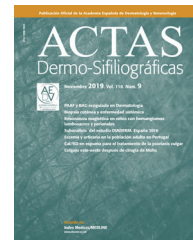




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Anifrolumab en lupus eritematoso cutáneo: Datos en vida real en un hospital de tercer nivel en España



Real-World Experience with Anifrolumab in Cutaneous Lupus Erythematosus: Data from a Spanish Tertiary Referral Center

Sr. Director:

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una patología autoinmune crónica cutánea que se manifiesta en forma de diversos subtipos morfológicos, todos ellos compartiendo un perfil de citocinas donde el interferón tipo I (IFN-I) desempeña una función protagonista¹. Estos subtipos incluyen el LEC agudo (LECA), subagudo (LECSA), intermitente (LECI) y crónico (LECC), que a su vez incluye el discoide (LECD), pernio o chilblain-lupus (CHLE) y paniculítico (LECP)^{1,2}. Alrededor del 20% de los LEC se asocian con afectación sistémica (LES), y el 70% de los LES acaban desarrollando LEC^{1,2}. El riesgo de desarrollo de lesiones cicatriciales en el LECC hace que su manejo precoz sea esencial. Hasta la fecha, no existen fármacos con indicación específica para el LEC, empleándose de forma *off-label* fármacos autorizados para el tratamiento del LES¹.

Anifrolumab, un anticuerpo monoclonal anti-receptor 1 de subunidad alfa de interferón (IFNAR1), fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en febrero de 2022 para el LES. Dentro de los objetivos secundarios del ensayo clínico TULIP-2 se observó su importante beneficio en el LEC, logrando una reducción del 50% en la puntuación *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Activity* (CLASI-A) en el 49% de los pacientes³. Desde entonces, su eficacia y seguridad en el manejo del LEC en práctica clínica real ha sido apoyada por la literatura⁴. En junio de 2023, el Ministerio de Sanidad de España aprobó la financiación de anifrolumab para LES activo moderado-grave con anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento con anifrolumab en una serie de casos de LES con afectación grave y refractaria de LEC.

Se realizó un estudio unicéntrico descriptivo retrospectivo de todos los casos de LES con afectación cutánea refractaria que recibieron anifrolumab 300 mg mensual desde julio de 2023 hasta abril de 2024 en el Servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel de España. Las variables del estudio incluyeron sexo, edad, subtipo de LEC, afectación sistémica del LES, autoanticuerpos, tratamientos previos, CLASI-A previo y posterior al tratamiento, tiempo de respuesta y seguimiento, optimización del tratamiento y efectos adversos.

Se incluyeron 6 pacientes (tabla 1), todas ellas mujeres, con una mediana de edad de 50 años (rango 19-65). La mediana de tiempo de evolución del LES fue de 15 años (rango 2-42). Las afectaciones sistémicas más prevalentes fueron las hematológicas (linfopenia), poliartritis, serositis y nefropatía lúpica. El 100% expresaron ANA en sangre, siendo las especificidades anti-Ro y anti-dsDNA las más predominantes. Los subtipos de LEC más observados fueron LECD y LECA, seguidos de LECSA y CHLE. La mediana de tratamientos previos utilizados fue de 4 (rango 4-12), siendo hidroxicloroquina, metotrexato, ciclosporina, azatioprina y lenalidomida los más frecuentes. Previo al inicio del tratamiento, completaron la pauta de vacunación del virus de varicela zoster. En todas las pacientes se observó una rápida e impactante remisión de las lesiones de LEC (figs. 1 y 2) tras una mediana de 2 meses de tratamiento, es decir, en dos infusiones de anifrolumab (rango 1-3). La mediana de CLASI-A se redujo de 35 (rango 17-47) a 2 (rango 0-5), manteniéndose en remisión durante el tiempo observado. En tres de las pacientes se optimizó el tratamiento, espaciando la dosis a cada 2 meses sin presentar recidiva de las lesiones. El criterio de optimización fue la remisión del CLASI a menos de 3 puntos de forma mantenida tras las tres primeras dosis. No se observaron cambios en el resto de manifestaciones activas del LES (hematológicas y articulares). Uno de los casos presentó recidiva precoz de las aftas orales. Cuatro pacientes refirieron infecciones de vías respiratorias altas no complicadas (IVRA) y una reactivación de virus de herpes simplex labial tipo 1 (VHS1). No hubo efectos adversos graves ni se interrumpió el tratamiento.

