

Biológicos e inhibidores JAK en dermatitis atópica: un enfoque en población pediátrica

Biologics and JAK inhibitors in atopic dermatitis: a focus on the pediatric population

Elisa Estefanía Aparicio Sánchez,¹ Salvador Alonso Gutiérrez Ávila,² Valerie Dafne Alcántara Ramírez,³ Diana Valeria Guerrero Hernández,⁴ Erika Daniela García Pineda,⁵ Ana Lilia Ojeda Muñoz,⁵ Fernando Benjamín Galván Lewit⁵ y Ximena Trejo Ortega⁵

¹ Médico internista, residente de primer año de Dermatología

² Médico internista, alergólogo, inmunólogo, dermatólogo, jefe del Servicio de Dermatología

³ Dermatóloga, cirujana dermatóloga y dermatooncóloga

⁴ Dermatóloga, dermatopatóloga

⁵ Residente de primer año de Dermatología

Hospital General de Tacuba, ISSSTE, Ciudad de México

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica que en la actualidad representa una de las principales afecciones dermatológicas, con un fuerte efecto en la población pediátrica. Durante muchos años las terapias se encontraban limitadas a los tratamientos tópicos, con pocas opciones de fármacos sistémicos convencionales que si bien nos aportaban una herramienta para el control de la enfermedad, en muchas ocasiones no lograban este cometido, afectando de manera importante la calidad de vida y el desarrollo de los pacientes pediátricos. El advenimiento en los últimos años de los fármacos biológicos y moléculas pequeñas, con su actividad sobre puntos específicos de la respuesta inmune, ha permitido aumentar el arsenal terapéutico para aquellos casos refractarios al tratamiento convencional, con buenos resultados clínicos. En este artículo de revisión se abordan los fármacos biológicos y moléculas pequeñas sistémicas que cuentan con estudios en población pediátrica, sus indicaciones, mecanismo de acción, efectividad reportada en ensayos clínicos fase III, dosis y efectos adversos.

PALABRAS CLAVE: dermatitis atópica, pediátricos, biológicos, inhibidores JAK, tratamiento.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic disease that represents one of the main dermatological conditions today with a strong impact on the pediatric population. For many years, therapies were limited to topical treatments with few options for conventional systemic drugs that, although they provided us with a tool to control the disease, in many cases they did not achieve this goal, significantly impacting quality of life and health. development of pediatric patients. The advent of biological drugs and small molecules in recent years with their activity on specific points of the immune response has made it possible to increase the therapeutic arsenal for those cases refractory to conventional treatment with good clinical results. This review article addresses biological drugs and systemic small molecules that have studies in the pediatric population, their indications, mechanism of action, effectiveness reported in phase III clinical trials, doses and adverse effects.

KEYWORDS: atopic dermatitis, pediatrics, biologicals, JAK inhibitors, treatment.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel muy frecuente. Es una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo, afecta a 20% de la población pediátrica y a 10% de los adultos, de los cuales, entre 11 a 26% cursan con presentaciones moderadas o severas.^{1,2}

La mayoría de los pacientes afectados suelen iniciar este padecimiento en la infancia. El cuadro clínico, en

su forma aguda, se caracteriza por la presencia de placas eritematoeccematosas muy pruriginosas con periodos de exacerbación y remisión que, posteriormente, en su fase crónica, se acompañan de liquenificación y fisuras. Esto condiciona molestias que van desde leves hasta severas, así como alteraciones del sueño que generan un importante daño en la calidad de vida de los pacientes.³

La fisiopatología es compleja, aunque se reconocen cuatro pilares principales: la desregulación de la respuesta

CORRESPONDENCIA

Dra. Elisa Estefanía Aparicio Sánchez ■ elisaaparicio2@gmail.com ■ Teléfono: 22 8108 3365
Hospital General de Tacuba, ISSSTE; Calzada Lago Ontario 36, Tacuba, C.P. 11410, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México

inflamatoria, disfunción de la barrera antimicrobiana, alteración de la barrera cutánea y la influencia genética. Con respecto a la respuesta inmune involucrada en el desarrollo de esta enfermedad, se ha destacado el predominio de una respuesta Th2 con liberación de citocinas como KIF3A, IL-33, IL-4 e IL-13, estas dos últimas son de gran importancia desde el punto de vista terapéutico. También resalta la acción de la IL-31, relacionada con los receptores JAK como responsable parcial del prurito.^{3,4}

Las terapias biológicas y moléculas pequeñas que se han desarrollado en los últimos años están diseñadas para bloquear una porción específica de la respuesta inmunitaria involucrada en la fisiopatología de la dermatitis atópica. Las moléculas conocidas se centran principalmente en el bloqueo de IL-4, 13, 31 y la vía JAK/STAT.⁵

