



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica



M. Munera-Campos* y J.M. Carrascosa

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

Recibido el 5 de julio de 2019; aceptado el 4 de noviembre de 2019
Disponible en Internet el 20 de enero de 2020

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;
Patogenia;
Biológicos;
Dupilumab;
JAK;
Tratamiento tópico

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Pathogenesis;
Biologics;
Dupilumab;
JAK;
Topical treatment

Resumen La dermatitis atópica es la dermatosis inflamatoria más frecuente y hasta un 20% de los casos pueden clasificarse como moderados a graves. En los últimos años se ha producido un avance en el conocimiento de la patogenia, centrada en la vía Th2, pero con una participación marcada de la vía Th22 y de los ejes Th1 y Th17, de la disfunción de la barrera epidérmica, el prurito y la señalización JAK/STAT. Este progreso ha condicionado el desarrollo de nuevas terapias sistémicas, entre las que destacan fármacos biológicos dirigidos frente a la IL-4/13, como dupilumab, tralokinumab y lebrikizumab, pero también moléculas pequeñas, como los inhibidores de JAK, entre los que se incluyen baricitinib, upadacitinib y abrocitinib. Entre las innovaciones en los tratamientos tópicos se incluyen los inhibidores de la PDE4 y de JAK/STAT. Este artículo repasa los principales avances terapéuticos en dermatitis atópica, para los que son esenciales la caracterización de los subtipos clínicos y moleculares clave en su patogénesis. © 2019 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment

Abstract Atopic dermatitis is the most common inflammatory skin disease and up to 20% of cases can be classified as moderate to severe. Our understanding of the pathogenesis of this disease has improved in recent years. The process is primarily driven by the Th2 pathway, but with significant contributions from the Th22 pathway, the Th1 and Th17 axes, epidermal barrier dysfunction, pruritus, and JAK/STAT signaling. Advances in our understanding of the pathogenesis of atopic dermatitis have led to the development of new systemic treatments. Of particular note are biologic agents targeting IL-4 and IL-13 (e. g., dupilumab, tralokinumab, and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monicamunera@hotmail.com (M. Munera-Campos).

lebrizumab) and small molecules, such as JAK inhibitors (e. g., baricitinib, upadacitinib, and abrocitinib). Novel topical treatments include phosphodiesterase 4 and JAK/STAT inhibitors. In this article, we review the main advances in the treatment of atopic dermatitis. Characterization of clinical and molecular phenotypes with a key pathogenic role is essential for driving these advances.

© 2019 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es la dermatosis inflamatoria más frecuente, con una prevalencia estimada del 10-15% en niños y un 2-10% en adultos en la población occidental¹. Hasta un 20% de los casos de DA pueden clasificarse como formas moderadas a graves de acuerdo con distintas escalas de medición clínicas; entre las más empleadas, se encuentran el *Investigator Global Assessment* (IGA), el *Eczema Area and Severity Index* (EASI) y el *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD)^{2,3}.

Desde la perspectiva clínica existe una notable variabilidad fenotípica condicionada por una compleja interacción entre la genética, la función inmunológica y el ambiente. En los últimos años ha ocurrido una auténtica revolución en la investigación traslacional que ha permitido profundizar en el conocimiento de la patogenia de la DA y en el desarrollo de nuevas moléculas dirigidas a elementos clave de la inflamación.

Este artículo revisa aquellos aspectos clave en la patogenia de la enfermedad con repercusión en potenciales dianas terapéuticas.

Patogenia

La DA se ha considerado un modelo de desbalance entre las respuestas de los linfocitos T *helper* (Th) 1/Th2, con distorsión hacia un predominio Th2. Los linfocitos Th2 producen interleucina (IL)-4 e IL-13, que inhiben la expresión de filagrina, circunstancia que permite establecer una relación entre la disfunción inmunológica y la alteración de la función de barrera característica de la DA⁴. En los últimos años, diversos estudios traslacionales han centrado la patogenia de la DA en una respuesta Th2/Th22 durante todo su curso, con cierta participación de Th17, y con una contribución adicional del eje Th1 en su etapa crónica⁵.

Sin embargo, este esquema es una evidente simplificación, y la mayor o menor contribución de estas respuestas variará entre los subtipos de la enfermedad. En este sentido, se han caracterizado al menos 3 fenotipos inmunológicos de DA, en los que destaca la contribución de la respuesta Th17, a pesar de que mantienen una activación importante Th2/Th22: la DA pediátrica, que muestra una mayor participación de la inmunidad innata, IL-9 e IL-33; la variante intrínseca (20% de los adultos), que típicamente se presenta con niveles normales de IgE y sin antecedentes personales o

familiares de atopia, y, por último, el fenotipo asiático, en el que predominan fenotipos con marcada liquenificación o psoriasisiformes⁶⁻⁸.

Existen además otros potenciales actores relevantes en el proceso patogénico. De este modo, los queratinocitos son un elemento activo y producen citocinas, como el *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP) —capaz de inducir la expresión de OX40L a través de la activación de las células dendríticas inmaduras— y la IL-33 —que induce la expresión de OX40L a través de la activación de las células linfoides innatas del grupo 2—, que amplifican la respuesta Th2⁹. Son las llamadas alarminas, un elemento de inmunidad innata y un amplificador rápido y potente de la respuesta inflamatoria.

Las IL-4/13 están implicadas en la síntesis de IL-31, clave en la inducción del prurito, y de IL-5, que media el reclutamiento de Th2 y eosinófilos. Por otro lado, el prurito lleva al rascado, que facilita la disfunción de la barrera cutánea y la colonización por *Staphylococcus aureus*, capaz de perpetuar la respuesta Th2 y la sobreexpresión de IL-4, IL-13 e IL-22. Esta mayor colonización está facilitada por la menor expresión de péptidos antimicrobianos en la piel lesional y aparentemente sana de los pacientes con DA, también relacionada con la vía IL-4/13 (fig. 1)⁴.

Frente a la identificación de moléculas clave en la patogenia y, por tanto, potencialmente dianas terapéuticas de anticuerpos monoclonales específicos, se ha establecido la importancia de otras moléculas implicadas de forma transversal en el proceso inflamatorio. En este apartado se ha estudiado la participación de la vía *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT), activada por la IL-4, en la desregulación inmune en la DA. La familia de las JAK está formada por 4 miembros (JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 [TYK2]) y, a diferencia de lo que ocurre en la alopecia areata o la psoriasis, los 4 intervienen en la DA¹⁰. Los distintos elementos de esta familia forman parte de los receptores citoplásmicos de numerosas IL (fig. 2). Su inhibición tendría, por lo tanto, un impacto en numerosas IL implicadas en la respuesta Th2 y la activación de los eosinófilos¹¹.

El mayor conocimiento de las vías inflamatorias de la DA ha llevado al desarrollo de fármacos dirigidos frente a distintas citocinas de forma específica, así como en las vías del prurito, y fármacos de acción amplia, que intervienen sobre la señalización intracelular, afectando a la producción final de diversas citocinas.

