

## Dermatitis atópica severa en la infancia en la era de la medicina personalizada

### Severe atopic dermatitis in childhood in the era of personalized medicine

Rosario Agüero Ureta<sup>a</sup>, Edinson López Bravo<sup>a</sup>, María Trinidad Hasbún Zegpi<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

<sup>b</sup>Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

Recibido: 24 de noviembre de 2023; Aceptado: 27 de enero de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En casos severos o refractarios de DA, la fototerapia y los inmunosupresores clásicos tienen limitaciones de eficacia y los inmunosupresores clásicos a menudo conllevan efectos adversos considerables debido a su mecanismo de acción. Las terapias dirigidas son más seguras y efectivas, pero su adopción es limitada en países en desarrollo debido a su alto costo.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Existen distintos subtipos clínicos y genotipos asociados a la dermatitis atópica, cuya comprensión ha llevado al desarrollo de nuevas terapias dirigidas, incluyendo fármacos aprobados y otros en fase de investigación. La evidencia disponible demuestra su eficacia en la mejora de la calidad de vida y la reducción de los síntomas cutáneos. Este manuscrito contribuye a una comprensión más completa y a opciones de tratamiento más efectivas para esta condición.

#### Resumen

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis crónica e inflamatoria no infecciosa, con prevalencia creciente en las últimas décadas. De curso crónico y recurrente, deteriora la calidad de vida de los pacientes y su familia. Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la DA han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas, como los anticuerpos monoclonales (mAb) y los inhibidores de la quinas Janus (JAKis), las cuales modulan el sistema inmunológico a través de vías de señalización específicas, ofreciendo alternativas efectivas a los agentes inmunosupresores sistémicos tradicionales. En EE.UU. se han aprobado cuatro terapias dirigidas para el tratamiento de los casos severos/refractarios: dupilumab, tralokinumab, abrocitinib y upadacitinib. El objetivo de este manuscrito es presentar una actualización sobre la fisiopatología de la DA, describir los nuevos tratamientos disponibles y realizar un análisis de los resultados iniciales de la utilización de dichos tratamientos en pediatría. Se concluye que el alto costo de estos tratamientos suele limitar su prescripción a situaciones en las que los casos de DA son resistentes a otras opciones terapéuticas convencionales o cuando su curso es severo. Se resalta la importancia de toma de decisiones cuidadosa y precisa en la atención médica de la DA, con el fin de garantizar el uso eficiente de estos recursos terapéuticos.

#### Palabras clave:

Dermatitis Atópica;  
Terapias Dirigidas;  
Patogénesis;  
Alergia e  
Hipersensibilidad;  
Terapias Biológicas;  
Eccema Atópico;  
Medicina de Precisión

## Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, non-infectious inflammatory dermatosis, with increasing prevalence in recent decades. Due to its chronic and recurrent nature, it diminishes the quality of life of patients and their families. In recent years, advances in the understanding of AD's pathophysiology have driven the development of targeted therapies such as monoclonal antibodies (mAbs) and Janus kinase inhibitors (JAKis) which modulate the immune system through specific signaling pathways, providing effective alternatives to traditional systemic immunosuppressive agents. Four targeted therapies have been approved in the USA for the treatment of severe/refractory cases: dupilumab, tralokinumab, abrocitinib, and upadacitinib. This manuscript aims to present an update on the pathophysiology of AD, describe the new treatments available, and provide an analysis of the initial results of the use of these treatments in the pediatric population. We concluded that the high cost of these treatments often limits their prescription to situations where cases of atopic dermatitis are resistant to other conventional therapeutic options or when the disease reaches a severe degree. This underscores the importance of careful and accurate decision-making in the medical management of AD to ensure the efficient use of these therapeutic resources.