Inicio de terapia biológica

La indicación principal para considerar el uso de fármacos biológicos en pacientes con dermatitis atópica es que cursen con afección moderada o severa, enfermedad recalcitrante, recaídas graves, falta de respuesta completa al tratamiento tópico, falla de por lo menos un fármaco sistémico, incluyendo inmunosupresores y biológicos/moléculas pequeñas, o la no factibilidad de manejo con estas terapias. Los fármacos con mayor nivel de evidencia son el dupilumab, tralokinumab y los inhibidores JAK. Existen otros fármacos que si bien aún no se encuentran recomendados en las guías de tratamiento, cuentan con estudios que respaldan su uso en población pediátrica y tienen aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamento (FDA), éstos se revisan más adelante.⁶⁻⁸

Dupilumab

Es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad α del receptor de IL-4 (IL-4R α), bloquea la actividad de la IL-4 e IL-13 e inhibe la señalización de la vía JAK/STAT.⁹

Su uso en pacientes pediátricos está respaldado por estudios fase III como el Liberty ad peds (niños de seis a once años), Liberty ad preschool (niños de seis meses a menos de seis años), Liberty ad ped-ole (adolescentes de 12 a menos de 18 años), Liberty ad adol (12 a menos de 18 años), Liberty ad haft (≥ 12 años) y el Pedistad (seis meses a once años). La mayoría de estos estudios evaluaron principalmente el efecto del dupilumab en las escalas de IGA (*investigator global assessment*) y EASI (*eczema area and severity index*), logrando un IGA 0-1 en 29.5 a 42.7% de los pacientes. Los mejores resultados se obtuvieron con respecto al EASI 75, logrando mantener esta meta entre 67.2 a 81.2% de los pacientes estudiados. En ambas

escalas la mejoría más alta fue en el grupo de pacientes mayores de 12 años.¹⁰⁻¹³

El dupilumab no solamente ha demostrado mejoría en los signos clínicos y síntomas como el prurito; la persistencia de su efecto también se ha demostrado en estudios a largo plazo con duración hasta de tres años, manteniendo puntajes de EASI menores de 7 hasta en 76.7% de los pacientes.¹⁴ Su nivel de seguridad también se ha evaluado con buena respuesta tanto en pacientes con o sin comorbilidades. Este fármaco fue aprobado en 2017 por la FDA para su uso en adultos y, con los años, se ha extendido la aprobación a adolescentes y niños a partir de los seis años y, la más reciente, en junio de 2022, para niños de seis meses en adelante.¹⁵

Las reacciones adversas descritas con mayor frecuencia son: infecciones, reacciones en el lugar de la aplicación, eosinofilia, exacerbaciones de dermatitis atópica, alteraciones oculares (ojo seco, conjuntivitis, blefaritis, queratitis, prurito ocular), artritis, alopecia, rosácea y psoriasis; sin embargo, éstas no se han observado en mayor proporción que las descritas en el grupo placebo. Las reacciones adversas fueron más comunes con la administración cada dos semanas.^{15,16} Las dosis recomendadas por la FDA se basaron en las que se utilizaron en los ensayos clínicos previamente comentados; éstas se detallan en la [tabla 1](#).

Tralokinumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG4 que se une a la IL-13 soluble formando un epítipo que evita la señalización desencadenada por la unión de esta interleucina con el receptor heterodimérico IL-4R α /IL-13R α 1; sin embargo, bloquea también al receptor IL-13R α 2, que actúa como señuelo para la internalización y regulación endógena de la IL-13.¹⁷

El estudio que respalda su uso en pacientes pediátricos es el ECZTRA 6, un ensayo clínico aleatorizado, fase III, controlado con placebo, que reclutó un total de 289 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, en edades de 12 a 17 años. En éste se utilizaron dosis de 150 o 300 mg cada dos semanas en monoterapia, con una duración de 16 semanas. Los resultados demostraron que mantiene un IGA 1-0 en hasta 21.4% de los pacientes tratados con 150 mg, y del 17.5% de los tratados con 300 mg; también se observó un EASI 75 hasta en 28.6 y 27.8%, respectivamente. En cuanto al prurito, se observó una mejoría ≥ 4 puntos en la escala NRS en 23.2% de los pacientes tratados con 150 mg, y de 25% en los tratados con 300 mg vs. 3.3% de los pacientes tratados con placebo, con una diferencia estadísticamente significativa.^{10,18}

Tabla 1. Fármacos biológicos y moléculas pequeñas sistémicas utilizadas en pacientes pediátricos con DA