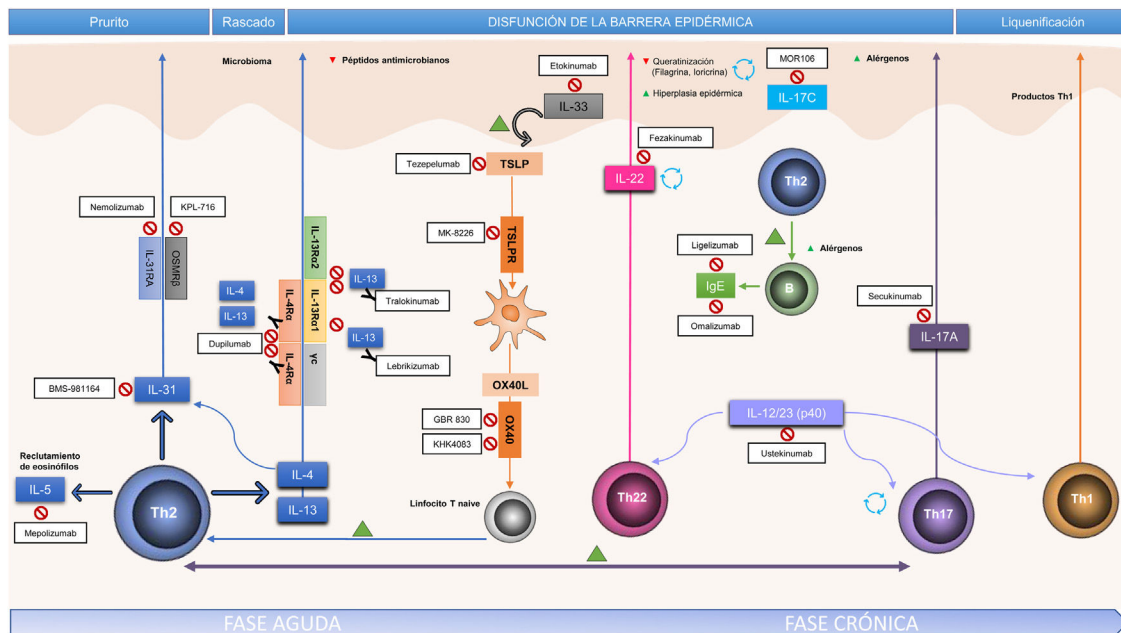


Figura 1 Fármacos biológicos y dianas específicas en la patogenia de la dermatitis atópica. IgE: inmunoglobulina E; IL: interleucina; OSMRβ: receptor β oncostatina M; Th: (linfocito) T helper; TSLP: thymic stromal lymphopietin.

Tratamientos sistémicos

Fármacos biológicos

Antagonismo de la respuesta celular Th2 (IL-4 e IL-13)

Bloqueo de la vía IL-4/IL-13. La IL-4 y la IL-13, elementos clave de la respuesta Th2, inician y dirigen la respuesta inmune en la DA, de modo que el antagonismo específico frente a estas citocinas ha supuesto una revolución terapéutica en esta enfermedad.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la IL-4 y la IL-13 al bloquear la subunidad α compartida en sus receptores (IL-4Rα). En 2 ensayos clínicos (EC) fase III (SOLO-1 y SOLO-2), de diseño idéntico, en un total de 1.379 pacientes adultos con DA moderada a grave, la administración de dupilumab 300 mg cada 2 semanas durante 16 semanas fue superior a placebo en el objetivo primario (IGA de 0 o 1: 38 y 36% para dupilumab vs. 10 y 8% para placebo, respectivamente)¹². También fue superior para todos los objetivos secundarios (EASI-75, reducción del prurito, síntomas de ansiedad y depresión, calidad de vida y necesidad de medicación de rescate) en comparación con placebo^{12,13}. Otro EC fase III ha demostrado también resultados positivos de dupilumab en combinación con corticoides tópicos frente a placebo tras un año de tratamiento (EASI-75: 65% para dupilumab 300 mg cada 2 semanas vs. 22% para placebo; p=0,0001)¹⁴. Dos metaanálisis recientes muestran una eficacia superior a placebo, con beneficios similares para las pautas de 300 mg semanales o cada 2 semanas. Los principales efectos adversos específicos son las reacciones a la inyección local del fármaco y la conjuntivitis^{15,16}. En este momento se encuentran en su etapa final 2 EC fase III en edad pediátrica^{17,18}. En marzo de

este año, la FDA ha extendido la aprobación de dupilumab a población adolescente de entre 12 y 17 años.

Tralokinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IL-13. Bloquea de forma competitiva la unión a 2 receptores distintos: el receptor heterodimérico, compuesto por IL-4Rα (antagonizado por dupilumab) e IL-13Rα1, y el receptor señuelo IL-13Rα2, que media la regulación endógena de IL-13. Esta vía permite evaluar, por lo tanto, en qué medida la inhibición de IL-4 puede ser redundante con respecto a IL-13 en la patogénesis de la enfermedad¹⁹. En un EC fase IIb con 204 pacientes adultos con DA moderada a grave, la administración de tralokinumab a dosis de 300 mg cada 2 semanas durante 12 semanas logró una reducción del EASI frente a placebo (media de cambio ajustada respecto al valor basal de -15,7 vs. -10,8; p=0,011) y un mayor porcentaje de pacientes presentó un IGA 0-1 (26,7 vs. 11,8%). Estos resultados muestran también una alta respuesta a placebo, probablemente debido al uso concomitante de corticoides tópicos en este EC. También hubo una mejoría significativa en el SCORAD, el *Dermatology Life Quality Index* y el prurito²⁰. En este momento están en marcha EC de fase III de tralokinumab en adultos²¹ y adolescentes²².

Lebrizikumab es otro anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IL-13. Se une a la IL-13 soluble e inhibe su unión al IL-4Rα²³. En un EC fase II en 209 pacientes adultos con DA moderada a grave, el grupo tratado con lebrizikumab 125 mg cada 4 semanas presentó un mayor porcentaje de EASI-50 que el grupo tratado con placebo (82,4 vs. 62,3%; p=0,026). De nuevo, hubo respuestas no despreciables en el grupo placebo, que podrían atribuirse al uso concomitante de corticoides tópicos²⁴. En este momento se encuentra activo un ensayo que evalúa su eficacia a dosis de 250 mg cada 2 y 4 semanas²⁵.

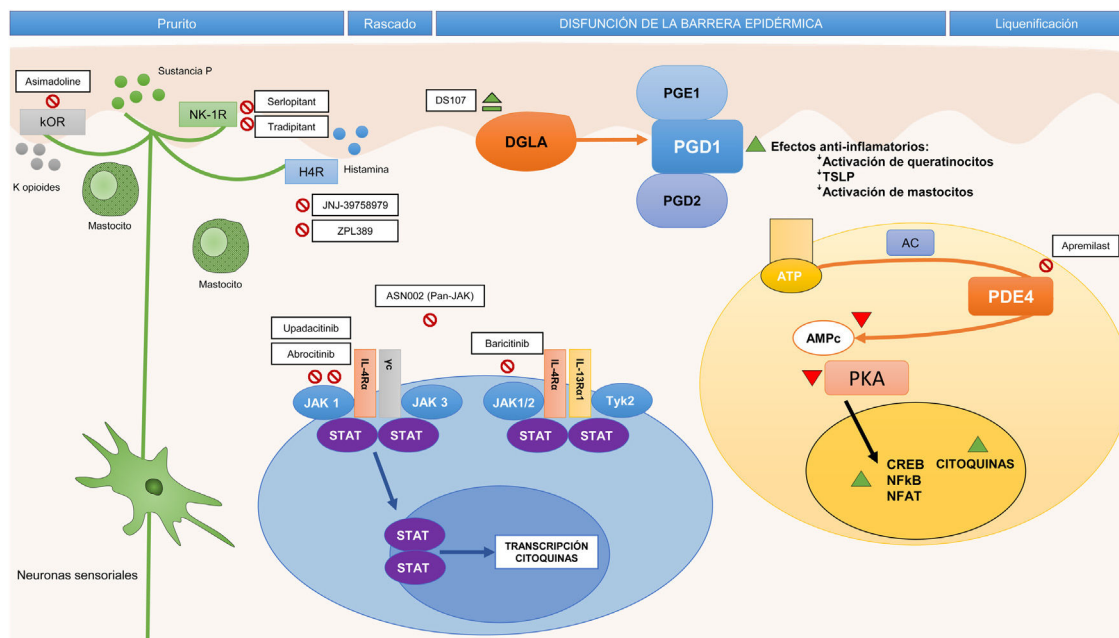


Figura 2 Fármacos moléculas pequeñas y dianas específicas en la patogenia de la dermatitis atópica.

