

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido]

Upadacitinib en el tratamiento de una población con dermatitis atópica multirresistente

Use of Upadacitinib in Managing Multiresistant Atopic Dermatitis

Sr. Director,

Upadacitinib es un inhibidor de la quinasa Janus (JAK)-1 aprobado para tratar la dermatitis atópica (DA) de moderada a grave. A pesar de los datos sólidos de los ensayos clínicos sobre su perfil de seguridad y eficacia, la evidencia del mundo real sigue siendo limitada, y en especial en sus formas refractarias¹⁻³. En Portugal, hasta hace poco su acceso se restringió a los pacientes con las formas más graves de DA. Los criterios de elegibilidad requirieron pacientes adultos en quienes hubiera fallado el tratamiento o con contraindicaciones de, al menos, 2 inmunosupresores sistémicos convencionales: dupilumab y baricitinib.

Realizamos un ensayo observacional prospectivo durante 26 semanas en un centro de referencia de DA en Portugal. Nuestro objetivo fue evaluar el perfil de seguridad y eficacia de upadacitinib en pacientes adultos con DA en quienes había fallado el uso de, al menos, 2 inmunosupresores sistémicos: baricitinib y dupilumab. Se recopilaban los datos demográficos basales. Se recogieron las medidas del resultado y las medidas objetivas reportadas por el paciente en las semanas 0/6/16/26, permitiéndose un margen de error de 2 semanas para cada periodo de tiempo. Se analizaron los datos utilizando estadísticas descriptivas. Se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para comparar las puntuaciones entre el periodo basal y el seguimiento. Se estableció la significación en un valor $p < 0,05$.

La cohorte incluyó un total de 14 pacientes: 64,3% de ellos varones, con una edad media de 29,9 (20-51) años, una duración de la enfermedad media de 20,6 años y un IMC medio de 27,1 kg/m². Todos los pacientes recibieron upadacitinib 30 mg/día y no habían respondido al tratamiento oral de prednisona, ciclosporina y metotrexato, e inyectado de dupilumab y baricitinib. La duración media del tratamiento fue de 10,6 (5-22) meses para dupilumab (300 mg

Tabla 1 Medidas del resultado objetivo y variación de las medidas del resultado reportadas por el paciente con el tratamiento de upadacitinib

	Basal	Semana 6	Semana 16	Semana 26
EASI				
Media (DE)	29,27 (7,41)	8,97 (8,94)	8,97 (8,94)	10,60 (10,90)
N	14	14	14	13
INRS				
Media (DE)	8,14 (1,46)	3,64 (3,08)	3,57 (3,11)	4,31 (2,69)
N	14	14	14	13
SNRS				
Media (DE)	5,43 (3,23)	2,07 (2,23)	2,00 (2,15)	2,15 (2,48)
N	14	14	14	13
DLQI				
Media (DE)	10,63 (4,56)	3,33 (2,58)	7,00 (6,00)	2,33 (3,88)
N	8	6	4	6
POEM				
Media (DE)	19,50 (5,86)	6,80 (6,94)	12,20 (6,72)	6,67 (5,82)
N	8	5	5	6

DE: desviación estándar; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; INRS: *Numeric Rating Scale* de prurito; POEM: *Patient Oriented Eczema Measure*; SNRS: *Numeric Rating Scale* del sueño.

subcutáneamente cada 2 semanas) y 8,1 (3-18) meses para baricitinib (4 mg/día).

La **tabla 1** ilustra las puntuaciones basales y las medidas del resultado subsiguientes. Se observaron mejoras significativas en todas las puntuaciones subjetivas y objetivas en 6 semanas. Se reportaron reducciones medias del 69,2% en la *Eczema Area and Severity Index* (EASI), el 56,3% en *Numeric Rating Scale* (NRS) de prurito, y el 52% en NRS del sueño. La **figura 1** ilustra las respuestas EASI-50 y EASI-75. En la 6.^a semana el 57,1% de los pacientes lograron una respuesta EASI-75. En la semana 16 se reportaron mejoras continuadas, con reducciones medias del 67,7% en EASI, el 57,2% en NRS de prurito y el 49,7% en NRS del sueño, logrando el 64,3% de los pacientes una respuesta EASI-75. En la semana 26 se observaron mejoras más leves, con reducciones medias

