

CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

[Artículo traducido] Experiencia en práctica clínica real con upadacitinib en adolescentes y adultos con dermatitis atópica refractaria: un estudio retrospectivo de 24 semanas

Real-world Experience With Upadacitinib in Adolescents and Adults With Refractory Atopic Dermatitis: A 24-week Retrospective Study

Sr. Director,

Upadacitinib es un inhibidor oral de la quinasa Janus (JAKi), aprobado para tratar la dermatitis atópica (DA) de moderada a grave de los pacientes ≥ 12 años. Su perfil de eficacia y seguridad en comparación con el placebo ya ha sido demostrado en ensayos clínicos¹, y se están comenzando a reportar datos de la vida real en la literatura médica científica.

Realizamos un estudio de cohorte retrospectivo recopilando datos de adolescentes y adultos con dermatitis atópica refractaria grave tratados diariamente con 30 mg de upadacitinib desde mayo de 2022 a abril de 2023 en la Unidad de Dermatología del Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, España. Su efectividad fue medida utilizando la escala IGA-AD (Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis) validada (puntuaciones de 0 o 1 con reducción ≥ 2 grados con respecto al valor basal), y el logro por parte de los pacientes de un valor 75 en la escala EASI (Eczema Area and Severity Index) en las semanas 4, 12 y 24. Se recopilaron todos los acontecimientos adversos (AA) relacionados con el tratamiento.

Se incluyeron once pacientes, con edades que oscilaron de 13 a 52 años (mediana, 29). Todos ellos habían sido tratados insatisfactoriamente con corticosteroides tópicos y orales y ciclosporina, 10/11 (90,9%) seguían tratamiento de dupilumab, y 1/11 (9,1%) seguían tratamiento de baricitinib, sin lograr un control de la enfermedad aceptable. Las características basales se reflejan en la [Tabla 1](#).



Tabla 1 Características clínicas y demográficas basales de los pacientes con dermatitis atópica grave que reciben upadacitinib

Parámetro	Resultado
<i>Pacientes, n</i>	11
<i>Edad, años; rango (mediana)</i>	13–52 (29)
<i>Sexo masculino, n (%)</i>	5 (45,5)
<i>Duración de la DA, años; mediana (RIC)</i>	26 (18–34)
<i>Enfermedad renal, n (%)</i>	0 (0)
<i>Enfermedad hepática, n (%)</i>	0 (0)
<i>Comorbilidades atópicas, n (%)</i>	
Rinitis	5 (45,5)
Asma	6 (54,5)
Conjuntivitis	6 (50)
Alergia alimentaria	9 (81,8)
<i>Dermatitis por contacto, n (%)</i>	2 (18,2)
<i>Fármacos tópicos previos para DA, n (%)</i>	
Corticosteroides	11 (100)
Inhibidores de calcineurina	11 (100)
<i>Tratamientos sistémicos previos para DA, n (%)</i>	
Baricitinib	1 (9,1)
Ciclosporina	11 (100)
Metotrexato	3 (27,3)
Corticosteroides	11 (100)
Fototerapia NB-UVB	4 (36,4)
Dupilumab	10 (90,9)
<i>Basal</i>	
EASI; mediana (RIC)	28 (25,50–34,25)
IGA-AD; mediana (RIC)	4 (3,00–4)
SCORAD; mediana (RIC)	58 (51–60)
BSA; mediana (RIC)	35 (20–62,25)
NRS de prurito; mediana (RIC)	6,50 (5,25–8)
<i>DLQI; mediana (RIC)</i>	18 (13–21)

AD: dermatitis atópica; NB-UVB: rayos ultravioleta B de banda estrecha; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA-AD: Validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; NRS: escala numérica; BSA: área de superficie corporal; DLQI: Dermatology Life Quality Index; RIC: rango intercuartílico.

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.026>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.04.001>

0001-7310/© 2024 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/>).