AC: *adenylyl cyclase*; AMPc: adenosín-monofosfato cíclico; ATP: adenosín trifosfato; CREB: *cAMP response element-binding protein*; DGLA: ácido dihomo- γ -linolénico; H4R: receptor de la histamina 4; IL: interleucina; JAK: *Janus kinase*; κ OR: receptor κ -opioide; NF- κ B: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*; NFAT: *nuclear factor of activated T-cells*; NK-1R: receptor de la neuroquinina 1; PDE4: fosfodiesterasa 4; PGD1: prostaglandina D1; PGD2: prostaglandina D2; PGE1: prostaglandina E1; PKA: *protein kinase A*; STAT: *signal transducer and activator of transcription*; Th: (linfocito) T helper; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*; TYK: *tyrosine-kinase*.

El bloqueo específico de la IL-13 también ha sido evaluado en el asma, con mejorías modestas para tralokinumab y lebrikizumab^{26,27}. Al igual que en la DA, la respuesta podría ser mayor en aquellos pacientes con concentraciones más elevadas de marcadores relacionados con la IL-13²⁰. Sin embargo, se necesitan EC en monoterapia para evaluar la utilidad del bloqueo exclusivo de IL-13.

Bloqueo de la inducción a la respuesta Th2: TSLP, OX40L e IL-33. El eje Th2 también incluye la vía de la TSLP, clave en la interacción entre la epidermis y la activación inmune innata y adaptativa, al derivar la respuesta inflamatoria a un fenotipo alérgico a través de la activación de las células dendríticas inmaduras, que expresan OX40L, lo que permite la polarización hacia una respuesta Th2²⁸. De forma parecida, IL-33, producida por las células epiteliales, puede regular positivamente el eje TSLP-célula dendrítica-OX40L, participando en la inducción y el mantenimiento de la respuesta Th2^{29,30}. La inhibición de esta vía podría ser interesante desde el punto de vista del tratamiento temprano, debido a su participación en el inicio de la respuesta Th2.

Tezepelumab es un anticuerpo monoclonal frente a TSLP, recientemente evaluado en un EC fase IIa, sin presentar una eficacia superior a placebo a las 16 semanas³¹. En este momento se encuentra en marcha otro EC de búsqueda de dosis con tezepelumab (NCT03809663). Otra molécula, la MK-8226, antagonista del receptor del TSLP, fue evaluada en un EC fase I a distintas dosis, por vía IV, con resultados que muestran un descenso significativo del EASI a dosis de 3 mg/kg en comparación con placebo a las 12 semanas (10,20 vs. 0,38; $p=0,015$)³².

Un anticuerpo monoclonal frente a OX40, el GBR 830, ha sido evaluado frente a placebo a dosis de 10 mg/kg/4s IV durante 2 meses, con resultados positivos³³. En este momento están en marcha EC con otro inhibidor del OX40, la molécula KHK4093 (NCT03096223 y NCT03703102), así como con etokimab/ANB020, un anticuerpo monoclonal anti-IL-33 (NCT03533751).

Antagonismo de la respuesta celular Th22

Los linfocitos Th22 son los principales productores de IL-22 y participan tanto en las formas agudas como crónicas de la DA. La IL-22 puede aumentar la disfunción de barrera, inducir hiperplasia epidérmica e inhibir proteínas clave en la queratinización normal, como la filagrina³⁴.

En un EC fase IIa, el uso de fezakinumab (ILV-094), un anti-IL-22, a dosis de 300 mg cada 2 semanas, consiguió una mejoría, aunque no significativa frente a placebo en la disminución del SCORAD en pacientes con DA moderada a grave. El subanálisis de pacientes con DA grave sí mostró diferencias significativas en la reducción del *Body Surface Area* (BSA) y el IGA³⁵. El beneficio de este fármaco podría estar limitado a pacientes con peor respuesta al bloqueo de la vía Th2 y con mayor expresión de Th22³⁶, aunque la evidencia hasta la fecha es limitada.

Antagonismo de la respuesta celular Th17

Como se ha mencionado, en la etapa crónica de la DA y en determinados grupos de pacientes se mantiene una respuesta Th2 y Th22, pero existe una activación paralela del eje Th1/Th17³⁷. Recientemente, se ha estudiado el bloqueo

de la IL-17A y la IL-17C. Aunque los datos sobre la inhibición de este eje en la DA son aún muy preliminares, resulta interesante su desarrollo, dado el potencial terapéutico en determinados subfenotipos de DA.

Secukinumab, un inhibidor selectivo de la IL-17A, aprobado en la psoriasis, ha sido evaluado recientemente en un EC de fase II en la DA (NCT02594098), con la pauta de inducción empleada en la psoriasis y con un mantenimiento a dosis de 300 mg/4 semanas o intensificado 300 mg/2 semanas. Los resultados se encuentran pendientes de publicación³⁸.

Por otro lado, están en marcha estudios (NCT03568071, NCT03689829, NCT03864627) con un anticuerpo dirigido frente a la IL-17C, MOR106, que podría mediar una disminución en los niveles de IgE y citocinas Th2³⁹.

Bloqueo de la vía IL-31 y OSMR β (señalización del prurito)

La IL-31 es una citocina producida principalmente por los linfocitos Th2, muy relacionada con el prurito, en distintos tipos celulares, incluyendo las neuronas periféricas^{40,41}. La IL-31 se une a un receptor heterodimérico compuesto por el receptor α de la IL-31 (IL-31R α) y el receptor β de oncostatina M (OSMR β). Su bloqueo, por tanto, podría también romper el círculo vicioso de prurito-rascado y el compromiso de la función de barrera epidérmica.

Nemolizumab bloquea el receptor α de la IL-31 (IL-31R α). Hasta la fecha, un EC fase II controlado con placebo en adultos tratados con nemolizumab (dosis de 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg o 2 mg/kg cada 4 semanas durante 12 semanas) ha demostrado reducciones del prurito; sin embargo, la mejoría en escalas clínicas no alcanzó la significación estadística^{40,42}. Nemolizumab podría ser efectivo en la reducción del prurito, así como en la actividad cotidiana y la productividad laboral⁴³, con un perfil de seguridad adecuado. En este momento está pendiente la finalización de un EC de búsqueda de dosis (NCT03100344).

El EC fase I (NCT01614756) que investigaba el uso de un anti-IL-31 (BMS-981164) finalizó en una etapa temprana y no se han publicado los resultados. Aún se desconoce, por tanto, si los efectos del bloqueo sobre la IL-31 serían solo sintomáticos sobre el prurito, dado que estos no se han asociado a mejoras significativas en los índices de inflamación cutánea.

Por otro lado, se ha realizado un EC fase Ia/Ib con KPL-716, un anticuerpo anti-OSMR β que ha demostrado una mejoría del EASI y en las escalas de prurito comparado con placebo⁴⁴.

Antagonismo de la IgE

Omalizumab, un anti-IgE, aprobado en el tratamiento del asma, ha sido evaluado en un metaanálisis, sin evidencia de efectividad global en adultos con DA⁴⁵. Está en investigación su uso en población pediátrica (NCT02300701).

Moléculas pequeñas

Se incluyen agentes de administración oral que generan una reducción amplia, menos específica, de la liberación de mediadores. Esta estrategia tiene ventajas en la DA, ya que, a diferencia de la psoriasis, no existe evidencia de la implicación fundamental de una molécula clave en la patogénesis

de la enfermedad. Por el contrario, esta menor especificidad podría relacionarse con potenciales problemas de seguridad.