BIOLÓGICO	APROBADO POR LA FDA PARA USO PEDIÁTRICO	MECANISMO DE ACCIÓN	EDAD	PESO	DOSIS DE INDUCCIÓN	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Dupilumab*	Sí	Antagonista del IL-4Rα	6 meses-5 años	5 kg-< 15 kg	NA	200 mg SC cada 4 semanas
				15 kg-< 30 kg	NA	300 mg SC cada 4 semanas
			6-17 años	15-< 30 kg	600 mg sc	300 mg SC cada 4 semanas
				30-< 60 kg	400 mg sc	200 mg SC cada 2 semanas
				60 kg o más	600 mg sc	300 mg SC cada 2 semanas
Tralokinumab*	Sí	AMH se une a IL-13 formando epítomos que bloquean IL-4Rα/IL-13Rα1 e IL-13Rα2	≥ 12-17 años		300 mg sc	150 mg SC cada 2 semanas
Lebrikizumab**	No	AMH se une a IL-13 formando epítomos que bloquean IL-4Rα/IL-13Rα1	≥ 12 años	≥ 40 kg	500 mg en semanas 0 y 2	250 mg SC cada 2 semanas hasta semana 16, y posteriormente cada 4 semanas
Nemolizumab**	No	AMH se une a IL-31 bloqueando su acción sobre el receptor IL-31Rα	≥ 13 años	≥ 30 kg	60 mg cada 4 semanas SC	60 mg cada 4 semanas SC
			6-12 años	≥ 15 kg	30 mg cada 4 semanas SC	30 mg cada 4 semanas SC
Upadacitinib*	Sí	Inhibidor JAK 1	≥ 12 años	≥ 40 kg	15 mg cada 24 horas VO*	Si presenta respuesta inadecuada se puede aumentar dosis hasta 30 mg cada 24 horas VO
Baricitinib**	No	Inhibidor JAK 1 y 2	2-< 10 años			4 mg VO cada 24 horas
			10-< 18 años			2 mg VO cada 24 horas
Abrocitinib**	No	Inhibidor JAK 1 y 2	12-17 años	> 25 kg		200 mg VO cada 24 horas

SC: subcutáneo; NA: no aplica; AMH: anticuerpo monoclonal humanizado.

* Dosis recomendadas por la FDA.

** No aprobado para su uso pediátrico por la FDA: dosis utilizadas en ensayos clínicos fase III.^{10,21,24,27,38,40}

Los efectos adversos más reportados son leves: alteraciones oculares como conjuntivitis, queratitis, infecciones de la piel y reacciones en el sitio de aplicación. En cuanto a los efectos adversos severos, se informa celulitis, exacerbación de dermatitis atópica y accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes con dosis de 150 mg cada dos semanas; mientras que en el grupo de 300 mg cada dos semanas se reportaron mononucleosis infecciosa, exacerbación de dermatitis atópica, falla respiratoria aguda, asma y reacción anafiláctica, los cuales no superaron al grupo con placebo.¹⁸

El tralokinumab está recomendado por las guías de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force y la Canadian Dermatology Association, publicadas ambas en 2024. La guía publicada por la American Academy of Dermatology en noviembre de 2023 aún no recomienda su uso en pacientes pediátricos. Este fármaco no requiere de estudios previos de extensión para

su inicio. Las dosis recomendadas por la FDA se indican en la [tabla 1](#).^{7,6,19}

Lebrikizumab

El lebrikizumab es un anticuerpo monoclonal IgG4k humanizado que se une, al igual que el tralokinumab, a la IL-13 soluble, formando epítomos que evitan la heterodimerización de IL-4Rα/IL-13Rα1 y, con esto, la señalización posterior; a diferencia del tralokinumab, éste no interactúa con el receptor señuelo IL-13Rα2, por lo que permite continuar su acción como mecanismo regulador endógeno de la IL-13.²⁰

El lebrikizumab está aprobado por la FDA para pacientes con dermatitis atópica moderada a severa a partir de los 12 años de edad. Los estudios pivote para esta recomendación fueron los ensayos clínicos controlados fase III Advocate 1 y 2. En ambos se incluyó a pacientes de edades ≥ 12 años; se utilizó una dosis inicial de 250 mg cada dos semanas en monoterapia por 16 semanas. Posterior-

mente estos pacientes fueron realeatorizados para recibir lebrikizumab 250 mg cada dos o cada cuatro semanas durante 36 semanas más. El objetivo principal era evaluar el comportamiento de este fármaco buscando mantener un IGA 0-1 con una reducción ≥ 2 puntos con respecto a la basal. Como objetivos secundarios se buscó alcanzar EASI 75, EASI 90 a las 16 semanas y evaluar la respuesta al prurito. Los resultados de estos estudios determinaron una diferencia significativa que favoreció el uso de este fármaco en comparación con placebo, alcanzando el objetivo principal en 43.1% en ADVocate 1 y 33.2% en ADVocate 2. Se observó EASI 75 en 58 y 52.1%, respectivamente, así como EASI 90 de entre 30.7 y 38.3% en los pacientes estudiados. Con respecto al prurito, se observó una disminución en la escala NRS para prurito de ≥ 4 puntos a las cuatro semanas de 21.5 y 16.8%. Los efectos adversos se presentaron en 45.7% de los pacientes en ADVocate 1 y en 66% de los pacientes en ADVocate 2; sin embargo, la mayoría fueron leves o no superaron en número a los registrados por los grupos placebo.^{10,21}