## Keywords:

Atopic Dermatitis;  
Targeted Therapies;  
Pathogenesis;  
Allergy and  
Hypersensitivity;  
Biological Therapy;  
Atopic Eczema;  
Precision Medicine

## Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante de la piel, con una amplia variedad de presentaciones clínicas, que afecta entre 2 y 5 % de los adultos y a más de 20% de los niños<sup>1,2</sup>. Puede ser categorizada desde diferentes perspectivas. Mientras que una clasificación se basa en la temporalidad de la afección, otras se enfocan en su fisiopatología, la edad, la gravedad y las complicaciones. Tradicionalmente se ha utilizado una clasificación clínica-evolutiva, ya que las manifestaciones clínicas se modifican según edad del paciente en: infantil (< 2 años), de la infancia (2-12 años), de la adolescencia (12-18 años) y del adulto (> 18 años)<sup>3</sup>. Según su severidad puede clasificarse en leve, moderada y severa (figuras 1 y 2). Se estima que 20 a 37% del total de los casos diagnosticados con DA son de curso moderado y 10 a 37% son severo. Esta variabilidad se atribuye principalmente al uso de distintos métodos para la evaluación de la severidad de la enfermedad<sup>1</sup>.

Está bien establecido que las características clínicas, así como los factores desencadenantes de la DA pueden modificarse con la edad. En los lactantes, las lesiones de la DA suelen presentarse en cara (respetando la zona perioral), cuero cabelludo, muñecas y zonas extensoras de las extremidades. A esta edad, es habitual observar brotes caracterizados por pápulas y placas ecematosas que pueden evolucionar a lesiones exudativas y costrosas. En niños en edad preescolar y escolar, el eccema tiende a afectar principalmente la cara, especialmente la región periocular, así como también el cuello y los pliegues antecubitales y poplíteos. También es común la presencia de queratosis pilar. En esta etapa, la presentación más común es el eccema liquenificado crónico, el cual se asocia a xerosis y liquenificación de la piel.

En adultos, se observa principalmente eritema facial, así como eccema liquenificado crónico en el tronco y eccema en las manos<sup>3-7</sup>.

Las diferencias clínicas entre pacientes pediátricos y adultos son atribuibles a una infiltración diferenciada de subpoblaciones de linfocitos T según edad. La vía de activación T helper 2 (Th2) es común en todos los pacientes con DA, sin embargo, se ha demostrado que en lactantes, niños y pacientes asiáticos hay un aumento de la respuesta T helper 17 (Th17) y en adultos de T helper 1 (Th1)<sup>8</sup>.

La clasificación clínica-evolutiva no permite englobar a todos los pacientes a los que uno enfrenta en la práctica clínica. Es por esto que en los últimos años se han realizado esfuerzos por lograr una clasificación que integre la clínica con la fisiopatología, logrando de esa forma una medicina más personalizada<sup>9</sup>. El descubrimiento de las vías patogénicas involucradas en la DA y una mejor comprensión de estas vías han llevado al desarrollo de nuevas terapias dirigidas a los procesos fisiopatológicos. Los principales grupos de terapias dirigidas para la DA son los anticuerpos monoclonales (mAbs) y los inhibidores de la quinasa Janus (JAKis). Anteriormente conocidos como biológicos, ya que se sintetizan a partir de organismos vivos, hoy en día estas terapias también están compuestas por moléculas pequeñas, por lo que se prefiere el término "terapia dirigida". El mecanismo de acción varía entre las diferentes moléculas, pero todas ellas regulan el sistema inmunológico a través de estímulos o inhibiciones, actuando en puntos específicos de las vías de señalización de la inflamación. Con frecuencia, su efectividad y perfil de seguridad son comparables o incluso mejores que los agentes inmunosupresores sistémicos estándar.

El propósito de este trabajo es proporcionar una actualización sobre la fisiopatología de la DA y des-



**Figura 1 y 2.** Pacientes con dermatitis atópica severa.

**Tabla 1. Fenotipos de dermatitis atópica**

1. Eccema agudo vs. eccema crónico.
2. Fenotipo asociado con Ictiosis, queratosis pilar, hiperlinealidad palmar, de inicio precoz, eccema severo y persistente (genotipo mutación de la filagrina).
3. Eccema intrínseco vs. extrínseco.
4. Eccema de inicio precoz vs. adulto.
5. Variantes morfológicas:
  - a. Eccema numular
  - b. Prurigo atópico
  - c. Liquefación plano-like
  - d. Pitiriasis alba
6. Variantes localizadas:
  - a. Eccema de manos
  - b. Dermatitis palmo-plantar juvenil
  - c. Dermatitis de párpados
  - d. Queratitis
  - e. Dermatitis del pezón
  - f. Dermatitis periorificial

cribir los nuevos tratamientos disponibles que son ampliamente recomendados en todas las nuevas guías clínicas internacionales como primera línea de tratamiento para casos moderados y severos.

