

## **Dermatitis Atópica moderada-severa del adulto: Novedades terapéuticas**

Chávez-López Zaira Dennis y Hierro-Orozco Sagrario.

### **Autor para correspondencia**

Zaira Dennis Chávez López. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, 03100 Ciudad de México, México.

Contacto al correo electrónico: [drachavezlopez@gmail.com](mailto:drachavezlopez@gmail.com).

**Palabras clave:** agentes biológicos, dermatitis atópica, terapia sistémica, terapia tópica.

**Keywords:** atopic dermatitis, biologic agents, systemic treatment, topical treatment.



## Dermatitis Atópica moderada-severa del adulto: Novedades terapéuticas

Chávez-López ZD, Hierro-Orozco S.

### Resumen

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea crónica, recurrente e inflamatoria caracterizada por prurito intenso. Se considera una enfermedad en la que influyen factores genéticos, ambientales, inmunológicos y no inmunológicos los cuales desempeñan un papel relevante en su etiopatogenia. A menudo el tratamiento para la DA en adultos se vuelve frustrante tanto para el paciente como para el médico. El desarrollo de nuevos agentes tópicos y sistémicos para DA podría brindar una terapia más efectiva para aquellos pacientes con mala respuesta a tratamientos convencionales.

**Palabras clave:** *agentes biológicos, dermatitis atópica, terapia sistémica, terapia tópica.*

## Moderate-severe atopic dermatitis of the adult: New treatments

### Abstract

*Atopic dermatitis is a chronic, recurrent and inflammatory skin disease characterized by intense pruritus. It is considered a disease influenced by genetic, environmental, immunological and non-immunological factors, which play an important role in its etiopathogenesis. Often the treatment for atopic dermatitis in adults becomes frustrating for both the patient and the doctor. The development of new topical and systemic agents for atopic dermatitis could provide a more effective therapy for those patients with poor response to conventional treatments.*

**Key words:** *atopic dermatitis, biologic agents, systemic treatment, topical treatment.*

---

Servicio de Dermatología. Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE. Ciudad de México.

#### Autor para correspondencia

Zaira Dennis Chávez López. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Félix Cuevas 540, Col del Valle Sur, 03100 Ciudad de México, México.

Correo de contacto :  
drachavezlopez@gmail.com.

### Introducción

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea crónica más frecuente, afecta aproximadamente al 20% de la población infantil y al 5% de la población adulta a nivel mundial.<sup>1</sup> Está fuertemente asociada con el desarrollo de alergia a los alimentos, asma bronquial y rinitis alérgica, comúnmente conocida como la marcha atópica.<sup>1,2</sup>

Los pacientes con DA presentan defectos en la barrera cutánea debido a múltiples factores, incluyendo, la falta de filagrina, la deficiencia de péptidos antimicrobianos, la composición alterada de los lípidos intercelulares del estrato córneo y el microbioma cutáneo alterado.<sup>1,3</sup>

La piel atópica presenta defectos de regulación inmunitaria con sobreexpresión de las citoquinas Th2 y Th22 lo que contribuye al deterioro de la barrera cutánea, generando un aumento en la penetración de alérgenos con activación del sistema inmune innato.<sup>4</sup> Existen múltiples genes involucrados en el desarrollo de DA, sin embargo, es difícil señalar un determinado locus o gen responsable de los síntomas clínicos de la enfermedad.<sup>5</sup>

Siempre se supuso que la DA se caracterizaba por el inicio en la infancia, sin embargo, se encontró que un tercio de los pacientes con DA documentada en la infancia lo había olvidado en la 2da o 3ra década de la vida. La persistencia en la edad adulta a menudo refleja los casos más graves y estos pacientes tienen problemas adicionales de eccema en las manos y lesiones numéricas gruesas que resisten los medicamentos tópicos.<sup>6</sup>

