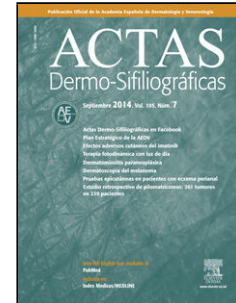


Journal Pre-proof

Nuevas Fronteras en el Tratamiento de la Dermatitis de Contacto Alérgica: El Rol de las Terapias Emergentes

I Rivera-Ruiz A Gil-Villalba FJ Navarro-Triviño



PII: S0001-7310(25)00127-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.068>

Reference: AD 4297

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 15 August 2024

Accepted Date: 9 October 2024

Please cite this article as: Rivera-Ruiz I, Gil-Villalba A, Navarro-Triviño F, Nuevas Fronteras en el Tratamiento de la Dermatitis de Contacto Alérgica: El Rol de las Terapias Emergentes, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.068>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Sección: revisión

Nuevas Fronteras en el Tratamiento de la Dermatitis de Contacto Alérgica: El Rol de las Terapias Emergentes

Exploring new horizons in allergic contact dermatitis treatment: the role of emerging therapies

Autores: Rivera-Ruiz I¹, Gil-Villalba A², Navarro-Triviño FJ^{3,4}.

¹Irene Rivera-Ruiz, Dermatology Department. Hospital Reina Sofía de Córdoba, Spain.

²Ana Gil-Villalba, Dermatology Department. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. Spain

^{3,4}Francisco José Navarro-Triviño, Contact Eczema and Immunoallergic Diseases Department. Dermatology³. Dermatology Department. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. Spain; Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada⁴.

Autor para correspondencia:

Autor: Francisco José Navarro-Triviño

Email: fntmed@gmail.com

Resumen

La naturaleza resistente y recalcitrante de la dermatitis de contacto alérgica (DCA) grave hace que su tratamiento sea desafiante. Con los avances en la comprensión de la patogénesis celular y molecular de esta dermatosis, están surgiendo nuevas opciones terapéuticas. En particular, el uso de fármacos biológicos como dupilumab e inhibidores de moléculas pequeñas (como los inhibidores de JAK) han cobrado impulso, dada la inhibición transversal de las acciones de múltiples citoquinas. Este artículo tiene como objetivo revisar los datos disponibles actuales sobre el uso de fármacos biológicos y fármacos inhibidores de moléculas pequeñas en la DCA. Los resultados sugieren que los iJAK, como abrocitinib, tofacitinib, upadacitinib y baricitinib; y los fármacos biológicos, como dupilumab, muestran promesas significativas en la DCA refractaria, aunque se necesitan más ensayos clínicos a largo plazo para confirmar su eficacia y seguridad.

Palabras clave: dermatitis de contacto alérgica, nuevas terapias, inhibidores de JAK, fármacos biológicos

Abstract

The resistant and recalcitrant nature of severe allergic contact dermatitis (ACD) makes treatment challenging. With advances in the understanding of the cellular and molecular pathogenesis of this dermatosis, new therapeutic options are emerging. In particular, the use of biologic drugs such as dupilumab and small molecule inhibitors, such as JAK inhibitors have gained momentum given the cross-cutting inhibition of multiple cytokine actions. This article aims to review the current available data on the use of biologic drugs

and small molecule inhibitor drugs in the management of ACD. Results suggest that iJAKs, such as abrocitinib, tofacitinib, upadacitinib, and baricitinib; although biologic drugs, such as dupilumab show significant promise in refractory ACD, more long-term clinical trials are needed to confirm their safety and efficacy profile.

Keywords: allergic contact dermatitis, new therapies, JAK inhibitors, biologic drugs

Introducción

Se ha estimado que entre el 4 y 7% de las consultas dermatológicas son por dermatitis de contacto¹. La prevalencia de la dermatitis de contacto alérgica (DCA) es desconocida, aunque algunos estudios la han estimado entre un 1,7 y 9,8%², siendo especialmente importante en aquellas de origen ocupacional³. Hay diferentes patrones clínicos en la DCA según el área afectada. El conocimiento de estos patrones no solo ayudará al médico a llegar al diagnóstico, sino que también sugerirá posibles alérgenos y formas de contacto⁴. El gold estándar para el estudio de los pacientes continúa siendo las pruebas epicutáneas, con una tasa de positividad relevante entre el 15 y 20,1% de los pacientes parcheados⁵. Todos los pacientes deberían ser estudiados con la serie estándar nacional⁶, los productos propios del paciente⁷, y en función de las características del caso y las fuentes de exposición, añadir las series específicas comercializadas. La identificación de los alérgenos responsables y su evitación en ocasiones no es suficiente para resolver el problema, lo cual plantea la necesidad de prescribir un tratamiento tópico y/o sistémico inmunosupresor en estos casos refractarios. La falta de respuesta a la evitación del alérgeno y la limitación de los tratamientos tradicionales destacan la necesidad de nuevas terapias⁸. La reciente investigación en inhibidores de moléculas pequeñas y fármacos biológicos ofrece nuevas esperanzas, especialmente para aquellos que no responden a los enfoques convencionales.

En la práctica clínica puede no ser posible realizar el estudio de pruebas epicutáneas suspendiendo el fármaco inmunosupresor, lo cual aumenta el riesgo de falsos negativos⁹. Los pacientes con polisensibilización (3 o más alérgenos) en pruebas epicutáneas son un grupo de pacientes de difícil control, que aumenta el riesgo de refractariedad tras el intento de evitación¹⁰.