### Fisiopatología de los subtipos clínicos de dermatitis atópica

En la tabla 1 se resumen los distintos fenotipos de la DA. Según la temporalidad, el eccema puede clasificarse en agudo y crónico. Durante la fase aguda de la DA, las células de Langerhans se activan al unirse a alérgenos mediante Inmunoglobulina E (IgE) específica y Receptor de alta afinidad de IgE (αFceRI). Estas células producen proteínas como la proteína quimiotáctica de monocitos 1 y la interleucina-16. Los péptidos derivados de los alérgenos son presentados a las células T por las células de Langerhans, lo que induce un perfil Th2. A medida que los monocitos reclutados migran hacia la piel, se transforman en células epidérmicas dendríticas inflamatorias y producen citocinas proinflamatorias como interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Además, secretan interleucina-12 e interleucina-18, lo que a largo plazo contribuye al cambio de Th2 a T helper 1/0, lo que es característico de la fase crónica de la enfermedad<sup>10</sup>. Dado que ciertas citocinas proinflamatorias utilizan la vía JAK/STAT para transmitir señales, esta vía se convierte en un objetivo terapéutico prometedor para el tratamiento de estas enfermedades, ya que permite modular selectivamente el sistema inmunológico a nivel cutáneo<sup>11</sup>.

En algunos pacientes, se han descrito mutaciones en el gen que codifica para la filagrina, proteína esencial para la integridad de la barrera cutánea. Estas mutaciones pueden conducir a una disminución en su función protectora, lo que aumenta la predisposición a

desarrollar DA<sup>12</sup>. Algunas de las características clínicas de estos pacientes son: 1. Ictiosis: caracterizada por una piel xerótica, liquenificada y de apariencia escamosa 2. Queratosis pilar: pequeñas pápulas confluentes, ásperas al tacto localizadas principalmente en brazos y piernas, 3. Hiperlinealidad palmar, 4. Eczema de aparición precoz y grave: inicio durante los primeros meses de vida, y tiende a ser más severo y persistente que en otras formas de DA<sup>3</sup>.

Además, el eccema puede clasificarse en intrínseco y extrínseco. En el fenotipo intrínseco existe una susceptibilidad genética a la enfermedad, pero aún no hay sensibilización mediada por IgE, lo que significa que no se han desencadenado respuestas alérgicas propiamente tal. A medida que el individuo se expone a alérgenos específicos del medio ambiente se desarrolla la DA extrínseca, caracterizada por una respuesta mediada por IgE, lo que se conoce como la “verdadera” DA. Es interesante notar que un 20% de los pacientes sólo presentan DA intrínseca, es decir, no hay elevación de los niveles de IgE<sup>10,13,14</sup>.

Una hipótesis unificadora sobre la DA propone tres fases en la evolución de la enfermedad. En la primera etapa, se presenta la forma no atópica de dermatitis en la infancia temprana, antes de que ocurra la sensibilización a alérgenos. Luego, en la mayoría de los pacientes, los factores genéticos influyen en la inducción de la sensibilización mediada por IgE a alimentos y alérgenos ambientales, lo que representa la transición a la verdadera DA. En la tercera etapa, el grataje continuo de la piel libera autoantígenos que llevan a la formación de anticuerpos IgE en una proporción significativa de pacientes<sup>12</sup>.

## Variantes morfológicas de dermatitis atópica

Existen distintas variantes morfológicas de la DA, las cuales pueden ser generalizadas o localizadas. Dentro de las variantes generalizadas destaca la variante discoide o numular, el prurigo atópico o subtipo prurigo nodular y la variante eritrodérmica.