La familia de IFN-I incluye cinco clases que se unen y señalizan a través del IFNAR: IFN- α , IFN- β ,

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.024>

0001-7310/© 2025 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/>).

Tabla 1 Datos de los 6 casos de lupus eritematoso sistémico con afectación cutánea grave del estudio

	1	2	3	4	5	6	Resumen	
Edad/Género	19/M	47/M	53/M	65/M	44/M	56/M	Mediana 50 (rango 19-65) 100% M	
Subtipo de LEC	CHLE	LECSA SD ROWELL LECA LECD LECP/ML	LECA ALD	LECA Mucinosi- palpebral ALD	LECD ALC	LECD LECI	50% LECA 50% ALD y ALC 50% LECD 16% LECSA	16% CHLE 16% LECI 16% LECP 16% Mucinosi- s
Afectación sistémica LES (A: activa/NA: no activa)	Linfopenia (A) Aftosis oral (A)	Poliartritis (A)	SD Antifos- folípido Pleuroperi- carditis (NA) NL (NA)	Linfopenia (A) Leucopenia (A) Pleuroperi- carditis (NA)	Poliartritis (A)	NL (NA) Vasculitis ANCA (NA) SD Sjögren 2.º (A) Poliartritis (A)	50% Poliartritis 33% NL 33% Linfopenia 33% Serositis	16% ANCA vasculitis 16% SD Sjögren 16% Antifosfolípido
Autoanticuerpos	ANA Anti-U1-RNP	ANA Anti-Ro	ANA Anti-DNA ds	ANA Anti-Ro Anti-La Anti-DNA Ds Anti-U1-RNP	ANA	ANA Anti-SM Anti-Ro	100% ANA 50% Anti-Ro 33% Anti-DNA ds	33% Anti-U1-RNP 16% Anti-SM 16% Anti-LA
Tiempo de evolución desde el diagnóstico LES (años)	10	2	20	10	42	20	Mediana 15 (Rango 2-42)	
Tratamientos previos	MTX, AZA, CP, HQ, Doxici- clina, Apremilast, Colchicina, Dapsona, Nifedipino, Mepacrina, Sulfasala- zina, Tofacitinib	MTX, CP, HQ, Lenali- domida	MMF, MTX, AZA, HQ	MTX, AZA, HQ, Leflunomida	CP, MTX, HQ, Usteki- numab, Apremilast, Baricitinib, Lenalido- mida	HQ, MTX, AZA, CCF	100% MTX, HQ 66% AZA 50% CP 33% Lenali- domida 33% Apremilast	33% iJAK 16% Sulfasalazina 16% Leflunomida 16% CCF

Tabla 1 (continuación)

	1	2	3	4	5	6	Resumen
CLASI-A previo anifrolumab/CLASI-A última visita	33/0	47/2	17/2	49/1	23/5	20/0	Mediana 28 (rango 17-47)/
Tiempo de respuesta en meses (número de infusiones)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	Mediana 2 (rango 0-5) Mediana 2 (rango 1-3) (Mediana 2; rango 1-3)
Tiempo de seguimiento en meses (número de infusiones)	10 (8)	5 (3)	3 (3)	4 (3)	2 (2)	2 (2)	Mediana 3,5 (rango 2-10)
Optimización mediante espaciamiento a cada 2 meses (número de orden de infusión)	Sí (6°)	Sí (3 ^a)	No	Sí (3°)	No	No	50% optimizados a cada 2 meses (mediana de 3. ^a infusión)
Efectos adversos (discontinuación)	Ninguno (No)	Rinosinusitis VHS1 labial (No)	IVRA (No)	IVRA (No)	Ninguno (No)	IVRA (No)	66% IVRA, rinosinusitis 16% VSH1 33% Ninguno 100% No discontinuación