Inhibición de la vía de señalización JAK-STAT

En este momento existen 4 inhibidores de JAK por vía oral en estudio¹¹. Baricitinib antagoniza a JAK 1 (asociada con la modulación de las citocinas IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, IL-31 e IFN- γ) y JAK2 (que modula las citocinas IL-5, IL-6, IL-23, IL-31 e IFN- γ)^{11,46}. En el primer EC fase II la administración de baricitinib, a dosis de 4 mg una vez al día por vía oral, en pacientes con DA moderada a grave, se asoció a una mayor consecución de EASI-50 en comparación con placebo (61 vs. 37%; $p=0,027$) a las 16 semanas, con buena tolerancia. Entre los efectos adversos reportados se encuentra la elevación asintomática de la creatinina cinasa, pero no hubo casos de eventos trombóticos ni de herpes zóster⁴⁷.

Upadacitinib (ABT-494) y abrocitinib (PF-04965842) son inhibidores selectivos de JAK1, de los que se dispone de resultados iniciales prometedores. Un EC fase IIb evaluó el uso de upadacitinib a dosis de 7,5/15/30 mg frente a placebo durante 16 semanas. La reducción en el EASI frente al valor basal fue del 74/62/39% para las dosis de 30/15/7,5 mg, respectivamente, mejorías que podrían ser similares a las obtenidas con dupilumab. En este momento se encuentra activo un EC fase III de evaluación de la eficacia de upadacitinib en adultos y adolescentes (NCT03607422). Otro EC fase IIb evaluó el uso de abrocitinib a dosis de 10/30/100/200 mg al día frente a placebo, con reducciones del EASI que solo fueron significativas para las dosis de 200 mg (82,6%; $p<0,001$) y de 100 mg (59%; $p=0,009$) frente a placebo (35,2%)⁴⁶. Están en marcha numerosos EC fase III de abrocitinib a dosis de 100 y 200 mg frente a placebo (NCT03349060, NCT03575871, NCT03627767 y NCT03422822), así como un EC fase III comparado con dupilumab (NCT03720470). Por último, ASN002 es un inhibidor dual de las vías JAK y SYK. La inhibición PAN-JAK afecta a la señalización de diversas citocinas en la DA (IL-4, IL-13, IL-31 e IL-33), mientras que la inhibición de SYK suprime la señalización de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-10, IL-17). En el primer EC de fase Ib de ASN002, el porcentaje de pacientes que alcanzó un EASI-50 a los 28 días fue superior a placebo para las dosis de 40 y 80 mg⁴⁸.

En la actualidad, están activos EC de fase III con estos 4 fármacos.

Antagonismo de la fosfodiesterasa 4

Recientemente, se ha evaluado el tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE4), de administración tópica y oral. En la DA la actividad de la PDE4 en distintas células inflamatorias está aumentada en comparación con la piel sana. La PDE degrada el AMPc, que normalmente inhibe la producción de diversas citocinas proinflamatorias, como la IL-4, la IL-31 y la PGE-2. El antagonismo de la PDE4 actúa de forma amplia y no específica, ya que eleva el AMPc intracelular y permite reducir la liberación de citocinas y quimiocinas⁴⁹.

En un estudio fase II, apremilast 40 mg/12 h logró una reducción del EASI superior a placebo (31,57 vs. 10,98%; $p=0,034$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el EASI-50 ni en el prurito⁵⁰. En este momento no hay nuevos EC con apremilast en DA.

Antagonismo del receptor de la histamina 4

En los últimos años se ha estudiado el papel del antagonismo del receptor de la histamina 4, que no solo lograría un efecto antipruriginoso, sino también antiinflamatorio, dado que la activación del receptor en el queratinocito interfiere en su proliferación y en la función de barrera⁵¹.

Un EC fase IIIa con un antagonista del receptor de la histamina 4, JNJ-39758979, mostró diferencias significativas en la reducción del prurito, no así del EASI. Sin embargo, este EC fue interrumpido debido a 2 casos de neutropenia grave⁵². Recientemente se han publicado los resultados de EC en fase II con otro antagonista del receptor de la histamina 4, ZPL-3893787, con disminuciones significativas frente a placebo del EASI y, en cambio, no significativas en el prurito⁵³.

Bloqueo del receptor de la neuroquinina 1

La sustancia P, mediadora del prurito, se une principalmente al receptor de la neuroquinina 1, que se expresa tanto en el sistema nervioso central como en la piel. En este sentido, antagonistas del receptor de la neuroquinina 1 de administración oral, como aprepitant, podrían mejorar el prurito⁵⁴. Sin embargo, su uso en la DA no parece aportar beneficios⁵⁵. Otros inhibidores del receptor de la neuroquinina 1, tradipitant y serlopitant, están siendo evaluados, aunque también con resultados modestos.

En la [tabla 1](#) se resumen los principales EC de los nuevos fármacos sistémicos, y en las [figuras 1 y 2](#) se señalan sus dianas terapéuticas.

Tratamientos tópicos

De forma independiente a los avances en los fármacos sistémicos, las terapias tópicas siguen siendo esenciales tanto en la reparación de la función de barrera como en el transporte de moléculas antiinflamatorias. Más allá de los emolientes, los corticoides y los inhibidores de la calcineurina, se han desarrollado nuevas moléculas de pequeño tamaño que permiten considerar su uso tópico.

Inhibidores tópicos de la señalización JAK/STAT

En el momento actual se encuentran en investigación inhibidores tópicos de la vía JAK/STAT. Entre estos, tofacitinib tópico al 2% y ruxolitinib al 1,5% parecen tener eficacia en la reducción del EASI y del prurito⁴⁶. En un EC japonés, delgocitinib, un inhibidor PAN-JAK, también ha demostrado mejorías del EASI superiores al vehículo, sin efectos adversos significativos⁵⁶.

Inhibidores tópicos de la PDE4

El crisaborol tópico al 2% es el primer inhibidor de la PDE4 aprobado en adultos y niños mayores de 2 años con DA leve a moderada. En los EC de fase III se demostró una eficacia estadísticamente significativa en términos de IGA-0 (51,7%) e IGA-1 (48,5%) frente a vehículo (40,6 y 29,7%, respectivamente) a las 4 semanas⁵⁷. Se han descrito reacciones adversas leves, como dolor o quemazón en el lugar de aplicación. Están en marcha EC con otros inhibidores de la PDE4, como las moléculas E6005 y AN2898⁵⁸.

Ominagan

La menor producción de péptidos antimicrobianos en la DA facilita la colonización y la infección microbiana e incrementa la respuesta inflamatoria. En este sentido, se ha desarrollado ominagan en gel, un péptido antimicrobiano evaluado en 2 EC fase II; aunque se desconocen sus resultados, existen publicaciones que indican buena tolerancia⁵⁹.

Tapinarof

Tapinarof es un antiinflamatorio no esteroideo que actúa como agonista del receptor de hidrocarburo arilo, pudiendo mejorar la función de barrera y limitar la respuesta Th2⁶⁰. En un EC fase II el uso de tapinarof al 1% 2 veces al día demostró diferencias significativas en el IGA 0-1 y en la reducción del EASI, el SCORAD y el BSA frente al vehículo, con buena tolerancia y desarrollo de 2 casos de dermatitis de contacto sobre 165 pacientes tratados⁶¹.

PR022 (ácido hipocloroso)

En una serie de casos de pacientes con DA, el uso al 0,008 y 0,002% de ácido hipocloroso tópico, en hidrogel, se asoció a una reducción del prurito. Se cree que el ácido hipocloroso podría disminuir las concentraciones de distintas citocinas, como el TNF- α , la IL-2, el IFN- γ o la histamina⁵⁹. Está en marcha un EC fase II en adultos con DA leve-moderada (NCT03351777).