Véase contenido relacionado en DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.067>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.05.003>

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

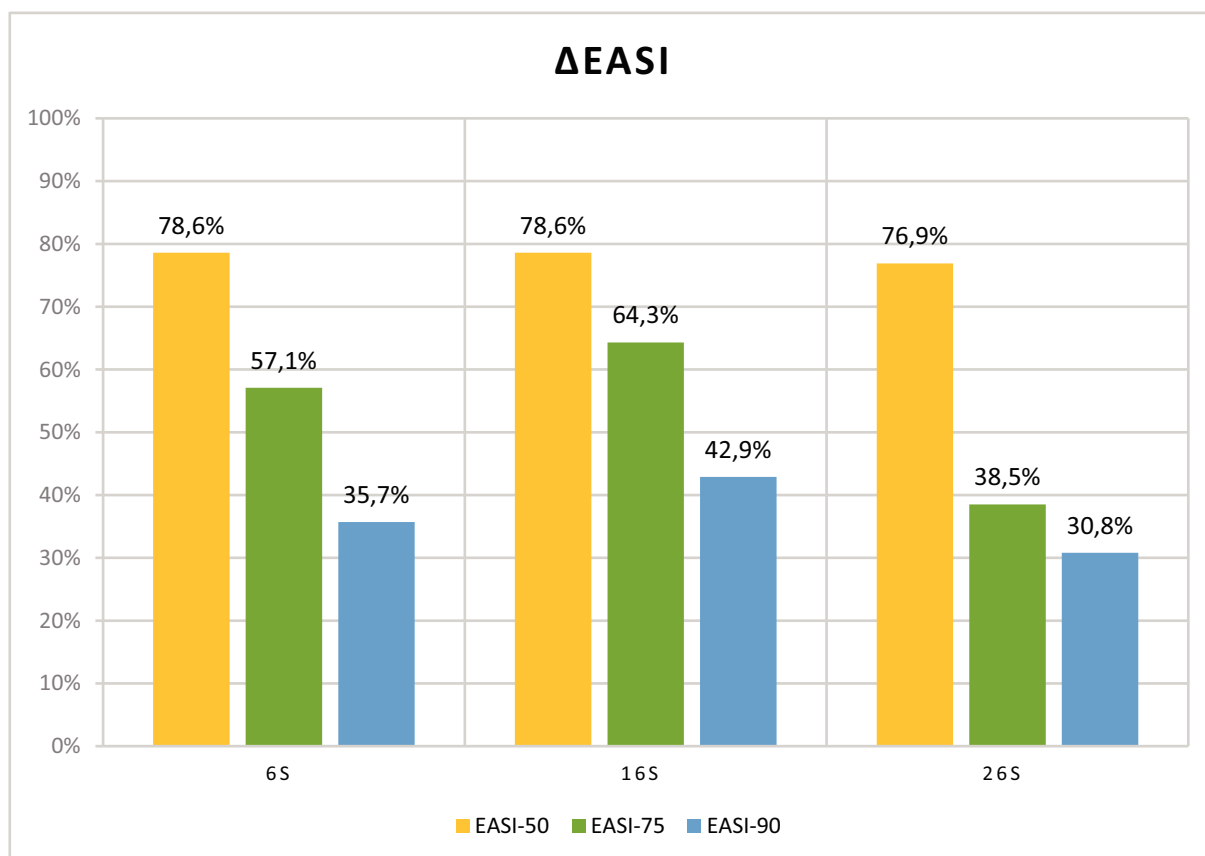


Figura 1 Respuesta a upadacitinib medida mediante los resultados de *Eczema Area and Severity Index* (EASI-50, EASI-75 y EASI-90). Proporción de pacientes que lograron EASI-50, EASI-75 y EASI-90 en las semanas de seguimiento 6, 16 y 26.