El fenotipo de sangre periférica de la DA pediátrica temprana se ha caracterizado únicamente por la expansión de TH2 sin otros subconjuntos de células T polares en la sangre. Por el contrario, la sangre de adultos con DA también muestra un aumento en la polarización Th22, posiblemente reflejando la estimulación inmune continua a lo largo del tiempo.<sup>4,6</sup> Para la evaluación clínica existen sistemas de puntuación que miden la severidad de la DA, los más utilizados son EASI (*Eczema Area and Severity Index*), SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) y ADSI (*Atopic Dermatitis Severity Index*), los cuales ayudan a evaluar la gravedad de los signos clínicos en la dermatitis atópica.<sup>7</sup>

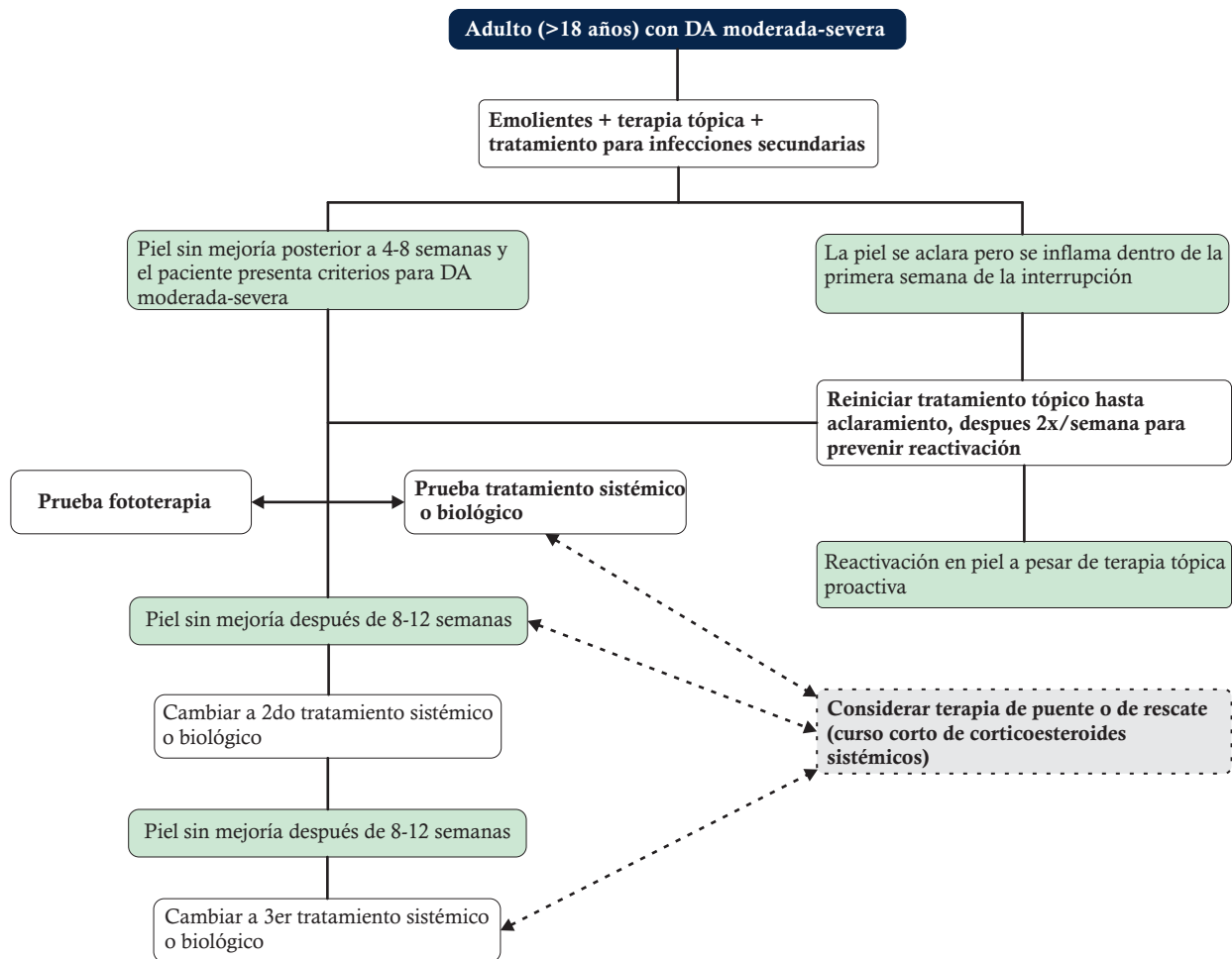


Figura 1. Algoritmo clínico para el tratamiento de la DA moderada-grave en adultos. Tomado y modificado de Lynde C, et al. *Cutaneous Medicine and Surgery*, 2017.

Los adultos con DA presentan liquenificación en áreas de piel gruesa como manos, muñecas, tobillos y pies, lo cuál, a menudo pone la capacidad de respuesta terapéutica más allá del alcance de los agentes tópicos tales como cremas emolientes. El uso de corticoesteroides tópicos potentes es más frecuente en estos pacientes, sin embargo a menudo no brindan mucho alivio, sobre todo en áreas donde la piel es más gruesa.<sup>6,8</sup> Aproximadamente el 10% de los pacientes adultos tienen DA recalcitrante que no responde adecuadamente al tratamiento antiinflamatorio tópico y requiere fototerapia y/o terapia sistémica con inmunosupresores (ciclosporina A, metotrexato, azatioprina o micofenolato mofetil).

Los glucocorticoides sistémicos también se usan comúnmente, pero se recomiendan para la terapia de rescate a corto plazo o como terapia puente cuando se inician terapias sistémicas con preservación de esteroides.<sup>8</sup> Lynde C, *et al.* propusieron un algoritmo clínico para el tratamiento de DA moderada a grave en adultos. Debido al advenimiento de nuevas terapias dirigidas, el conocimiento en las vías clave de la enfermedad se está expandiendo rápidamente. Figura 1.