El eccema discoide o numular se caracteriza por la confluencia de pápulas y pápulo vesículas que forman placas eccematosas de varios centímetros de diámetro acompañadas de prurito severo<sup>16,17</sup>. Esta variante sería una manifestación de hipersensibilidad al *Staphylococcus aureus*<sup>18</sup>. El prurigo atópico o subtipo prurigo nodular se caracteriza por la presencia de nódulos y pápulas excoriadas, prurito severo y alteración del sueño<sup>19,20</sup>.

La variante eritrodérmica es una forma grave de DA que afecta el 70-90% de la superficie corporal. A veces, es el primer signo de la enfermedad y requiere un enfoque terapéutico intensivo para controlar la

inflamación y restaurar la función de la barrera cutánea<sup>21</sup>. Por otro lado, tenemos las variantes morfológicas localizadas como el eccema de manos, la dermatosis plantar juvenil, la dermatitis del párpado, la queilitis, la dermatitis friccional y la pitiriasis alba<sup>9,17</sup>. El eccema de manos es más frecuente en los adultos, siendo en algunos casos la única manifestación. La dermatosis plantar juvenil se caracteriza por la presencia de eccema, liquenificación y fisuración en plantas y dorso del pie. Es clásico de escolares prepuberales y está asociada al uso de zapatos de materiales impermeables por períodos prolongados<sup>22</sup>.

La dermatitis del párpado es característica de niños en edad escolar y adultos. Se desarrolla por el contacto con alérgenos aerotransportados. Clínicamente presenta prurito muy importante, lo que se traduce en liquenificación y la presencia de quistes de milium<sup>17</sup>.

La queilitis corresponde a la inflamación y/o fisuras en la piel de los labios. Algunos de los síntomas comunes de la queilitis incluyen eritema, xerosis, liquenificación, fisuración, edema, dolor, ardor y prurito en los labios<sup>23</sup>.

La dermatitis friccional, también llamada liquen nitido-like, se caracteriza por la aparición de pápulas múltiples color piel, pruriginosas, localizadas en zonas de roce como dorso de manos, codos y rodillas, secundarias al roce en las superficies de apoyo de los niños<sup>9</sup>.

Por último, la pitiriasis alba se caracteriza por máculas hipopigmentadas, descamación leve y una inflamación superficial de la epidermis que afecta la producción de melanina debido a producción local de citoquinas inflamatorias y radicales<sup>24</sup>.

## Nueva aproximación diagnóstica de la dermatitis atópica

El diagnóstico de la DA se basa en la evaluación clínica. Para su confirmación se utilizan criterios clínicos bien establecidos como los propuestos por Hanifin y Rajka en 1980<sup>25</sup>. Estos criterios, aunque ampliamente reconocidos, no han sido validados formalmente. Otra alternativa a considerar son los criterios de Williams, introducidos en 1994<sup>26</sup>, cuya validez se ha evaluado en poblaciones pediátricas y adultas. Estos criterios han demostrado una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96%, por lo que se recomiendan en las últimas guías clínicas<sup>27</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico de DA, es esencial evaluar la gravedad de la afección y su impacto en la calidad de vida del paciente y su familia. Para esto, existen diversas escalas validadas, como la IGA (Evaluación Global del Investigador), EASI (Índice de Gravedad del Área de la Dermatitis Atópica) o SCORAD (Puntuación de la Dermatitis Atópica), que permiten

**Tabla 2. Cálculo EASI score<sup>29</sup>**

| Componente           | Descripción                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Puntaje de Área      | 1. 0% de área afectada;<br>2. 1-9% de área afectada;<br>3. 10-29% de área afectada;<br>4. 30-49% de área afectada;<br>5. 50-69% de área afectada;<br>6. 70-89% de área afectada;<br>7. 90-100% de área afectada. |
| Puntaje de Gravedad  | Suma de intensidades de eritema, edema, exoriación y liquenificación (0 a 3).                                                                                                                                    |
| Puntaje de Región    | Puntaje de Gravedad x Puntaje de Área x Multiplicador de Área (0,1; 0,2; 0,3 o 0,4 según la región).                                                                                                             |
| Puntaje Total (EASI) | Suma de los Puntajes de las Cuatro Regiones.                                                                                                                                                                     |

