. Morgado-Carrasco<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, IIS La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Girona, España

<sup>c</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 22 de marzo de 2024; aceptado el 21 de mayo de 2024

Disponible en Internet el 5 de julio de 2024

### PALABRAS CLAVE

Anifrolumab;  
Lupus;  
Dermatomiositis;  
Esclerodermia

**Resumen** El anifrolumab es un inhibidor de la subunidad 1 del receptor del interferón tipo I (IFNAR1), recientemente aprobado para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) moderado a grave. En dos ensayos clínicos demostró ser eficaz en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas. Aunque el anifrolumab no ha recibido la indicación en lupus eritematoso cutáneo (LEC), múltiples casos y series de casos (20 publicaciones con 78 pacientes en total) han mostrado buenas y rápidas respuestas con este fármaco, tanto en el LEC subagudo y el lupus eritematoso discoide, como en la paniculitis y la perniois lúpica. Dos casos clínicos con dermatomiositis (DM) también han experimentado una mejoría clínica con el anifrolumab. Se encuentran en desarrollo ensayos clínicos de este fármaco en el LEC subagudo y el lupus eritematoso discoide, la esclerosis sistémica (ES) y el vitiligo progresivo. Sus efectos adversos (EA) más frecuentes son las infecciones respiratorias y el herpes zóster. El anifrolumab puede ser una alternativa bien tolerada en el tratamiento del LEC.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Anifrolumab;  
Lupus;  
Dermatomyositis;  
Scleroderma

### Use of Anifrolumab in Systemic Lupus Erythematosus, Cutaneous Lupus Erythematosus, and Other Autoimmune Dermatoses

**Abstract** Anifrolumab is an inhibitor of the type I interferon receptor subunit 1 (IFNAR1) recently approved for the management of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE). In 2 clinical trials, it has proven effective to treat cutaneous signs. Although anifrolumab has

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [morgadodaniel8@gmail.com](mailto:morgadodaniel8@gmail.com) (D. Morgado-Carrasco).

not been indicated for cutaneous lupus erythematosus (CLE), multiple cases and case series (20 publications with a total of 78 patients) have shown good and rapid responses with this drug, both in subacute CLE and discoid lupus erythematosus, as well as in lupus panniculitis and perniosis. Two case reports of dermatomyositis have also experienced clinical improvement with anifrolumab. Clinical trials of this drug are ongoing for subacute CLE and discoid lupus erythematosus, systemic sclerosis, and progressive vitiligo. Its most common adverse effects are respiratory infections and herpes zoster. Anifrolumab may be a well-tolerated alternative in the management of CLE.

© 2024 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la inflamación y la producción de autoanticuerpos que puede involucrar a una amplia variedad de órganos, siendo la piel uno de los más afectados. El lupus eritematoso cutáneo (LEC) abarca un gran espectro de formas clínicas como el LEC agudo (LECA), el LEC subagudo (LECS), el LEC intermitente (LECI) o lupus tumidus y el LEC crónico (LECC), que incluye el lupus eritematoso discoide (LED), la perniosis lúpica y la paniculitis lúpica, entre otras<sup>1</sup>. El LEC afecta de forma predominante a mujeres jóvenes y puede tener un impacto considerable en la calidad de vida<sup>2</sup>. El tratamiento del lupus eritematoso es complejo y con frecuencia requiere la utilización de múltiples fármacos, a veces sin llegar a conseguir un adecuado control de la enfermedad. Asimismo, una gran parte del arsenal terapéutico disponible lo constituyen los inmunosupresores clásicos e inmunomoduladores, fuera de ficha técnica y con potenciales efectos adversos (EA) no despreciables<sup>3</sup>. En los últimos años se han desarrollado terapias dirigidas, como el anifrolumab, que emergen como unas opciones terapéuticas prometedoras por su eficacia y perfil de seguridad<sup>4</sup>.

El interferón (IFN) tipo I (IFN-I) participa en la respuesta antiviral y actúa como un puente entre la inmunidad innata y la adquirida<sup>5-7</sup>, y se ha implicado en la patogenia de enfermedades autoinmunes como el LES y el LEC<sup>8-10</sup>. La familia del IFN-I comprende varios miembros (13 subtipos de IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\kappa$  e IFN- $\omega$ ) que actúan por medio de un receptor común (IFNAR), lo que resulta en la expresión de determinados genes, conocidos como la firma genética del IFN-I (IGS)<sup>11</sup>.

El anifrolumab, un anticuerpo monoclonal humano inmunoglobulina (Ig)G1 kappa dirigido frente a la subunidad 1 de IFNAR (IFNAR1), fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en julio de 2021 y por la European Medicines Agency (EMA) en febrero de 2022 para el tratamiento del LES moderado a grave, y fue eficaz para el tratamiento del LEC en los pacientes con LES en dos ensayos clínicos aleatorizados<sup>12,13</sup>. Además, se han publicado múltiples casos de LEC refractario que han experimentado una mejoría significativa con el anifrolumab. En este artículo revisaremos la seguridad y eficacia de este fármaco en el tratamiento del LES y el LEC, y discutiremos su uso potencial en otras patologías.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura. Durante febrero de 2024 efectuamos búsquedas en español e inglés en PubMed y Google Scholar con los términos «anifrolumab», «piel», «lupus cutáneo», «discoide», «perniosis», «paniculitis», «tumidus», «ampolloso», «Rowell», «úlceras», «dermatomiositis», «esclerosis sistémica», «esclerodermia», «morfea», «interferonopatías», «psoriasis», «dermatosis neutrofílica», «dermatitis atópica», «liquen plano», «pénfigo», «penfigoide», «vitiligo», «alopecia areata» y «vasculitis». Los artículos se cribaron según su resumen y se seleccionaron según su relevancia. Se llevó a cabo una búsqueda con el término «anifrolumab» en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Dos autores (DMT y MMP) realizaron la búsqueda y selección de los artículos.

## Mecanismo de acción y farmacocinética del anifrolumab

### Mecanismo de acción del anifrolumab

El anifrolumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo IgG1 kappa que se une a IFNAR1 con una gran especificidad y afinidad, bloqueando la señalización del IFN-I. El anifrolumab produce una rápida internalización de IFNAR1, reduciendo su disponibilidad en la superficie celular<sup>14,15</sup>. Este anticuerpo presenta una triple mutación (L234F/L235E/P331S) en la región del fragmento cristalizante (Fc) constante de la cadena pesada que reduce la unión a los receptores Fc $\gamma$  de la superficie celular y minimiza las potenciales funciones efectoras mediadas por el anticuerpo (*effector-null*), como son la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la citotoxicidad dependiente de complemento<sup>14-16</sup> (tabla 1).