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de la DCA y de los diferentes grupos de alérgenos¹¹. Esta información brinda la oportunidad de plantearse tratamientos dirigidos avanzados, fuera de ficha técnica, para el control de la DCA refractaria a la evitación de los alérgenos identificados. Durante la fase inicial del proceso de hipersensibilidad de tipo IV, el sistema inmune innato participa de forma activa tras la formación del complejo antigénico, induciendo la liberación de citoquinas

como la IL1 α , IL1 β , TNF α , IL8, IL18 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos¹². Previa a la fase de sensibilización la célula presentadora de antígenos captará el hapteno para presentarlo a los linfocitos T naïve del ganglio linfático regional, que pueden reconocerlo y activar la vía Th1 si se libera IL12, Th2 si se libera IL4, Th17 si se libera IL17 o IL23, o bien Th22 si se libera IL22^{13,14}. También es posible la activación de linfocitos T reguladores. En la última década se ha definido de forma más precisa la especificidad inflamatoria de algunos alérgenos, como el sulfato de níquel y las citoquinas de tipo Th1 y Th17, las fragancias y la inflamación predominantemente de tipo Th2, y el caucho (goma) relacionado con la inflamación de tipo Th2 y Th22¹⁴. En la tabla 1 se recogen los principales alérgenos estudiados desde un punto de vista molecular y las vías inflamatorias que activan.

Entendiendo que la asignación de perfiles inmunogénicos específicos a cada alérgeno (o grupo de ellos) puede ser compleja, y que probablemente hablamos de predominancias inflamatorias, no deja de ser interesante el uso de fármacos con dianas terapéuticas concretas en estos pacientes. Actualmente, y a *grosso modo*, podemos clasificar las opciones terapéuticas en dos grupos: inhibidores de moléculas pequeñas como los inhibidores de la Janus cinasa (JAK), y las terapias biológicas (anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la IL-4, 13, 17, 12, 23, inmunoglobulina E (IgE), y TNF- α). Ninguno de estos tratamientos comercializados está aprobado para el tratamiento de la DCA, por lo tanto, su solicitud será fuera de ficha técnica u *off label*⁸.

En esta revisión se excluyó el estudio de los inmunosupresores clásicos, tales como los corticoides, la ciclosporina, el metotrexato, el micofenolato o la azatioprina, en el tratamiento de la DCA¹⁵. Esta decisión se tomó debido a que estos no representan tratamientos novedosos.

Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en PubMed hasta el 28 de julio de 2024, utilizando términos específicos relacionados con la DCA y las nuevas terapias: «dermatitis de contacto alérgica», «alérgenos», «reacción de hipersensibilidad retardada», «prueba del parche», «inhibidores de Jak», «iJak», «biológicos», «terapia biológica», «anticuerpos monoclonales», «abrocitinib», «tofacitinib», «upadacitinib», «baricitinib», «ruxolitinib», «delgocitinib», «apremilast», «roflumilast», «crisaborol», «difamilast», «dupilumab», «tralokinumab», «nemolizumab», «lebrikizumab», «secukinumab», «ustekinumab», «omalizumab», «anti-TNF», «infliximab», «adalimumab», «etanercept», «certolizumab» y «certolizumab pegol». Se incluyeron estudios en inglés y español que evaluaban la eficacia y seguridad de los inhibidores de moléculas pequeñas y fármacos biológicos en DCA. Se excluyeron estudios centrados en tratamientos tradicionales como corticosteroides e inmunosupresores clásicos, dada su naturaleza no novedosa. Los artículos fueron seleccionados basándose en la relevancia de sus resúmenes y se evaluaron detalladamente tras la lectura completa de los mismos.

Inhibidores de moléculas pequeñas

1. Inhibidores de JAK (iJAK): abrocitinib, tofacitinib, upadacitinib, baricitinib, ruxolitinib y delgocitinib

La vía de señalización intracelular *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT)* se inicia cuando un ligando extracelular se une a receptores transmembrana, lo que conduce a la fosforilación de moléculas intracelulares. Esto desencadena una cascada de señalización intracelular y regula la transcripción de numerosos genes. Las JAK forman parte de esta familia de tirosincinasas que funcionan como transductores de señal intracelular e incluyen JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK forman dímeros en la porción intracitoplasmática de los receptores de citoquinas, lo que les permite asociarse con múltiples receptores y activarse por diferentes citoquinas. A su vez, activan diversas proteínas STAT, como STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6, participando así en funciones biológicas específicas. Cuando estas proteínas STAT se activan, se asocian formando dímeros y pueden translocarse al núcleo de la célula. Allí, actúan como factores de transcripción, regulando al alza la expresión de genes responsables de la producción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento, así como regulando el comportamiento de otras proteínas intracelulares¹⁶. Los iJAK han emergido como una clase terapéutica con múltiples aplicaciones en dermatología (vitíligo, alopecia areata, psoriasis y dermatitis atópica)^{17,18}. Se postula que los iJAK podrían ser una opción terapéutica prometedora en casos resistentes a las terapias convencionales de la DCA¹⁹. Estos fármacos han demostrado influir en múltiples vías inflamatorias, incluidas las vías TH1, TH2 y TH17 que están implicadas en la fisiopatología de la DCA²⁰. La eficacia de los iJAK puede variar según el alérgeno específico involucrado, lo que destaca la importancia de una evaluación individualizada. Aunque la investigación clínica en este campo aún es limitada, se han documentado casos donde el tratamiento con iJAK mostró resultados alentadores. Por ejemplo, el uso de abrocitinib a una dosis de 100 mg cada 24 horas en un varón de 37 años con DCA aerotransportada causada por partículas de plantas de la familia *Compositae (Asteraceae)*, con exposición ocupacional en un entorno laboral donde la evitación del alérgeno era inviable, resultó en una resolución completa de los síntomas tras 8 meses de tratamiento sin presentar efectos adversos²¹. Este paciente había presentado una falta de respuesta previa al tratamiento con dupilumab 300 mg cada 2 semanas durante 11 meses, lo que sugiere que el alérgeno en cuestión activa otras vías inflamatorias no relacionadas con la vía Th2.

