



SOARPSO

SOCIEDAD ARGENTINA DE PSORIASIS

DERMATITIS ATÓPICA

NEWSLETTER

Junio 2022



www.soarpsso.org

Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis.

Manejo de la respuesta inadecuada y efectos adversos de la terapia con dupilumab en dermatitis atópica.

Shanthy Narla , Jonathan I Silverberg , Eric L Simpson

J Am Acad Dermatol 2022 Mar;86(3):628-636.

doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017. Epub 2021 Jun 11.

El dupilumab es el único tratamiento biológico aprobado por la FOOD and Drug Administration (FDA) para Dermatitis Atópica (DA) moderada a severa en adultos y niños mayores a 6 años de edad. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad alfa del receptor de la IL-4 y por ende bloquea la vía de señalización de las citoquinas TH2: IL4 -IL13.

En el 2016 un grupo multidisciplinario conformado por dermatólogos, alergistas, y representantes de asociaciones de pacientes propusieron 4 tipos de fracaso terapéutico:

- 1- Mejoría clínica inadecuada
- 2- Fracaso en lograr estabilidad en la mejoría/ control de la DA a largo plazo.
- 3- Falta de alivio (ejemplo en índice de calidad de vida)
- 4- Aparición de Eventos adversos inaceptables

-Resistencia al tratamiento se define como la falta de respuesta pese a la adherencia adecuada al tratamiento (siempre reevaluar el diagnóstico de DA).

Enfermedades que actúan como factor de confusión.

A veces porque simulan y otras porque acompañan a la DA y pueden ser la causa del fracaso o la supuesta resistencia.

Ver Dermatosis que deben diferenciarse de la DA. tabla 1.

-Respuesta Inadecuada: Se considera cuando el BSA \geq 10%. Lesiones moderadas a severas, o el compromiso de áreas corporales que son muy visibles o con importancia funcional.

En los trabajos de investigación se utiliza como objetivo secundario EASI 75 y un IGA 0/1. Sin embargo en la práctica diaria evaluar una adecuada respuesta incluye considerar el control de prurito, otros síntomas y la mejoría en la calidad de vida.

Opciones terapéuticas ante una Respuesta inadecuada:

Si se confirma el diagnóstico de dermatitis atópica y no alcanzan la respuesta adecuada se puede adicionar corticoides tópicos. En el estudio Liberty AD CHRONOS que permitía el uso de corticoides e Inhibidores tópicos de la calcineurina lograron mejores resultados que los trabajos SOLO 1 y 2 que utilizaron dupilumab como monoterapia. Basado en el reporte de experiencias la dosificación semanal de dupilumab mejoró la respuesta, sin embargo, en los clinical trials que evaluaron esquemas de dosis semanal vs cada 2 semanas no vieron cambios en la efectividad.

No hay suficientes estudios que evalúen la seguridad y eficacia de la combinación de tratamientos, sin embargo, se puede considerar adicionar Fototerapia UVB banda

angosta, metotrexato, ciclosporina, azatioprina, micofenolato e incluso ciclos cortos de ciclosporina.

Eventos adversos:

La presencia de eventos adversos no siempre requiere de la suspensión del dupilumab esto deberá evaluarse caso a caso.

Eritema paradójal de cabeza y cuello: reacciones eccematosas paradójales se observaron en pacientes tratados con dupilumab, sobre todo como reacciones regionales o locales, la mayoría de las veces en la región facial, periocular, y cuello. Generalmente aparece dentro de los 6 meses de iniciar el dupilumab.

La mayoría mejora al suspender el dupilumab o al adicionar tratamiento tópico. La Dermatitis Facial luego de iniciar Dupilumab puede ser una dermatitis de contacto alérgica no reconocida con anterioridad. Podría ser útil solicitar un test del parche antes del inicio del dupilumab, por ejemplo, para las dermatitis periorcarias, esto ayudaría a no confundir estos casos con una falla en el tratamiento. Los pacientes podrían realizar el test del parche mientras se encuentran con dupilumab, aunque los resultados deben interpretarse con precaución dada la posibilidad de falsos negativos. La aparición de una nueva dermatosis regional puede ser el resultado de desenmascarar una dermatosis por la activación del patrón TH1 como ocurre con la rosácea en pacientes predispuestos. Otra causa puede ser la hipersensibilidad a la Malassezia que en algunos reportes de casos mejoró tras la suspensión momentánea del dupilumab y el tratamiento con itraconazol 200 día por 4 semanas. Otra causa de eritema facial es la suspensión de los corticoides tópicos cuando se usaron por un tiempo prolongado, ya que en la cara pueden producir sensación de quemazón eritema o erupción similar rosácea. En este caso el descenso lento y gradual de los corticoides, el uso de terapia no esteroidea y el tratamiento con tetraciclinas puede ser de utilidad.