A: manifestación extracutánea activa; ALC: alopecia lúpica cicatricial; ALD: alopecia lúpica difusa; ANA: anticuerpos antinucleares; Anti-DNA ds: anticuerpos anti ADN de doble cadena; Anti-SM: anticuerpo anti Smith; Anti-U1 RNP: anticuerpo anti ribonucleoproteína; AZA: azatioprina; CCF: ciclofosfamida; CHLE: chilblain lupus eritematoso; CP: ciclosporina; HQ: hidroxicloroquina; iJAK: inhibidor JAK cinasas; IVRA: infección vías respiratorias altas; LEC: lupus eritematoso cutáneo; LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo; LECD: lupus eritematoso cutáneo discoide; LECl: lupus eritematoso cutáneo intermitente; LECP: lupus eritematoso cutáneo discoide; LECSA: lupus eritematoso cutáneo subagudo; M mujer; ML: mastitis lúpica; MMF: micofenolato de mofetilo; MTX: metotrexato; NA: manifestación extracutánea no activa; NL: nefropatía lúpica; VHS1: virus herpes simplex 1.



Figura 1 Imágenes de casos con LEC tipo LEC previo a tratamiento con anifrolumab (a) y tras dos infusiones de anifrolumab 300 mg/mensual (b). En los tres casos se pueden observar la afectación facial de LEC mediante placas infiltradas eritematosas, edematosas y descamativas. Tras tratamiento con anifrolumab se observan las placas sin eritema ni infiltración, hipopigmentadas y cicatriciales. (Las imágenes 1 corresponden al caso 6 de la tabla, las imágenes 2 corresponden al caso 2 de la tabla, y las imágenes 3 corresponden al caso 5 de la tabla.)

IFN- ω , IFN- κ e IFN- ϵ ⁵. Anifrolumab inhibe competitivamente la unión de INF-I a IFNAR1. El IFN- α , secretado principalmente por las células dendríticas CD123, actúa como bisagra o punto de unión entre la inmunidad innata y la adaptativa en la fisiopatogenia del LEC⁶. Hasta la fecha, belimumab y rituximab eran los únicos fármacos biológicos aprobados para el LES, ambos dirigidos frente a los linfocitos B. Si bien han demostrado su eficacia en las manifestaciones musculoesqueléticas y viscerales del LES, su respuesta cutánea era limitada. Anifrolumab, por el contrario, parece tener

un mejor perfil de eficacia a nivel cutáneo en comparación con otras afecciones del LES^{3,7}. El bloqueo del INF-I se ha convertido en una vía prometedora en el tratamiento del LEC⁵.

Los datos en eficacia y seguridad del fármaco en nuestro estudio concuerdan con los observados en los ensayos clínicos y estudios en vida real^{4,8-10}. Anifrolumab fue eficaz para el tratamiento de todas las variantes de LEC refractario, destacando su rapidez de acción^{4,6}. Coincidiendo con la literatura, los efectos adversos detectados fueron leves y



Figura 2 Imágenes de casos con LEC tipo LECA y LECP previo a tratamiento con anifrolumab (a) y tras dos infusiones de anifrolumab 300 mg/mensual (b). Las imágenes 1 corresponden al caso número 4 de la tabla, y en ellas se observan lesiones de LECA en forma de placas eritematosas y edematosas por área fotoexpuesta de aparición aguda en zona de escote que curan sin cicatriz tras el tratamiento. Las imágenes 2 corresponden al caso número 2 de la tabla, y se observan lesiones de mastitis lúpica (LECP) en forma de placa indurada e infiltrada, descamativa, con afectación profunda, fisurada, que se resuelve dejando cicatriz tras el tratamiento.

autorresolutivos, siendo las IVRA y la reactivación de VHS1 los más frecuentes⁹. Destacamos además la posibilidad de optimización del fármaco, con espaciamiento de las dosis, manteniendo remisiones completas en el tiempo.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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*. 2024;38:e576–83.
5. 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.
6. 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.
7. Neupane B, Shukla P, Slim M, Martin A, Petri M, Bertsias GK, et al. Belimumab versus anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: An indirect comparison of clinical response at 52 weeks. *Lupus Sci Med*. 2023;10:e000907.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

M. Viedma-Martinez*, G. Gallo-Pineda, D. Jimenez-Gallo
y M. Linares-Barrios

*Departamento de Dermatología, Hospital Universitario
Puerta del Mar, Cádiz, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: myriamdermatologiacadiz@gmail.com
(M. Viedma-Martinez).