### Farmacocinética del anifrolumab

La administración intravenosa del anifrolumab garantiza la absorción completa del fármaco. Su eliminación ocurre a través de una vía mediada por IFNAR1 (internalización y degradación del complejo anticuerpo-receptor), así como del sistema mononuclear fagocítico<sup>17-19</sup> (tabla 1). Se ha desarrollado una formulación subcutánea. La exposición después de la administración subcutánea de 300 mg del ani-

**Tabla 1** Características de anifrolumab<sup>12–19,59,72,74–77</sup>

| Indicaciones aprobadas (FDA, EMA) | LES moderado a grave en adultos que reciben terapia convencional   |
|-----------------------------------|--|
| Dosis                             | 300 mg/4 semanas   |
| Forma de administración           | Perfusión intravenosa durante 30 minutos   |
| Mecanismo de acción               | Se une a IFNAR1 bloqueando la señalización del IFN-I<br>Produce una rápida internalización de IFNAR1, reduciendo su disponibilidad en la superficie celular<br>Produce una potente inhibición de la señalización del elemento de respuesta estimulado por IFN y suprime la IGS<br>Tiene un efecto supresor sobre las células dendríticas plasmocitoides (principal fuente de IFN-I), inhibiendo su activación y su producción de citocinas (incluido el IFN-I)   |
| Farmacocinética                   | Inhibe la diferenciación de células B a células plasmáticas<br>Volumen de distribución: 6,23 L<br>Eliminación mediada por IFNAR1 y sistema mononuclear fagocítico<br>Exposición sistémica menor en pacientes con alta IGS (mayor inflamación y eliminación por el sistema mononuclear fagocítico) y elevado peso corporal, aunque no parece que estas variables tengan repercusión en la eficacia<br>No impactan significativamente en la farmacocinética: edad, sexo, raza, etnia, función renal, función hepática, fármacos habituales en LES (véase interacciones farmacológicas) y anticuerpos antifármaco |
| Uso en insuficiencia renal        | No requiere ajuste de dosis<br>No se elimina por vía renal, por lo que no es esperable que las alteraciones renales tengan efecto sobre su eliminación, aunque no hay estudios clínicos específicos en dichas situaciones<br>Fueron excluidos de los ensayos clínicos pacientes con FG < 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>   |
| Uso en insuficiencia hepática     | No requiere ajuste de dosis<br>No se elimina por vía hepática, por lo que no es esperable que las alteraciones hepáticas tengan efecto sobre su eliminación, aunque no hay estudios clínicos específicos en dichas situaciones<br>Fueron excluidos de los ensayos clínicos pacientes con AST y/o ALT > 2x LSN  |
| Uso en edad avanzada (> 65 años)  | No requiere ajuste de dosis  |
| Embarazo                          | No está recomendado en el embarazo<br>Los estudios en animales no son concluyentes en términos de toxicidad para la reproducción   |
| Anticoncepción                    | Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos  |
| Lactancia                         | No se puede excluir el riesgo en lactantes<br>Se desconoce si se excreta en la leche materna<br>En estudios en macacos se detectó su presencia en la leche   |
| Población pediátrica              | No se ha establecido la eficacia ni la seguridad en menores de 18 años   |
| Interacciones farmacológicas      | Los estudios de farmacocinética poblacional no encontraron alteraciones significativas de la farmacocinética con el uso concomitante de corticoides orales, antipalúdicos, inmunosupresores, AINE, IECA y estatinas, aunque no se han realizado estudios formales de interacción farmacológica   |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drug Administration*; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IFN: interferón; IFN-I: interferón tipo I; IFNAR1: subunidad 1 del receptor del interferón tipo I; IGS: firma genética del interferón; LES: lupus eritematoso sistémico; LSN: límite superior de la normalidad.

frolumab es aproximadamente el 87% de la que consigue con la administración intravenosa<sup>20,21</sup>.

## Anifrolumab en lupus eritematoso

### Anifrolumab en lupus eritematoso sistémico

Se dispone de los resultados de dos ensayos clínicos de fase III (TULIP-1 y TULIP-2) que incluyeron a 360 pacientes con

LES activo, aleatorizados para recibir el anifrolumab 300 mg intravenoso cada cuatro semanas o placebo, en adición a la terapia convencional (prednisona o equivalente, antipalúdicos, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico y/o mizoribina). El análisis de los datos combinados a las 52 semanas (tabla 2) mostró que el anifrolumab superó de forma estadísticamente significativamente al placebo en los marcadores de actividad global evaluados (*British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment* [BICLA], *Systemic Lupus Erythematosus*

**Tabla 2** Eficacia de anifrolumab en el lupus eritematoso sistémico: análisis de los datos combinados de los ensayos clínicos de fase III (TULIP-1 y TULIP-2)<sup>22</sup>

| Objetivo  | Anifrolumab 300 mg<br>(n = 360)<br>n/N (%) | Control (n = 366)<br>n/N (%) | Diferencia (IC de 95%)<br>Valor p<br>% |
|---|--|------------------------------|--|
| Respuesta BICLA <sup>a</sup> en la semana 52  | 171/360 (47,5)                             | 112/366 (30,8)               | 16,6 (9,7 a 23,6)<br>< 0,001           |
| Respuesta SRI(4) <sup>b</sup> en la semana 52   | 188/360 (52,2)                             | 147/366 (40,1)               | 12,1 (4,9 a 19,3)<br>< 0,001           |
| Reducción sostenida de la dosis de GC en las semanas 40-52 <sup>c</sup>                 | 96/190 (50,5)                              | 59/185 (31,8)                | 18,7 (8,9 a 28,4)<br>< 0,001           |
| Reducción $\geq$ 50% en el CLASI-A en la semana 12                                      | 49/107 (46,0)                              | 24/94 (24,9)                 | 21,0 (8,1 a 34,0)<br>0,001             |
| Reducción $\geq$ 50% en articulaciones activas (tumefactas y dolorosas) en la semana 52 | 81/164 (49,4)                              | 71/190 (36,8)                | 12,6 (2,4 a 22,9)<br>0,016             |
| Tasa anualizada de brotes en la semana 52   | 0,51                                       | 0,67                         | 0,75 (0,60 a 0,95)<br>0,017            |

BICLA: *British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment*; BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*; CLASI-A: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*, escala de actividad; GC: glucocorticoides; IC: intervalo de confianza; PGA: *Physician Global Assessment*; SLEDAI-2K: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000*; SRI: *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index*.

<sup>a</sup> Definida por todos los siguientes ítems: reducción de toda actividad de la enfermedad grave (BILAG-2004 A) o moderadamente grave (BILAG-2004 B) basal a niveles inferiores (BILAG-2004 B, C o D y C o D, respectivamente) sin empeoramiento en otros sistemas orgánicos; sin empeoramiento en la actividad de la enfermedad, determinado por las escalas SLEDAI-2K y PGA; sin uso de fármacos restringidos; y sin discontinuación de la intervención. El índice BILAG-2004 incluye nueve sistemas (constitucional, mucocutáneo, cardiorrespiratorio, gastrointestinal, oftálmico, renal y hematológico). El SLEDAI-2K incluye 24 ítems: 16 clínicos y ocho de laboratorio (cilindros urinarios, hematuria, proteinuria, piuria, hipocomplementemia, trombocitopenia, leucopenia e incremento de la unión de ADN).

<sup>b</sup> Definido por: reducción  $\geq$  4 puntos en el SLEDAI-2K, < 1 nuevo ítem BILAG-2004 A o < 2 nuevos ítems BILAG-2004 B, sin incremento  $\geq$  0,3 puntos en el PGA con respecto al basal, sin uso de fármacos restringidos y sin discontinuación de la intervención.

<sup>c</sup> Definido como una disminución de los GC orales a  $\leq$  7,5 mg/día desde la semana 40 hasta la semana 52 en pacientes que recibieron  $\geq$  10 mg/día de GC orales al inicio del estudio (prednisona o equivalente).

*Responder Index* [SRI]). Además, el anifrolumab también fue significativamente superior en la reducción sostenida de la dosis de glucocorticoides, en la respuesta cutánea medida con la escala de actividad del *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (CLASI-A), en la respuesta articular y en la reducción de la frecuencia de los brotes anuales<sup>12,13,22</sup>. También se ha realizado un ensayo clínico fase II (TULIP-LN) para evaluar la eficacia del anifrolumab en la nefritis lúpica proliferativa (clase III/IV) activa<sup>23</sup>. Aunque no se alcanzó el objetivo primario, este estudio sugirió la necesidad de un régimen intensificado para lograr una respuesta adecuada. La eficacia y la seguridad de dicho régimen va a ser evaluada en un mayor número de pacientes en un ensayo clínico de fase III<sup>24</sup>.

