

Journal Pre-proof

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

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



PII: S0001-7310(25)00123-1

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

Reference: AD 4293

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 3 May 2024

Accepted Date: 28 July 2024

Please cite this article as: Viedma-Martinez M, Gallo-Pineda G, Jimenez-Gallo D, Linares-Barrios M, Anifrolumab en lupus eritematoso cutáneo: datos en vida real en un hospital de tercer nivel en España, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.024>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV.

Sección: 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

Autores: M. Viedma-Martinez¹, G. Gallo-Pineda¹, D. Jimenez-Gallo¹, M. Linares-Barrios¹.

Afiliaciones de los autores:

1. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz.

Correspondencia:

Myriam Viedma-Martínez,

Correo electrónico de contacto: myriamdermatologiacadiz@gmail.com

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 protagonista.¹ 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 asocia 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 LES.¹

Anifrolumab, un anticuerpo monoclonal anti-receptor 1 de subunidad alfa de interferón (IFNAR1), fue aprobado por la AEM (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 de CLASI-A (*Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Activity*) en el 49% de los pacientes.³ Desde entonces, su eficacia y seguridad en el manejo del LEC en práctica clínica real ha sido apoyada por la literatura.⁴ 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% expresó 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 hidroxiclороquina, metotrexato, ciclosporina, azatioprina y lenalidomida los más frecuentes. Previo al inicio del tratamiento, completaron pauta de vacunación del virus de

varicela zoster. En todas las pacientes se observó una rápida e impactante remisión de las lesiones de LEC (Imagen 1, Imagen 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 INF-I incluye cinco clases que se unen y señalizan a través del IFNAR: IFN- α , IFN- β , 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 LEC.⁶ 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 LEC.⁵

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 autorresolutivos, siendo las IVRA y la reactivación de VHS1 los más frecuentes.⁹ Destacamos además la posibilidad de optimización del fármaco, con espaciamiento de las dosis, manteniendo remisiones completas en el tiempo.

Financiación: Este trabajo no ha recibido financiación externa.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, mencione el comité ético que aprobó la investigación y el número de registro.:

Estudio observacional retrospectivo de los registros clínicos de pacientes - estudio de resultados en vida real

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores han cumplido las normas éticas relevantes para la publicación. :

Sí

Si la respuesta es afirmativa, por favor, confirme que los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes. :

Sí

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

Journal Pre-proof

BIBLOGRAFÍA

1. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, 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(3):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 May 27;15(5):e39553.
3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221.
4. Viedma-Martínez M, Garrido-Gamarro B, Villegas-Romero I, Millón-Cayetano FJ, Jimenez-Gallo D, Linares-Barrios M. Real-life experience of anifrolumab for cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* Published online December 30, 2023.
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(5): 655 - 671.
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(2): 210 - 218
7. Neupane B, Shukla P, Slim M, 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(1):e000907.
8. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, 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(2):253-265.
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(1): 171 - 173.
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(3):368-370.

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



Figura 2. Imágenes de casos con LEC tipo LECA y LECP previo a tratamiento con anifrolumab (a) y tras dos infusiones de anifrolumab 300mg/mensual (b). La imagen 1 corresponde al caso número 4 de la tabla, en la cual 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. La imagen 2 corresponde al caso número 2 de la tabla, en la cual 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.



	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 ROWE LL LECA LECD LECP/ ML	LECA ALD	LECA Mucinosi palpebral ALD	LECD ALC	LECD LECI	50% LECA 16% 50% CHLE ALD y 16% LECI ALC 16% 50% LECP LECD 16% 16% Mucinosi LECSA
Afectación sistémica LES (A: activa / NA: no activa)	Linfopenia (A) Aftosis oral (A)	Poliartritis (A)	SD Antifosfólido Pleuropericarditis (NA) NL (NA)	Linfopenia (A) Leucopenia (A) Pleuropericarditis (NA)	Poliartritis (A)	NL (NA) Vasculitis ANC A (NA) SD Sjogren 2° (A) Poliartritis (A)	50% Poliartritis 16% ANCA vasculitis 33% NL 16% SD 33% Sjogren Linfopenia 16% 33% Antifosfólido Serositis
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% 33% Anti- ANA U1-RNP 50% 16% Anti Anti-Ro SM 33% Anti 16% Anti DNA ds LA
Tiempo de evolución desde el diagnóstico o LES (años)	10	2	20	10	42	20	Mediana 15 (Rango 2-42)
Tratamientos previos	MTX, AZA, CP, HQ, Doxiciclina, A premilast, Colchicina, Dapsona, Nifedipino, Mepacrina, Sulfasalazina, Tofacitinib	MTX, CP, HQ, Lenalidomida	MMF, MTX, AZA, HQ	MTX, AZA, HQ, Leflunomida	CP, MTX, HQ, Ustekinumab, Apremilast, Baricitinib, Lenalidomida	HQ, MTX, AZA, CCF	100% 33% iJAK MTX, HQ 16% 66% AZA Sulfasal 50% CP azina 33% 16% Lenalidomida: Lefluno 33% mida Apremilast 16% CCF
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) / Mediana 2 (rango 0 – 5)
Tiempo de respuesta en meses (número)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	Mediana 2 (Rango 1-3) (Mediana 2; rango 1-3)

de infusiones) 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 (3ª)	No	Si (3°)	No	No	50% optimizados a cada 2 meses (mediana de 3ª 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

Tabla 1. Datos de los 6 casos de lupus eritematoso sistémico con afectación cutánea grave del estudio. (A) Manifestación extracutánea activa; (NA) manifestación extracutánea no activa.

Leyenda: Alopecia lúpica cicatricial (ALC) y difusa (ALD), Anticuerpos antinucleares (ANA), Anticuerpos anti ADN de doble cadena (Anti DNA ds), Anticuerpo anti ribonucleoproteína U1 (Anti-U1 RNP), Anticuerpo anti Smith (Anti SM), Azatioprina (AZA), Chilblain Lupus Eritematoso (CHLE), Ciclofosfamida (CCF), Ciclosporina (CP), Hidroxicloroquina (HQ), Infección Vías Respiratorias Altas (IVRA), Inhibidor JAK cinasas (iJAK), Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC), Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA), Lupus Eritematoso Cutáneo Discoide (LECD), Lupus Eritematoso Cutáneo Intermitente (LECI), Lupus Eritematoso Cutáneo Subagudo (LECSA), Lupus Eritematoso Cutáneo Discoide (LECP), Mastitis Lúpica (ML), Metotrexato (MTX), Micofenolato de mofetilo (MMF), Mujer (M), Nefropatía Lúpica (NL), Reactivación Virus Herpes Simplex 1 (VHS1)