



# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## FORO DE RESIDENTES

### FR-Después de décadas sin novedades, nuevos fármacos prometen revolucionar el tratamiento de la dermatitis atópica



### After Decades Without any Developments, New Drugs May Revolutionize the Treatment of Atopic Dermatitis

D. Morgado-Carrasco, X. Fustà-Novell, J. Riera-Monroig y P. Iranzo\*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

#### PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;  
Prurito;  
Dupilumab;  
Crisaborole;  
Nemolizumab;  
Tofacitinib

#### KEYWORDS

Atopic dermatitis;  
Pruritus;  
Dupilumab;  
Crisaborole;  
Nemolizumab;  
Tofacitinib

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria caracterizada por lesiones eccematosas, pruriginosas que pueden abarcar una gran extensión corporal (fig. 1). Su

etiopatogenia incluye disfunción epitelial, alteraciones en la microbiota comensal e inadecuada activación inmunológica con sobreexpresión de IL-4, IL-13 e IL-31<sup>1</sup>. Los casos graves requieren tratamiento sistémico con corticoides orales e inmunosupresores, del uso prolongado de estos fármacos pueden derivarse considerables efectos adversos. Pese a lo frecuente de la DA no se han desarrollado nuevos medicamentos en las últimas décadas. Sin embargo, 2 fármacos, dupilumab y crisaborole, han sido recientemente aprobados por la FDA para su uso en DA, y otros ofrecen resultados prometedores en estudios iniciales.

Dupilumab es un antagonista de la cadena alfa del receptor de la IL-4, inhibe la señalización linfocitaria dependiente de IL-4 e IL-13, disminuyendo no solo la producción de IgE, sino también la respuesta inflamatoria mediada por células TH2. En los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados SOLO-1 (n=671) y SOLO-2 (n=708) en pacientes con DA moderada-grave, dupilumab (300 mg subcutáneo/semana o cada 2 semanas) demostró ser superior a placebo a las 16 semanas, con un *Investigator's global assessment* (IGA) de 0 o 1 (aclarado o casi aclarado) en el 38% en SOLO-1 y 36% en SOLO-2 vs. 10 y 8% de los pacientes con placebo (SOLO-1 y SOLO-2, respectivamente) ( $p < 0,001$ )<sup>2</sup>. Además, dupilumab logró una reducción del *Eczema Area and Severity Index* (EASI) del 67 al 72% vs. el 30 al 37% del placebo ( $p < 0,001$ ). Dupilumab fue significativamente superior en todas las escalas de evaluación clínica, calidad de vida y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [piranzo@clinic.cat](mailto:piranzo@clinic.cat) (P. Iranzo).



**Figura 1** Dermatitis atópica grave. Se observan múltiples erosiones, pápulas excoriadas y marcada xerosis cutánea en la espalda.

prurito. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, la incidencia de conjuntivitis fue mayor con dupilumab, hecho de difícil explicación.

Crisaborole tópico al 2% es un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la fosfodiesterasa-4, principalmente la 4B (PDE4B), disminuyendo la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como TNF, IL-12 e IL-23. Ha demostrado en 2 ensayos clínicos, AD:301 (n = 763) y AD:302 (n = 764), en pacientes mayores de 2 años con DA leve-moderada ser superior a placebo en disminución del IgA tras 28 días (AD:301: 32,8 vs. 25,4%; p = 0,038; AD:302: 31,4 vs. 18,0%; p < 0,001), y del prurito, con mínimos efectos adversos<sup>3</sup>.

Entre los fármacos en ensayos clínicos destaca nemo-lizumab, anticuerpo monoclonal contra la subunidad alfa del receptor de la IL-31, que demostró en un ensayo fase II (n = 264) en DA moderada-grave ser superior a placebo en control del prurito (63% con altas dosis vs. 21%), pero sin reducción de la superficie corporal afectada por DA<sup>4</sup>. Por último, tofacitinib tópico al 2%, inhibidor de la janus quinasas (JAK) 1 y 3, y de la acción de la IL-2 e IL-4, entre otras citoquinas proinflamatorias, demostró en un ensayo fase IIa (n = 69) en AD leve-moderada ser significativamente superior a placebo en disminución del EASI (-81,7 vs. -29,9%) y del prurito, con escasos efectos adversos<sup>5</sup>.

Dupilumab y crisaborole se han sumado al arsenal dermatológico, y el primero promete revolucionar el tratamiento de la DA moderada-grave. Futuros estudios con inhibidores de la IL-31, IL-13 y JAK determinarán su efectividad y seguridad. Los pacientes se beneficiarán de fármacos efectivos, seguros y mejor tolerados que los corticoides u otros inmunosupresores.

## Bibliografía

1. Kraft M, Worm M. Dupilumab in the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:301-10.
2. Simpson EL, Akinlade B, Ardeleanu M. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1090-1.
3. 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, e4.
4. 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.
5. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: A phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol.* 2016;175:902-11.