SP14019/Cyclatop

SP14019/Cyclatop es una formulación tópica en spray de ciclosporina al 5%, evaluada en un EC fase II en pacientes >2 años (NCT02865356). Sus resultados fueron presentados en el congreso europeo de dermatología del 2018, con mejorías significativas del EASI y el IGA frente al vehículo a las 4 semanas, con buena tolerancia y escasa absorción sistémica⁶².

En la [tabla 2](#) se resumen los fármacos tópicos en vías de investigación.

Conclusiones

En los últimos años, el mayor conocimiento de la patogenia de la DA, más allá del eje Th2, ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos, tópicos y sistémicos —biológicos y moléculas pequeñas—, dirigidos frente a elementos clave de la inflamación. Aunque la psoriasis representa una referencia de medicina traslacional por sus similitudes con la DA, los resultados todavía están lejos de los obtenidos en aquella enfermedad. En la actualidad, todavía está en discusión si la mejor estrategia pasa por la inhibición de elementos concretos del proceso inflamatorio a través de anticuerpos monoclonales —por ejemplo, dupilumab— o moléculas más transversales y menos específicas —por ejemplo, upadacitinib—. El avance en la investigación de las nuevas terapias y la estratificación en los distintos subtipos o subfenotipos de DA en los próximos años parece esencial para llegar a tratamientos efectivos, a largo plazo, con un perfil de seguridad aceptable, especialmente en las formas moderadas a graves.

Tabla 1 Resumen de los tratamientos sistémicos de nuevo desarrollo y en fases de investigación para dermatitis atópica

Fármaco	Diana	Vía administración	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
Fármacos biológicos									
<i>Antagonismo del eje TH2</i>									
Antagonismo específico de IL-4/IL-13									
Dupilumab	IL-4, IL-13 (IL-4R α)	SC	Moderada a grave	III ^a	Completado	Aleatorización 1:1:1 (dupilumab 300 mg/7 d vs. 300 mg/15 d vs. placebo) Durante 16 semanas *Grupos con dupilumab: dosis de carga de 600 mg el día 1	Dupilumab 300 mg/7 d vs. 300 mg/15 d vs. placebo Objetivo primario: IGA 0-1 SOLO-1: 37 vs. 38 vs. 10% SOLO-2: 36 vs. 36 vs. 8% Mejoría significativa del EASI-75, BSA, SCORAD, GISS, prurito y calidad de vida	Reacciones en el lugar de inyección Conjuntivitis	NCT02277743 (SOLO-1) NCT02277769 (SOLO-2) NCT02612454 NCT03054428
Tralokinumab	IL-13 (IL-13R α 1 e IL-13R α 2)	SC	Moderada a grave	IIb III	Completado	Aleatorización 1:1:1:1 (tralokinumab 45, 150 y 300 mg/15 d vs. placebo) Uso concomitante de corticoides tópicos	Tralokinumab 300 mg: reducción del EASI (diferencia media ajustada, -4,94; IC 95% -8,76 a -1,13; p=0,01). IGA 0-1: 26,7 vs. 11,8% para placebo. Mejoría significativa del SCORAD, DLQI y prurito	Reacciones en el lugar de inyección	NCT02347176 NCT03131648 NCT03160885 NCT03363854 NCT03526861

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Diana	Vía administración	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
Lebrikizumab	IL-13	SC	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1:1 (lebrikizumab 125 mg (DU) vs. 250 mg (DU) vs. 125 mg/4 s vs. placebo) Uso concomitante de corticoides tópicos	Objetivo primario EASI-50: lebrikizumab 125 mg/4 s (82,4%) vs. placebo (62,3%); p = 0,026	Reacciones en el lugar de inyección Infecciones herpéticas leves, eosinofilia periférica	NCT02340234 NCT03443024
Tezepelumab	Antagonismo de la polarización Th2: TSLP, OX40L e IL-33 TSLP	SC	Moderada a grave	Ila Iib	Completado	Aleatorización 1:1 (tezepelumab 280 mg/2 s vs. placebo) Uso concomitante de corticoides tópicos	EASI-50 (tezepelumab 64,7% vs. placebo 48,2%; p = 0,091) No diferencias estadísticamente significativas	Reacciones en el lugar de inyección	NCT02525094 NCT03809663
MK-8226	TSLP-R	IV	Moderada a grave	I	Suspendido	-	-	-	NCT01732510
GBR 830	OX40	IV SC	Moderada a grave	Ila Iib	Completado	Aleatorización 3:1 GBR 830 10 mg/kg vs. placebo días 1 y 29	Porcentaje de pacientes que alcanzan EASI-50 con GBR 830 superior a placebo, pero no diferencias estadísticamente significativas (44 vs. 20%)	Buena tolerancia	NCT02683928 NCT03568162
KHK4083	OX40	IV	Moderada a grave	I II	Completado	KHK-4083 0,003 y 0,001 mg/kg y dosis ascendentes hasta 10 mg/kg	Tolerancia, seguridad	Buena tolerancia. Se ha descrito el desarrollo de anticuerpos anti-KHK4083	NCT03096223 NCT03703102
Etokinab (ANB020)	IL-33	SC	Moderada a grave	II	Activo	Etokinab vs. placebo	-	-	NCT03533751

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Diana	Vía administración	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
<i>Antagonismo de la respuesta TH22</i>									
Fezakinumab	IL-22	IV	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 2:1 Fezakinumab 600 mg (día 0), seguido de 300 mg/2 s (última administración la semana 10) vs. placebo	Reducción del SCORAD solo en el subgrupo de DA grave a las 12 semanas (36,4 vs. 22,3%; p = 0,05) y a las 20 semanas (46,2 vs. 22,6%; p < 0,01). No significación estadística en el total (incluyendo DA moderada)	Nasofaringitis	NCT01941537
<i>Antagonismo de la respuesta TH17 e IL-23</i>									
Secukinumab	IL-17A	SC	Moderada a grave	II	Completado	Estudio paralelo con secukinumab (misma posología que en psoriasis) vs. placebo	Evaluación a las 16 semanas. Pendiente de publicación de resultados	Buena tolerancia	NCT02594098 NCT03568136
MOR106	IL-17C	IV	Moderada a grave	II	Activo	MOR106 a distintas dosis vs. placebo	-	-	NCT03568071 NCT03689829 NCT03864627
Ustekinumab	IL-12, IL-23 (p40)	SC	Moderada a grave	II	Completado	Estudio cruzado con ustekinumab (misma posología que en psoriasis) vs. placebo	Mayor porcentaje de pacientes lograron una respuesta SCORAD-50 vs. placebo, pero no estadísticamente significativa	Buena tolerancia	NCT01806662
<i>Bloqueo de la vía IL-31 y OSMRβ</i>									
Nemolizumab	IL-31RA	SC	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1:1 Nemolizumab (0,1, 0,5 o 2 mg/kg, placebo)	Reducciones significativas del prurito dependientes de dosis para nemolizumab (-63,1% para dosis de 0,5 mg/kg vs. -20,9%). Mejoría del EASI y SCORAD	Reacciones en el lugar de inyección, nasofaringitis	NCT01986933 NCT03100344