### Anifrolumab en lupus eritematoso cutáneo

Como se ha especificado previamente, el anifrolumab intravenoso demostró ser eficaz en el tratamiento del LEC en pacientes con LES en los ensayos clínicos de fase III TULIP-1 y TULIP-2. A las 12 semanas se observó una reducción  $\geq$  50% en la escala CLASI-A (tabla 3) de 46% con el anifrolumab vs. 24,9% con placebo ( $p < 0,001$ ). La respuesta cutánea fue un objetivo secundario en ambos ensayos clínicos y no se

detallaron las características de la afectación mucocutánea, por lo que no permite inferir qué fenotipos mucocutáneos responden mejor al anifrolumab<sup>12,13,22,25</sup>.

Se han publicado múltiples casos clínicos o pequeñas series de casos de pacientes con LEC tratados con el anifrolumab (20 publicaciones con 78 individuos en total) (tabla 4)<sup>26-45</sup>. Hemos encontrado 13 artículos sobre su uso en LED que incluyen un total de 58 sujetos. De los pacientes que se aportan datos sobre la respuesta, en 30 (62,5%) de ellos se observó una respuesta completa tras el inicio del fármaco, mientras que 18 (37,5%) lograron una respuesta parcial. En LECS (fig. 1), se han publicado 11 artículos con un total de 17 pacientes, con una respuesta completa en 10 (76,9%) y parcial en tres (23,1%). El anifrolumab produjo respuestas rápidas en LED y LECS, generalmente observables en los dos primeros ciclos de tratamiento (cuatro a ocho semanas). Para la perniois lúpica, hemos encontrado siete publicaciones con siete pacientes, con cuatro respuestas completas y dos respuestas parciales<sup>32,34,37,40,41,43,45</sup>. En todos los casos se consiguió una mejoría clínica significativa en las primeras cuatro a 12 semanas de tratamiento. En la paniculitis lúpica, hemos encontrado dos publicaciones con dos pacientes, con una respuesta completa y una respuesta parcial<sup>41,45</sup>. Sobre lesiones mucosas, se han reportado nueve publicaciones que incluyen un total de 22 individuos (nueve LED, cinco úlceras).

**Tabla 3** Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)<sup>78</sup>

| Localización anatómica   | Actividad   |   |  | Daño  |
|--|---|---|--|---|
|  | Eritema   | Escama/hipertrofia                                    | Discromía  | Cicatriz/atrofia/<br>paniculitis  |
|  | 0-Ausente<br>1-Rosa; leve eritema<br>2- Rojo<br>3- Rojo oscuro; morado/<br>violáceo/ costroso/<br>hemorrágico | 0-Ausente<br>1-Escama<br>2-Verrucoso/<br>hipertrófico | 0-Ausente<br>1-Discromía   | 0-Ausente<br>1-Cicatrización<br>2-Grave cicatrización<br>atrófica o paniculitis |
| Cuero cabelludo<br>Pabellones auriculares<br>Nariz y región malar<br>Resto de la cara<br>V del escote<br>Cuello posterior y<br>hombros<br>Pecho<br>Abdomen<br>Espalda, glúteos<br>Brazos<br>Manos<br>Piernas<br>Pies |   |   |  |   |
| Membranas mucosas  |   |   | Discromía  |   |
| Lesiones en membranas mucosas  |   |   | Documentar duración de discromía tras la resolución de las lesiones activas  |   |
| 0-Ausente<br>1-Lesión o ulceración   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discromía se mantiene habitualmente por menos de 12 meses (la puntuación previa se mantiene)</li> <li>• Discromía se mantiene habitualmente por 12 meses o más (la puntuación previa se duplica)</li> </ul> |   |
|  |   |   | Alopecia   |   |
| Pérdida de cabello reciente (en los últimos 30 días)   |   |   |  |   |
| 0-No<br>1-Sí   |   |   |  |   |
| Alopecia no cicatricial  |   |   | Alopecia cicatricial   |   |
| 0-Ausente<br>1-Difusa; no inflamatoria<br>2-Focal o parcheada en un cuadrante<br>3-Focal o parcheada en más de un cuadrante  |   |   | 0-Ausente<br>3-En un cuadrante<br>4-En dos cuadrantes<br>5-En tres cuadrantes<br>6-Afecta a todo el cuero cabelludo  |   |
| Calificación total de actividad (CLASI-A)  |   |   | Calificación total de daño (CLASI-D)   |   |

El CLASI se compone de dos escalas independientes, una de actividad (CLASI-A) y otra de daño (CLASI-D). El CLASI-A tiene en cuenta la afectación cutánea (eritema, descamación/hipertrofia), la afectación mucosa y la alopecia no cicatricial. El CLASI-B tiene en cuenta la discromía, las cicatrices/atrofia/paniculitis y la alopecia cicatricial. Existe un CLASI revisado (RCLASI) que aumenta la precisión de los parámetros ya existentes y añade nuevos índices (como edema/infiltración o nódulo subcutáneo/placa) con el objetivo de que pueda ser aplicado en todo el espectro del lupus eritematoso cutáneo (LEC)<sup>79</sup>.

Tabla modificada de Bonilla-Martinez et al.<sup>78</sup>

ras orales y una úlcera nasal) que mencionan la utilización del anifrolumab en las lesiones mucosas, aunque en muchos de ellos no se especifican ni las características de la afectación mucosa ni la respuesta de la misma<sup>27,32,35–37,40,42,43,45</sup>. En los artículos enfocados en el tratamiento de las lesiones mucosas, se obtuvieron respuestas rápidas tras una sola perfusión<sup>31,36</sup>. Hasta el momento, solo se ha descrito un caso de uso del anifrolumab en lupus tumidus<sup>41</sup> y en el síndrome de Rowell<sup>44</sup>, ambos con una respuesta completa.

## Usos potenciales del anifrolumab en otras dermatosis

### Dermatomiositis

La vía de señalización del IFN-I parece desempeñar un papel significativo en la patogenia de la dermatomiositis (DM). Varios estudios han corroborado la presencia de una elevada

Tabla 4 Experiencia en vida real de anifrolumab en el tratamiento del LEC<sup>26-45</sup>