El estudio ADhere evaluó a pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en tratamiento con lebrikizumab en combinación con esteroides tópicos en adolescentes y adultos a partir de los 12 años. En éste se administró lebrikizumab 250 mg cada dos semanas y se evaluó contra placebo. El estudio tuvo una duración de 16 semanas y los resultados arrojaron un IGA 0-1 de 41.2% en los pacientes tratados con lebrikizumab más esteroides tópicos vs. 22.1% observado con placebo más esteroides tópicos. También se alcanzó un EASI 75 en 69.5% de los pacientes con lebrikizumab vs. 42.2% de los pacientes con placebo. Estos resultados nos permiten concluir que el uso de esteroides tópicos, aunado a la terapia biológica con lebrikizumab, aumenta el porcentaje de pacientes que alcanzan un EASI 75 y de aquellos que se mantienen con un IGA 0-1.²²

Acerca de los eventos adversos registrados, la mayoría son leves y no superan a los observados en los grupos de control. Entre los eventos adversos registrados con importancia clínica resaltan: conjuntivitis (más frecuente), infecciones, nasofaringitis, cefalea, reacciones en el sitio de aplicación y eosinofilia. Sólo se registró una muerte durante los estudios ADVocate 1 y 2, pero ésta se observó en el grupo placebo. También existe evidencia en la reducción de los puntajes de ansiedad y depresión con el uso de lebrikizumab en combinación con esteroides.^{21,22}

Nemolizumab

La IL-31 juega un papel importante en la fisiopatología de los pacientes con dermatitis atópica. No sólo actúa en el desencadenamiento del prurito, también estimula la se-

creción de IL-4 e IL-13 por parte de los basófilos y reduce el ciclo y diferenciación celular, junto con la expresión de involucrina, citoqueratina y filagrina. El nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de IL-31 en su subunidad α , bloqueando la desfosforilación del receptor IL-31R α y con esto la activación de las vías JAK 1 y 2.²³

Este fármaco se ha estudiado en pacientes pediátricos ≥ 12 años. Los ensayos clínicos controlados fase III que respaldan su uso son el Study-JP01, Study-JP02, ARCADIA 1 y ARCADIA 2. En los dos ensayos clínicos Study se incluyó a poblaciones de 13 años en adelante con peso mayor a 30 kg, se administró una dosis de 60 mg cada cuatro semanas durante 16 semanas, con posterior extensión a 64 semanas. En el Study-JP02 se pudo observar un IGA 0-1 con reducción de ≥ 2 puntos en 8% de los pacientes, el cual subió hasta 12.5% al llegar a las 52 semanas. Con respecto al EASI 75, éste se alcanzó en 33% de los pacientes en las primeras 16 semanas, y subió hasta 52.3% para la semana 52. Esto nos permite concluir que existe una mejoría tanto del puntaje de IGA como en el mantenimiento de EASI 75, en este último se mostraron mejores resultados. También podemos observar una mejoría exponencial lenta en ambos parámetros en relación con el tiempo de exposición al fármaco desde su inicio hasta la semana 52.^{10,24}

En el Study-JP01 se trató a pacientes con nemolizumab 60 mg cada cuatro semanas, incluyendo pacientes en tratamiento con inhibidores de la calcineurina y esteroides tópicos. En comparación con el Study-JP02, se observó que el uso de la terapia biológica concomitante con fármacos tópicos no obtuvo mejores resultados que los observados con el biológico. También se encontró que los pacientes tratados de manera constante con nemolizumab desde su inicio hasta la semana 68 lograron alcanzar un mayor porcentaje de EASI 75, por lo que, si bien su uso permite una mejoría clínica del paciente, este fármaco da mejores resultados a largo plazo.²⁴

En otros estudios, como el realizado por Liang y colaboradores,²⁵ se observó una disminución estadísticamente significativa del prurito y del EASI, sin embargo, este resultado clínico se obtiene a partir de tres dosis cuando se trata de prurito, y de cuatro dosis cuando se habla de EASI.