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Diana	Vía administración	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
BMS-981164	IL-31	SC	Moderada a grave	I	Suspendido		Sin resultados		NCT01614756
KPL-716	OSMR β	IV/SC	Moderada a grave	la	Completado	Dosis de 0,3, 1,5 y 7,5 mg/kg vs. placebo	Mejores resultados en reducción del EASI y del prurito para las dosis de 7,5 mg/kg vs. placebo	Buena tolerancia Cefalea, hiporexia	Mikhak et al. ⁴⁴
<i>Antagonismo de la IgE o de IL-5</i>									
Omalizumab (aprobado en asma)	IgE	IV	Moderada a grave	II	Completado	Omalizumab	Resultados no publicados	Resultados no publicados	NCT01179529
			Grave	IV	Activo	Omalizumab vs. placebo en pacientes de 4-19 años con IgE > 300 KU/l	-	-	NCT02300701
Ligelizumab (QGE031)	IgE (mayor afinidad que omalizumab)	SC	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1 (ligelizumab/2 s vs. placebo vs. CsA)	Resultados no publicados	Resultados no publicados	NCT01552629
Mepolizumab (aprobado en asma)	IL-5	SC	Moderada a grave	II	Suspendido (futilidad)	Mepolizumab 100 mg/4 s vs. placebo	Finalización prematura del ensayo tras análisis estadístico intermedio	No se ha demostrado eficacia.	NCT03055195
Fármacos molécula pequeña									
<i>Inhibición de la vía de señalización JAK-STAT</i>									
Baricitinib	JAK1, JAK2	VO	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1 (baricitinib 2 mg, 4 mg, placebo) 1 v/d	EASI-50: mayor proporción de pacientes para baricitinib 4 mg/d vs. placebo (61 vs. 37%; p = 0,027) a las 16 semanas	Buena tolerancia (no casos de neoplasia, eventos trombóticos ni cardiovasculares), ni herpes zóster	NCT02576938
			Grave	III	Activo	Junto a aplicación tópica de corticoides			NCT03334396 NCT03334422 NCT03334435 NCT03428100 NCT03435081 NCT03559270 NCT03733301 NCT03952559

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Diana	Vía administración	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
Upadacitinib (ABT-494)	JAK1	VO	Moderada a grave	IIb III	Completado Activo	Aleatorización 1:1:1:1 (upadacitinib 7,5, 15 y 30 mg vs. placebo)	Reducción media del EASI a las 16 semanas a dosis de 30/15/7,5 mg fue del 74/62/39% vs. placebo (23%); p < 0,05	Buena tolerancia. Infecciones respiratorias de vías altas y acné.	NCT02925117 NCT03607422 NCT03568318 NCT03738397 NCT03661138
Abrocitinib (PF-04965842)	JAK1	VO	Moderada a grave	IIb III	Completado Activo	Aleatorización 1:1:1:1:1 (abrocitinib 10, 30, 100 y 200 mg, placebo) 1 v/d	Porcentaje IGA 0-1 y mejoría de ≥ 2 puntos respecto el basal, significativamente mayor para abrocitinib 200 mg/d vs. placebo (44,5 vs. 6,3%) a las 12 semanas	Buena tolerancia, un caso de eccema herpeticum y uno de neumonía	NCT02780167 NCT03349060 NCT03422822 NCT03575871 NCT03627767 NCT03720470
ASN002	PAN-JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK, SYK)	VO	Moderada a grave	I II	Completado	Aleatorización 1:1:1:1 (ASN002 20, 40 y 80 mg vs. placebo) Durante 28 días	Proporción de pacientes que alcanzan EASI-75 significativamente superior para ASN002 40 mg (71,4%; p = 0,06) y para ASN002 80 mg (33,3%; p = 0,65) vs. placebo (22,2%)	Buena tolerancia	NCT03139981 NCT03531957
<i>Antagonismo de la PDE4</i> Apremilast	PDE4	VO	Moderada a grave	II	Completado	Diseño paralelo 1:1:1:1 (apremilast 30 mg/12 h, 40 mg/12 h vs. placebo/apremilast 30 mg/12 h vs. placebo/apremilast 40 mg/12 h)	Reducción significativa del EASI respecto al basal a las 12 semanas de apremilast 40 mg/12 h vs. placebo (31,57 vs. 10,98%; p = 0,034). No ventajas respecto a EASI-50 ni prurito. No diferencias significativas a 30 mg/12 h	Diarrea, náuseas, molestias abdominales	NCT02087943

Tabla 1 (continuación)

Fármaco	Diana	Vía administración	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
<i>Antagonismo del H4R</i>									
JNJ-39758979	H4R	VO	Moderada	II	Suspendido (efectos adversos)	JNJ-39758979 300 o 100 mg vs. placebo 1 v/d	Terminación temprana del ensayo clínico	Dos casos de neutropenia	<u>NCT01497119</u>
ZPL389	H4R	VO	Moderada a grave	II	Completado	ZPL-389 30 mg vs. placebo 1 v/d	Mejoría significativa del EASI (50 vs. 27%). No diferencias significativas en cuanto al prurito	Buena tolerancia	<u>NCT02424253</u> <u>NCT03517566</u>
<i>Bloqueo del NK1R</i>									
Serlopitant	NKR1	VO	Leve, moderada o grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1 (serlopitant 1 y 5 mg vs. placebo) 6 semanas	Reducción del prurito no significativa frente a placebo (-2,25 vs. -2,32 vs. -2,01)	Buena tolerancia	<u>NCT02975206</u>
Tradipitant	NKR1	VO	Leve, moderada o grave	II II III	Completado Completado Activo	Aleatorización 1:1 (tradipitant 100 mg/24 h vs. placebo)	Reducción del prurito no significativa frente a placebo Sin otros resultados	Buena tolerancia	<u>NCT02004041</u> <u>NCT02651714</u> <u>NCT03568331</u>
<i>Agonismo del kOR</i>									
Asimadolina	Agonista del kOR	VO	Leve, moderada o grave	II	Completado	Aleatorización 1:1 (amisadolina 2,5 mg/12 h vs. placebo/12 h)	Sin resultados	Sin resultados	<u>NCT02475447</u>
<i>Otras moléculas</i>									
DS107	DGLA	VO	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1 (DS107 1 g vs. 2 g vs. placebo) 1 v/d	Resultados no publicados	Resultados no publicados	<u>NCT02864498</u>

BSA: Body Surface Area; CsA: ciclosporina A; DA: dermatitis atópica; DGLA: ácido dihomo- γ -linoleico; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; GISS: *Global Individual Signs Score*; DU: dosis única; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; H4R: receptor de la histamina 4; IGA: *Investigator Global Assessment*; IL: interleucina; IV: intravenoso; JAK: *Janus kinase*; kOR: receptor opioide kappa; NK1R: receptor de la neuroquinina 1; PDE4: fosfodiesterasa 4; SC: subcutáneo; SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; TH: (linfocito) T helper; TSLP: *thymic stromal lymphopoietin*; TYK: *tyrosine-kinase*; VO: vía oral.

Los datos mencionados específicamente en la tabla pertenecen a los ensayos clínicos (ID) señalados mediante subrayado.

^a Aprobado en adultos. Uso extendido aprobado por la FDA para adolescentes ≥ 12 años.