Otro caso clínico publicó el éxito terapéutico de tofacitinib 5 mg cada 12 horas tras cuatro semanas de tratamiento sin presentar efectos secundarios en una paciente india de 57 años con DCA de patrón aerotransportado a *Parthenium*, un género de plantas de la familia *Compositae (Asteraceae)*²². Esta paciente había realizado tratamiento previo con corticoides tópicos y orales, tacrolimus 0.1% tópico y azatioprina sin respuesta. Estos hallazgos respaldan la viabilidad de los iJAK como una opción terapéutica en casos seleccionados de DCA.

Recientemente se han publicado dos casos de pacientes con psoriasis y DCA a la mezcla de fragancias I y bálsamo de Perú, con buena respuesta a upadacitinib 15 mg al día²³. El uso de upadacitinib 30 mg también mostró silenciar la reacción alérgica de múltiples alérgenos (corticosteroides, lanolina, thiuram mix, resina de 4-terc-

butilfenolformaldehído) al repetir las pruebas epicutáneas en la misma paciente después de estar 4 meses en tratamiento con upadacitinib 30 mg²⁴. Esto es importante no solo por el hecho de plantear que pueda ser una herramienta terapéutica interesante, sino también para no realizar las pruebas epicutáneas en pacientes que reciben este tipo de fármacos, por el elevado riesgo de falsos negativos. Nosotros tenemos experiencia con el tratamiento de DCA a aceleradores de la goma (mezcla thiuram, mezcla carba y mercaptobenzotiazol) en una paciente refractaria a ciclosporina, que respondió completamente a las 4 semanas de tratamiento con baricitinib 2 mg/24 h (Figura 1). No hemos encontrado ningún caso publicado de DCA tratado con ruxolitinib ni delgocitinib tópicos, pero sospechamos que tras su comercialización sí se publiquen nuevos casos de DCA tratados con estos fármacos tópicos. En la tabla 2 se resumen los hallazgos encontrados acerca de los iJAK en el tratamiento de la DCA.

2. Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (iPDE4): apremilast, roflumilast, crisaborol y difamilast

La fosfodiesterasa 4 (PDE4) es una enzima encargada de la degradación del monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), lo que promueve la producción de mediadores inflamatorios (citoquinas: TNF- α , IL-1 β , e IL-6) y la activación de células inmunitarias (linfocitos T, macrófagos y mastocitos) a nivel sistémico y epidérmico. El uso de iPDE4 en la DCA ayudaría a limitar la respuesta inflamatoria y a conservar la función barrera cutánea frente a los alérgenos e irritantes. Apenas existen publicaciones acerca de su uso en DCA. Apremilast se empleó en un ensayo abierto en fase 2 para DCA recalcitrante y/o DA, en el que participaron 10 pacientes a dosis de 20 mg 2 veces al día por un período de 12 semanas, de los cuales cuatro pacientes presentaban DCA y en un paciente coexistían DCA y DA²⁵. El principal objetivo se fijó en una mejoría de 2 puntos del IGA (*Investigator Global Assessment*), alcanzándose en el 20% de los sujetos. Solo el 10% alcanzó el EASI-75 (*Eczema Assessment Severity Index-75*) por lo que se concluyó su escaso efecto para estos pacientes en comparación con los resultados obtenidos en psoriasis²⁵. Sin embargo, en este ensayo se observó un hallazgo interesante: los sujetos con diagnóstico de DCA respondieron mejor al tratamiento con apremilast en comparación con los pacientes con DA. Los pacientes con DCA mostraron una mejoría promedio del 40% en la puntuación del EASI, mientras que los pacientes con DA experimentaron un empeoramiento del 20% ($P=0.026$). Además, los sujetos con DCA presentaron una disminución del prurito del 30%, en contraste con una reducción del 10% en los pacientes con DA. Sin embargo, esta diferencia en el prurito no fue estadísticamente significativa, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Este hallazgo sugiere que apremilast podría ser más eficaz en el tratamiento de la DCA que en la DA, aunque cabe destacar que los pacientes con DCA presentaban puntuaciones iniciales más bajas en el índice EASI, con una media de 12,5, en comparación con los pacientes con DA, quienes tenían una media de 34,1; por lo que se necesita un mayor número de pacientes para confirmar estos resultados²⁵.