Psoriasis: El aumento del patrón de citoquinas del perfil TH1 puede desarrollar cuadros de psoriasis. Algunos pacientes mejoran al discontinuar el dupilumab, mientras que otros, requieren de corticoides tópicos superpotentes o incluso metotrexato.

Complicaciones oculares: son frecuentes en el tratamiento con dupilumab. Incluyen Conjuntivitis, ojo seco, prurito ocular, blefaritis y queratitis.

La mayoría presenta hiperemia conjuntival. Otros signos clínicos de la afectación ocular son el prurito, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, disminución de la agudeza visual. La latencia para la aparición del cuadro puede ser de semanas a meses. No es necesario interrumpir el dupilumab, pero puede colaborar en la resolución del cuadro oftalmológico. El mecanismo propuesto resulta del bloqueo de la IL-4 en la glándula de meibonio. La IL4 estimula la producción de lípidos en las glándulas entonces el tratamiento alteraría la función normal de las mismas. Además, la IL4 -IL13 mejoran la proliferación de células caliciformes y la secreción de mucina.

Es importante interconsultar al oftalmólogo. El dermatólogo puede iniciar gotas lubricantes, antihistamínicos orales pero la indicación de corticoides tópicos, inhibidores de calcineurina o ciclosporina tópica debe hacerla el oftalmólogo. Se

recomienda mantener el dupilumab mientras se aguarda a la consulta oftalmológica. Se podría espaciar la dosis de dupilumab para lograr mejoría del cuadro clínico. En algunos estudios se vio que el dupilumab desenmascaraba o exacerbaba patologías oculares pre-existentes más que ser la causa primaria de la complicación. Esto se puso en evidencia con pacientes que luego de realizar el test del parche notaron mejoría al evitar el alérgeno sugerido. Por esto debe considerarse el test del parche en pacientes con síntomas oculares. Otros eventos adversos relacionados son la obstrucción del canal lagrimal y el ectropión cicatrizal y deficiencia de stem cells limboconiales.

Enfermedad del suero. Se identificaron anticuerpos anti- Dupilumab. En estos casos el dupilumab debe discontinuarse e iniciar una terapia alternativa ya que la re-exposición al fármaco que desencadenó el cuadro puede llevar a la repetición del mismo en forma más temprana y severa.

Pancreatitis se describieron dos casos con relación dudosa dada la combinación de tratamientos con otros medicamentos que potencialmente pudieron ser la causa de la pancreatitis.

Artritis: Se describe el inicio de artritis seronegativa y de entesitis en pacientes bajo tratamiento con dupilumab. Se encontró aumento de proteína c reactiva y de la eritrosedimentación. Un paciente mejoró al discontinuar dupilumab, iniciar tratamiento con celcoxib, y prednisona. Hay reportes de persistencia en la limitación de la movilidad pese a discontinuar el dupilumab.

Alopecia: Aparición o empeoramiento de alopecia areata entre el mes y 26 meses de iniciada la terapia. En dos casos se observó recrecimiento del pelo pese a que el paciente continuo con dupilumab.