Acerca del análisis por grupo con respecto al prurito, este medicamento tuvo un mejor desempeño en los pacientes del sexo masculino, mayores de 50 años, con un puntaje en vas de prurito mayor a 70 puntos e IGA ≥ 4 . En cuanto al EASI se observó una mejor respuesta en pacientes con duración de la enfermedad mayor a 30 años, puntaje en vas de prurito mayor a 70 puntos e IGA ≥ 4 .²⁶

El nemolizumab se ha probado en población pediátrica de seis a doce años. En diciembre de 2023 se publicó un ensayo clínico multicéntrico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado por Igarashi y colaboradores²⁷ con 89 participantes en este rango de edad, de los cuales 45 fueron tratados con nemolizumab y 44 con placebo, con una media de edad de 9.2 años. El objetivo principal fue valorar la eficacia en la reducción del puntaje de prurito de cinco niveles, se obtuvo una disminución de -1.3 con una $p < 0.0001$. En éste no se observó una reducción en el puntaje de IGA mayor a dos puntos ni un porcentaje de pacientes que alcanzaran el EASI 75 que fuera significativo ($p = 0.2101$ y $p = 0.3339$).²⁷

En especial se han reportado efectos adversos leves que corresponden al 89.3% del total. Los principales presentados fueron nasofaringitis, exacerbación de dermatitis atópica, incremento en la creatinina, dermatitis de contacto, influenza, urticaria, asma, infecciones de las vías respiratorias altas, celulitis, cefalea y reacciones en el sitio de aplicación. Específicamente en cuanto al grupo de pacientes entre seis y doce años, la mayoría de los efectos adversos reportados fueron leves. Los significativos con respecto al placebo fueron exacerbaciones de dermatitis atópica en dos pacientes, infecciones de las vías respiratorias altas, eritema y cefalea.^{24,27}

Este fármaco no cuenta con aprobación de la FDA para su uso en pacientes pediátricos; sin embargo, en Japón se aprobó en marzo de 2022 para pacientes ≥ 13 años.²⁸

Inhibidores JAK (baricitinib, upadacitinib, abrocitinib)

Las proteínas JAK (JAK 1, JAK 2 y JAK 3), STAT y TYK2 forman parte de la vía de señalización intracelular generada por la unión de diversas citocinas a receptores transmembrana. Esta unión permite la activación de la vía Janus cinasa/transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT), generando una regulación positiva y transcripción de genes proinflamatorios a nivel nuclear.²⁹

En la dermatitis atópica existe una desregulación de la actividad inmune con tendencia hacia la respuesta Th2 y liberación de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-22, TSLP (linfopoyetina estromal tímica) e IL-31. La unión, principalmente de IL-4 e IL-13, activa las vías JAK (1, 2 y 3)/TYK2, generando la fosforilación de STAT, que a su vez forma dímeros que estimulan la transcripción génica nuclear con aumento en la actividad inflamatoria. Estas vías también se han visto relacionadas con la disfunción de la loricrina y la filagrina, que son fundamentales para el funcionamiento adecuado de la barrera cutánea y la fisiopatología de la dermatitis atópica.³⁰

Los inhibidores JAK (iJAK) son un grupo de fármacos constituidos por moléculas pequeñas que actúan bloqueando la señalización intracelular generada por JAK/STAT. Su uso está recomendado en la Guía de dermatitis atópica para México en pacientes ≥ 12 años. En este artículo nos enfocamos en aquellos iJAK de administración sistémica que han demostrado su función en población pediátrica, tanto los aprobados por la FDA como los que cuentan con ensayos clínicos en población pediátrica (upadacitinib, baricitinib y abrocitinib).^{8,30}

Upadacitinib

El upadacitinib es una molécula pequeña que actúa compitiendo con ATP (adenosin trifosfato) para su unión con el complejo JAK 1, evitando su desfosforilación y, con esto, la activación de las proteínas STAT, lo que genera un bloqueo en la transcripción nuclear que estimula la respuesta inmunológica.^{31,32}

Los ensayos clínicos Measure Up1, Measure Up2 y AD Up incluyeron pacientes adultos y adolescentes ≥ 12 años. Posteriormente se realizó un análisis por subgrupo que incluía exclusivamente a pacientes de 12 a 18 años, en el que se compararon los resultados de estos tres estudios.

Los resultados determinaron un porcentaje de pacientes que mantuvieron un EASI 75 a la semana 16 de entre 63 a 75% en los pacientes tratados con 15 mg de upadacitinib, y de 73 a 85% en los tratados con 30 mg diarios. La mejoría fue similar en la evaluación del IGA, en donde entre 50 a 71% de los pacientes mantuvieron un valor de 0-1. Estos resultados también se vieron reflejados en la mejora del prurito hasta en 59% de los pacientes tratados con dosis de 30 mg.^{33,34}

En 2023 se publicó un ensayo clínico aleatorizado que comparó la efectividad entre upadacitinib y dupilumab en pacientes adultos en dosis de 30 mg y 300 mg, respectivamente. En éste se demostró superioridad del upadacitinib tanto en la velocidad como en el número de pacientes que alcanzaron el EASI 75 (a la semana dos: 18.2 vs. 33.3%; a la semana 16: 62.6 vs. 72.4%). También demostró un mejor control del prurito a la semana uno y 16, así como un mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron EASI 90 y 100.