Roflumilast es un fármaco indicado para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de aftosis oral recurrente, liquen plano, psoriasis y DA, entre otros²⁶. Un ensayo clínico en fase IIa

(NCT04773587) con roflumilast en crema al 0,15% y al 0,015% versus placebo ha demostrado un buen perfil de seguridad con disminución del EASI de 6,4 puntos en el grupo de roflumilast al 0,15%, de 6 puntos en el grupo de roflumilast al 0,05% y de 4,8 puntos en el grupo control, sin resultar estadísticamente significativo, en adultos y niños por encima de 6 años con DA leve-moderada²⁷. Sin embargo, en otro ensayo clínico en fase IIa (NCT01856764) con roflumilast tópico al 0,5% versus placebo en DA no se alcanzaron resultados superiores a placebo en el grupo con roflumilast²⁸. A pesar de la ausencia de evidencia de eficacia de roflumilast en la DCA, su perfil de seguridad y potencial antiinflamatorio pueden motivar su uso en casos seleccionados.

Respecto a otros fármacos tópicos, crisaborol es el primer iPDE4 aprobado para la DA desde 2020 para mayores de 3 meses de edad como tratamiento ahorrador de corticoides. No se han encontrado publicaciones sobre su uso en DCA, de hecho, hay 2 artículos recientes que lo postulan como potencial alérgeno^{29,30}. Difamilast es otro iPDE4 tópico actualmente en estudio en fase 3 para el tratamiento de la DA, aprobado en Japón desde el 2021 para mayores de 2 años. Ha demostrado efecto antiinflamatorio y antipruriginoso de rápida actuación desde la primera semana de tratamiento³¹. Tampoco hemos encontrado datos sobre su uso en DCA.

Terapia biológica

3. Dupilumab

Dupilumab, un inhibidor del receptor alfa de la interleucina 4 (IL-4R α), está aprobado para tratar la DA moderada a grave. Posiblemente, de todas las moléculas revisadas, dupilumab es la que más evidencia científica tiene publicada. Como se ha planteado en varios artículos, algunos alérgenos están inmunomediados por la inflamación de tipo Th2, motivo por el cual se plantea el uso de dupilumab en DCA³². Actualmente, se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico para evaluar el tratamiento de la DCA (NCT03935971)³³. Por otro lado, en el ensayo clínico que evalúa la eficacia y seguridad de dupilumab frente a placebo en pacientes con eczema crónico grave de manos con respuesta inadecuada o intolerancia a alitretinoína, el 90 % de los pacientes tratados con dupilumab mostraban hipersensibilidad alérgica a al menos una sustancia con una mejoría del 75% en la puntuación del *Hand Eczema Severity Index* (HECSI-75) en la semana 16 del 95% de los pacientes tratados con dupilumab frente al 33% de los pacientes tratados con placebo³⁴. El éxito terapéutico publicado de dupilumab en DCA aumentó el interés por el uso de esta terapia en pacientes con pruebas epicutáneas positivas relevantes y refractarios a la evitación del alérgeno^{35,36,37}. Casos aislados y series de casos de DCA parcheados con pruebas positivas han sido analizados antes y después de dupilumab³⁸. Alérgenos como las gomas³⁹, la mezcla de lactonas sesquiterpénicas^{40,41}, dicromato potásico⁴², isobornil acrilato (IBOA)⁴³, e incluso el síndrome de alergia sistémica por sulfato de níquel y bálsamo de Perú fueron tratados con éxito con dupilumab⁴⁴. Un estudio multicéntrico nacional mostró que más de la mitad de los pacientes parcheados antes y después de estar bajo tratamiento con dupilumab mostraban falsos negativos⁴⁵. En este aspecto debe considerarse suspender el tratamiento con dupilumab 2 semanas antes de la realización de las pruebas epicutáneas, sobre todo en aquellos con brotes frecuentes de eczema y/o que presenten

dermatitis persistente localizada (como por ejemplo el área facial). Por el impacto que supone sufrir una DCA ocupacional, y en ocasiones la dificultad que ofrece el caso para una resolución de la dermatitis, dupilumab también ha sido utilizado con éxito en 6 pacientes⁴⁶ o en casos de polisensibilización en una peluquera⁴⁷. Aunque posiblemente controvertido, dupilumab es una opción interesante en pacientes sensibilizados a alérgenos cuya predisposición inmunogénica es de tipo Th2. Aunque probablemente sean tratamientos válidos para el tratamiento de la DCA, no hay publicaciones de tralokinumab, nemolizumab ni lebrikizumab hasta la fecha. En la tabla 3 se resumen los principales estudios relacionados con dupilumab y el tratamiento de la DCA.

4. Secukinumab

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa completamente humano dirigido contra la IL-17⁴⁸. Los niveles de IL-17 fueron elevados en ratones y sujetos humanos que presentaron una reacción positiva en la prueba de parche al níquel. Estos niveles más altos de IL-17 en estos sujetos indican la participación de la IL-17 en la manifestación de la DCA^{14,49}. Basándose en este hallazgo, se probó el secukinumab en la DCA. Sin embargo, en la práctica clínica, la terapia con secukinumab no mostró ninguna mejora clínica sustancial⁵⁰.

5. Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k que bloquea la actividad biológica de la IL-12 e IL-23 al inhibir los receptores de estas citoquinas en células T, células NK y células presentadoras de antígenos, citoquinas relevantes para la diferenciación Th1⁵¹. Recientemente se ha destacado el probable papel de la IL-23 en la DCA⁵². Cuando se administró ustekinumab a cinco pacientes con DCA recalcitrante, solo un paciente mostró mejoría clínica⁵³. En nuestra opinión, la futura comercialización de ustekinumab biosimilar podrá suponer una interesante opción terapéutica en pacientes sensibilizados a alérgenos cuya vía inmunogénica predominante sea Th1, donde la IL-12 juega un papel crucial en la diferenciación de los linfocitos T naïve a Th1.