#### Reporte de caso

Se trató de paciente masculino de 52 años de edad, actualmente reside en la Ciudad de México de ocupación funcionario público, quien negó antecedentes heredofamiliares de atopia. Dentro de sus antecedentes personales patológicos refirió diagnóstico de dermatitis atópica desde la infancia tratada con múltiples tratamientos tanto tópicos como sistémicos (emolientes, antihistaminicos, corticosteroides, etc) con mal apego a los mismos; asma diagnosticada cinco años previos en tratamiento con salmeterol, fluticasona y bromuro de ipratropio; diagnóstico de catarata bilateral dos meses previos, dislipidemia mixta tratada con bezafibrato y pravastatina, así como depresión crónica y ansiedad generalizada en tratamiento con sertralina.

Este individuo acudió a valoración por presentar xerosis y prurito intenso que se exacerbaba en las noches y situaciones de estrés. Conforme al índice SCORAD, la puntuación fue de 66, y en el índice EASI con puntuación de 32.9, con lo que se clasificó con DA severa. Figura 2A. Se solicitaron múltiples estudios de los cuales destacaron: colesterol total sérico de 213mg/dl, leucocitos de 13.27miles/mm<sup>3</sup>, eosinófilos de 20.5% (2.72miles/mm<sup>3</sup>), inmunoglobulina A sérica

591mg/dl e IgE sérica 21,400UI/mL.

Se realizó biopsia de piel en la que se encontró hiperplasia epidérmica, epidermis con paraqueratosis, hiperqueratosis ortoqueratósica compacta, neutrófilos en el estrato corneo, costra melicérica, zonas con ausencia de la capa granulosa, acantosis irregular, no se observó espongirosis; en la dermis se encontró infiltrado linfocítico moderado perivascular en vasos finos superficiales, no se encontraron atipias en linfocitos. Figura 2B.