Tabla 2 Resumen de los tratamientos tópicos de nuevo desarrollo y en fases de investigación para dermatitis atópica

Fármaco	Diana	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
<i>Inhibidores tópicos de la señalización JAK/STAT</i>								
Tofacitinib	PAN-JAK (más selectivo JAK1 y JAK3)	Leve a moderada	II	Completado	Aleatorización 1:1 Tofacitinib 2% tópico vs. placebo	Mejoría del EASI respecto al basal significativamente superior al vehículo (-81,7 vs. -29,9%; p < 0,001). Mejorías significativas del PGA, BSA y del prurito	Buena tolerancia. Dolor/quemazón en el lugar de aplicación	NCT02001181
Ruxolitinib	JAK1, JAK2	Leve a moderada	II	Completado	Ruxolitinib a distintas concentraciones vs. triamcinolona 0,1% vs. placebo	Mejoría del EASI respecto al basal significativamente superior al placebo para las dosis de 1,5% ?una o 2 veces al día? y 0,5% ?una vez al día? a las 4 semanas (71,6/67/52,2% vs. 15,5%; p < 0,001)	Buena tolerancia	NCT03011892 NCT03257644 NCT03745651 NCT03920852
Cerdulatinib (RVT-502)	PAN-JAK, SYK	-	I	-	-	-	-	-
Delgocitinib (JTE-052)	PAN-JAK	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 2:2:2:2:1:1 (delgocitinib 0,25%, 0,5%, 1%, 3%, vehículo, tacrolimus 0,1%) 2 v/d	Mejoría del EASI respecto al basal para todas las dosis de delgocitinib (0,25, 0,5, 1 y 3%) significativamente superior al vehículo (-41,7, -57,1, -54,9, -72,9 vs. 12,2%, respectivamente; p = 0,001). Reducción del prurito	Buena tolerancia	JapicCTI-152887 NCT03725722 NCT03826901 NCT03683719

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Diana	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
SNA-125	JAK3, TrkA	-	I/II	-	-	-	-	-
<i>Inhibidores de la PDE4</i>								
Crisaborol	PDE4	Leve a moderada	III	Completado	2 ensayos de intervención idéntica, pacientes \geq 2 años Aleatorización 2:1 (crisaborol:vehículo) Aplicación 2 veces al día	Evaluación a las 4 semanas del IGA 0/1, con mejorías significativas frente al vehículo: 51,7 vs. 40,6%, $p = 0,005$; 48,5 vs. 29,7%, $p < 0,0019$	Dolor/quemazón en el lugar de aplicación	NCT02118766 NCT02118792 NCT01301508 NCT01602341 NCT01652885 NCT03233529 NCT03260595 NCT03250663 NCT01461941 NCT01179880 NCT02094235
E6005	PDE4	Leve a moderada	II	Completado	Aleatorización 1:1 (E6005 0,2% vs. vehículo) Aplicación 2 veces al día	Evaluación a la semana 12: reducción significativa del EASI respecto al basal ($p = 0,030$) y SCORAD ($< 0,001$)	Buena tolerancia	NCT01301508
AN2898	PDE4	Leve a moderada	II	Completado	Comparación con placebo de AN2898 al 2% en una lesión activa vs. placebo en otra lesión activa Aplicación 2 veces al día	Mejoría significativa del ADSI respecto al basal, mayor proporción de lesiones con aclaramiento total o parcial ADSI \leq 2; 48 vs. 33%) en comparación con el vehículo	Buena tolerancia	NCT02068352 NCT02945657 NCT02914548 NCT03018691 NCT01702181 NCT02334787 NCT03961529
MM36 (OPA-15406)	PDE4	Leve a moderada	II III	Completado Activo	Aleatorización 1:1:1 MM36 0,3% vs. 1% vs. vehículo Aplicación 2 veces al día	Reducción de IGA de 0/1 o reducción en 2 puntos: MM36 al 1%: 20,9 vs. 2,7% para el vehículo; $p = 0,0165$ a la semana 4. Reducción de EASI: OPA-15406 al 1%: 39 vs. 3% para el vehículo; $p = 0,005$ a la semana 2 Reducción del prurito	Buena tolerancia	NCT01856764
Roflumilast	PDE4	Moderada	Ila	Completado	Aleatorización 1:1 Roflumilast 0,5% vs. vehículo Aplicación 2 veces al día	No se observaron diferencias en SCORAD, prurito (EVA 100 mm) ni TEWL a la semana 2	Buena tolerancia	NCT01856764
<i>Otras dianas</i>								

Tabla 2 (continuación)

Fármaco	Diana	Gravedad	Fase	Estado	Intervención	Eficacia	Seguridad	Ensayos clínicos (ID)
Omiganan	Es un PAM	Leve a moderada	II	Completado	Aleatorización 1:1:1:1 (omiganan 1%, 1,75%, 2,5%, vehículo) Aplicación 2 veces al día	Evaluación a las 7 semanas del SCORAD, EASI e IGA Resultados no publicados	Resultados no publicados	<u>NCT03091426</u> <u>NCT02456480</u>
Tapinarof (GSK2894512)	Agonista del AhR	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1:1:1:1 (tapinarof 1% 2 v/d, 1% 1 v/d, 0,5% 2 v/d, 0,5% 1 v/d, vehículo 2 v/d, vehículo 1 v/d) *Pacientes de 12-65 años	Proporción de pacientes con IGA de 0 o 1: 53% (tapinarof 1% 2 v/d) vs. 24% (vehículo 2 v/d) a las 12 semanas	Buena tolerancia Dermatitis de contacto (infrecuente)	<u>NCT02564055</u> <u>NCT01098734</u> <u>NCT00837551</u>
PR022	Ácido hipocloroso	Leve a moderada	II	Activo	Aleatorización 1:1:1 (PR022 al 0,05%, 0,1%, vehículo) Durante 28 días	Sin resultados	Sin resultados	<u>NCT03351777</u>
SP14019/Cyclatop	CsA tópica	Leve a moderada	II	Completado	Aleatorización 1:1 Solución de ciclosporina al 5% vs. vehículo Durante 4 semanas Pacientes > 2 años	Mejorías significativas de Cyclatop frente a vehículo en EASI (51,2 vs. 23,6%), ADSI (55,4 vs. 34%) e IGA (61,5%)	Buena tolerancia	<u>NCT02865356</u>
Q301/Zyleuton	Antagonista del CRTH2	Moderada a grave	II	Completado	Aleatorización 1:1 Q301 en crema (dosis no conocidas) al vs. placebo	Resultados no publicados	Resultados no publicados	<u>NCT02426359</u> <u>NCT03571620</u>
VTP-38543	Agonista del LXR	Leve a moderada	I/II	Completado	Aleatorización 1:1:1:1:1 (VTP-38543 0,05%/12 h, 0,15%/12 h vs. vehículo sin Transcutol®/12 h, vs. VTP-38543 1%/12 h vs. vehículo sin Transcutol®/12 h) Durante 28 días	No reducción significativa del EASI ni del SCORAD frente al vehículo	Buena tolerancia	<u>NCT02655679</u>

ADSI: *Atopic Dermatitis Severity Index*; AhR: *aryl hydrocarbon receptor*; BSA: *Body Surface Area*; CRTH2: receptor transmembrana de la prostaglandina 2; CsA: ciclosporina A; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; EVA: escala visual analógica; IGA: *Investigator Global Assessment*; LXR: *liver X receptors*; JAK: *Janus kinase*; PAM: péptido antimicrobiano; PDE4: fosfodiesterasa 4; PGA: *physician global assessment*; SCORAD: *SCORing Atopic Dermatitis*; SYK: *spleen tyrosine kinase*; TEWL: *transepidermal water loss*; TrkA: *tyrosine receptor kinase-A*.
Los datos mencionados específicamente en la tabla pertenecen a los ensayos clínicos (ID) señalados mediante subrayado.

Conflicto de intereses

J.M. Carrascosa ha recibido honorarios como ponente y asesor para Sanofi y como IP/SI en ensayos clínicos para Sanofi, Lilly, Leo-Pharma, Pfizer, Amgen. M. Munera-Campos ha participado y recibido honorarios como SI en ensayos clínicos para Lilly, Leo-Pharma y Pfizer.

