

# Presente y futuro del tratamiento biológico y moléculas pequeñas en la dermatitis atópica

Valentina Vera<sup>1</sup>, Juan Pablo Morales<sup>1</sup>, Fernando Valenzuela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 11 de julio 2021, aceptado el 11 de febrero 2022.

Correspondencia a: Valentina Vera Giglio Correo electrónico: draveragiglio@gmail.com

## RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una condición inflamatoria crónica de la piel de etiología multifactorial. Buscando mejorar la respuesta clínica minimizando los efectos adversos y ampliar el arsenal terapéutico disponible, se ha dado pie al desarrollo de nuevos fármacos con resultados prometedores en la calidad de vida.

Los inmunomoduladores sistémicos clásicos son considerados el tratamiento estándar en los casos de DA moderada a severa refractaria al tratamiento con corticoides tópicos. Estos se encasillan dentro de las denominadas moléculas pequeñas, junto con los inhibidores de Janus-Quinasas (JAK). Estas moléculas actúan en el intracelular, teniendo la desventaja de producir un efecto pleiotrópico en las citoquinas y por ende, no selectivo. Los medicamentos biológicos poseen ventajas frente a los inmunomoduladores clásicos, principalmente su mayor especificidad gracias a la similitud con las moléculas endógenas. Dupilumab se mantiene siendo el único fármaco biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la DA, con una seguridad a corto plazo demostrada. Algunas moléculas nuevas, como el tralokinumab y los inhibidores JAK, presentan resultados prometedores. De este grupo, abrocitinib pareciera posicionarse como una alternativa al menos similar que dupilumab.

La creciente investigación de nuevas alternativas ha creado una revolución terapéutica para que nuestros pacientes puedan acceder a una mejor calidad de vida. No obstante, es difícil lograr comprender la efectividad y seguridad de cada uno de los tratamientos disponibles, por la falta de estudios comparativos. La siguiente revisión muestra las nuevas terapias biológicas y algunas moléculas pequeñas con evidencia para su uso en DA.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica; Eccema; Interleucina-4; Interleucina-13; Terapia biológica; Anticuerpos monoclonales; Janus-Quinasas

## SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory condition of the skin with a multifactorial etiology. Seeking to improve the clinical response by minimizing adverse effects and expanding the available therapeutic arsenal, the development of new drugs has led to promising results on quality of life.

Classic systemic immunomodulators are considered the standard treatment in cases of moderate to severe AD refractory to treatment with topical corticosteroids. These are classified into so-called small molecules, along with Janus kinase inhibitors (JAKs). Small molecules act on intracellular targets, with the inconvenience of producing a pleiotropic effect on cytokines and, therefore, non-selective actions. Biologics have advantages over classical immunomodulators, mainly their greater specificity thanks to the similarity between endogenous molecules. Dupilumab remains the only biologic drug approved by the FDA for the treatment of AD, with demonstrated short-term safety. Some new molecules, such as tralokinumab and JAK inhibitors, have shown promising results. Of this group, abrocitinib seems to be positioned as an alternative at least similar to dupilumab.

The current investigation of new alternatives has created a therapeutic revolution so that we can offer our patients a better quality of life. However, it is difficult to understand the efficacy and safety of each of the available treatments due to the lack of comparative studies. The following review shows the new biological therapies and small molecules with evidence for their use in DA.

**Key words:** Dermatitis, Atopic; Eczema; Interleukin-4; Interleukin-13; Biologic Therapy; Antibodies, Monoclonal; Janus Kinases.