Si bien estos resultados nos hacen pensar en el upadacitinib como un fármaco de primera elección sobre el resto de fármacos biológicos y moléculas pequeñas para el tratamiento de dermatitis atópica, se deben realizar más estudios tanto en adultos como en población pediátrica que permitan corroborar estos hallazgos.³⁵

Entre los efectos adversos más comunes reportados con el uso de upadacitinib se mencionan: acné (con mayor frecuencia), infecciones de las vías respiratorias superior-

res, nasofaringitis, aumento de creatinfosfoquinasa sérica, cáncer de piel no melanoma, así como infecciones oportunistas, herpes zóster, alteraciones hepáticas, anemia, neutropenia, náuseas y diarrea.^{32,34,36}

Baricitinib

Es una molécula pequeña potente que tiene como objetivo la inhibición selectiva y reversible de JAK 1 y JAK 2. Con respecto a su farmacocinética, tiene una vida media promedio de 12.9 horas, que no se ve alterada por el consumo de alimentos, se une a proteínas en aproximadamente 50%, su eliminación es sobre todo renal en 75% y por medio de las heces en 20%. La dosis se debe ajustar según la tasa de filtrado glomerular.³⁷

En el estudio BREEZE-AD PEDS se evaluó a 483 pacientes de dos a menos de 18 años con dosis de baricitinib altas, medias o bajas, que corresponden a 1, 2 y 4 mg (en edades de 10 a menos de 18 años) y 0.5, 1 y 2 mg (en edades de dos a menos de 10 años como dosis equivalentes) cada 24 horas. Se permitió el uso concomitante de corticosteroides tópicos de baja a moderada potencia, inhibidores de la calcineurina e inhibidores de la fosfodiesterasa 4 en dermatitis atópica moderada a severa vs. placebo. Se observó que una dosis de 4 mg en pacientes de 10 a menos de 18 años y de 2 mg en pacientes de dos a menos de 10 años es equiparable a la de 4 mg en adultos. Los mejores resultados a las 16 semanas se lograron en pacientes con dosis altas, se mantuvo un IGA de 0-1 en 41.7%, se alcanzó un EASI 75 en 52.5% y un EASI 90 hasta en 30% de los pacientes, todos estos resultados fueron estadísticamente significativos en comparación con placebo.³⁸

Los efectos adversos relacionados con el consumo de este fármaco en pacientes adultos son: infecciones, incluyendo las oportunistas (no se reportaron asociaciones con tuberculosis), infecciones cutáneas, herpes simple y zóster, eventos tromboembólicos (un infarto al miocardio y dos eventos de tromboembolia pulmonar), cáncer de piel no melanoma (tres pacientes) y alteraciones conjuntivales. Los efectos adversos registrados en el estudio BREEZE-AD PEDS que incluyó únicamente población pediátrica fueron: absceso corneal y herpes simple oftálmico (ambos reportados sólo en un paciente), vértigo y broncoespasmo; el resto de los efectos adversos no superan el número de los observados en el grupo placebo.^{37,38}

Abrocitinib

Es una molécula pequeña que genera inhibición selectiva sobre JAK 1 y JAK 2, y en menor medida sobre JAK 3 y TYK2. Tiene una absorción oral de 91% que no se ve alterada por los alimentos y su biodisponibilidad alcanza

aproximadamente el 60%. Sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan una hora posterior a su ingesta. Se metaboliza por las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, con una vida media de eliminación de cinco horas, y su eliminación es principalmente renal. El peso corporal no afecta su farmacodinamia.³⁹

El ensayo clínico que comprueba su eficacia en población pediátrica es el JADE TEEN, donde se incluyó a 285 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa de entre 12 a 17 años, a quienes se les dividió en tres grupos: placebo, pacientes tratados con 100 mg diarios y tratados con 200 mg diarios de abrocitinib. En los resultados a las 12 semanas se observó un puntaje de IGA de 0-1 con disminución de dos puntos desde su puntaje base en 46.2% de los pacientes tratados con 200 mg de abrocitinib, y se logró un EASI 75 en 72% de los pacientes con esta misma dosis. También se observó mejoría en los pacientes tratados con dosis de 100 mg, pero en porcentajes menores.⁴⁰

Con respecto a los efectos adversos registrados, la mayoría no se presentaron en número más alto en comparación con el grupo placebo. Algunos de sus efectos se vieron relacionados con la dosis, como la presencia de náuseas y la disminución del conteo plaquetario, esta última presentó un nadir a las cuatro semanas y estabilización a las 12 semanas, sin relación con eventos de sangrado. También se observó elevación de lipoproteínas séricas de manera persistente durante 16 semanas, mareo, cefalea, acné, dolor abdominal, aumento de creatinfosfoquinasa sérica, faringitis, sinusitis, foliculitis, influenza, tos e infecciones por herpes.^{39,40}