Tabla I. Trabajo para enfermedades que pueden confundirse con dermatitis atópica

8,9,12,14,15

Enfermedad	Diagnóstico/análisis de laboratorio
Síndrome de Netherton: eritrodermia, tricomexis invaginada/nodosa	Microscopía de cabello (aspecto de tallo de bambú), ausente Tinción LEKT1 en inmunohistología, gen SPINK5 mutación
Inmunodeficiencia combinada severa: recurrente o persistente infecciones torácicas, diarrea, candidiasis, eritrodermia	Recuento absoluto de linfocitos $2.8 \times 10^9/L$ en lactantes < 3 meses, detección de mutaciones genéticas
Síndrome de Wiskott-Aldrich: masculino, infecciones, petequias, epistaxis, diarrea con sangre	Trombocitopenia con recuento plaquetario medio bajo, mutación del gen WASP
Síndrome de hiper IgE autosómico dominante (AD-HIES)	mutación STAT3
HIES autosómico recesivo	Mutación DOCK8, mutación TYK2
Desregulación inmune, poliendocrinopatía, enteropatía, Síndrome ligado al X (IPEX)	Mutación del gen FoxP3
Acrodermatitis enteropática: lactantes, periorificial y acral dermatitis, alopecia, diarrea, falta de crecimiento	Concentración plasmática de zinc, mutación del gen SLC39A4 poner en pantalla
Enfermedad de Letter-Siwe: lactantes; niños pequeños; erupción seborreica, linfadenopatía, hepatosplenomegalia	Biopsia
Infecciones fúngicas de la piel	Cultivo fúngico, raspados de piel con KOH para buscar hifas fúngicas
Infecciones bacterianas de la piel	cultivo de la piel
Viral: por ejemplo, eczema vaccinatum, eczema herpeticum, eczema coxsackio	PCR viral, cultivo
Sarna: picazón con madrigueras superficiales en manos, pies, brazos, perinas, perineo	Raspados de piel de madrigueras con aceite mineral para buscar ácaro de la sarna (áreas de alto rendimiento para raspados incluyen el pene, caras laterales de los pies, red interdigital espacios y areola)
Linfoma cutáneo de células T/síndrome de Sézary: adultos; elevado placas, nódulos, úlceras	Examen físico completo (evaluando lesiones confinadas a la distribución del bañador en zonas no expuestas al sol áreas como las nalgas, la parte media de los muslos y los senos) incluido un examen extenso de los ganglios linfáticos (cervicales, linfa supraclavicular, axilar e inguinal nodos) ⁶⁷ Evaluar síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, malestar general, fatiga, pérdida de peso. Múltiples biopsias (separadas en el tiempo si la inicial las biopsias no son concluyentes), citometría de flujo (panel de sangre de leucemia/linfoma), receptor de células T reorganización, CBC con diferencial manual
Parapsoriasis en placas pequeñas	Biopsia
Dermatitis alérgica de contacto: por ejemplo, dermatitis palpebral, mano dermatitis, dermatitis perianal	Pruebas de parche de serie ampliada para alergias y dermatitis de contacto sistémica (especialmente textil, aditivos dietéticos, agentes externos/emulsionantes, fragancias y corticosteroides) deben ser considerado, y no sólo el norteamericano Serie estándar o la prueba VERDADERA.
No ampolloso (penfigoide en fase urticarial)	Requiere inmunofluorescencia directa, indirecta inmunofluorescencia y penfigoide ampolloso antígenos por ELISA
dermatomiositis	Considere el panel de miositis
Dermatitis herpetiforme	Biopsia de lesión para tinción de hematoxilina y eosina y biopsia de piel perilesional para inmunofluorescencia, estudios serológicos específicos (p. ej., Anticuerpo IgA endomisio, tejido IgA anticuerpo transglutaminasa)

Continuado

Tabla I. Continuación

Enfermedad	Diagnóstico/análisis de laboratorio
Lupus eritematoso cutáneo	Biopsia de lesión para tinción de hematoxilina y eosina e inmunofluorescencia directa, ANA con perfil (anti-Smith, anti-dsDNA)/panel de lupus, CBC con diferencial, panel metabólico completo, niveles de complemento (C3, C4), pruebas de función hepática
Psoriasis	Diagnóstico clínico, raramente biopsia
Dermatitis seborreica	
Eritrodermia por otras causas, incluida la abstinencia de esteroides orales	
Erupciones eczematosas crónicas debidas a medicamentos específicos (es decir, bloqueadores de los canales de calcio)	

Ana, anticuerpos antinucleares; CBC, hemograma completo; AUNQUE, indicador de citocinesis 8; ELISA, ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; ZorroP3, proteína de caja de cabeza de *Mycobacterium*; IgG, globulina; KOH, hidróxido de potasio; LEKT1, inhibidor relacionado con el tipo Kazal linfoepitelial; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SLC39A4, familia de transportadores de solutos 39 miembros; HNK-5, inhibidor de serina proteasa tipo Kazal 5; STAT3, señal transductor y activador de la transcripción 3; CIERTO, epicutánea de capa fina de uso rápido; TYK2, tirosina quinasa 2; AVISPA, Wiskott-Aldrich proteína del síndrome.