al médico cuantificar la severidad de las lesiones cutáneas<sup>28</sup>. También, se disponen de herramientas para evaluar los síntomas informados por el paciente, como POEM (Medida de la Dermatitis Atópica Orientada al Paciente) y escalas que miden la calidad de vida, como IDLQI (Índice de Calidad de Vida Infantil) y CDLQI (Índice de Calidad de Vida en Dermatología Infantil)<sup>27</sup>. A pesar de que en Chile no se cuente con scores validados, es recomendable utilizar estas herramientas en la práctica clínica para evaluar respuesta a tratamiento.

El EASI es una herramienta ampliamente utilizada en investigación y práctica clínica para evaluar la gravedad de DA (tabla 2). Divide el cuerpo en cuatro regiones corporales: cabeza y cuello, miembros superiores, tronco y miembros inferiores. Cada región se evalúa para determinar el porcentaje de piel afectada (1: 0% de área afectada; 2: 1-9% de área afectada; 3: 10-29% de área afectada; 4: 30-49% de área afectada; 5: 50-69% de área afectada; 6: 70-89% de área afectada; 7: 90-100% de área afectada)

Luego, se calcula un puntaje de gravedad para cada región. El puntaje total de gravedad para una región es igual a la suma de los puntajes de intensidad para cuatro signos clínicos: eritema, edema, exoriación y liquenificación. Se asigna un puntaje de 0 a 3 para la intensidad promedio de cada signo, siendo 0 ningún signo y 3 severo.

El puntaje de la región se calcula multiplicando el puntaje de gravedad de cada región por el puntaje de área correspondiente y un multiplicador de área (0.1 para la cabeza, 0.2 para los miembros superiores, 0.3 para el tronco y 0.4 para los miembros inferiores). El puntaje EASI final es la suma de los puntajes regionales, para obtener un puntaje total que refleja la severidad global del eccema en el paciente. Este puntaje total puede variar desde 0 hasta 72. EASI 75 se refiere a un

criterio específico utilizado para evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con eccema, que significa que un paciente debe experimentar al menos una reducción del 75% en su puntuación total después de un tratamiento específico, tomando como referencia el puntaje inicial<sup>29</sup>.

## Tratamientos clásicos

La base del tratamiento de la DA implica la implementación de medidas generales para mantener la piel lubricada, manejar el prurito y prevenir brotes. El tratamiento farmacológico se realiza de manera escalonada, con el uso de medicamentos tópicos en casos leves y sistémicos en casos moderados a severos. Dentro de los tratamientos sistémicos clásicos se incluyen la fototerapia, los corticoides sistémicos y los inmunosupresores. La educación desempeña un papel crucial en este proceso. La guía de DA para México (GUIDAMEX)<sup>27</sup> y la guía europea para el eccema atópico (EuroGuiDerm)<sup>30,31</sup> proporcionan una descripción detallada de los tratamientos clásicamente utilizados para la DA.

## Nuevas terapias dirigidas

El avance en la comprensión de la fisiopatología y la identificación de citoquinas clave en la patogenia de la DA ha facilitado el surgimiento de terapias dirigidas como una estrategia novedosa (tabla 3). Fármacos como los mAbs y los JAKis se han posicionado como herramientas fundamentales en el manejo de enfermedades dermatológicas. Sin embargo, la accesibilidad a estas terapias es un desafío debido a su alto costo, aunque se observa una tendencia a la disminución de precios gracias a la masificación de su uso y al descubrimiento de nuevas moléculas similares<sup>32,33</sup>. Cabe destacar que el uso de estas terapias está reservado para aquellos pacientes que no han respondido a los tratamientos clásicos y deben ser prescritos por el especialista.