Conclusiones

La alta prevalencia de pacientes pediátricos con dermatitis atópica ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos para el control de esta enfermedad. El advenimiento de los fármacos biológicos y moléculas pequeñas nos brinda más opciones de tratamiento sistémico para aquellos pacientes con dermatitis atópica de control difícil. Actualmente el fármaco con mayor respaldo para su uso en población pediátrica tanto por la cantidad de evidencia científica como por su presencia en guías internacionales (incluso en pacientes a partir de los seis meses de edad) es el dupilumab. Fármacos biológicos nuevos, como el upadacitinib, han demostrado una respuesta más rápida para la reducción del prurito, así como un mayor porcentaje de pacientes pediátricos que alcanzan EASI 75, EASI 90 y 100 en estudios *head to head* vs. dupilumab. Esto nos lleva a considerar al upadacitinib como una alternativa terapéutica razonable; sin embargo, aún se requieren más estudios que corroboren estos hallazgos.

El tralokinumab también es una buena opción aprobada por la FDA, con buenos resultados con respecto a placebo en ensayos clínicos, y cuenta con la ventaja, al igual que el dupilumab, de que no requiere de estudios previos a su inicio.

Otros fármacos como lebrikizumab, nemolizumab, baricitinib y abrocitinib, si bien cuentan con ensayos clínicos fase III con buenos resultados en población pediátrica, aún no tienen la aprobación de la FDA para su uso en este grupo etario. Todavía se requiere de más estudios que evalúen el desempeño de estos fármacos a largo plazo en aspectos de seguridad y eficacia, que corroboren los hallazgos actuales y permitan el análisis de datos por subgrupo para la individualización del tratamiento en población pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

- Langan SM, Mulick AR, Rutter CE, Silverwood RJ, Asher I, García-Marcos L *et al.*, Trends in eczema prevalence in children and adolescents: a global asthma network phase I study, *Clinical & Experimental Allergy* 2023; 53(3):337-52.
- Faye O, Flohr C, Kabashima K, Ma L, Paller AS, Rapelanoro FR *et al.*, Atopic dermatitis: a global health perspective, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024; 38(5):801-11.
- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K y Irvine AD, Atopic dermatitis, *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4(1):1.
- Boothe WD, Tarbox JA y Tarbox MB, Atopic dermatitis: pathophysiology, *Adv Exp Med Biol* 2017; 1027:21-37.
- Schneider S, Li L y Zink A, The new era of biologics in atopic dermatitis: a review, *Dermatol Pract Concept* 2021; 11(4):e2021144.
- Chu DK, Schneider L, Asinivasas RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, Ellison K *et al.*, Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE –and Institute of Medicine– based recommendations, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2024; 132(3):274-312.
- Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM *et al.*, Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic therapies, *J Am Acad Dermatol* 2024; 90(2):e43-56.
- Larenas D, Rincón C, Luna J, Weinmann A, Vidaurre H, Navarrete E *et al.*, Guidelines on atopic dermatitis for Mexico (GuidaMex): using the ADAPTE methodology, *Gac Med Mex* 2023; 158.
- Seegraber M, Srouf J, Walter A, Knop M, Wollenberg A, Dupilumab for treatment of atopic dermatitis, *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(5):467-74.
- Waligóra K, Dańczak A y Jenerowicz D, Comprehensive review of biologics in phase III and IV clinical trials for atopic dermatitis, *J Clin Med* 2024; 13(14):4001.
- Paller AS, Siegfried EC, Simpson EL, Cork MJ, Sidbury R, Chen IH *et al.*, Dupilumab safety and efficacy up to 1 year in children aged 6 months to 5 years with atopic dermatitis: results from a phase 3 open-label extension study, *Am J Clin Dermatol* 2024; 25(4):655-68.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD *et al.*, Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial, *J Am Acad Dermatol* 2020; 83(5):1282-93.
- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Gooderham MJ *et al.*, Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial, *JAMA Dermatol* 2020; 156(1):44.
- Baselga E, Ramien M, Marcoux D, De Graaf M, Irvine AD, Carvalho VO *et al.*, Dupilumab improves disease severity in children less than 12 years of age with moderate-severe AD: interim results from PEDISTAD real-world registry, *British Journal of Dermatology* 2024; 190(Suppl2):ii13-4.
- Wang M, Gao XH y Zhang L, A review of dupilumab in the treatment of atopic dermatitis in infants and children, *Drug Des Devel Ther* 2024; 18:941-51.
- Bettuzzi T, Drucker A, Staumont-Sallé D, Bihan K, Lebrun-Vignes B y Sbidian E, Adverse events associated with dupilumab in the World Health Organization pharmacovigilance database, *J Am Acad Dermatol* 2022; 86(2):431-3.
- Gonçalves F, Freitas E y Torres T, Selective IL-13 inhibitors for the treatment of atopic dermatitis, *Drugs Context* 2021; 10:1-7.
- Paller AS, Flohr C, Cork M, Bewley A, Blauvelt A, Hong HC *et al.*, Efficacy and safety of tralokinumab in adolescents with moderate to severe atopic dermatitis: the phase 3 ECZTRA 6 randomized clinical trial, *JAMA Dermatol* 2023; 159(6):596-605.
- George A, Lansang RP, Lansang P y Gooderham M, A practical guide to using biologics in pediatric dermatology, *J Cutan Med Surg* 2024; 28(1):59-67.
- Bernardo D, Bieber T y Torres T, Lebrikizumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis, *Am J Clin Dermatol* 2023; 24(5):753-64.
- Silverberg JI, Guttman E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A *et al.*, Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis, *N Engl J Med* 2023; 388(12):1080-91.
- Simpson EL, Gooderham M, Wollenberg A, Weidinger S, Armstrong A, Soung J *et al.*, Efficacy and safety of lebrikizumab in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial (Adhere), *JAMA Dermatol* 2023; 159(2):182.
- Serra-Baldrich E, Santamaría-Babí LF y Francisco Silvestre J, Nemolizumab: un innovador tratamiento biológico para el control de la interleuquina 31 (IL-31) clave en la dermatitis atópica y el prurigo nodular, *Actas Dermosifiliogr* 2022; 113(7):674-84.
- Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H y Kawashima M, Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies, *Br J Dermatol* 2022; 186(4):642-51.
- Liang J, Hu F, Dan M, Sang Y, Abulikemu K, Wang Q *et al.*, Safety and efficacy of nemolizumab for atopic dermatitis with pruritus: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials, *Front Immunol* 2022; 13:825312.
- Kabashima K, Matsumura T, Hayakawa Y y Kawashima M, Clinically meaningful improvements in cutaneous lesions and quality of life measures in patients with atopic dermatitis with greater pruritus reductions after treatment with 60 mg nemolizumab subcutaneously every 4 weeks: subgroup analysis from a phase 3, randomized, controlled trial, *J Dermatolog Treat* 2023; 34(1):2177096.
- Igarashi A, Katsunuma T, Matsumura T y Komazaki H, Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study, *Br J Dermatol* 2023; 190(1):20-8.
- Keam SJ, Nemolizumab: first approval, *Drugs* 2022; 82(10):1143-50.

