

# Avances y novedades en el tratamiento de la dermatitis atópica



**Fátima Tous Romero**

Médica adjunta. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La **dermatitis atópica** (DA) es una entidad compleja, en cuya etiopatogenia intervienen mecanismos diversos, tales como las alteraciones en la inmunidad (innata y adaptativa), disfunciones de la barrera epidérmica, así como un componente genético. El *endotipo* se define como el conjunto de mecanismos moleculares subyacentes a las características/fenotipo visibles de la enfermedad<sup>1</sup>. Así, la DA no solo es diversa fenotípicamente, sino que también se caracteriza por un repertorio de endotipos muy diverso, con distintas activaciones de vías inmunitarias (linfocitos T colaboradores —del inglés, *T helper cells*—  $T_h1/T_h2/T_h17/T_h22$ ). El mejor conocimiento de la fisiopatología de la DA ha permitido el desarrollo de nuevas vías terapéuticas. En 2017, se aprobó el primer fármaco biológico para la DA, el **dupilumab**<sup>2</sup>, aunque no estuvo disponible en España con previo de reembolso en el Sistema Nacional de Salud hasta 2020. Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido hacia la subunidad alfa del receptor de la interleucina 4 (IL-4), la cual se encuentra tanto en el receptor de la IL-4 como en el de la IL-13, de manera que bloquea la acción de ambas. Inicialmente, fue aprobado en nuestro país para mayores de 18 años y, actualmente, se encuentra disponible para pacientes a partir de los 6 años, habiendo ya estudios en desarrollo para aumentar su indicación a niños de menor edad. La dosis en adultos es

de 600 mg iniciales, pasando, posteriormente, a 300 mg cada dos semanas. En menores de 18 años, la dosis varía en función del peso y la edad. Los efectos secundarios más frecuentemente recogidos son reacciones en los puntos de inyección, así como una «enfermedad ocular superficial», que engloba diferentes tipos de manifestaciones oculares, siendo, en la mayor parte de los casos, leve y controlable con tratamientos oftalmológicos tópicos. Se han descrito también cuadros de eritema facial, ocasionados por diversas causas (rosácea, demodicidosis o hipersensibilidad a *Malassezia furfur*, entre otros). Con mucha menos frecuencia, aunque de forma característica, se ha descrito la aparición de una dermatitis psoriasiforme en pacientes en tratamiento con dupilumab, parece que por aumento de la vía  $T_h17$ , al inhibir mediante este tratamiento la vía  $T_h2$ . En 2020, la Agencia Europea de Medicamentos aprobó un nuevo tratamiento para la DA (baricitinib), mientras que, en 2021, se autorizaron otros tres nuevos fármacos sistémicos para la DA (upadacitinib, tralokinumab y abrocitinib). Todos estos fármacos, salvo el abrocitinib, están disponibles en España desde abril de 2022. El **baricitinib**<sup>3</sup>, el **upadacitinib**<sup>4</sup> y el **abrocitinib** comparten mecanismo de acción, tratándose los tres de inhibidores de las cinasas de Jano (JAK; del inglés, *Janus kinases*). Estas son unas moléculas que se

encuentran asociadas a diversos receptores intracelularmente, siendo necesarias para la señalización de diferentes interleucinas y factores de crecimiento. Existen cuatro tipos de JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Con la inhibición de dichas moléculas, se impide que se desarrollen las acciones que ocurrirían en condiciones normales al unirse las interleucinas a sus receptores. Todas se administran de forma oral diaria. El baricitinib inhibe la JAK1 y la JAK2, mientras que el upadacitinib y el abrocitinib inhiben la JAK1. Actualmente, el baricitinib está aprobado solo en adultos, mientras que el upadacitinib y el abrocitinib están autorizados en mayores de 12 años. Los efectos secundarios más frecuentes que se han notificado son cuadros leves de nasofaringitis e infecciones de las vías respiratorias y cefaleas, alteraciones de la creatinina-cinasa (que habitualmente no modifican la práctica clínica), acné o aumento de las infecciones por el virus del herpes simple. Durante el seguimiento, además de descartar infecciones crónicas persistentes previas al inicio del tratamiento, es recomendable la realización de analítica de control, que incluya perfil lipídico para vigilar las posibles alteraciones. El **tralokinumab**<sup>5</sup> está disponible en España, como decíamos, también desde abril 2022. En este caso, se trata de un inhibidor del receptor de la IL-13 (que no actúa, a diferencia del dupilumab, sobre las acciones de la IL-4). La administración es por vía subcutánea, con una dosis inicial de 600 mg y, posteriormente, 300 mg cada dos semanas, incluyéndose en la ficha técnica la posibilidad de espaciar a cada cuatro semanas en aquellos pacientes que presentan buena respuesta a partir de la 16.<sup>a</sup> semana. El perfil clínico del fármaco es parecido al del dupilumab, pero se ha observado en los ensayos clínicos una posible disminución de los efectos secundarios oculares respecto a este. Existen otros muchos fármacos sistémicos en vías de desarrollo, que, posiblemente, se aprueben en los próximos años. Entre ellos, encontramos el **lebrikizumab**, fármaco inhibidor de la IL-13 (con un mecanismo de acción, por lo tanto, similar al del tralokinumab), administrado por vía oral. El **nemolizumab** es un inhibidor de la IL-31, implicada, sobre todo, en la

aparición del prurito. Parece que tendría un especial interés para el control de este síntoma, así como en el tratamiento de enfermedades relacionadas, como el prurigo nodular. El **mepolizumab** es un inhibidor de la IL-5, que participa también en las manifestaciones de la DA y la vía inflamatoria T<sub>H</sub>2. Actualmente, se encuentra aprobado para el tratamiento del asma. Respecto al uso tópico, también se están produciendo importantes avances, aunque todavía no disponemos de ningún fármaco nuevo aprobado en España. El **crisaborol** es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 indicado en la DA leve y moderada, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2016. En Estados Unidos, se encuentra disponible desde hace algunos años; sin embargo, en Europa, no se ha llegado a comercializar. El efecto secundario más frecuente es la aparición de prurito en el área de aplicación. También se encuentran en desarrollo los inhibidores de las JAK tópicos (que comparten mecanismo de acción para su uso sistémico con los comentados anteriormente), como el **tofacitinib**, el **ruxolitinib** o el **delgocitinib**. Otros fármacos son el **tapinarof** (antiinflamatorio no esteroideo que actúa como agonista del receptor de hidrocarburos de arilo) o el **omiganán** (un péptido antimicrobiano).

En resumen, el mejor conocimiento de la fisiopatología de la DA ha posibilitado un importante desarrollo de nuevos tratamientos. Una mayor caracterización de los perfiles y endotipos de la DA nos permitirá posiblemente en un futuro un mejor posicionamiento de las diferentes novedades en el lugar terapéutico adecuado en la DA.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):1-11.
2. 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(10086):2287-303.

3. Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(12):1333-43.
4. 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;397(10290):2151-68.
5. Freitas E, Guttman-Yassky E, Torres T. Tralokinumab for the treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22(5):625-38.