Tanto niños como adultos pueden considerarse para recibir terapias inmunológicas dirigidas si tienen una enfermedad grave, definida como la afectación de más del 10% de la superficie corporal total, una IGA de al menos 3, un EASI  $\geq 16$ , un SCORAD  $\geq 50$  y una puntuación de gravedad en la Escala Numérica de Prurito (PP-NRS)  $\geq 4$ , o cuando provoca prurito incontrolable o tiene serias consecuencias emocionales. Además, se considera candidato a terapia dirigida a los pacientes refractarios, lo que implica que no han mostrado mejoría a pesar de haber recibido un tratamiento sistémico tradicional, como metotrexato, ciclosporina o fototerapia.

**Tabla 3. Resumen de terapias target para el tratamiento de la dermatitis atópica.**

| Fármaco      | Mecanismo de acción | Dosis y vía de administración                                             | Indicación                                                                                                                   | Eficacia (según efectividad)        | Aprobación FDA |
|--------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Upadacitinib | JAK 1               | 15-30 mg una vez al día VO                                                | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 71% EASI 75 a la semana 16 (30 mg)  | > 12 años      |
| Abrocitinib  | JAK 1               | 100-200 mg una vez al día VO                                              | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 70% EASI 75 a la semana 16 (200 mg) | > 18 años      |
| Dupilumab    | Anti-IL-4/13        | Inducción: 600 mg por 1 vez SC<br>Mantención: 300 mg cada 2 semanas SC    | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 64% EASI 75 a la semana 16          | > 6 meses      |
| Lebrikizumab | Anti-IL-13          | Inducción: 500 mg semana 0 y 2 SC<br>Mantención: 250 mg cada 2 semanas SC | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 58,8% EASI 75 a la semana 16        | No             |
| Baricitinib  | JAK 1/2             | 4 mg una vez al día VO                                                    | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 54% EASI 75 a la semana 16          | No             |
| Tralokinumab | Anti-IL-13          | Inducción: 600 mg por 1 vez SC<br>Mantención: 300 mg cada 2 semanas SC    | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 25% EASI 75 a la semana             | > 18 años      |
| Tezepelumab  | Anti-TSLP           | 280 mg cada 2 semanas por 3 meses SC                                      | DA grave (BSA $\geq$ 10%, IGA $\geq$ 3, EASI $\geq$ 16, SCORAD $\geq$ 50, PP-NRS $\geq$ 4) refractaria a otros tratamientos. | 65% EASI 50 a la semana 12          | No             |

Abreviaciones: SC, subcutáneo; VO, vía oral; mg, miligramos; EASI, Eczema Area and Severity Index; BSA, Body Surface Area; IGA, Investigator Global Assessment; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis, PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale. EASI 75: reducción del 75% en su puntuación del EASI inicial.

Hasta la fecha, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. ha aprobado cinco terapias dirigidas para la DA: dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab, abrocitinib y upadacitinib.

El dupilumab es un mAb anti-IL-4/13 que se aprobó en 2017 y ha significado una transformación en el tratamiento de primera línea de la DA en países desarrollados. A la fecha de publicación del manuscrito, está aprobado para pacientes mayores de 6 meses en EE.UU. y mayores de 12 años en Chile. El estudio LIBERTY AD CHRONOS demostró que un 64% de los pacientes logran un EASI 75 a las 16 semanas. Su eficacia ha demostrado ser similar a la de la ciclosporina, con una respuesta más fiable y superior a la del metotrexato y la azatioprina y con menos efectos secundarios<sup>34,35</sup>.

El tralokinumab corresponde a un mAb anti-IL-13. Fue aprobado por la FDA para adultos con DA moderada a severa en el año 2021. En 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), tralokinumab logró un EASI 75 en el 25%-33,2% de los pacientes a las 16 semanas de tratamiento. Este ECA también mostró mejoras tempranas en el prurito, las alteraciones del sueño y el DLQI. Los

pacientes mantuvieron estas respuestas tras 52 semanas de tratamiento con tralokinumab sin necesidad de medicación de rescate<sup>36</sup>.

El lebrikizumab es un mAb dirigido contra la IL-13. En dos ECA fase 3 en pacientes mayores de 12 años con DA moderada a severa, mostró un EASI 75 en el 58,8% y el 52,1% de los pacientes respectivamente en la semana 16<sup>37</sup>.