6. Omalizumab

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la IgE, aprobado para el tratamiento de la urticaria crónica y asma alérgica grave. Respecto a su uso fuera de ficha técnica, se han publicado casos de DA, penfigoide ampolloso, enfermedad de Kimura y síndrome hiper-IgE con buena respuesta⁵⁴. Por su mecanismo de acción, no interfiere en el resultado de las pruebas epicutáneas. Aquellos pacientes que sufran una dermatitis de contacto por proteínas mediada por IgE (hipersensibilidad tipo I), omalizumab podría ser una opción terapéutica interesante, sobre todo en aquellos casos de origen ocupacional. Existe una publicación de un caso de dermatitis ocupacional recalcitrante asociada a asma alérgica secundaria a la exposición al trigo. Omalizumab 225 mg cada 2

semanas resultó eficaz en el control de la DCA sin evitación del alérgeno⁵⁵. La respuesta favorable al tratamiento puede deberse al mecanismo de hipersensibilidad combinado tipo I y IV, lo que abre una ventana de oportunidad terapéutica para las DCA por proteínas. Tenemos experiencia en el tratamiento de pacientes con intolerancia innata a fragancias en general, sin mostrar sensibilización positiva durante las pruebas epicutáneas, con mejoría de los síntomas de forma significativa y mejorando la calidad de vida de estos pacientes.

7. Inhibidores del factor de necrosis tumoral α (Anti-TNF α): infliximab, adalimumab, etanercept y certolizumab-pegol

El TNF- α por diferentes mecanismos contribuye al desarrollo de la DCA. Durante la sensibilización, promueve la activación y migración de células presentadoras de antígenos, facilitando la presentación del alérgeno a las células T. En la fase de elicitación estimula la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimiocinas, lo que resulta en una mayor infiltración de células inflamatorias y amplificación de la respuesta inflamatoria¹⁵. No obstante, el uso de anti-TNF α ha demostrado ser insuficiente en el bloqueo de la DCA lo que sugiere que hay otras vías implicadas que actuarían en compensación. La mayoría de los estudios en pacientes en tratamiento biológico con estos fármacos no demuestran negativización de las pruebas epicutáneas^{56,57}. Por otra parte, la inyección subcutánea del fármaco puede inducir cambios histopatológicos similares a una reacción de hipersensibilidad de contacto, tales como proliferación local de fibroblastos y capilares en la dermis, reacción hiperplásica de queratinocitos o necrosis masiva en la epidermis⁵⁸. Sólo hay disponible un caso de un varón de 30 años con antecedente personal de atopia y sensibilización a sulfato de níquel y bicromato de potasio con buena respuesta a infliximab⁵⁹, demostrando ser eficaz en disminuir la extensión de las lesiones y el prurito asociado con buena tolerancia al tratamiento; sin embargo, este artículo fue publicado el 2006, previo a la comercialización de las nuevas terapias en DA⁵⁹.

Discusión

La DCA es una patología compleja cuya fisiopatología involucra la activación del sistema inmunológico mediada por células T en respuesta a alérgenos específicos¹². La evitación de los alérgenos que muchas veces no es posible y los tratamientos tradicionales, como los corticosteroides y los inhibidores de calcineurina tópicos o los inmunosupresores clásicos, han demostrado eficacia en muchos casos, pero presentan limitaciones en términos de efectos secundarios y respuesta incompleta en algunos pacientes¹⁵.

Los iJAK representan una terapia emergente prometedora debido a su capacidad para modular múltiples vías inflamatorias simultáneamente. Este mecanismo es especialmente relevante en pacientes polisensibilizados a múltiples alérgenos, donde pueden estar involucradas tanto las vías TH1, TH2 como TH17. Los casos revisados muestran una reducción significativa en los síntomas de DCA, con un perfil de seguridad favorable a corto plazo²¹⁻²³. Además, los iJAK que se han utilizado en estos pacientes han sido administrados a la menor dosis comercializada incluyendo nuestra experiencia con un paciente tratado con baricitinib 2 mg al día, lo que es interesante desde el punto de

vista de la relación coste-eficacia^{21,22}. A pesar de esto, el poco número de pacientes y el seguimiento realizado a corto plazo limita la generalización de estos hallazgos.

Apremilast podría ser una opción terapéutica prometedora, sin embargo, solo hay un ensayo clínico que demuestra eficacia en un número limitado de pacientes²⁵.

Comparativamente, las terapias biológicas, como los inhibidores de IL-4/IL-13, también muestran resultados alentadores en el manejo de la DCA refractaria^{39-44,46,47}. Sin embargo, en la práctica clínica real, hay menos informes de casos exitosos con fármacos biológicos anti-IL-17 y anti-IL-23, a pesar de su potencial utilidad en la DCA^{50,53}. El conocimiento de las firmas moleculares de los alérgenos es fundamental para la elección del tratamiento según la vía inflamatoria que active^{13,14}; por esta razón, la respuesta de los pacientes con DCA a estos tratamientos varía.

El mecanismo de inhibición de la vía OX40/OX40L podría ser particularmente interesante en la prevención del desarrollo de la DCA debido a su papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria adaptativa, específicamente en la activación y proliferación de las células T⁶⁰. Esta diana terapéutica se está investigando actualmente para el tratamiento de la DA⁶¹. Será interesante conocer el papel preventivo que tienen estas moléculas en el desarrollo de la DCA en estos pacientes.