| Ref.                          | n  | Edad*<br>y sexo        | Raza                                   | Subtipo de LEC   | Afectación<br>mucosa             | Tratamiento<br>concomitante   | Tipo de respuesta y<br>tiempo hasta mejoría<br>signicativa <sup>a</sup> |
|-------------------------------|----|------------------------|--|--|----------------------------------|---|---|
| Plüß et al. <sup>26</sup>     | 1  | 30, M                  | Blanca                                 | LECS   | No                               | MMF   | RP, 8   |
| Blum et al. <sup>27</sup>     | 3  | 32 (22-51)<br>3 M      | Negra                                  | LED (3)<br>LED hipertrófico (1)<br>Alopecia cicatricial (2)  | LED (1)                          | HCQ (3), GC (3),<br>MMF (2), AZA (1)                                  | RC (2)<br>RP (1)<br>4-12  |
| Trentin et al. <sup>28</sup>  | 2  | 31, M<br>58, M         | Blanca                                 | LED<br>LED   | No<br>No                         | MTX + GC<br>No  | RP, 20<br>RP, 4   |
| Kowalski et al. <sup>29</sup> | 6  | 48 (37-66)<br>5 M, 1 H | Blanca (3)<br>Negra (3)                | LED (6)<br>LED hipertrófico (2)  | No                               | HCQ (3), GC (2),<br>CQ (1), AZA (1),<br>Ig IV (1)                     | RC (6)<br>4-12  |
| Khan et al. <sup>30</sup>     | 2  | 39, M<br>28, M         | Blanca                                 | LECS<br>LED  | No<br>No                         | GC<br>GC  | RC, 20<br>RC, 8   |
| Shaw et al. <sup>31</sup>     | 8  | 42,5 (19-75)<br>8 M    | Negra (3)<br>Hispana (3)<br>Blanca (2) | LED (8)  | No                               | HCQ (4), MMF (2),<br>Ig IV (2), GC (1)<br>THL (1), ACT (1),<br>No (2) | RP (8)<br>8   |
| Chasset et al. <sup>32</sup>  | 11 | 35 (19-50)<br>11 M     | Blanca (7)<br>Negra (4)                | LED (10)<br>LECS (4)<br>Perniosis lúpica (1)   | Sí (4)                           | HCQ (10), GC (9),<br>MTX (2), MMF (2),<br>THL (2)                     | RC (6)<br>RP (5)<br>4   |
| Han et al. <sup>33</sup>      | 1  | 21, M                  | Negra                                  | LED<br>Alopecia cicatricial  | No                               | GC  | RP, 4   |
| Carter et al. <sup>34 b</sup> | 7  | 46 (33-64)<br>7 M      | ND                                     | LED (5)<br>LECS (1)<br>Perniosis lúpica (1)  | No                               | GC (3)  | RC (6)<br>RP (1)<br>4 <sup>c</sup>                                      |
| Shaw et al. <sup>35</sup>     | 7  | 35 (19-46)<br>7 M      | Negra (3)<br>Hispana (3)<br>Blanca (1) | LED (7)  | LED (7)                          | HCQ (6), MMF (4),<br>Ig IV (2), ACT (1),<br>THL (1), GC (1)           | RC (6)<br>RP (1)<br>4   |
| Günther et al. <sup>36</sup>  | 7  | 44 (22-67)<br>5 M, 2 H | ND                                     | LED (4)<br>LECS (2)<br>LECA (1)  | Sí (3)                           | HCQ (7), MTX (2),<br>MMF (1)  | RC (7)<br>4 <sup>d</sup>  |
| Paolino et al. <sup>37</sup>  | 4  | 35,5 (25-44)<br>4 M    | Blanca                                 | LED (2)<br>LECS (2)<br>LECA (2)<br>Alopecia (2)<br>Perniosis lúpica (1)<br>Vasculitis (1)<br>Raynaud (1) | LED (1)<br>Úlceras<br>orales (1) | HCQ (4), MMF (4),<br>GC (3)   | RC (1)<br>RP (3)<br>4-16  |



Tabla 4 (continuación)

| Ref.                                   | n | Edad*<br>y sexo        | Raza                                   | Subtipo de LEC   | Afectación<br>mucosa  | Tratamiento<br>concomitante            | Tipo de respuesta y<br>tiempo hasta mejoría<br>significativa <sup>a</sup> |
|--|---|------------------------|--|--|-----------------------|--|---|
| Shaw et al. <sup>38</sup>              | 7 | 17 (14-20)<br>6 M, 1 H | Hispana (3)<br>Blanca (2)<br>Negra (2) | LED (7)  | No                    | HCQ (7), MMF (7),<br>GC (4), Ig IV (1) | RC (2)<br>RP (5)<br>4   |
| Heide et al. <sup>39 e</sup>           | 1 | 64, M                  | Blanca                                 | LECS   | No                    | GC, AZA, BEL                           | RP, 8   |
| Viedma- Martínez et al. <sup>40</sup>  | 1 | 19, M                  | Blanca                                 | Perniosis lúpica   | Úlceras<br>orales     | ND                                     | RC, 4   |
| Bao et al. <sup>41</sup>               | 4 | 45 (35-58)<br>3 M, 1 H | Blanca (2)<br>Negra (2)<br>Hispana (1) | LED (2)<br>LECS (1)<br>Perniosis lúpica (1)<br>Paniculitis lúpica (1) <sup>f</sup><br>Lupus tumidus (1) <sup>g</sup> | No                    | HCQ (4), MMF (3),<br>GC (3), QC (1)    | RC (2)<br>RP (2)<br>4   |
| Gaffney et al. <sup>42</sup>           | 1 | 52, M                  | Blanca                                 | LECS   | Úlceras<br>nasales    | CQ, MMF, GC                            | RC, 4   |
| Martín-Torregrosa et al. <sup>43</sup> | 3 | 36 (31-17)<br>3 M      | Blanca (2)<br>Hispana (1)              | LECS (2)<br>Perniosis lúpica (1)<br>Livedo reticularis (1)   | Úlceras<br>orales (2) | MMF (1), MTX (1),<br>Nada (1)          | RC (3)<br>4   |
| Shope et al. <sup>44</sup>             | 1 | 43, M                  | Negra                                  | LECS<br>(síndrome de Rowell)   | No                    | GC                                     | RC, ND  |
| Maeshima et al. <sup>45</sup>          | 1 | 36, M                  | Asiática                               | Perniosis lúpica<br>Paniculitis lúpica   | Úlceras<br>orales     | HCQ, GC                                | RC, varios meses  |

ACT: acitretino; AZA: azatioprina; BEL: belimumab; CLASI-A: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index*, escala de actividad; CQ: cloroquina, GC: glucocorticoides; H: hombre, HCQ: hidroxycloquina; Ig IV: inmunoglobulinas intravenosas; LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo; LED: lupus eritematoso discoide; M: mujer; MMF: micofenolato de mofetilo o ácido micofenólico; MTX: metotrexato; ND: no documentado; QC: quinacrina/mepacrina; RC: respuesta completa; Ref.: referencia; RP: respuesta parcial; THL: talidomida.

\* La edad se expresa en mediana (rango).

<sup>a</sup> La respuesta parcial se define por reducción  $\geq 50\%$  en el CLASI-A. La respuesta completa se define por CLASI-A de 0. El tiempo hasta alcanzar una mejoría significativa se expresa en semanas.

<sup>b</sup> Hubo una discontinuación del tratamiento por herpes zóster multimetamérico complicado con herpes zóster óptico con hipoacusia neurosensorial.

<sup>c</sup> El CLASI-A disminuyó significativamente a las cuatro semanas de tratamiento con anifrolumab. Rápida resolución del eritema y la descamación en LED a las cuatro semanas. Mejoría clínicamente evidente de las lesiones de perniosis lúpica a las 12 semanas.

<sup>d</sup> Las lesiones mucosas respondieron tan rápido como las lesiones cutáneas y no recurrieron durante el periodo de observación.

<sup>e</sup> Brote de lesiones de LECS manejado con anifrolumab sin necesidad de aumentar la dosis de glucocorticoides.

<sup>f</sup> Lesiones de paniculitis lúpica complicadas con calcinosis cutis. La calcinosis cutis se resolvió con el tratamiento con anifrolumab.

<sup>g</sup> Reducción de la fotosensibilidad con disminución de la frecuencia e intensidad de los brotes de lupus tumidus tras el tratamiento con anifrolumab.



**Figura 1** Lupus eritematoso cutáneo subagudo refractario. A) Mujer con múltiples placas eritematosas en cuello y escote, refractarias a corticoides tópicos, prednisona, hidroxicloroquina, mepacrina, metotrexato, belimumab y rituximab. B) Respuesta completa tras inicio de anifrolumab 300 mg cada cuatro semanas.

