



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 comparando 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), pernío o chilblain-lupus (CHLE) y panculítico (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 , IFN- ω , IFN-

<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 licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M. Viedma-Martinez, G. Gallo-Pineda, D. Jimenez-Gallo et al., Anifrolumab en lupus eritematoso cutáneo: Datos en vida real en un hospital de tercer nivel en España, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.07.024>

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	LECA	LECA	LECD	LECD	50% LECA	16% CHLE
		SD ROWELL	ALD	Mucinosis palpebral	ALC	LECI	50% ALD y ALC	16% LECA
		LECA		ALD			16% LECD	16% LECP
		LECD					16% LECSA	Mucinosis
		LECP/ML					50%	16% ANCA
Afectación sistémica LES (A: activa/NA: no activa)	Linfopenia (A) Aftosis oral (A)	Poliartritis (A)	SD Antifosfolípido Pleuropericarditis (NA) NL (NA)	Linfopenia (A) Leucopenia (A) Pleuropericarditis (NA)	Poliartritis (A)	NL (NA) Vasculitis ANCA (NA) SD Sjögren 2.º (A) Poliartritis (A)	33% NL	16% SD
							33%	Sjögren
							33%	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	33%
							50% Anti-Ro	Anti-U1-RNP
							33%	16% Anti-SM
							Anti-DNA ds	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, 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% MTX, HQ	33% iJAK
							66% AZA	16% Sulfasalazina
							50% CP	16%
							33% Lenalidomida	Leflunomida
							33%	16% CCF
							Apremilast	

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)/ Mediana 2 (rango 0-5)
Tiempo de respuesta en meses (número de infusiones)	2 (2)	2 (2)	3 (3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	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 espaciamento a cada 2 meses (número de orden de infusión)	Sí (6 ^o)	Sí (3 ^a)	No	Sí (3 ^o)	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: hidrox-cloroquina; iJAK: inhibidor JAK cinasas; IVRA: infección vías respiratorias altas; LEC: lupus eritematoso cutáneo; LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo; LECD: lupus eritematoso cutáneo discoide; LECI: 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.)

83 κ e IFN- ϵ ⁵. Anifrolumab inhibe competitivamente la unión
84 de INF-I a IFNAR1. El IFN- α , secretado principalmente por
85 las células dendríticas CD123, actúa como bisagra o punto
86 de unión entre la inmunidad innata y la adaptativa en la
87 fisiopatogenia del LEC⁶. Hasta la fecha, belimumab y ritu-
88 ximab eran los únicos fármacos biológicos aprobados para
89 el LES, ambos dirigidos frente a los linfocitos B. Si bien han
90 demostrado su eficacia en las manifestaciones musculoes-
91 queléticas y viscerales del LES, su respuesta cutánea era
92 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 nues-
tro 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 refrac-
tario, destacando su rapidez de acción^{4,6}. Coincidiendo con
la literatura, los efectos adversos detectados fueron leves y

93
94
95
96
97
98
99
100
101
102



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.

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

107 Bibliografía

108 **Q3** 1. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus-guided by the European
109 Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European
110 Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:389-404.
111
112 2. Khan MA, Khan FH, Khan HB, Saadeh C, Davey N. Role of anifrolumab in refractory cutaneous manifestations of lupus
113 erythematosus: A case series and literature review. *Cureus.* 2023;15:e39553.
114
115 3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382:211-21.
116
117 **Q4**

118 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. 119
120
121 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. 122
123
124 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. 125
126
127 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:e000907. 128
129
130 8. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and 131
132
133
134
135 **Q5** **Q6**

- 136 tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythema-
137 tosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75:253–65.
- 138 9. Chasset F, Jaume L, Mathian A, Abisror N, Dutheil A, Barbaud
139 A, et al. Rapid efficacy of anifrolumab in refractory cutaneous
140 lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89:171–3.
- 141 10. Martín-Torregrosa D, Mansilla-Polo M, Lasheras-Pérez MA,
142 Botella-Estrada R, Torres-Navarro I. Refractory cutaneous lupus
143 erythematosus successfully treated with anifrolumab: A case
144 series. *Int J Dermatol.* 2024;63:368–70.

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

Q2

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

*Autor para correspondencia.

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

145

146

147

UNCORRECTED PROOF