La personalización del tratamiento basada en el perfil inmunológico del paciente podría optimizar los resultados terapéuticos. En pacientes con comorbilidades como atopia, alopecia areata, psoriasis o hidradenitis, o en aquellos polisensibilizados donde no es posible evitar el alérgeno, los iJAK podrían ofrecer una opción terapéutica valiosa²¹⁻²³.

Limitaciones

Este artículo presenta algunas limitaciones que deben ser reconocidas. La presente revisión tiene la limitación de ser narrativa y no una revisión sistemática o metaanálisis. La mayoría de estudios incluidos son casos o series de casos relativamente recientes y carecen de datos a largo plazo sobre seguridad y eficacia y, por otro lado, en algunos pacientes coexiste DA y DCA.

Además, la variabilidad en la respuesta de los pacientes a los tratamientos puede complicar la generalización de los hallazgos. La falta de estudios comparativos directos entre las diferentes opciones terapéuticas emergentes y los tratamientos convencionales es una limitación significativa. Por último, se requiere más investigación para identificar biomarcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento y guiar la personalización del manejo de la DCA.

Conclusiones

Las terapias emergentes para la DCA, como los iJAK y las terapias biológicas, muestran un gran potencial para mejorar el manejo de esta condición refractaria. No obstante, se necesitan más datos para establecer su lugar en la práctica clínica rutinaria. Los iJak al actuar de forma más transversal inhibiendo múltiples citoquinas serían los fármacos más

prometedores en cuanto a eficacia, por otro lado, dupilumab sería una opción terapéutica en aquellos pacientes en los que coexiste dermatitis atópica y sensibilización a alérgenos con polarización de la respuesta inflamatoria predominantemente Th2. La personalización del tratamiento, basada en el perfil inmunológico y la identificación de biomarcadores predictivos, es un área de investigación prometedora que podría optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- 1 Elmas ÖF, Akdeniz N, Atasoy M, Karadag AS. Contact dermatitis: A great imitator. *Clin Dermatol* 2020; 38:176–92.
- 2 Statescu L, Branisteanu D, Dobre C, *et al.* Contact dermatitis - epidemiological study. *Maedica (Bucur)* 2011; 6:277–81.
- 3 Hollins LC, Flamm A. Occupational Contact Dermatitis: Evaluation and Management Considerations. *Dermatol Clin* 2020; 38:329–38.
- 4 Rozas-Muñoz E, Gamé D, Serra-Baldrich E. Dermatitis de contacto alérgica por regiones anatómicas. Claves diagnósticas. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109:485–507.
- 5 Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, *et al.* Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2019; 80:77–85.
- 6 Rubins A, Romanova A, Septe M, *et al.* Contact dermatitis: Etiologies of the allergic and irritant type. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2020; 25:181–4.
- 7 Tous-Romero F, Ortiz Romero PL, De Frutos JO. Usefulness of Patch Testing With Patient's Own Products in the Diagnosis of Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* 2021; 32:38–41.
- 7 Bhatia J, Sarin A, Wollina U, *et al.* Review of biologics in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2020; 83:179–81.
- 8 Mufti A, Lu JD, Sachdeva M, *et al.* Patch Testing During Immunosuppressive Therapy: A Systematic Review. *Dermatitis* 2021; 32:365–74.
- 9 Loman L, Uter W, Armario-Hita JC, *et al.* European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): Characteristics of patients patch tested and diagnosed with irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2021; 85:186–97.

- 11 Tramontana M, Hansel K, Bianchi L, *et al.* Advancing the understanding of allergic contact dermatitis: from pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10. doi:10.3389/FMED.2023.1184289.
- 12 Nassau S, Fonacier L. Allergic Contact Dermatitis. *Med Clin North Am* 2020; 104:61–76.
- 13 Lefevre MA, Nosbaum A, Rozieres A, *et al.* Unique molecular signatures typify skin inflammation induced by chemical allergens and irritants. *Allergy* 2021; 76:3697–712.
- 14 Dhingra N, Shemer A, Correa Da Rosa J, *et al.* Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:362–72.
- 15 Sung CT, McGowan MA, Machler BC, Jacob SE. Systemic Treatments for Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* 2019; 30:46–53.
- 16 T. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs* 2019; 33:15–32.
- 17 Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitíligo y en alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112:503–15.
- 18 García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112:586–600.
- 19 Johnson H, Guenther J, Adler BL, Yu J De. Janus Kinase Inhibitors: A Promising Therapeutic Option for Allergic Contact Dermatitis. *Cutis* 2023; 111. doi:10.12788/CUTIS.0705.
- 20 Amano W, Nakajima S, Yamamoto Y, *et al.* JAK inhibitor JTE-052 regulates contact hypersensitivity by downmodulating T cell activation and differentiation. *J Dermatol Sci* 2016; 84:258–65.
- 21 Baltazar D, Shinamoto SR, Hamann CP, *et al.* Occupational airborne allergic contact dermatitis to invasive Compositae species treated with abrocitinib: A case report. *Contact Dermatitis* 2022; 87:542–4.
- 22 Muddebihal A, Sardana K, Sinha S, Kumar D. Tofacitinib in refractory Parthenium-induced airborne allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2023; 88:150–2.
- 23 Ch'en PY, Al-Saedy M, Song EJ. Upadacitinib as a treatment for co-existent allergic contact dermatitis and psoriasis. *JAAD Case Rep* 2023; 44:20–2.