IGS en la sangre, el músculo y la piel de estos pacientes, y se ha observado una correlación entre la actividad de la enfermedad y la IGS en sangre<sup>46-48</sup>. Estos hallazgos han convertido la vía de señalización del IFN-I en una diana terapéutica a considerar. Hasta la fecha, se han documentado dos casos de DM con una afectación cutánea refractaria a múltiples terapias y con una respuesta buena al tratamiento con el anifrolumab<sup>49,50</sup>. El primer caso era un paciente con DM juvenil con una erupción cutánea fotosensible extensa y una miositis, refractaria a múltiples fármacos, incluyendo el tofacitinib y las Ig intravenosas. La adición del anifrolumab llevó a una mejoría notable a las 72 horas de la primera infusión. A los 56 días de seguimiento, la escala de actividad del *Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index* (CDASI-A) disminuyó de 38 a nueve. El segundo caso era un individuo con una DM paraneoplásica. Ante la refractariedad de las manifestaciones cutáneas, se inició el anifrolumab, consiguiendo una mejoría considerable de la afectación cutánea desde la primera dosis. No hemos encontrado ensayos clínicos en desarrollo para evaluar la eficacia del anifrolumab en el tratamiento de la DM. Se están reclutando participantes para un ensayo clínico de fase 3 que busca investigar el uso del anifrolumab subcutáneo en el tratamiento de la polimiositis, aunque se excluyen los pacientes con una DM<sup>51</sup>.

### Esclerosis sistémica

Varios estudios han evidenciado unos niveles plasmáticos elevados de IFN-I en los pacientes con una esclerosis sistémica (ES), así como una prominente IGS tanto en la sangre como en la piel<sup>52-55</sup>. Aunque el rol patogénico del IFN-I en la vasculopatía y la fibrosis de la ES y los mecanismos implicados están todavía por dilucidar, la vía de señalización del IFN-I emerge como una posible diana terapéutica. Un ensayo clínico de fase I evaluó la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica del anifrolumab intravenoso en pacientes con ES, pero no se aportaron datos sobre la eficacia<sup>17</sup>. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase III para determinar la eficacia y seguridad del anifrolumab subcutáneo en los pacientes con una ES<sup>56</sup>. No hemos encontrado estudios publicados sobre el uso de este fármaco en la ES.

### Interferonopatías

Las interferonopatías son enfermedades autoinflamatorias hereditarias caracterizadas por un aumento de la señalización del IFN-I, entre las que se destacan el síndrome de Aicardi-Goutières, la vasculopatía asociada a *STING* con inicio en la infancia (SAVI), el síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura (CANDLE), la perniosis lúpica familiar y las formas monogénicas de LES, el síndrome tricohepatoentérico y el trastorno pigmentario reticular ligado al X<sup>57</sup>. Considerando el mecanismo de acción del anifrolumab, este podría ser una opción terapéutica en estos casos. Sin embargo, no hemos encontrado artículos sobre el uso del anifrolumab en estas patologías.

### Perniosis no lúpicas

En la fisiopatología de la perniosis se observa una polarización sistémica del IFN-I, aunque sus mecanismos exactos siguen sin estar completamente esclarecidos. Esta asociación se observa en la perniosis lúpica, pero también en las perniosis estacionales y en las secundarias a infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19)<sup>43,58</sup>. No hemos encontrado estudios del anifrolumab en perniosis estacionales refractarias o en las asociadas a la COVID-19.

### Seguridad

En los ensayos clínicos TULIP-1 y TULIP-2 se produjo una mayor tasa de EA en el grupo del anifrolumab que en el grupo control (86,9% vs. 79,4%). Los más frecuentes fueron la nasofaringitis (16,3%), las infecciones del tracto respiratorio superior (15,5%), la bronquitis (9,8%) y el herpes zóster (6,1%). La mayoría de los EA fueron de intensidad leve a moderada. Ocurrieron EA graves en el 11,8% de los pacientes tratados con el anifrolumab, aunque la incidencia no fue superior al grupo control. Se reportaron dos muertes por neumonía. Las tasas de malignidad fueron comparables al placebo (1,3% vs. 0,6%)<sup>12,13,19,59,60</sup>. La seguridad y tolerancia del anifrolumab subcutáneo fue similar a la del anifrolumab intravenoso<sup>21</sup>.

La perfusión del anifrolumab es generalmente bien tolerada. Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron en el 9,4% de los casos, fueron habitualmente de intensidad leve a moderada. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, náuseas, vómitos y astenia. Se presentó una reacción de hipersensibilidad en el 2,6% de los pacientes, la mayoría de intensidad leve a moderada. Se ha documentado un caso de anafilaxia<sup>12,13,19,59</sup>.

### Discusión

El anifrolumab cuenta con el máximo nivel de evidencia (nivel de evidencia 1a/A) para el tratamiento del LES, según la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford. En la actualización de 2023 de las recomendaciones de la European League Against Rheumatism (EULAR) para el tratamiento del LES ha sido incorporado al arsenal terapéutico como segunda línea terapéutica (tabla 5)<sup>61</sup>. Se



**Tabla 5** Recomendaciones del año 2023 de la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR) para el manejo de pacientes con lupus eritematoso sistémico<sup>61</sup>**Principios generales**

- A. El LES requiere un manejo multidisciplinar e individualizado, con educación del paciente y toma de decisiones conjunta, teniendo en cuenta los costes para el paciente y la sociedad.
- B. La actividad del LES debe evaluarse en cada visita (la periodicidad de las mismas queda a discreción del médico), con evaluación del daño orgánico (al menos anualmente), utilizando herramientas validadas.
- C. Las intervenciones no farmacológicas, incluida la protección solar, el abandono del tabaco, una dieta sana y equilibrada, ejercicio regular y medidas para promover la salud ósea, son importantes para mejorar los resultados a largo plazo.
- D. Las intervenciones farmacológicas están dirigidas por las características del paciente, el tipo y la gravedad de la afectación orgánica, los daños relacionados con el tratamiento, las comorbilidades, el riesgo de deterioro orgánico progresivo y preferencias del paciente.
- E. El diagnóstico temprano del LES (incluida la evaluación serológica), el *screening* periódico de afectación orgánica (especialmente nefritis), el inicio rápido del tratamiento con el objetivo de lograr la remisión (o baja actividad de la enfermedad si la remisión no es posible) y el cumplimiento estricto del tratamiento son esenciales para prevenir brotes y daño orgánico, mejorar el pronóstico y la calidad de vida.