El abrocitinib es un inhibidor de JAK-1 aprobado por la FDA en 2022 para adultos con DA moderada a severa. Abrocitinib mostró respuestas consistentes al tratamiento y no presentó nuevos problemas de seguridad en comparación con dupilumab. Los estudios muestran que el 70% de los pacientes logran EASI 75 en la semana 12 de tratamiento<sup>38,39</sup>. Por último, el upadacitinib, otro inhibidor de JAK-1 aprobado en Chile y por la FDA en 2022 para mayores de 12 años, muestra una mejora en el EASI 75 de 71% en la semana 16 de tratamiento<sup>40</sup>.

Existen dos fármacos que todavía se encuentran en fase de investigación, pero que a la fecha han mostrado buenos resultados. Estos son el baricitinib y tezepelumab. El baricitinib corresponde a un inhibidor

de primera generación de JAK 1-2 que está en fase de aprobación y ha mostrado resultados prometedores en combinación con corticosteroides tópicos. A las 16 semanas, baricitinib proporcionó una mejora del 54,9% y del 59,4% en la puntuación del EASI 75<sup>41</sup>.

El tezepelumab es un mAb humano que se une a la linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), una citoquina derivada de células epiteliales que induce la producción de citocinas Th2, incluidas la IL-4, la IL-5 y la IL-13 y se utiliza para el tratamiento del asma. En estudios de fase 2, ha alcanzado un EASI 50 en el 65% de los pacientes en la semana 12 de tratamiento<sup>42</sup>.

Los eventos adversos más comunes para mAb y JAKis para tratamiento de DA fueron infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en el sitio de inyección para todas las clases<sup>43</sup>.

En el caso de los JAKis, también considerar infecciones por virus de la familia del Herpes<sup>39</sup>. Otro efecto adverso común en ambas familias de fármacos fueron los síntomas oculares (conjuntivitis, queratitis, blefaritis, prurito ocular, sequedad y malestar ocular)<sup>30</sup>.

Dupilumab y tralokinumab no requieren seguimiento de laboratorio, pero abrocitinib, baricitinib y upadacitinib necesitan seguimiento de laboratorio ya que pueden producir elevación de la creatina fosfoquinasa, trombocitopenia y neutropenia<sup>43</sup>. Otros efectos adversos informados para los JAKis son náuseas, dolor de cabeza, diarrea, fatiga, acné, dolor abdominal y mialgias<sup>44</sup>. No hay datos suficientes para determinar si alguna terapia inmunológica dirigida es más segura que otra para la DA. Abrocitinib, 100 mg al día, se asoció con 2.6 veces más probabilidades de eventos adversos graves en comparación con dupilumab, pero con una dosis más alta (es decir, abrocitinib, 200 mg al día) las probabilidades fueron menores. Se observaron tasas más bajas de eventos adversos graves para dupilumab en comparación con el placebo<sup>43</sup>. El uso de dupilumab también se asocia con una disminución de las infecciones cutáneas, incluido el eccema herpético. La razón de esto se desconoce, pero la mejora en la barrera cutánea y el microbioma causada por la terapia inmunológica dirigida pueden explicar esta observación<sup>45</sup>.

## Situación en Chile

Dupilumab fue la primera terapia target aprobada por la FDA para el tratamiento de la DA y actualmente su uso se encuentra aprobado en Chile para niños mayores de 12 años y por la FDA desde los 6 meses de edad, a diferencia de otras moléculas target como los JAKis que solo se encuentran aprobadas para su uso en adultos. Sin embargo, la experiencia en el país con el uso de dupilumab en pacientes pediátricos con DA es aún limitada debido a las dificultades de acceso, principalmente debido al alto costo económico de este medicamento.

## Conclusiones

La DA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a un significativo porcentaje de la población, tanto a niños como a adultos. A lo largo de los años, se ha comprendido mejor su complejidad clínica y fisiopatológica, lo que ha llevado a la evolución de su clasificación y el desarrollo de terapias más específicas y efectivas.