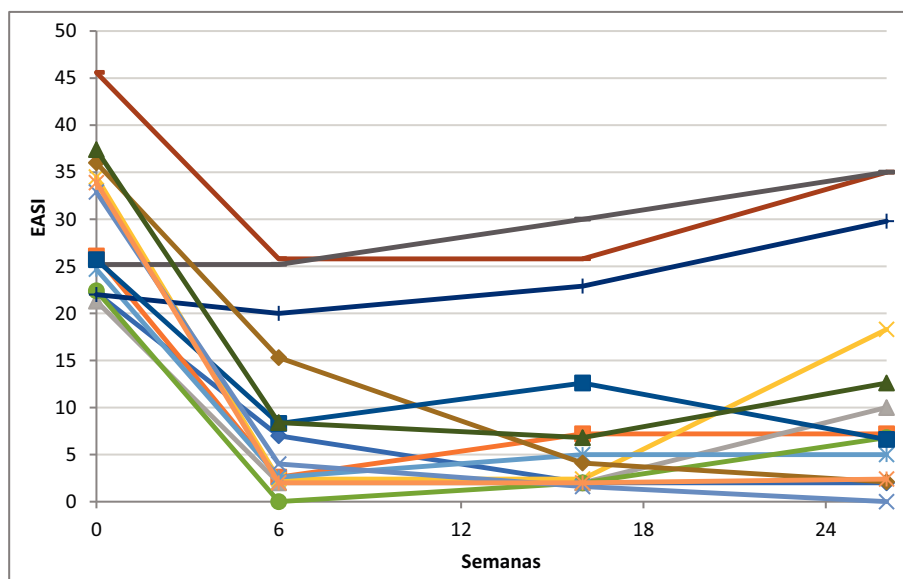


Figura 2 Puntuaciones EASI individuales a lo largo del tiempo. Puntuaciones EASI mediante evaluación individual las semanas 6, 16 y 26. Cada línea representa un paciente. En la semana 16, y más pronunciadamente en la semana 26, algunos individuos reflejaron una tendencia al alza en las puntuaciones EASI.

del 58,9% en EASI, el 47,9% en NRS de prurito y el 47% en NRS del sueño. En este punto el 38,5% de los pacientes había logrado ya una respuesta EASI-75. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Cabe destacar, según se observa en la [figura 2](#) en la semana 26, que algunos pacientes reflejaron un ligero descenso de las

puntuaciones EASI con respecto a la semana 16, aunque sin significación estadística.

El 50% de los pacientes tuvieron EA, incluyendo acné vulgar (28,5%, $n = 4$), dislipidemia (14,2%, $n = 2$) y herpes zoster (7,1%, $n = 1$). La aparición de eccema herpético causó que un paciente discontinuara upadacitinib temporalmente.

Se produjeron fallos primarios en 2 pacientes, causando que un paciente discontinuara el fármaco en la semana 26, y que otro iniciara tratamiento concurrente con dupilumab en la semana 16.

Hasta donde alcanza nuestro conocimiento realizamos una evaluación novedosa centrada exclusivamente en los pacientes con DA difíciles de tratar, con respuesta fallida acumulada a 3 inmunosupresores sistémicos convencionales y 2 terapias innovadoras (un fármaco biológico y un inhibidor de JAK)⁴⁻⁶. En esta cohorte de 14 pacientes de difícil tratamiento, la administración de 30 mg/día de upadacitinib demostró una efectividad rápida y sólida, según se documentó en la 6.ª semana. Sin embargo, se observó una tendencia a la reducción de la efectividad en las semanas 16 y 26, aunque la respuesta fue clínicamente significativa y superior a lo logrado con las terapias previas. Nuestras tasas de respuesta EASI-75 y EASI-50 fueron inferiores a las reportadas en la literatura, probablemente a causa de nuestra población de pacientes altamente refractarios^{3,5,7}.