**Recomendaciones\***

1. Se recomienda hidroxiclороquina para todos los pacientes (1b/A), a menos que esté contraindicada, a una dosis de 5 mg/kg de peso corporal real/día (2b/B), pero individualizada según el riesgo de exacerbación (2b/B) y toxicidad retiniana.
2. Los glucocorticoides, en caso de ser necesarios, se dosifican según el tipo y la gravedad de la afectación orgánica (2b/C) y deben reducirse a una dosis de mantenimiento de  $\leq 5$  mg/día (equivalente a prednisona) (2a/B) y, cuando sea posible, retirados; en pacientes con enfermedad moderada a grave, se puede considerar la administración de pulsos de metilprednisolona intravenosa (125 a 1.000 mg/día, durante 1 a 3 días) (3b/C).
3. En pacientes que no responden a la hidroxiclороquina (sola o en combinación con glucocorticoides) o aquellos que no pueden reducir los glucocorticoides a las dosis aceptables para uso crónico, se debe considerar la adición de agentes inmunomoduladores/inmunosupresores (p. ej., metotrexato [1b/B], azatioprina [2b/C] o micofenolato [2a/B]) y/o agentes biológicos (p. ej., belimumab [1a/A] o anifrolumab [1a/A]).
4. En pacientes con enfermedades que ponen en peligro los órganos o la vida, se debe considerar la ciclofosfamida intravenosa (2b/C); en casos refractarios se debe considerar rituximab (2b/C).
5. El tratamiento de la enfermedad cutánea activa debe incluir agentes tópicos (glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina) (2b/B), antipalúdicos (hidroxiclороquina, cloroquina) (1a/A) y/o glucocorticoides sistémicos (4/C) según sea necesario, con metotrexato (1b/B), micofenolato (4/C), anifrolumab (1a/A) o belimumab (1a/B) considerados como tratamiento de segunda línea.
6. En la enfermedad neuropsiquiátrica activa atribuida al LES se deben considerar los glucocorticoides y agentes inmunosupresores para las manifestaciones inflamatorias (1b/A) y los antiplaquetarios/anticoagulantes para las manifestaciones aterotrombóticas/relacionadas con anticuerpos antifosfolípido (2b/C).
7. Para el tratamiento agudo de la trombocitopenia autoinmune grave se deben considerar los glucocorticoides a dosis altas (incluidos pulsos de metilprednisolona intravenosa) (4/C), con o sin inmunoglobulina G intravenosa (4/C) y/o rituximab (2b/B) y/o ciclofosfamida intravenosa a dosis altas (4/C), seguido de terapia de mantenimiento con rituximab (2b/B), azatioprina (2b/C), micofenolato (2b/C) o ciclosporina (4/C).
8. Los pacientes con nefritis lúpica proliferativa activa deben recibir dosis bajas (EuroLupus) de ciclofosfamida (1a/A) o micofenolato (1a/A) intravenosos y glucocorticoides (pulsos de metilprednisolona intravenosa seguida de dosis orales más bajas); deben considerarse la terapia combinada con belimumab (ya sea con ciclofosfamida o micofenolato [1b/A]) o inhibidores de la calcineurina (especialmente ciclosporina o tacrolimus, combinados con micofenolato [1b/A]).
9. Después de la respuesta renal, el tratamiento de la nefritis lúpica debe continuar durante al menos 3 años (2b/B); pacientes tratados inicialmente con micofenolato solo o en combinación con belimumab o un inhibidor de la calcineurina deben permanecer tomando estos fármacos (1a/A), mientras que la azatioprina o el micofenolato deben reemplazar a la ciclofosfamida en aquellos tratados inicialmente con ciclofosfamida sola (1a/A) o en combinación con belimumab (1a/A).
10. En pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal (definida como FG reducido, presencia histológica de semilunas o necrosis fibrinoide, o inflamación intersticial grave) se debe considerar ciclofosfamida intravenosa a dosis altas (régimen NIH) (1a/A) en combinación con metilprednisolona intravenosa en pulsos.
11. En pacientes con LES que logran una remisión sostenida, se debe considerar una disminución gradual del tratamiento, retirando primero los glucocorticoides (2a/B),

Tabla 5 (continuación)

12. El LES asociado con síndrome antifosfolípido trombótico debe tratarse con antagonistas de la vitamina K a largo plazo después del primer episodio trombótico arterial o venoso no provocado (1b/B); se debe considerar aspirina en dosis bajas (75 a 100 mg/día) en pacientes con LES sin síndrome antifosfolípido, pero con perfil de anticuerpos antifosfolípido de alto riesgo (2a/B).
13. Vacunación para la prevención de infecciones (herpes zóster, virus del papiloma humano, gripe, COVID-19 y neumococo), manejo de la salud ósea, nefroprotección y riesgo cardiovascular, y *screening* de neoplasias malignas (5/D)

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology; FG: filtrado glomerular; LES: lupus eritematoso sistémico; NIH: National Institutes of Health.

\* Niveles de evidencia según la clasificación del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.  
Tabla modificada de Fanouriakis et al.<sup>61</sup>

podría iniciar el anifrolumab en pacientes que no responden a antipalúdicos, con o sin glucocorticoides asociados, o que no pueden reducir la dosis de glucocorticoides a las dosis aceptables para uso crónico. La mayoría de los expertos consideraron que no es imprescindible la utilización de un inmunosupresor convencional previo al inicio del anifrolumab o el belimumab. Estas recomendaciones posicionan al anifrolumab como un tratamiento de segunda línea para las manifestaciones cutáneas del LES, refractarias a los agentes tópicos, los antipalúdicos y/o los glucocorticoides sistémicos.

Aunque tanto el belimumab como el anifrolumab han demostrado su eficacia en las manifestaciones mucocutáneas del LES<sup>25,62</sup>, únicamente los ensayos clínicos del anifrolumab evaluaron el índice CLASI. Como hemos discutido a lo largo de esta revisión, el anifrolumab también ha demostrado en múltiples series de casos que puede ser una buena alternativa en diversas variantes de LEC, incluyendo el LED, el LECS, la paniculitis y la perniois lúpica, entre otras<sup>26-45</sup>, y destaca por su rapidez de acción, reduciendo significativamente las lesiones de LEC desde los primeros meses de tratamiento (fig. 1). Esta rápida mejoría no solo se observó en las manifestaciones cutáneas de LECS y de LED, sino también en las lesiones mucosas, tanto en las úlceras como en el LED de mucosas<sup>27,32,35-37,40,42,43,45</sup>. Esto contrasta con el belimumab, que requiere aproximadamente 20 semanas para alcanzar una respuesta clínica<sup>62</sup>.

Debido a la inhibición de la acción del IFN-I, el anifrolumab podría ser una alternativa terapéutica en otras enfermedades del tejido conectivo, como la DM y la ES, y en las interferonopatías. Sin embargo, la evidencia en la actualidad es muy escasa como para realizar recomendaciones al respecto. El IFN-I está también implicado en otras patologías dermatológicas como la psoriasis<sup>63,64</sup>, la morfea<sup>65</sup>, el vitiligo<sup>66</sup>, la alopecia areata<sup>67</sup> y el liquen plano<sup>68</sup>. Actualmente, se han programado ensayos clínicos del anifrolumab en LECS y LECC<sup>69</sup>, polimiositis<sup>51</sup>, síndrome de Sjögren<sup>70</sup> y vitiligo progresivo<sup>71</sup>.

El anifrolumab ha demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado en los ensayos clínicos. Sus EA más frecuentes son las infecciones respiratorias, generalmente leves a moderadas, y la infección por el virus herpes varicela-zóster<sup>11,12</sup>. La mayoría de los casos de herpes zóster fueron cutáneos, de una intensidad leve a moderada, y se resolvieron con antivirales sin necesidad de suspender el fármaco. Sin embargo, se han descrito casos con un herpes zóster grave, incluso un caso de mielitis transversa<sup>59,72</sup>. Debido

al aumento del riesgo de infección, el anifrolumab debe utilizarse con precaución en los pacientes con infecciones crónicas, antecedentes de infecciones recurrentes y factores de riesgo de infección. No se debe iniciar en los pacientes con una infección activa clínicamente significativa. Antes de empezar la terapia es recomendable realizar serologías víricas (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], virus de la hepatitis B y C), despistaje y tratamiento de una tuberculosis latente, y la actualización del calendario vacunal, incluyendo vacunación frente al virus herpes varicela-zóster<sup>73</sup>. Se debe evitar el uso concomitante de las vacunas de microorganismos vivos o atenuados.

## Limitaciones

La presente revisión es narrativa y no una revisión sistemática o un metaanálisis. Además, con la excepción de los ensayos clínicos pivotaes, los estudios sobre el tratamiento del LEC con el anifrolumab se basan únicamente en series de casos, y son necesarios estudios aleatorizados que la avalen. Asimismo, los potenciales usos del anifrolumab en patologías distintas al LEC se plantean con base en la fisiopatología de dichas patologías y el mecanismo de acción del anifrolumab. Hasta la fecha, aparte de algunos casos de DM tratados con el anifrolumab, no existe evidencia que respalde su uso.