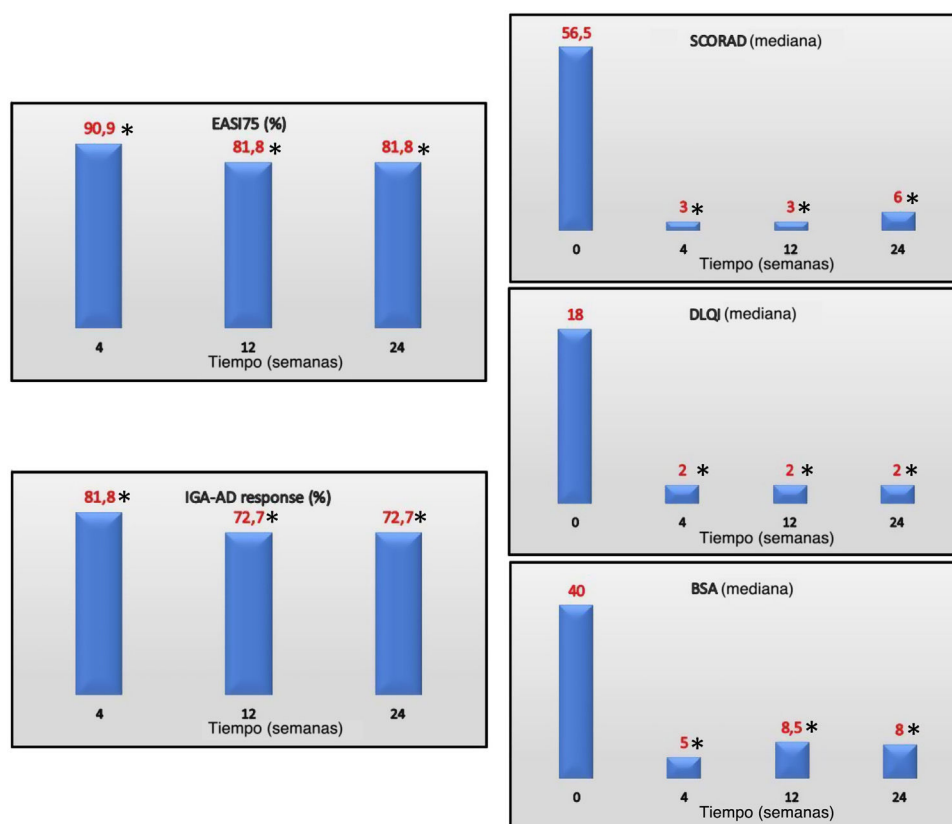


Figura 1 EASI75, IGA-AD 0/1 (%) y SCORAD, DLQI y BSA (mediana) a lo largo del tiempo. EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA-AD: Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis validado de 0 o 1; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; DLQI: Dermatology Life Quality Index; BSA: área de superficie corporal.

Se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney, cuando fue necesario, para calcular las diferencias estadísticas.

* $P \leq 0,001$ para las diferencias con respecto a los valores basales.

En cuanto a la efectividad, todos los pacientes reportaron alivio rápido del prurito, que fue absoluto en el 72,7% de los pacientes; en dichos pacientes, el tiempo de media + rango intercuartílico (RIC) para el control fue de 4 días (2,5–5). Al inicio, los valores de media + RIC para EASI e IGA-AD fueron de 28 (25,50–34,25) y 4 (3–4), respectivamente, el valor del índice SCORAD fue de 58 (51–60), y el del área de superficie corporal (BSA) afectada de 35 (20–62,25). En cuanto a las medidas del resultado reportadas por el paciente, los valores de media + RIC para la escala numérica (NRS) del prurito máximo y de DLQI fueron de 6,50 (5,25–8) y 18 (13–21), respectivamente.

EASI75 ($\geq 75\%$ reducción desde el valor de EASI basal) fue logrado por el 90,9, el 81,8 y el 81,8% de los pacientes en las semanas 4, 12 y 24, respectivamente. Las puntuaciones IGA-AD de 0–1 fueron logradas por el 81,8, 72,7 y 72,7% de los pacientes en las semanas 4, 12 y 24, respectivamente. Los valores medios de DLQI durante el seguimiento fueron de 4, 2, y 2 en las semanas 4, 12 y 24, respectivamente. La eficacia del tratamiento durante el seguimiento se muestra en la Fig. 1.

En cuanto a las AA, los pacientes presentaron al menos una AA leve. Analíticamente, todos los pacientes presentaron incrementos ligeros de los niveles de creatina quinasa en algún momento del seguimiento. Otros hallazgos fueron hipercolesterolemia (54,5%), hipertrigliceridemia (18,2%) e

incremento leve de las transaminasas hepáticas (9,1%). En cuanto a trastornos infecciosos, 1/12 (9,1%) experimentaron un episodio de herpes zóster multimetamérico. No se registraron AA clínicos o analíticos graves. Todos los AA reportados se muestran en la Tabla 2.