Aunque la perspectiva terapéutica para DA ha cambiado drásticamente en la última década, muchos pacientes responden subóptimamente a algunas o casi todas las terapias nuevas. Por ejemplo, el 31-37% de los pacientes expuestos a dupilumab no logran en la semana 24 una respuesta EASI-75⁸. Por otro lado, con la dosis más alta de 30 mg/día, upadacitinib ha demostrado ser superior a dupilumab en 2 ensayos diferentes y, aunque no existen datos cara a cara, los metaanálisis han identificado este inhibidor de JAK como poseedor del perfil de mayor eficacia de todos los fármacos innovadores disponibles, haciendo que sea un potencial inmejorable para tratar a los pacientes de DA más resistentes^{9,10}. Nuestro hallazgo del mundo real verifica este dato y subraya la idoneidad de upadacitinib para esta cohorte de pacientes, incluso tras el fallo de fármacos biológicos y otros inhibidores de JAK.

El perfil de seguridad fue favorable, sin discontinuación permanente relacionada con los EA. Los EA reportados fueron principalmente leves y afectaron al 50% de los pacientes, lo cual es consistente con otros datos del mundo real^{5,7}.

Las limitaciones incluyen la naturaleza unicéntrica, el tamaño muestral pequeño, la ausencia de datos y el corto periodo de seguimiento del estudio.

En conclusión, upadacitinib a altas dosis mejora significativamente las formas más graves de DA de manera tan temprana como a la 6.ª semana, aun en respondedores parciales o no respondedores a otros fármacos biológicos e inhibidores de JAK. Upadacitinib puede considerarse una opción terapéutica en esta cohorte difícil de tratar, y en particular cuando otros tratamientos han fallado. Sin embargo, se observó una tendencia a la reducción de la efectividad en las semanas 16 y 26, lo cual no se ha reportado ampliamente en la literatura. Son necesarios más estudios, y en especial ensayos multicéntricos con periodos de seguimiento más prolongados, para esclarecer esta observación. No se advirtieron nuevas señales de seguridad.

Conflicto de intereses

C. Valente, A. Ferreira y P. Farinha declararon la ausencia de conflicto de intereses de cualquier tipo.

B. Duarte declara haber recibido honorarios por conferencias de Sanofi, Abbvie, Pfizer, Leo Pharma y Lilly.

Bibliografía

1. Thyssen JP, Thaçi D, Bieber T, Gooderham M, de Bruin-Weller M, Soong W, et al. Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: Stratified analysis from three randomized phase 3 trials by key baseline characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:1871-80.
2. Schlösser AR, Boeijink N, Olydam J, Nijsten TEC, Hijnen DJ. Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:384-92.
3. Gargiulo L, Ibba L, Piscazzi F, Alfano A, Cascio Ingurgio R, Valenti M, et al. Effectiveness and safety of upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis in a real-world setting: a 52-week retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024;38:e152-4.
4. Naharro-Rodríguez J, Berná-Rico E, Pérez-Bootello FJ, Pérez-García B. Real-world experience with upadacitinib in adolescents and adults with refractory atopic dermatitis: A 24-week retrospective study. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115:615-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.026>.
5. De Greef A, Ghislain P-D, de Montjoye L, Baeck M. Real-life effectiveness and tolerance of upadacitinib for severe atopic dermatitis in adolescents and adults. *Adv Ther*. 2023;40:2509-14, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-023-02490-5>.
6. Boesjes CM, Van der Gang LF, Zuithoff NPA, Bakker DS, Spekhorst LS, Haecck I, et al. Effectiveness of upadacitinib in patients with atopic dermatitis including those with inadequate response to dupilumab and/or baricitinib: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol*. 2023;103, adv00872.
7. Chiricozzi A, Gori N, Narcisi A, Balato A, Gambardella A, Ortoncelli M, et al. Effectiveness and safety of upadacitinib in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis: A multicentric, prospective, real-world, cohort study. *Drugs R D*. 2022;22:245-52, <http://dx.doi.org/10.1007/s40268-022-00396-1>.
8. 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 (London, England)*. 2017;389:2287-303.
9. 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;157:1047-55, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2021.3023>.
10. Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochwerf B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: Update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:523-32, <http://dx.doi.org/10.1001/JAMADERMATOL.2022.0455>.

C. Valente*, A. Ferreira, P. Farinha y B. Duarte

Departamento de Dermatología y Venereología, Unidad Local de Salud de São José, Lisboa, Portugal

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: claramvalente@outlook.com (C. Valente).