La dermatitis atópica (DA) es una condición inflamatoria crónica de la piel común en nuestro medio, con una prevalencia en adultos de un 7 a un 10% y que aumenta hasta un 25% en niños. Se caracteriza por prurito intenso y lesiones eccematosas recurrentes que deterioran significativamente la calidad de vida.<sup>1</sup>

La etiopatogenia de la DA es multifactorial, destacando la interacción entre tres mecanismos principales que promueven la inflamación crónica de la piel: defecto en la expresión del gen de la filagrina, disfunción de la respuesta inmune con tendencia a la respuesta T helper 2 (Th2) acompañada de la producción de citoquinas inflamatorias como la interleuquina (IL)-4, IL-13 e IL-17 y factores ambientales. La disrupción de la barrera cutánea favorece el ingreso de alérgenos y proteínas microbianas que al ser presentadas en un contexto inflamatorio induce sensibilización mediada por la inmunoglobulina E (IgE).<sup>2</sup>

El tratamiento estándar de la DA no considera la patogenia de esta enfermedad, siendo el enfoque actual el lograr caracterizar diferentes fenotipos clínicos e identificar los biomarcadores que explicarían la variabilidad en la respuesta terapéutica entre individuos; en población asiática existe una sobreactivación de Th17, mientras que en europeos hay una activación de Th1 en etapa crónica, ausente en afroamericanos. Transversalmente, existe una sólida activación del eje Th2.<sup>2</sup> La mayoría de las personas con DA leve a moderada son capaces de controlar su enfermedad con medicamentos tópicos pero un 20% presentará DA moderada a severa que es resistente, requiriendo fármacos sistémicos. Los agentes inmunomoduladores sistémicos clásicos, tales como ciclosporina (único agente sistémico aprobado por la FDA para el tratamiento de la DA), metotrexato, azatioprina y micofenolato, son considerados como el tratamiento estándar. Estos se encasillan dentro de las denominadas moléculas pequeñas, junto con los inhibidores de Janus quinasas (JAK). Estas moléculas actúan en el intracelular, teniendo la desventaja de producir un efecto pleiotrópico en las citoquinas y por ende, no selectivo. Además, su bloqueo es parcial, porque cada citoquina puede utilizar más de una vía de señalización.

Los medicamentos biológicos son macromoléculas que poseen importantes ventajas frente a los inmunomoduladores tradicionales, principalmente su mayor especificidad gracias a la elevada complejidad y a la similitud con las moléculas endógenas, traduciéndose en un mejor perfil de seguridad con una menor frecuencia de efectos adversos. Su mecanismo de acción es extracelular, atrapando las citoquinas solubles. Por su alto peso molecular, requieren ser administrados por vía subcutánea o endovenosa.

Buscando mejorar la respuesta clínica minimizando los efectos adversos y ampliar el arsenal terapéutico, se ha dado pie al desarrollo de nuevos fármacos con resultados prometedores en la calidad de vida. No obstante, es difícil evaluar la efectividad y seguridad de cada uno de los tratamientos disponibles, por la falta de estudios comparativos.

La siguiente revisión busca presentar las nuevas terapias biológicas y algunas moléculas pequeñas con evidencia para su uso en DA.

## TERAPIA BIOLÓGICA

### 1. Dupilumab

Fue el primer fármaco biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de la DA moderada a severa, desde los 6 años.

Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se dirige selectivamente contra el receptor alfa de la IL-4, inhibiendo la vía de señalización de la IL-4 e IL-13 o respuesta Th2, una de las principales vías inflamatorias involucradas en enfermedades atópicas (Tabla 1).

Es el biológico con mayor evidencia y efectividad para el tratamiento de la DA y su seguridad a largo plazo ha sido demostrada por ensayos clínicos randomizados fase III tanto en adolescentes como en adultos.<sup>4,5</sup> También se encuentra aprobado para el tratamiento del asma y poliposis nasal. Dos estudios fase III paralelos, aleatorizados (SOLO 1 y SOLO 2), controlados con placebo, evaluaron la eficacia de dupilumab.<sup>5</sup> Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con DA moderada a severa re-