Por lo que se instauraron cuidados generales de la piel, uso de emolientes y se agregaron levocetirizina y clonazepam.

### Nuevas terapias tópicas

#### Inhibidores de fosfodiesterasa: Crisaborole

Pacientes con DA muestran actividad de fosfodiesterasa (PDE) leucocitaria significativamente elevada en comparación con individuos no atópicos. Las consecuencias clínicas de la actividad PDE anormal incluyen liberación exagerada de histamina y síntesis anormalmente alta de IgE.<sup>9</sup>

Después de la demostración de anomalías de PDE en DA, los estudios mostraron que el inhibidor de PDE tipo 4, podría normalizar la liberación de histamina y la producción de IgE. Crisaborole (inhibidor de PDE tipo 4) es un medicamento relativamente nuevo, por lo tanto, los datos de seguridad a largo plazo aún no están disponibles. Según estudios murinos, el crisaborol no causa cáncer. Efecto secundario más común es dolor en área de aplicación en el 4% de los pacientes. Ahora es una terapia alternativa a corticosteroides tópicos sin los efectos secundarios tales como telangiectasia y atrofia de la piel. Crisaborole fue aprobado para DA moderada-severa por la FDA en diciembre 2016.<sup>10</sup>

#### Inhibidores Janus Cinasa (JAK-STAT): Tofacitinib

En pacientes con DA, se cree que el transductor de señal JAK y el activador de la ruta de señalización de transcripción tienen múltiples efectos, incluida la inducción de polarización TH2 y disrupción de la barrera cutánea, activación de eosinófilos y maduración de células B, regulación positiva de las quimioquinas epidérmicas y disminución de la regulación AMP. Tofacitinib es un inhibidor JAK capaz de inhibir las citoquinas como la IL 4 directamente, lo que conduce a una inflamación reducida. Los estudios de su uso en psoriasis, alopecia areata y DA están actualmente en curso.<sup>11</sup>

Un ensayo de fase IIa mostró que el tofacitinib tópico

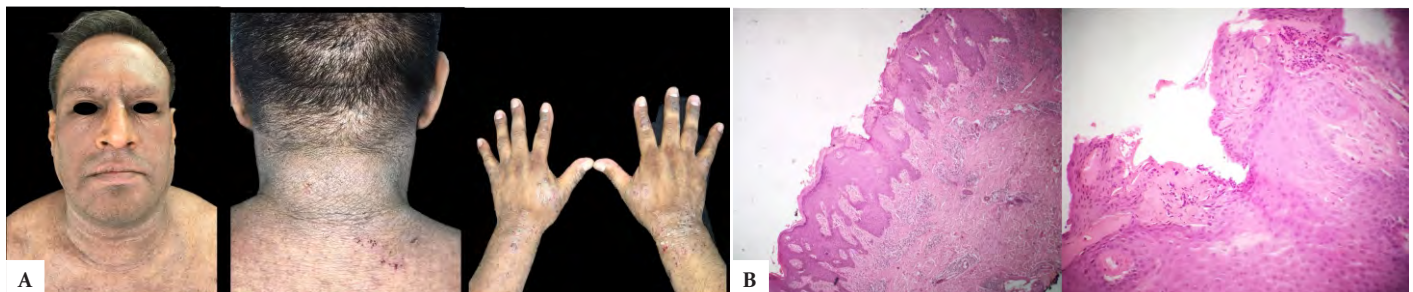


Figura 2. A, paciente con múltiples áreas de liquenificación y presencia de escoriaciones; B, Biopsia de piel con paraqueratosis, acantosis irregular e infiltrado inflamatorio difuso.



aplicado dos veces al día tenía una eficacia significativa en comparación con el placebo. Los inhibidores de JAK administrados por vía tópica son una terapia prometedora, pero se requieren más estudios para la aprobación de su uso en pacientes con DA.<sup>12</sup> Varios inhibidores orales de JAK1 y JAK2 están ahora en ensayos de fase II en pacientes con DA moderada a grave (baricitinib y PF-04965842).