## Conclusiones

El anifrolumab es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento del LES refractario que ha demostrado ser rápido y eficaz en el tratamiento del LEC en pacientes con LES. Así también, puede ser una alternativa a considerar en el tratamiento de diversas formas de LEC, aunque todavía no se dispone de estudios aleatorizados. El mecanismo de acción del anifrolumab lo posiciona como una terapia prometedora para otras patologías en las que la señalización del IFN-I se encuentra implicada, como puede ser la DM, la ES o las interferonopatías.

## Confirmación de originalidad

Los autores confirman que el trabajo presentado en este manuscrito es original y no ha sido publicado en otro lugar, ni total ni parcialmente. El contenido de este manuscrito no ha sido enviado para su publicación a ninguna otra revista.

## Consentimiento del paciente

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente incluida en esta revisión para la publicación de sus detalles clínicos, imágenes y cualquier información identificable. Los formularios de consentimiento están en posesión del autor correspondiente y están disponibles para su revisión por parte del equipo editorial.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations. *Clin Dermatol.* 2006;24:348–62.
- Drenkard C, Barbour KE, Greenlund KJ, Lim SS. The Burden of Living With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Med.* 2022;9:897987.
- Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:389–404.
- Xie L, Lopes Almeida Gomes L, Stone CJ, Faden DF, Werth VP. An update on clinical trials for cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol.* 2024;51:885–94.
- De Weerd NA, Nguyen T. The interferons and their receptors-distribution and regulation. *Immunol Cell Biol.* 2012;90:483–91.
- Le Bon A, Tough DF. Links between innate and adaptive immunity via type I interferon. *Curr Opin Immunol.* 2002;14:432–6.
- Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:40–9.
- Wenzel J, Zahn S, Mikus S, Wiechert A, Bieber T, Tüting T. The expression pattern of interferon-inducible proteins reflects the characteristic histological distribution of infiltrating immune cells in different cutaneous lupus erythematosus subsets. *Br J Dermatol.* 2007;157:752–7.
- Braunstein I, Klein R, Okawa J, Werth VP. The interferon-regulated gene signature is elevated in subacute cutaneous lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus and correlates with the cutaneous lupus area and severity index score. *Br J Dermatol.* 2012;166:971–5.
- Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1653–64.
- Cooler FAH, Isaacs JD. The interferon gene signature as a clinically relevant biomarker in autoimmune rheumatic disease. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e61–72.
- 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.
- 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.
- Peng L, Oganessian V, Wu H, Dall'Acqua WF, Damschroder MM. Molecular basis for antagonistic activity of anifrolumab, an anti-interferon- $\alpha$  receptor 1 antibody. *MAbs.* 2015;7:428–39.
- Riggs JM, Hanna RN, Rajan B, Zerrouki K, Karnell JL, Sagar D, et al. Characterisation of anifrolumab, a fully human anti-interferon receptor antagonist antibody for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2018;5:e000261.
- Oganessian V, Gao C, Shirinian L, Wu H, Dall'Acqua WF. Structural characterization of a human Fc fragment engineered for lack of effector functions. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2008;64:700–4.
- Goldberg A, Geppert T, Schiopu E, Frech T, Hsu V, Simms RW, et al. Dose-escalation of human anti-interferon- $\alpha$  receptor monoclonal antibody MEDI-546 in subjects with systemic sclerosis: a phase 1, multicenter, open label study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R57.
- Wang B, Higgs BW, Chang L, Vainshtein I, Liu Z, Streicher K, et al. Pharmacogenomics and translational simulations to bridge indications for an anti-interferon- $\alpha$  receptor antibody. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:483–92.
- Chia YL, Santiago L, Wang B, Kuruvilla D, Wang S, Tummala R, et al. Exposure-response analysis for selection of optimal dosage regimen of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021;60:5854–62.
- Tummala R, Rouse T, Berglund A, Santiago L. Safety, tolerability and pharmacokinetics of subcutaneous and intravenous anifrolumab in healthy volunteers. *Lupus Sci Med.* 2018;5:e000252.
- Bruce IN, Nami A, Schwetje E, Pierson ME, Rouse T, Chia YL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of subcutaneous anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus, active skin disease, and high type I interferon gene signature: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3:e101–10.
- Vital EM, Merrill JT, Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Tanaka Y, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:951–61.
- Jayne D, Rovin B, Mysler EF, Furie RA, Houssiau FA, Trasieva T, et al. Phase II randomised trial of type I interferon inhibitor anifrolumab in patients with active lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:496–506.
- AstraZeneca. A Multicentre Randomized Double-Blind Placebo Controlled Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adult Patients With Active Proliferative Lupus Nephritis. 2024. [consultado 10 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D3466C00001/>
- Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Vital EM, Dall'Era M, Maho E, et al. Efficacy of anifrolumab across organ domains in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: a post-hoc analysis of pooled data from the TULIP-1 and TULIP-2 trials. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:e282–92.
- Plüß M, Piantoni S, Wincup C, Korsten P. Rapid Response of Refractory Systemic Lupus Erythematosus Skin Manifestations to Anifrolumab-A Case-Based Review of Clinical Trial Data Suggesting a Domain-Based Therapeutic Approach. *J Clin Med.* 2022;11:3449.
- Blum FR, Sampath AJ, Foulke GT. Anifrolumab for treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:1998–2001.
- Trentin F, Tani C, Elefante E, Stagnaro C, Zucchi D, Mosca M. Treatment With Anifrolumab for Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2023;159:224–6.