**Tabla 1**

Dermatitis atópica: terapias farmacológicas aprobadas y en desarrollo

Mecanismo de acción	Fármaco y nombre comercial	Biológico o AMP	Vía de administración	Régimen
<b>Señalización Anti Th2- Sistémico</b>				
Antagonista del receptor $\alpha$ IL-4	Dupilumab (Dupixent®)	Biológico	Subcutáneo	600 mg semana 0, luego 300 mg c/ 2 semanas
Unión a subunidad p40 de IL-12 e IL-23	Ustekinumab (Stelara®)	Biológico	Subcutáneo	< 100 kg: 45 mg semana 0 y 4, luego c/ 12 semanas. > 100 kg: 90 mg semana 0 y 4, luego c/ 12 semanas.
Unión al dominio Ce3 de la IgE	Omalizumab (Xolair®)	Biológico	Subcutáneo	150-300 mg c/ 4 semanas
Antagonista de IL-13	Tralokinumab (Adtralza®)	Biológico	Subcutáneo	600 mg semana 0, luego 300 mg c/ 2 semanas
<b>Antiinflamatorio-Tópico</b>				
Antagonista de JAK1 y JAK2	Ruxolitinib	AMP	Tópico	1,5% en crema c/ 12 horas por 4-8 semanas
<b>Antiinflamatorio-Sistémico</b>				
JAK1	Abrocitinib	AMP	Oral	100-200 mg/día por 12 semanas
JAK1	Upadacitinib	AMP	Oral	15-30mg/día por 12 semanas

AMP: antagonista molécula pequeña

fractaria a tratamiento tópico y que mantenían una puntuación de la Evaluación Global del Investigador (IGA) de 3 (moderado) o 4 (severo). Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1:1 para recibir durante 16 semanas: dupilumab 300 mg subcutáneo o placebo semanalmente o la misma dosis de dupilumab cada dos semanas alternado con placebo. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes que obtuvieron una puntuación de 0 o 1 (clara o casi clara) en la IGA y una reducción de 2 o más puntos desde el inicio del tratamiento a la semana 16. SOLO 1 incluyó a 671 pacientes y SOLO 2 a 708. Los resultados de SOLO 1 mostraron que 38% de los pacientes que recibieron dupilumab cada 2 semanas y 37% de los que lo recibieron semanalmente alcanzaron el objetivo primario; frente al 10% de los que recibieron placebo. En SOLO 2, 36% de los que recibieron dupilumab en semanas alternas y el 36% de los que lo recibieron semanalmente alcanzaron el objetivo primario, en comparación con el 8% de los tratados con placebo. Otra escala utilizada fue el índice de gravedad y área de eccema (EASI) que evaluó el porcentaje de pacientes que alcanzó una mejoría

del 75% (EASI-75) a las 16 semanas de tratamiento. En SOLO 1, el EASI-75 fue de un 51% y de un 52% de los pacientes tratados con dupilumab cada 2 semanas y semanalmente, respectivamente ( $p < 0,001$ ). En SOLO 2, el EASI-75 se alcanzó en el 44% y 48% de los pacientes tratados con dupilumab cada 2 semanas y semanalmente, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

Los principales efectos adversos descritos fueron reacciones en el sitio de inyección y conjuntivitis, reportados con mayor frecuencia en los grupos tratados con dupilumab.

Otro estudio clínico fase III LIBERTY AD CHRONOS, evaluó la eficacia de dupilumab más corticoides tópicos en 740 pacientes. Se logró obtener el IGA de 0 o 1 a las 16 semanas en el 39% de ambos grupos tratados con dupilumab, en comparación al 12% de los pacientes que recibió placebo ( $p < 0,0001$ ). El EASI-75 en la semana 16 se reportó en 64% de los pacientes que recibieron dupilumab una vez por semana, en el 69% de los que lo recibieron cada 2 semanas, y en el 23% del grupo de control ( $p < 0,0001$ ).<sup>6</sup> De la misma forma, el estudio LIBERTY AD OLE terminó por

rectificar el favorable perfil de seguridad y eficacia de dupilumab, incluyendo aquellos pacientes que participaron en estudios previos fase I-III por un máximo de 3 años de seguimiento.<sup>7</sup>