- 24 Mainville L, Veillette H, Houle MC. Sequential patch testing in a patient treated with dupilumab then with upadacitinib: Differences in patch test results as well as in disease control. *Contact Dermatitis* 2023; 88:402–4.
- 25 Volf EM, Au SC, Dumont N, *et al.* A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol* 2012; 11:341–6.
- 26 Mansilla-Polo M, Gimeno E, Morgado-Carrasco D. Roflumilast tópico y oral en dermatología. Una revisión narrativa. *Actas Dermosifiliogr* 2024; 115:265–79.
- 27 Gooderham M, Kircik L, Zirwas M, *et al.* The Safety and Efficacy of Roflumilast Cream 0.15% and 0.05% in Patients With Atopic Dermatitis: Randomized, Double-Blind, Phase 2 Proof of Concept Study. *J Drugs Dermatol* 2023; 22:139–47.
- 28 AstraZeneca. A Phase 2a, 15-Day, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Multi-Centre, Vehicle Controlled Trial to Assess the Efficacy and Local Safety of a Cream Containing 0.5% Roflumilast - A Phosphodiesterase Type 4 Inhibitor (PDE4i) Dermal Formulation - on Atopic Dermatitis Patients With Skin Lesions of Moderate Severity. clinicaltrials.gov. 2016.
- 29 Kimyon RS, Schlarbaum JP, Liou YL, *et al.* Allergic Contact Dermatitis to Crisaborole. *Dermatitis* 2019; 30:272–4.
- 30 Arora P, Neeley A. Contact allergy to crisaborole in a paediatric patient with atopic dermatitis. *Contact Dermatitis* 2023; 89:309–10.
- 31 Freitas E, Torres T. Difamilast for the treatment of atopic dermatitis. *J Int Med Res* 2023; 51. doi:10.1177/03000605231169445.
- 32 Ludwig CM, Kruse JM, Shi VY. T Helper 2 Inhibitors in Allergic Contact Dermatitis. *Dermatitis* 2021; 32:15–8.
- 33 The Effects of Dupilumab on Allergic Contact Dermatitis. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) ID NCT03935971
- 34 Voorberg AN, Kamphuis E, Christoffers WA, Schuttelaar MLA. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic hand eczema with inadequate response or intolerance to alitretinoin: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb proof-of-concept study. *Br J Dermatol* 2023; 189:400–9.
- 35 Jo CE, Mufti A, Sachdeva M, *et al.* Effect of dupilumab on allergic contact dermatitis and patch testing. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84:1772–6.
- 36 Kuzyk A, Devani AR, Prajapati VH, Lio PA. Patch Testing on Dupilumab: Reliable or Not? *Cutis* 2022; 109:158–9.

- 37 Johnson H, Adler BL, Yu J De. Dupilumab for Allergic Contact Dermatitis: An Overview of Its Use and Impact on Patch Testing. *Cutis* 2022; 109. doi:10.12788/CUTIS.0519.
- 38 Bocquel S, Soria A, Raison-Peyron N, *et al.* Impact of dupilumab on patch test results and allergic contact dermatitis: A prospective multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2024; 90:512–20.
- 39 Koh YG, Park JW, Shin SH, *et al.* Dupilumab for the treatment of refractory allergic contact dermatitis from rubber/latex concomitant with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36:e640–3.
- 40 Ruge IF, Skov L, Zachariae C, Thyssen JP. Dupilumab treatment in two patients with severe allergic contact dermatitis caused by sesquiterpene lactones. *Contact Dermatitis* 2020; 83:137–9.
- 41 Gallo R, Trave I, Castelli R, *et al.* Follow-up of patch test reactivity to sesquiterpene lactone mix in a patient successfully treated with dupilumab for severe airborne allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2023; 89:140–1.
- 42 Wilson BN, Balogh EA, Rayhan DJ, *et al.* Chromate-Induced Allergic Contact Dermatitis Treated With Dupilumab. *J Drugs Dermatol* 2021; 20:1340–2.
- 43 Arasu A, Ross G. Treatment of generalised isobornyl acrylate contact allergy from diabetes pump with Dupilumab. *Australas J Dermatol* 2022; 63:e91–3.
- 44 Jacob SE, Sung CT, Machler BC. Dupilumab for Systemic Allergy Syndrome With Dermatitis. *Dermatitis* 2019; 30:164–7.
- 45 Docampo-Simón A, Sánchez-Pujol MJ, Pastor-Nieto MA, *et al.* Patch Testing in Patients With Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab: A Multicentric Approach in Spain. *Dermatitis* 2023; 34:315–22.
- 46 Slodownik D, Levi A, Lapidoth M, Moshe S. Occupational Chronic Contact Dermatitis Successfully Treated with Dupilumab: A Case Series. *Dermatology* 2022; 238:1073–5.
- 47 Koblinski JE, Hamann D. Mixed occupational and iatrogenic allergic contact dermatitis in a hairdresser. *Occup Med (Lond)* 2020; 70:523–6.
- 48 Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202371.
- 49 Dyring-Andersen B, Skov L, Løvendorf MB, *et al.* CD4(+) T cells producing interleukin (IL)-17, IL-22 and interferon- γ are major effector T cells in nickel allergy. *Contact Dermatitis* 2013; 68:339–47.