## Nuevas terapias sistémicas

### Anticuerpos monoclonales Anti-IgE: Omalizumab

La IgE, cuyos niveles están profundamente aumentados en el 80% de los pacientes con enfermedad extrínseca, ha sido durante mucho tiempo considerada clave en el desarrollo de la DA, sin embargo, múltiples estudios controlados aleatorizados no mostraron los efectos clínicos del bloqueador de IgE omalizumab, lo que sugiere que el aumento de los niveles de IgE es un epifenómeno de DA, mediando comorbilidades, como alergia alimentaria, asma y rinoconjuntivitis, pero no el DA mismo. Se está realizando una prueba nueva con un anticuerpo anti-IgE de mayor afinidad (QGE031) con la posibilidad de descartar la teoría anterior.<sup>13</sup>

### Anticuerpos monoclonales Anti-IL 13: Lebrikizumab/ Tralokinumab

La Interleucina 13 parece desempeñar un papel en la patogénesis de DA y se produce en exceso en la piel de los pacientes. Se ha observado que puede reducir la integridad de la barrera epidérmica al disminuir la expresión génica de la loricrina y la involucrina.<sup>14</sup> Un ensayo Clínico de Fase II que evalúa la Eficacia y Seguridad de Lebrikizumab en Pacientes con DA concluyó que el bloqueo de IL-13 con Lebrikizumab en casos de DA moderados a graves provee mejoría significativa.<sup>15</sup>

El tralokinumab es un anticuerpo monoclonal humano que también se dirige a IL-13. Los estudios en curso han mostrado cierta mejoría con dosis más altas, pero la terapia con corticosteroides tópicos en los grupos de placebo, similar a los ensayos con lebrikizumab, probablemente también mitigó la significación estadística.<sup>16</sup>

### Inhibidor de fosfodiesterasa 4: Apremilast

Apremilast es un inhibidor oral de la PDE4 aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva, la psoriasis en placas y la artritis psoriásica. Su seguridad y eficacia en pacientes con DA se han investigado en un estudio piloto y se demostró una reducción significativa del prurito y el DLQI. Desde entonces, se ha informado sobre su uso exitoso en DA crónicas, severas, recalcitrantes y trastornos eccematosos, pero se necesitan estudios controlados aleatorizados más grandes.<sup>17</sup>

### Anticuerpo monoclonal Anti-IL 31: Nemolizumab

La IL-31 es un producto de células Th-2 la cuál se considera una citoquina inflamatoria pruritogénica importante. La IL-31 también amplifica la secreción de citocinas proinflamatorias, altera la función de barrera epidérmica al

afectar la diferenciación terminal epidérmica y los componentes lipídicos, y recientemente se descubrió que activa cascadas de transducción de señales, como la vía JAK-STAT.<sup>18</sup>

Por lo tanto, se formuló la hipótesis de que el bloqueo de IL-31 o su receptor sería eficaz en el tratamiento de pacientes con DA. Nemolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra IL-31 receptor A. Un ensayo de fase II controlado con placebo que evaluó la eficacia y la seguridad en 264 pacientes con DA moderada a grave mostró una mejora y eficacia significativas.<sup>19</sup>

### Anticuerpo monoclonal Anti-IL 4 y Anti -IL 13: Dupilumab

El bloqueo de IL-4/IL-13 puede no solo mejorar la inflamación en DA, sino también restaurar la función de barrera de la piel como resultado de un aumento significativo en los niveles de loricrina, filagrina y lípidos.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado que se dirige a la subunidad alfa del receptor de IL-4 para bloquear la señalización de IL-4 e IL-13.<sup>20</sup> Ensayos clínicos en fase I y II demuestran su eficacia mejorando la sintomatología en pacientes adultos con DA de una forma dosis-dependiente después de 4 semanas de tratamiento comparado con placebo.<sup>21</sup> En Marzo 2017 la FDA aprueba el uso de Dupilumab para el tratamiento de adultos con DA de moderada-grave que no están controlados adecuadamente con terapias de prescripción tópica.