Por último, comparado con inmunosupresores clásicos, Drucker et al. publicó un metaanálisis en red de 39 ensayos clínicos aleatorizados, que incluyó a 6360 pacientes; reportando una efectividad similar de dupilumab y ciclosporina en pacientes adultos con DA moderada a severa a las 16 semanas de tratamiento. Asimismo, reportó una mayor efectividad a corto plazo (8-16 semanas) al compararlos con metotrexato y azatioprina.<sup>8</sup>

## 2. Ustekinumab

No ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la DA. Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 compartida por IL-12 e IL-23, por consiguiente actúa inhibiendo la vía inflamatoria Th1, Th17 y Th22. Es ampliamente utilizado en pacientes con psoriasis y representa un potencial tratamiento para la DA. Varios informes de casos han sugerido efectos clínicos beneficiosos de ustekinumab en pacientes con DA severa, sin embargo los ensayos clínicos randomizados no muestran diferencias significativas respecto a placebo.<sup>9,10</sup>

## 3. Omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une selectivamente al dominio Ce3 de la IgE, evitando la unión de ésta al receptor de FcεRI de alta afinidad en mastocitos y basófilos, reduciendo la cantidad de IgE libre disponible para desencadenar la cascada alérgica.<sup>11</sup> Omalizumab se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento del asma moderado a severo y la urticaria crónica espontánea. Adicionalmente, se ha intentado usar de forma off-label en DA, con evidencia contradictoria, en parte por la falta de grandes estudios randomizados controlados con placebo que utilicen escalas de evaluación de severidad validadas.

En una revisión de Holm et al. encontraron que los estudios observacionales de omalizumab en DA severa, en general, reportan resultados positivos.<sup>12</sup> Sin

embargo, los estudios randomizados controlados no reportan diferencias al comparar omalizumab versus placebo, incluso cuando sí se produce un descenso en los niveles de IgE. Los mejores resultados se reportaron en pacientes menores de 20 años.

Un estudio observacional de 28 semanas de Hotze et al. enroló 20 pacientes adultos con DA moderada a severa para buscar potenciales biomarcadores que permitan identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían del uso de omalizumab. Todos los pacientes, independiente de sus niveles de IgE, recibieron 14 ciclos de 150 mg de omalizumab a intervalos de 2 semanas. Para evaluar la respuesta utilizaron la escala de gravedad de la dermatitis atópica (SCORAD); quienes no alcanzaron una reducción en el SCORAD  $\geq 25\%$  después de 7 dosis recibieron 300 mg de omalizumab desde la octava dosis en adelante. Se permitió el uso concomitante de emolientes y corticoides tópicos. De los 20 pacientes, 8 fueron considerados respondedores (mejora en SCORAD  $\geq 25\%$ ), 5 pacientes no mostraron cambios clínicos significativos (reducción del SCORAD  $< 25\%$ ) y en 7 pacientes empeoró la enfermedad (debido a flare-ups no controlados por omalizumab más que a efectos adversos a la droga). Entre los pacientes que no respondieron, 7 eran portadores de mutaciones en el gen de la filagrina, mientras que los 8 respondedores no presentaban dichas mutaciones, sugiriendo que los pacientes con deficiencia primaria en la barrera cutánea tienen menos probabilidad de responder a la terapia inmunomoduladora anti-IgE.<sup>13</sup>

Wang et al. realizaron una revisión de la literatura que incluyó 13 estudios con un total de 103 pacientes, la mayoría con DA severa. Una regresión logística multivariada de 83 pacientes mostró que un nivel de IgE menor a 700 UI/ml se asociaba significativamente a una excelente respuesta clínica comparado con una concentración mayor a 700 UI/ml.<sup>14</sup>