29. García C, Cubiró X y Puig L, Janus kinase inhibitors in dermatology. Part 1: general considerations and applications in vitiligo and alopecia areata, *Actas Dermosifiliogr* 2024; 112(6):503-515.
30. García C, Cubiró X y Puig L, Janus kinase inhibitors in dermatology. Part 2: applications in psoriasis, atopic dermatitis, and other dermatoses, *Actas Dermosifilio* 2021; 112(7):586-600.
31. Klein B, Treudler R y Simon JC, JAK –inhibitors in dermatology–small molecules, big impact? Overview of the mechanism of action, previous study results and potential adverse effects, *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20(1):19-24.
32. Mohamed FM, Bhatnagar S, Parmentier JM, Nakasato P y Wung P, Upadacitinib: mechanism of action, clinical, and translational science, *Clin Transl Sci* 2024; 17(1):e13688.
33. Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, Chu CY, Hong HC, Katoh N *et al.*, Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the measure up 1 and measure up 2 randomized clinical trials, *JAMA Dermatol* 2022; 158(4):404-13.
34. Paller AS, Ladizinski B, Mendes P, Siegfried E, Soong W y Prapajati V, Efficacy and safety of upadacitinib treatment in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: analysis of the measure up 1, measure up 2, and AD up randomized clinical trials, *JAMA Dermatol* 2023; 159(5):526-35.
35. Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weiller M, Barbarot S *et al.*, Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial, *JAMA Dermatol* 2021; 157(9):1047-55.
36. Guttman E, Thyssen JP, Silverberg JI, Papp KA, Paller AS, Weidinger S *et al.*, Safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: an integrated analysis of phase 3 studies, *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151(1):172-81.
37. Hoy SM, Baricitinib: a review in moderate to severe atopic dermatitis, *Am J Clin Dermatol* 2022; 23(3):409-20.
38. Torreló A, Rewerska B, Galimberti M, Paller A, Yang CY, Prakash A *et al.*, Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS), *Br J Dermatol* 2023; 189(1):23-32.
39. Deeks ED y Duggan S, Abrocitinib: first approval. *Drugs* 2021; 81(18):2149-57.
40. Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R *et al.*, Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis, *JAMA Dermatol* 2021; 157(10):1-9.