29. Kowalski EH, Stolarczyk A, Richardson CT. Successful treatment of severe chronic cutaneous lupus with anifrolumab: A series of 6 cases. *JAAD Case Rep.* 2023;37:21–9.
30. Khan MA, Khan FH, Khan HB, Saadeh C, Davey N. Role of Anifrolumab in Refractory Cutaneous Manifestations of Lupus Erythematosus: A Case Series and Literature Review. *Cureus.* 2023;15:e39553.
31. Shaw K, Sanchez-Melendez S, Taylor D, Barker J, LaChance A, Shahriari N, et al. Assessment of Clinical Response to Anifrolumab in Patients With Refractory Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2023;159:560–3.
32. Chasset F, Jaume L, Mathian A, Abisror N, Dutheil A, Barbaud A, et al. Rapid efficacy of anifrolumab in refractory cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:171–3.
33. Han S, Ferrer J, Bittar M, Jones A. Alopecia secondary to severe discoid lupus responding to anifrolumab. *Int J Womens Dermatol.* 2023;9:e098.
34. Carter LM, Wigston Z, Laws P, Vital EM. Rapid efficacy of anifrolumab across multiple subtypes of recalcitrant cutaneous lupus erythematosus parallels changes in discrete subsets of blood transcriptomic and cellular biomarkers. *Br J Dermatol.* 2023;189:210–8.
35. Shaw K, Taylor D, Sanchez-Melendez S, Barker J, Lonowski S, Shahriari N, et al. Improvement in mucosal discoid lupus erythematosus with anifrolumab. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48:1165–7.
36. Günther C, Wolf C, Fennen L, Rösing S, Beisert S, Aringer M, et al. Case Report: Response of cutaneous lupus lesions in SLE to interferon receptor blockade parallels reduction of interferon score in blood. *Front Immunol.* 2023;14:1253279.
37. Paolino G, Ramirez GA, Calabrese C, Moroni L, Bianchi VG, Bozzolo EP, et al. Anifrolumab for Moderate and Severe Mucocutaneous Lupus Erythematosus: A Monocentric Experience and Review of the Current Literature. *Biomedicines.* 2023;11:2904.
38. Shaw KS, Rajeh A, Le T, Kahn PJ, Oza VS, Arkin LM, et al. Anifrolumab for Adolescent Discoid Lupus Erythematosus. *JAMA Netw Open.* 2023;6:e2338200.
39. Heide M, Von Figura A, Rademacher J-G, Wincup C, Tampe B, Korsten P. Steroid-free flare management of a severe cutaneous lupus flare with anifrolumab. *Lupus.* 2023;32:1585–7.
40. Viedma-Martínez M, Garrido-Gamarro B, Villegas-Romero I, Millán-Cayetano FJ, Jimenez-Gallo D, Linares-Barrios M. Real-life experience of anifrolumab for cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;38:e576–83.
41. Bao A, Petri MA, Fava A, Kang J. Case series of anifrolumab for treatment of cutaneous lupus erythematosus and lupus-related mucocutaneous manifestations in patients with SLE. *Lupus Sci Med.* 2023;10:e001007.
42. Gaffney RG, Merola JF. Rapid response of refractory subacute cutaneous lupus after single dose anifrolumab. *JAAD Case Rep.* 2023;44:71–3.
43. Martín-Torregrosa D, Mansilla-Polo M, Lasheras-Pérez MA, Botella-Estrada R, Torres-Navarro I. Refractory cutaneous lupus erythematosus successfully treated with anifrolumab: a case series. *Int J Dermatol.* 2024;63:368–70.
44. Shope C, Andrews L, Cunningham M, Connett J. A case of Rowell syndrome with excellent improvement following anifrolumab. *JAAD Case Rep.* 2022;31:27–30.
45. Maeshima K, Abe T, Imada C, Ozaki T, Shibata H. Anifrolumab for refractory lupus erythematosus panniculitis in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl.* 2024;63:e115–7.
46. Walsh RJ, Kong SW, Yao Y, Jallal B, Kiener PA, Pinkus JL, et al. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3784–92.
47. Greenberg SA, Higgs BW, Morehouse C, Walsh RJ, Kong SW, Brohawn P, et al. Relationship between disease activity and type 1 interferon- and other cytokine-inducible gene expression in blood in dermatomyositis and polymyositis. *Genes Immun.* 2012;13:207–13.
48. Huard C, Gullà SV, Bennett DV, Coyle AJ, Vleugels RA, Greenberg SA. Correlation of cutaneous disease activity with type 1 interferon gene signature and interferon  $\beta$  in dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2017;176:1224–30.
49. Ang PS, Ezenwa E, Ko K, Hoffman MD. Refractory dermatomyositis responsive to anifrolumab. *JAAD Case Rep.* 2023;43:27–9.
50. Shaw KS, Reusch DB, Castillo RL, Hashemi KB, Sundel R, Dedeoglu F, et al. Rapid Improvement in Recalcitrant Cutaneous Juvenile Dermatomyositis With Anifrolumab Treatment. *JAMA Dermatol.* 2024;160:237–8.
51. AstraZeneca. A Study to Investigate the Efficacy and Safety of Anifrolumab Administered as Subcutaneous Injection and Added to Standard of Care Compared with Placebo Added to Standard of Care in Adult Participants with Polymyositis. 2024. [consultado 10 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D3463C00003/>
52. Coelho LFL, De Oliveira JG, Kroon EG. Interferons and scleroderma—a new clue to understanding the pathogenesis of scleroderma? *Immunol Lett.* 2008;118:110–5.
53. Eloranta M-L, Franck-Larsson K, Lövgren T, Kalamajski S, Rönnblom A, Rubin K, et al. Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1396–402.
54. Higgs BW, Liu Z, White B, Zhu W, White WI, Morehouse C, et al. Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:2029–36.
55. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI, Troyanskaya OG, Chi J-T, Pergamenschikov A, et al. Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:12319–24.
56. AstraZeneca. A Multicenter, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Two-arm Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Anifrolumab Compared With Placebo in Male and Female Participants 18 to 70 Years of Age Inclusive With Systemic Sclerosis. 2024. [consultado 10 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D3460C00002/>
57. d'Angelo DM, Di Filippo P, Breda L, Chiarelli F. Type I Interferonopathies in Children: An Overview. *Front Pediatr.* 2021;9:631329.
58. Frumholtz L, Bouaziz J-D, Battistella M, Hadjadj J, Chocron R, Bengoufa D, et al. Type I interferon response and vascular alteration in chilblain-like lesions during the COVID-19 outbreak. *Br J Dermatol.* 2021;185:1176–85.
59. Tummala R, Abreu G, Pineda L, Michaels MA, Kalyani RN, Furie RA, et al. Safety profile of anifrolumab in patients with active SLE: an integrated analysis of phase II and III trials. *Lupus Sci Med.* 2021;8:e000464.
60. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A Randomized Placebo-Controlled Phase III Extension Trial of the Long-Term Safety and Tolerability of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:253–65.
61. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae S-C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83:15–29.
62. Kneeland R, Montes D, Endo J, Shields B, Bartels CM, Garg S. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res.* 2023;75:1838–48.
63. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med.* 2005;202:135–43.



64. Zhang L-J. Type1 Interferons Potential Initiating Factors Linking Skin Wounds With Psoriasis Pathogenesis. *Front Immunol.* 2019;10:1440.
65. Ghoreishi M, Vera Kellet C, Dutz JP. Type 1 IFN-induced protein MxA and plasmacytoid dendritic cells in lesions of morphea. *Exp Dermatol.* 2012;21:417–9.
66. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27:398–407.
67. Ghoreishi M, Martinka M, Dutz JP. Type 1 interferon signature in the scalp lesions of alopecia areata. *Br J Dermatol.* 2010;163:57–62.
68. Wenzel J, Scheler M, Proelss J, Bieber T, Tüting T. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol.* 2006;33:672–8.
69. AstraZeneca. A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anifrolumab in Adults With Chronic and/or Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Who Are Refractory and/or Intolerant to Antimalarial Therapy. 2023. [consultado 10 Feb 2024]. Disponible en: <https://www.astrazenecaclinicaltrials.com/study/D346BC00001/>
70. University Medical Center Groningen. ANifrolumab Treatment for 24 Weeks in Patients With Primary Sjögren's Syndrome - Efficacy and Safety Assessment in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase-IIa Proof-of-concept Trial (ANISE-II). 2022. [consultado 10 Feb 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05383677>
71. University Hospital, Bordeaux. Efficacy and Tolerance of the Association of ANIFROLUMAB (300mg) IV Every Four Weeks and Phototherapy Versus Phototherapy in Adults With Progressive Vitiligo: a Randomized Double Blind Prospective, Non Comparative Proof of Concept Phase II Study. 2023. [consultado 10 Feb 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05917561>
72. Furie R, Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Kalunian K, Brohawn P, et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- $\alpha$  Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:376–86.
73. Mok CC. Herpes zoster vaccination in systemic lupus erythematosus: the current status. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15:45–8.
74. Guo X, Higgs BW, Bay-Jensen AC, Karsdal MA, Yao Y, Roskos LK, et al. Suppression of T Cell Activation and Collagen Accumulation by an Anti-IFNAR1 mAb, Anifrolumab, in Adult Patients with Systemic Sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2402–9.
75. Tang W, Tummala R, Almquist J, Hwang M, White WI, Boulton DW, et al. Clinical Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Anifrolumab. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62:655–71.
76. Almquist J, Kuruvilla D, Mai T, Tummala R, White WI, Tang W, et al. Nonlinear Population Pharmacokinetics of Anifrolumab in Healthy Volunteers and Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Pharmacol.* 2022;62:1106–20.
77. Chia YL, Tummala R, Mai TH, Rouse T, Streicher K, White WI, et al. Relationship Between Anifrolumab Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy in Patients With Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Pharmacol.* 2022;62:1094–105.
78. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index. *Arch Dermatol.* 2008;144:173–80.
79. Kuhn A, Meuth AM, Bein D, Amler S, Beissert S, Böhm M, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): a modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2010;163:83–92.