## 4. Tralokinumab

Es un anticuerpo monoclonal completamente humano inhibidor de la IL-13, clave del estado pro-inflamatorio de la DA. Hasta la fecha, existen 3 ensayos clínicos controlados fase III (ECZTRA 1, ECZTRA 2 y ECZTRA 3) con resultados promisorios.<sup>15,16</sup>

ECZTRA 1 y ECZTRA 2 son dos estudios idénticos que evaluaron en conjunto a 1596 adultos con DA moderada a severa que fueron aleatorizados en una proporción de 3:1 para recibir tralokinumab 300 mg subcutáneo cada 2 semanas o placebo. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes que obtuvieron una puntuación de 0 o 1 en la IGA y una mejoría del EASI-75 a las 16 semanas de tratamiento. Aquellos participantes que alcanzaron una IGA de 0 o 1 y/o EASI 75 con tralokinumab en la semana 16 fueron re-aleatorizados para recibir tralokinumab 300 mg cada 2 o cada 4 semanas o placebo, por las 36 semanas restantes de duración del estudio.<sup>15</sup>

Los resultados de ECZTRA 1 a las 16 semanas revelaron que el 15,8% de los pacientes que recibieron tralokinumab lograron la IGA objetivo versus el 7,1% de los que recibieron placebo ( $p < 0,002$ ). El EASI-75 fue alcanzado en un 25,0% de los tratados con tralokinumab versus 12,7% del grupo control ( $p < 0,001$ ). En ECZTRA 2, el 22,2% de los que recibieron tralokinumab versus el 10,9% de quienes recibieron placebo lograron la IGA de 0 o 1 ( $p < 0,001$ ) y el EASI-75 en 33,2% vs. 11,4% respectivamente ( $p < 0,001$ ).<sup>15</sup>

En ECZTRA 3 los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir tralokinumab 300 mg subcutáneo o placebo cada 2 semanas, durante 16 semanas, además incluyó el uso de corticoides tópicos. Se reportaron tasas de respuesta más altas, tanto para tralokinumab como para placebo (IGA: 38,9% vs 26,2%,  $p = 0,015$ ; EASI 75: 56,0% vs 35,7%,  $p < 0,001$ ).<sup>16</sup>

En el período de tratamiento inicial de 16 semanas, en los tres estudios la frecuencia de efectos adversos fue similar entre tralokinumab y placebo. Asimismo, la conjuntivitis fue un efecto adverso de particular interés ya que también fue reportado con el uso de dupilumab.

La efectividad a largo plazo fue variable en ECZTRA 1 y 2, aproximadamente la mitad de los pacientes logró mantener una respuesta favorable a las 52 semanas. La mantención en ECZTRA 3 fue mayor a un 90%, sin embargo se necesitan más estudios para determinar si tralokinumab es superior a largo plazo por sobre otros tratamientos.

## MOLÉCULAS PEQUEÑAS

### 1. Inhibidores de JAK (JAKi):

La familia de proteínas JAK está formada por enzimas con actividad tirosina quinasa, intracelulares, que participan en la activación de la cascada JAK/transductor de señal y activador de transcripción (JAK/STAT). Esta vía juega un rol fundamental en la fisiopatología de múltiples patologías inflamatorias inmunomediadas como la DA, psoriasis y alopecia areata. Es transversal a múltiples citoquinas y factores de crecimiento para la transmisión de señales, desencadenando eventos celulares críticos, como la proliferación celular, migración, diferenciación y apoptosis.<sup>17</sup> Esta familia está compuesta por cuatro enzimas: JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosinkinasa 2 (TYK2). Luego de la unión de un ligando extracelular a su receptor de membrana, las proteínas JAK son activadas y fosforilan las proteínas STAT que, tras dimerizar, se traslocan al núcleo para regular la expresión génica.<sup>18</sup>

En la DA la IL-4, IL-5, IL-13, IL-22, IL-31 y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) activan la cascada JAK-STAT a través de JAK1, por lo que los JAKi proveen la oportunidad de bloquear la señalización de múltiples citoquinas simultáneamente.