- 50 Todberg T, Zachariae C, Krustup D, Skov L. The effect of treatment with anti-interleukin-17 in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2018; 78:431–2.
- 51 Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, *et al.* Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MAbs* 2011; 3. doi:10.4161/MABS.3.6.17815.
- 52 Pennino D, Eyerich K, Scarponi C, *et al.* IL-17 amplifies human contact hypersensitivity by licensing hapten nonspecific Th1 cells to kill autologous keratinocytes. *J Immunol* 2010; 184:4880–8.
- 53 Bangsgaard N, Zachariae C, Menné T, Skov L. Lack of effect of ustekinumab in treatment of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2011; 65:227–30.
- 54 El-Qutob D. Off-Label Uses of Omalizumab. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50:84–96.
- 55 Mur Gimeno P, Martín Iglesias A, Lombardero Vega M, *et al.* Occupational wheat contact dermatitis and treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23:287–8.
- 56 Rosmarin D, Bush M, Scheinman PL. Patch testing a patient with allergic contact hand dermatitis who is taking infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59:145–7.
- 57 Kim N, Notik S, Gottlieb AB, Scheinman PL. Patch test results in psoriasis patients on biologics. *Dermatitis* 2014; 25:182–90.
- 58 Piguet PF, Grau GE, Vassalli P. Subcutaneous perfusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts, capillaries, and epidermal cells, or massive tissue necrosis. *Am J Pathol* 1990; 136:103–10.
- 59 Cassano N, Loconsole F, Coviello C, Vena GA. Infliximab in recalcitrant severe atopic eczema associated with contact allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19:237–40.
- 60 Sato T, Ishii N, Murata K, *et al.* Consequences of OX40-OX40 ligand interactions in Langerhans cell function: enhanced contact hypersensitivity responses in OX40L-transgenic mice. 2002. doi:10.1002/1521-4141.
- 61 Croft M, Esfandiari E, Chong C, *et al.* OX40 in the Pathogenesis of Atopic Dermatitis—A New Therapeutic Target. *Am J Clin Dermatol* 2024; 25:447–61.

Figuras

Figura 1. Paciente con DCA a thiuram mix, carba mix y mercaptobenzotiazol (A y B) tratado con baricitinib 2 mg cada 24 h con respuesta completa a las cuatro semanas (C y D)



Journal Pre-proof

Tablas

Alérgeno	Perfil molecular	Referencia principal
Níquel	Polarización predominantemente Th1 y Th17	14
Fragancias	Polarización predominantemente Th2	14
Goma (caucho)/látex	Polarización predominantemente Th2 y Th22	14,39

Tabla 1. Alérgeno, perfil molecular y referencia principal

Fármaco	Mecanismo de acción	Alérgeno que trata	Tipo de estudio	Respuesta	Referencia
Abrocitinib (100 mg/24 h)	iJAK 1	Especies de planta <i>Compositae</i> (aerotransportado)	Caso clínico (N=1)	RC	21
Tofacitinib (5 mg/24 h)	Inhibidor pan-JAK	Especies de planta <i>Compositae</i> (aerotransportado)	Caso clínico (N=1)	RC	22
Upadacitinib (15 mg/24 h)	iJAK 1	Fragancias mix I Bálsamo de Perú	Serie de casos (N=2)	RC	23
Upadacitinib (30 mg/24 h)	iJAK 1	Corticosteroides Lanolina Thiuram mix Resina de 4-terc-butilfenolformaldehído	Caso clínico (N=1)	RC	24
Baricitinib (2 mg/24 h)	iJAK 1 y 2	Thiuram mix Carba mix Mercaptobenzotiazol	Experiencia en vida real (N=1)	RC	Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

RC: respuesta completa.

No hemos encontrado datos para delgocitinib, ruxolitinib, roflumilast ni difamilast. Crisaborol tópico puede producir DCA^{29,30}

Tabla 2. iJAK: fármaco, mecanismo de acción, DCA con sensibilización a alérgeno con relevancia presente que es capaz de tratar o silenciar en pruebas epicutáneas, tipo de estudio, respuesta y referencia

Alérgeno que trata	Tipo de estudio	Respuesta	Referencia
Goma/látex	Caso clínico (N=1)	RC	39
Mezcla de lactonas sesquiterpénicas (especie de planta <i>Compositae</i>)	Serie de casos (N=2) ⁴⁰ Caso clínico (N=1) ⁴¹	RC	40,41
Dicromato potásico	Caso clínico (N=1)	RC	42
Isobornil acrilato (IBOA)	Caso clínico (N=1)	RC	43
Sulfato de níquel y bálsamo de Perú (síndrome de alergia sistémica)	Serie de casos (N=5)	RC	44
Ocupacionales: dermatitis de contacto irritativa, ingrediente desconocido del café helado en polvo, parafenilendiamina, acrilatos (aerotransportado)	Serie de casos (N=6)	RC	46
Múltiples alérgenos en peluquera: parafenilendiamina, monotioglicolato de glicerilo, persulfato de amonio, tixocortol-21-pivalato, cuaternio-15, formaldehído, mezcla de fragancias	Caso clínico (N=1)	RP	47

RC: respuesta completa.

RP: respuesta parcial.

Tabla 3. Dupilumab. DCA con sensibilización a alérgeno con relevancia presente que es capaz de tratar, tipo de estudio, respuesta y referencia