La perspectiva clásica, que dividía la DA en subtipos según la edad, ha sido desplazada por una clasificación que considera aspectos más profundos de la enfermedad, como el genotipo, la presencia o ausencia de sensibilización mediada por IgE y las diferentes variantes morfológicas localizadas y generalizadas. Esta nueva clasificación permite una comprensión más completa de la enfermedad y abre la puerta a tratamientos más personalizados. Dentro de estos tratamientos se incluyen los mAb y los JAKis, que se han convertido en herramientas fundamentales en el tratamiento de las DA resistentes a otras opciones terapéuticas convencionales o cuando su curso es severo.

## Conflicto de Interés

MTH ha recibido honorarios como orador para Sanofi y Abbvie.

## Referencias

1. Barbatot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018;73:1284-93.
2. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251-8.e23.
3. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int*. 2022;71:14-24.
4. Nomura T, Wu J, Kabashima K, et al. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:1840-52.
5. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16 Suppl 1:75-86.
6. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396:345-60.
7. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139:S58-S64.
8. Czarnowicki T, He H, Canter T, et al. Evolution of pathologic T-cell subsets

- in patients with atopic dermatitis from infancy to adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:215-28.
9. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, et al. Classifying atopic dermatitis: a systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:807-19.
  10. Bieber T. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358:1483-94.
  11. Cabanillas B, Brehler A-C, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17:309-15.
  12. Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
  13. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci.* 2013;70:3-11.
  14. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:338-51.
  15. Kulthanan K, Samutrapong P, Jiamton S, et al. Adult-onset atopic dermatitis: a cross-sectional study of natural history and clinical manifestation. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2007;25:207-14.
  16. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Nummular Eczema: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2020;14:146-55.
  17. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211002979.
  18. Kim WJ, Ko HC, Kim MB, et al. Features of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with nummular eczema. *Br J Dermatol.* 2013;168:658-60.
  19. Zeidler C, Tsiakas A, Pereira M, et al. Chronic Prurigo of Nodular Type: A Review. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:173-9.
  20. Pereira MP, Basta S, Moore J, et al. Prurigo nodularis: a physician survey to evaluate current perceptions of its classification, clinical experience and unmet need. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:2224-9.
  21. Napolitano M, Fabbrocini G, Martora F, et al. Children atopic dermatitis: Diagnosis, mimics, overlaps, and therapeutic implication. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15901.
  22. Yew YW, Thyssen JP, Silverberg II. A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:390-401.
  23. Ring J. Atopic Dermatitis: Eczema. Springer 2018.
  24. Givler DN, Basit H, Givler A. Pityriasis Alba. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023.
  25. Hanifin JM & RG. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermato-Venereologica.* 1980;92:44-7.
  26. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994;131:383-96.
  27. Larenas-Linnemann D, Rincón-Pérez C, Luna-Pech JA, et al. [Guidelines on atopic dermatitis for Mexico (GUIDAMEX): using the ADAPTE methodology]. *Gac Med Mex.* 2023;158:1-116.
  28. Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One.* 2011;6:e17520.
  29. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, et al. The Eczema Area and Severity Index-A Practical Guide. *Dermatitis.* 2022;33:187-92.
  30. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1409-31.
  31. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema - part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1904-26.
  32. Bravo FG. Assessing the use of biologic therapy for psoriasis in Latin America. *Br J Dermatol.* 2023;188(4):454.
  33. De la Cruz C. Psoriasis treatment in Latin America: The Access Issue. 24th World Congress of Dermatology 2019; Milan, Italy.
  34. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, 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.
  35. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:377-88.
  36. 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.* 2021;184:437-49.
  37. Silverberg II, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388:1080-91.
  38. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2019;155:1371-9.
  39. Bieber T, Simpson EL, Silverberg II, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1101-12.
  40. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:877-84.
  41. Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol.* 2020;183:242-55.
  42. Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: A randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1013-21.
  43. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Atopic Dermatitis: Update of a Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):523-32.
  44. Miao M, Ma L. The efficacy and safety of JAK inhibitors for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat.* 2022;33(4):1869-77.
  45. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(1):62-9.el.