Los JAKi han demostrado aliviar el prurito crónico derivado de la activación de receptores de citoquinas Th2 en neuronas sensitivas. Además, podrían mejorar la función barrera de la piel mediante la regulación de la filagrina.<sup>19</sup> Gracias a su mecanismo de acción inmune, epitelial y neuronal, podrían representar una alternativa para el manejo de la DA y por su relativo bajo peso molecular, se espera que puedan penetrar la barrera epidérmica y ejercer su acción farmacológica directa en el sitio de inflamación, disminuyendo los efectos adversos sistémicos.

#### 1.1 Ruxolitinib

Ruxolitinib es un JAKi tópico con acción tanto sobre la JAK1 como JAK2. En un estudio fase 2b, randomizado y doble ciego de 8 semanas de duración, Kim et al. incluyeron 307 pacientes adultos con DA con puntuación IGA de 2 o 3 y una superficie corporal total comprometida de 3% a 20%.<sup>20</sup> Se aleatorizaron

para recibir: ruxolitinib en distintas concentraciones (1,5%, 0,5% y 0,15%) y en diferente posología (una o dos veces al día), placebo o crema de acetónido de triamcinolona 0,1% (TCA). El estudio concluyó que comparado con TCA y placebo, ruxolitinib induce una rápida y sostenida mejoría del prurito con baja tasa de efectos adversos. En especial, ruxolitinib 1,5% aplicado dos veces al día fue el esquema que mostró mayor mejoría en el EASI, IGA y prurito, siendo superior a placebo y TCA, sin efectos adversos significativos.

### 1.2 Abrocitinib

Abrocitinib es un inhibidor selectivo de la JAK1 oral. Un estudio de fase III JADE MONO-1 de 12 semanas, randomizado contra placebo, doble ciego, aleatorizó pacientes mayores de 12 años con DA moderada a severa en 3 ramas de tratamiento en proporción 2:2:1 para recibir abrocitinib 200 mg, abrocitinib 100 mg o placebo.<sup>21</sup> Los objetivos primarios a evaluar fueron el porcentaje de pacientes que alcanzó IGA 0 o 1 y EASI-75 a las 12 semanas.

De los 387 participantes, 333 completaron el estudio (86%). A las 12 semanas, la respuesta en la IGA se alcanzó en el 43.8% de los pacientes recibiendo 200 mg de abrocitinib, el 23.7% de los participantes recibiendo 100 mg de abrocitinib vs. el 7.9% de aquellos recibiendo placebo. El EASI-75 fue alcanzado por el 62.7%, 39.7% y 11.8% de los grupos de abrocitinib 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente.

Como objetivo secundario se evaluó la reducción del prurito. A la semana 12, 57.2% de los pacientes recibiendo 200 mg de abrocitinib, 37.7% de los que recibieron 100 mg de abrocitinib y 15.3% de aquellos recibiendo placebo lograron mejoría en la escala de numérica de prurito.

Respecto a los eventos adversos, se describieron en 77.9% de los pacientes con abrocitinib 200 mg, 69.2% de aquellos con abrocitinib 100 mg y en el 57.1% de aquellos con placebo. La tasa de eventos adversos severos fue 3.2%, 3.2% y 3.9% en los grupos de abrocitinib 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente, siendo la tasa de discontinuación mayor en el grupo de placebo (9.1%) comparado con ambos grupos de abrocitinib (5.8%). Los efectos adversos más comunes en todos los grupos fueron náuseas, rinofaringitis, ce-

falea, infecciones respiratorias alta, con dos casos de herpes zoster y un caso de eccema herpeticum.