Los ensayos clínicos MEASURE UP 1 y 2 lograron un valor EASI75 en el 76,3% de los pacientes en la 16ª semana de seguimiento, mientras que nosotros observamos un valor EASI75 ligeramente mejor en las semanas 12 y 24 (81,8% en ambas)¹. En estudios previos sobre la práctica clínica real con muestras de mayor tamaño, Pereyra-Rodriguez et al. reportaron un valor de respuestas EASI75 e IGA-AD en la 16ª semana del 76,7 y 62,8%, respectivamente (muestra de 43 pacientes), lo cual es inferior a nuestros hallazgos². Por otro lado, Chiricozzi et al. reportaron resultados más altos en términos de EASI75 en la 16ª semana (97,5%) en una muestra de 43 pacientes³. Centrándonos en los estudios que incluyen únicamente pacientes con DA refractaria, como el nuestro (inefectividad de dupilumab o JAKi), Feraru et al. encontraron una respuesta IGA-AD similar a la de nuestro estudio en la semana 24ª de seguimiento en 12 adultos (75%), mientras que De Greef et al. reportaron una respuesta IGA-AD ligeramente menor (71,4%) durante el seguimiento a largo plazo^{4,5}. En los estudios con seguimientos más breves, Dal Bello et al. lograron un resultado EASI75 en los 10 pacientes con DA refractaria incluidos en el estudio en la 8ª semana

Tabla 2 Datos sobre seguridad de los pacientes con dermatitis atópica grave que reciben upadacitinib

Acontecimientos adversos	n (%)
<i>Acné</i>	6 (54,5)
<i>Cefalea</i>	2 (18,2)
<i>Conjuntivitis</i>	3 (27,3)
<i>Trastorno GI</i>	4 (36,4)
<i>Malestar</i>	1 (9,1)
<i>Hallazgos de laboratorio</i>	
Hipercolesterolemia	6 (54,5)
Hipertrigliceridemia	2 (18,2)
Niveles elevados de transaminasas	1 (9,1)
Nivel elevado de CK	11 (100)
<i>Infeciosos</i>	11 (100)
Herpes zóster	1 (9,1)
Infecciones del tracto respiratorio superior	3 (27,3)
Reactivación de herpes simplex	4 (36,4)
<i>Graves</i>	
Episodios cardiovasculares	0 (0)
Episodios tromboembólicos	0 (0)
<i>Cualquier EA</i>	11 (100)

EA: efectos adversos; CK: creatina quinasa.

de seguimiento, mientras que Napolitano et al. reportaron un valor EASI75 del 75% (16 pacientes incluidos) en la 16ª semana de seguimiento^{6,7}.

Debemos mencionar el excelente control del prurito logrado por upadacitinib en nuestra serie (72,7% de los pacientes frente al 60% reportado en los ensayos clínicos), y el breve periodo de tiempo transcurrido hasta la remisión del prurito de los pacientes (mediana, 4 días), variable no considerada en estudios previos y que debe ser de interés, dado que el prurito representa el síntoma principal relacionado con la DA, y tiene un impacto directo en la calidad de vida del paciente.

En conclusión, nuestros hallazgos sobre eficacia son consistentes con los reportados tanto en ensayos clínicos como en informes de la práctica clínica previos. Según nuestra experiencia, upadacitinib es una opción fiable cuando las circunstancias del paciente demandan un rápido alivio del prurito.

La fortaleza de nuestro estudio es que se trató de una experiencia en la práctica clínica real de los pacientes con DA refractaria a múltiples tratamientos. Las limitaciones

principales del estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra y la recopilación retrospectiva de los datos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Referencias

- Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397:2151–68.
- Pereyra-Rodríguez JJ, Herranz P, Figueras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos C, et al. Treatment of severe atopic dermatitis with upadacitinib in clinical practice: short-term efficacy and safety results. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023;33:211–3.
- 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.
- Feraru G, Nevet MJ, Samuelov L, Hodak E, Avitan-Hersh E, Ziv M, et al. Real-life experience of upadacitinib for the treatment of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis – a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e832–3.
- De Greef A, Ghislain PD, 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.
- Dal Bello G, Schena D, Girolomoni G. Upadacitinib in patients with resistant atopic dermatitis: a retrospective case-series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1499–500.
- Napolitano M, Potestio L, Hansel K, Marietti R, Piscitelli I, Fabbrocini G, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in adult patients affected by moderate to severe atopic dermatitis: a 16-week real-life dual-centre experience. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48:247–9.

J. Naharro-Rodríguez*, E. Berná-Rico, F.J. Pérez-Bootello y B. Pérez-García

Dermatology Department, Ramón y Cajal University Hospital, IRYCIS, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgenrmed@gmail.com

(J. Naharro-Rodríguez).