## Discusión

En general las terapias para la DA siempre han permanecido relativamente estancadas con pocos avances espectaculares. La dermatitis atópica del adulto suele ser una dermatosis grave, al comparar DA en niños vs adultos, estos últimos presentan mayor liquenificación afectando manos, muñecas, tobillos y pies, lo que a menudo pone la capacidad de respuesta terapéutica más allá del alcance de los agentes tópicos. Aproximadamente el 10% de los pacientes adultos tienen DA recalcitrante que no responde adecuadamente al tratamiento antiinflamatorio tópico y requiere fototerapia y/o terapia sistémica.

## Conclusiones

Los avances más gratificantes en la terapia de DA provienen de una mejor comprensión de los mecanismos inmunes e inflamatorios. Actualmente se están desarrollando múltiples tratamientos nuevos los cuales presentan resultados prometedores sin embargo los datos para la seguridad a largo plazo y la efectividad comparativa de diferentes terapias propuestas en pacientes adultos con DA son insuficientes.

Dupilumab, un fármaco biológico que recientemente recibió la designación de “terapia innovadora para Dermatitis Atópica” por parte de la FDA de EUA, se presenta como el tratamiento sistémico más eficaz y seguro para pacientes adultos con DA y probablemente cambiará por completo este

escenario en los próximos años, sin embargo, se requieren más estudios para desarrollar pautas internacionales. En México existen pocas opciones terapéuticas disponibles, especialmente debido al alto costo y la necesidad de su uso a largo plazo, sobre todo en pacientes con DA grave.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Referencias bibliográficas

- Byung E, Leung D. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. Department of pediatrics National Jewish Health. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018 May;10(3):207-215.
- Kennedy E, Connolly J, Hourihane J, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:166-72.
- Williams M, Gallo R. The Role of the Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* (2015) 15: 65
- Brunner P, Guttman-Yassky E, Leung D. The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S65-76
- Pelc J, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Structure and function of the epidermal barrier in patients with atopic dermatitis—treatment options. Department of Dermatology and Venereology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland. *Adv Dermatol Allergol* 2018.
- Hanifin J. Adult-Onset Atopic Dermatitis: Fact or Fancy?. *Dermatol Clin* 35 (2017) 299–302
- Chopra R, Vakharia P, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1316-1321.
- Lynde C, Bourcier M, Gooderham M. Et al. A Treatment Algorithm for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults. *Canadian Dermatology Association. J Cutaneous Medicine and Surgery* 2017. 1–6.
- Grewe SR, Chan SC, Hanifin JM. Elevated leukocyte cyclic AMP phosphodiesterase in atopic disease: a possible mechanism for cyclic AMP agonist hyporesponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1982;70:452-7.
- Paller A, Tom W, Leibold M, Blumenthal R, 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.
- Meyer DM, Jesson MI, Li X, Elrick MM, Funckes-Shippy CL, Warner JD, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2010;7:41.
- Bissonnette R, Papp K, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175:902-911.
- Iyengar S, Hoyte E, Loza A, et al. Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:89-93.
- Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. *Clin Immunol*. 2008;126:332-7.
- Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol*. 2018 May;78(5):863-871.
- Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, Silverberg JJ, Birrell C, Kell C, et al. A phase 2b dose-ranging efficacy and safety study of tralokinumab in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (AD). *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:AB20.
- Abrouk M, Farahnik B, Zhu T, et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:177-180.
- Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, Wenzel J, Frank J, Lüscher-Firzlaff J, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:426-33.
- 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;376:826-835.
- Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1293-1300.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2335-48.