El estudio de fase 3 JADE COMPARE, abrocitinib 200 mg o 100 mg en combinación con terapia tópica, mejoró significativamente los signos y síntomas de DA comparado con placebo en adultos con DA moderada a severa. Además, abrocitinib 200 mg mostró ser superior a dupilumab en reducir la severidad del prurito a la semana 2.<sup>22</sup>

### 1.3 Upadacitinib

Upadacitinib es un JAKi oral capaz de inhibir reversiblemente y con mayor selectividad a JAK1, mejorando su eficacia y seguridad respecto a otros JAKi menos selectivos.<sup>23</sup>

Measure Up 1 y Measure Up 2 fueron dos estudios de fase 3 replicados, multicéntricos, randomizados, doble ciego y controlados con placebo que enrolaron a 847 pacientes adolescentes (12 a 17 años) y adultos (18 a 75 años) con DA moderada a severa, quienes fueron asignados aleatoriamente a recibir upadacitinib 15mg, 30mg o placebo en proporción 1:1:1 por 16 semanas. Se evaluó la proporción de pacientes que alcanzó EASI-75 y la proporción de pacientes que alcanzó respuesta en IGA. En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzó EASI-75 a la semana 16 fue significativamente superior para upadacitinib 15mg (70% en Measure Up 1 y 60% en Measure Up 2) y upadacitinib 30mg (80% en Measure Up 1 y 73% en Measure Up 2) que con placebo (16% en Measure Up 1 y 13% en Measure Up 2). La proporción de pacientes que alcanzó respuesta en IGA también fue superior para la dosis de 15mg (48% en Measure Up 1 y 39% en Measure Up 2) y de 30mg (62% en Measure Up 1 y 52% en Measure Up 2) comparados con placebo (8% en Measure Up 1 y 5% para Measure Up 2). En ambos grupos tratados, la incidencia de eventos adversos fue similar, siendo los más frecuentes (>5% en cualquier grupo): acné, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea y elevación de CK, sin reporte de muertes y con escasos eventos adversos.<sup>24</sup>

Heads Up fue un estudio fase 3b, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación que comparó la eficacia y seguridad de upadacitinib versus dupilumab. Enroló 692 adultos con DA moderada a

severa que eran candidatos a terapia sistémica. Los pacientes se aleatorizaron en razón 1:1 para recibir upadacitinib 30mg diario o dupilumab 300mg semana por medio, siendo el objetivo primario alcanzar EASI-75 a la semana 16 de tratamiento. A la semana 16, 71% de los pacientes recibiendo upadacitinib y 61.1% de los pacientes recibiendo dupilumab alcanzaron EASI-75. Upadacitinib fue superior a dupilumab en los objetivos secundarios, incluyendo el EASI-75 a la semana 2 (43,7% vs 17,4%). Las tasas de infecciones serias, eczema herpeticum, herpes zoster y eventos adversos de laboratorio fueron mayores en pacientes que recibieron upadacitinib, mientras que las tasas de conjuntivitis y reacciones en el sitio de inyección fueron mayores en los pacientes recibiendo dupilumab.<sup>25</sup>

## CONCLUSIONES

La DA es una patología altamente prevalente, multifactorial y crónica que genera gran deterioro en la calidad de los pacientes, sin un tratamiento curativo o altamente efectivo. Los corticoides tópicos, usados como terapia de primera línea, no están exentos de efectos adversos que limitan su uso a áreas pequeñas y períodos cortos, por ende ampliar el arsenal terapéutico buscando remisiones prolongadas con la menor tasa de efectos adversos es un área en permanente desarrollo.

En la actualidad, la utilidad del dupilumab, omalizumab y ustekinumab está siendo estudiada en otras patologías con etiopatogenia similar. De estos, dupilumab se mantiene siendo el único fármaco biológico aprobado por la FDA para el tratamiento de DA y por la calidad de los estudios es el con mayor efectividad y seguridad a largo plazo demostrada. Si bien existen pocos trabajos que lo comparen directamente con los inmunosupresores clásicos, revisiones sistemáticas con metaanálisis sugieren que el efecto de dupilumab podría ser similar al de ciclosporina y superior al de metotrexato o azatioprina, aunque con un nivel de certeza muy bajo. Faltan estudios a largo plazo que evalúen su eficacia y seguridad comparativamente. Otro aspecto relevante para considerar es el costo y disponibilidad de la terapia biológica en nuestro país, manteniéndose fuera de alcance para muchos pacientes.