Bibliografía

- Silverberg JI. Public health burden and epidemiology of atopic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2017;35:283–9.
- Ring J, Alomar A, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gelmetti C, et al. Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part i. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1045–60.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: Part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:657–82.
- Sullivan M, Silverberg NB. Current and emerging concepts in atopic dermatitis pathogenesis. *Clin Dermatol*. 2017;35:349–53.
- Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. *Cytokine*. 2015;73:311–8.
- Suarez-Farinas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, de Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:361–70.
- Noda S, Suarez-Farinas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1254–64.
- Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17:309–15.
- Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: Current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278:116–30.
- Diaz A, Guttman-Yassky E. Topical agents for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15:369–82.
- Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAKSTAT*. 2013;2:e24137.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335–48.
- Simpson EL. Dupilumab improves general health-related quality-of-life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Pooled results from two randomized controlled phase 3 clinical trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7:243–8.
- 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*. 2017;389:2287–303.
- 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;90:190–8.
- Han Y, Chen Y, Liu X, Zhang J, Su H, Wen H, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:888–91.e6.
- Efficacy and safety of dupilumab in patients ≥ 12 to < 18 years of age, with moderate-to-severe atopic dermatitis. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2019 [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03054428?id=NCT03054428>.
- Study to assess the long-term safety of dupilumab administered in participants ≥ 6 months to < 18 years of age with atopic dermatitis (AD). Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2019 [consultado 24 Jun 2018]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02612454>.
- Moyle M, Cevikbas F, Harden JL, Guttman-Yassky E. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches. *Exp Dermatol*. 2019;28:756–68.
- Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Kell C, Ranade K, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:135–41.
- Tralokinumab in combination with topical corticosteroids for moderate to severe atopic dermatitis - ECZTRA 3 (ECZema TRalokinumab Trial no. 3). Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2019 [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363854?term=TRALOKINUMAB>.
- Tralokinumab monotherapy for adolescent subjects with moderate to severe atopic dermatitis - ECZTRA 6 (ECZema TRalokinumab Trial no. 6). Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2019 [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03526861?term=TRALOKINUMAB>.
- Ultsch M, Bevers J, Nakamura G, Vandlen R, Kelley RF, Wu LC, et al. Structural basis of signaling blockade by anti-IL-13 antibody lebrikizumab. *J Mol Biol*. 2013;425:1330–9.
- Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, Bieber T, Sofen H, Taieb A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:863–71.e11.
- A study of lebrikizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2019 [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443024?term=lebrikizumab&cond=Atopic+Dermatitis&rank=1>.
- Li H, Wang K, Huang H, Cheng W, Liu X. A meta-analysis of anti-interleukin-13 monoclonal antibodies for uncontrolled asthma. *PLoS One*. 2019;14:e7900211.
- Zhang Y, Cheng J, Li Y, He R, Pan P, Su X, et al. The safety and efficacy of anti-IL-13 treatment with tralokinumab (CAT-354) in moderate to severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7:2661–71.e3.
- Furue M, Chiba T, Tsuji G, Ulzii D, Kido-Nakahara M, Nakahara T, et al. Atopic dermatitis: Immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int*. 2017;66:398–403.
- Murakami-Satsutani N, Ito T, Nakanishi T, Inagaki N, Tanaka A, Vien PT, et al. IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand. *Allergol Int*. 2014;63:443–55.
- Yi L, Cheng D, Zhang K, Huo X, Mo Y, Shi H, et al. Intelectin contributes to allergen-induced IL-25, IL-33, and TSLP expression and type 2 response in asthma and atopic dermatitis. *Mucosal Immunol*. 2017;10:1491–503.
- Simpson EL, Parnes JR, She D, Crouch S, Rees W, Mo M, 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.
- A study of intravenous MK-8226 in participants with moderate-to-severe atopic dermatitis (MK-8226-003). Bethesda (MD):

- ClinicalTrials.gov [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01732510>
33. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L, Estrada YD, Zhang N, Xu H, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:482–93.e7.
 34. Lou H, Lu J, Choi EB, Oh MH, Jeong M, Barmettler S, et al. Expression of IL-22 in the skin causes Th2-biased immunity epidermal barrier dysfunction, and pruritus via stimulating epithelial Th2 cytokines and the GRP pathway. *J Immunol.* 2017;198:2543–55.
 35. Guttman-Yassky E, Brunner PM, Neumann AU, Khattri S, Pavel AB, Malik K, et al. Efficacy and safety of fezakinumab (an IL-22 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by conventional treatments: A randomized, double-blind, phase 2a trial. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:872–81.e6.
 36. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:142–54.
 37. Brunner PM, Guttman-Yassky E, Leung DY. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:565–76.
 38. Secukinumab for treatment of atopic dermatitis. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2019 [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02594098>.
 39. Vandeghinste N, Klattig J, Jagerschmidt C, Lavazais S, Marsais F, Haas JD, et al. Neutralization of IL-17C reduces skin inflammation in mouse models of psoriasis and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2018;138:1555–63.
 40. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, Pulka G, Mlynarczyk I, Wollenberg A, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376:826–35.
 41. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27:327–31.
 42. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, Pulka G, Wollenberg A, Galus R, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1121–30.e7.
 43. Mihara R, Kabashima K, Furue M, Nakano M, Ruzicka T. Nemolizumab in moderate to severe atopic dermatitis: An exploratory analysis of work productivity and activity impairment in a randomized phase II study. *J Dermatol.* 2019;46:662–71.
 44. Mikhak Z, Neutel JM, Bissonnette R, Siri D, Wade T, Tying SK, et al. First-in-human study of KPL-716, anti-oncostatin M receptor beta monoclonal antibody, in healthy volunteers and subjects with atopic dermatitis. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, France, September 12-16, 2018. Disponible en: <https://investors.kiniksa.com/static-files/ccd0f786-dd59-4cd2-8621-5819c180880a>.
 45. Wang HH, Li YC, Huang YC. Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1719–22.e1.
 46. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: An update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:181–92.
 47. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:913–21.e9.
 48. Bissonnette R, Maari C, Forman S, Bhatia N, Lee M, Fowler J, et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2019;181:733–42.
 49. Zebda R, Paller AS. Phosphodiesterase 4 inhibitors. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:543–52.
 50. Efficacy and safety study of apremilast in subjects with moderate to severe atopic dermatitis. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov [consultado 24 Jun 2019]. [Internet]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02087943?term=apremilast&cond=atopic+derm>.
 51. Ohsawa Y, Hirasawa N. The role of histamine H1 and H4 receptors in atopic dermatitis: From basic research to clinical study. *Allergol Int.* 2014;63:533–42.
 52. Murata Y, Song M, Kikuchi H, Hisamichi K, Xu XL, Greenspan A, et al. Phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study of a H4R-antagonist (JNJ-39758979) in Japanese adults with moderate atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2015;42:129–39.
 53. Werfel T, Layton G, Yeadon M, Whitlock L, Osterloh I, Jimenez P, et al. Efficacy and safety of the histamine H4 receptor antagonist ZPL-3893787 in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1830–7.e4.
 54. Stander S, Siepmann D, Herrgott I, Sunderkotter C, Luger TA. Targeting the neurokinin receptor 1 with aprepitant: A novel antipruritic strategy. *PLoS One.* 2010;5:e10968.
 55. Lonndahl L, Holst M, Bradley M, Killasli H, Heilborn J, Hall MA, et al. Substance P antagonist aprepitant shows no additive effect compared with standardized topical treatment alone in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:324–8.
 56. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2018;178:424–32.
 57. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:494–503.e6.
 58. Yang H, Wang J, Zhang X, Zhang Y, Qin ZL, Wang H, et al. Application of topical phosphodiesterase 4 inhibitors in mild to moderate atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2019;155:585–93.
 59. Vakharia PP, Silverberg JI. New therapies for atopic dermatitis: Additional treatment classes. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:576–83.
 60. Smith SH, Jayawickreme C, Rickard DJ, Nicodeme E, Bui T, Simmons C, et al. Tapinarof is a natural AhR agonist that resolves skin inflammation in mice and humans. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2110–9.
 61. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, et al. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:89–98.e3.
 62. SP14019-Cyclatop. Pilot study to assess efficacy and safety of 5% topical cyclosporine A in atopic dermatitis. 27th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology, Paris, France, September 12-16, 2018.