Algunas moléculas nuevas, como el tralokinumab y los inhibidores JAK, han mostrado resultados prometedores, pero su eficacia y seguridad a largo plazo mantienen pendiente aspectos que aclarar. De este grupo, abrocitinib pareciera posicionarse como una alternativa al menos similar que dupilumab.

Si bien todavía queda mucho por dilucidar respecto a la fisiopatología de la DA, estamos atravesando una revolución terapéutica con una creciente investigación de nuevas alternativas para que nuestros pacientes puedan acceder a una mejor calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1):1.
2. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309-315. doi:10.1097/ACI.0000000000000376
3. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 14;9(9):CD013206. doi: 10.1002/14651858.CD013206.pub2.
4. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hulstsch T, Davis JD, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol.* 2020 Jan;182(1):85-96. doi: 10.1111/bjd.18476.
5. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;16: 376(11):1090-1. doi: 10.1056/NEJMc1700366.
6. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2287-303.
7. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(4):567-577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x.
8. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, Di Giorgio S, Arents BWM, Burton T, Spuls PI, Küster D, Siegels D, Schmitt J, Flohr C. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 1;156(6):659-667. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0796. PMID: 32320001; PMCID: PMC7177646.

9. Khattri, S., Brunner, P.M., Garcet, S., Finney, R., Cohen, S. R., Oliva, M., Dutt, R., Fuentes-Duculan, J., Zheng, X., Li, X., Bonifacio, K. M., Kunjraiva, N., Coats, I., Cueto, I., Gilleaudeau, P., Sullivan-Whalen, M., Suárez-Fariñas, M., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2017). Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Experimental dermatology*, 26(1), 28–35. <https://doi.org/10.1111/exd.13112>
10. Pan Y, Xu L, Qiao J, Fang H. A systematic review of ustekinumab in the treatment of atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep;29(6):539-541. doi: 10.1080/09546634.2017.1406894.
11. Chiarella SE. Immunobiologic treatments for severe asthma, atopic dermatitis, and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*. 2019 Nov 1;40(6):485-489. doi: 10.2500/aap.2019.40.4277.
12. Holm JG, Thomsen SF. Omalizumab for atopic dermatitis: evidence for and against its use. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019 Aug;154(4):480-487. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06302-8. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30717578.
13. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E, Chapman-Rothe N, Ollert M, Fölster-Holst R, Adamski J, Illig T, Ring J, Weidinger S. Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type filaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):132-5. doi: 10.1111/all.12234. Epub 2013 Oct 10.
14. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci*. 2018 May;90(2):190-198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016.
15. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol* 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>
16. Silverberg JI, Toth D, Bieber T et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: © 2020 British Association of Dermatologists *British Journal of Dermatology* (2020) 1 results from the double-blind, randomized, multicentre, placebocontrolled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol* 2020; <https://doi.org/10.1111/bjd.19573>.
17. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAK-STAT*. 2013;2:e24137.
18. Lacour, J.-P. (2019). Les traitements systémiques de la dermatite atopique. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 146(12), 12S76–12S84. doi:10.1016/s0151-9638(20)30017-x
19. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:667-77
20. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME; INCB 18424-206 Study Investigators. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Feb;145(2):572-582. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.042. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31629805.
21. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Jul 25;396(10246):255-266. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30732-7. PMID: 32711801.
22. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 25;384(12):1101-1112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019380>
23. Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018;2:23. doi:10.1186/s41927-018-0031-x
24. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2.
25. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib vs Dupilumab in Adults With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157(9):1047–1055. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3023