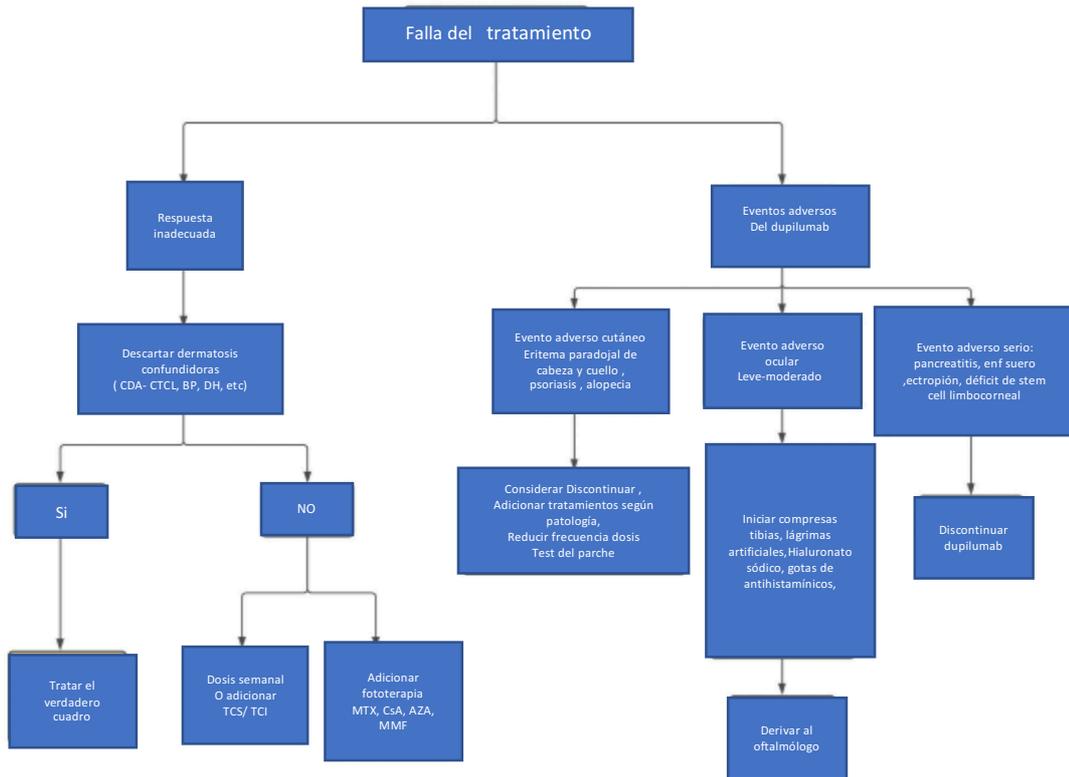


Figura 1. Algoritmo al considerar el fracaso del tratamiento con dupilumab en la dermatitis atópica. CDA, Dermatitis de contacto alérgica; aza, azatioprina; BP, penfigoide ampolloso; CSA, ciclosporina A; CTD, enfermedad del tejido conectivo; CTCL, linfoma cutáneo de células T; DH, dermatitis herpetiformis; MMF, micofenolato mofetilo; mtx, metotrexato; qsemanalmente, cada semana; nbUVB, TCI, inhibidores tópicos de calcineurina; TCS, corticoides tópicos.

Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review

Desarrollo de psoriasis durante el tratamiento con dupilumab: revisión sistemática.

Caitlin M Brumfiel , Meera H Patel , Matthew J Zirwas

J Am Acad Dermatol 2022 Mar;86(3):708-709.

doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.013. Epub 2021 May 19.

DOI: [10.1016/j.jaad.2021.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.05.013)

En ese artículo se realizó la primera revisión sistemática sobre el desarrollo de psoriasis durante el tratamiento con Dupilumab. Para esto utilizaron literatura publicada en inglés en la base de datos Embase, Pubmed, y Web Science database. De 2022 reportes iniciales reselectionaron 26 estudios con 47 pacientes. Edad de presentación entre los 24-92 años. 43 recibieron Dupilumab por dermatitis atópica; 1 por asma, 1 por alopecia areata y 1 por dermatitis no atópica. El tiempo promedio desde el inicio del Dupilumab y la aparición de la psoriasis fue de 3,7 meses. 48% (16/33) discontinuaron el dupilumab. El tratamiento de la psoriasis siguió los lineamientos clásicos. De los 12 pacientes que registraron datos y discontinuaron el dupilumab, 2 lograron una resolución completa, 8 presentaron mejoría y 2 no mostraron mejoría.

Mecanismo propuesto: Normalmente la IL4 regula la expresión de las células T-Helper 1 y T-helper 17 que tienen conocida relación con la patogenia de la psoriasis. Al bloquear la IL4 el dupilumab promueve la expresión de la psoriasis en pacientes con predisposición subyacente. La incidencia de psoriasis nueva relacionada al tratamiento con dupilumab es de 1,7%. Si esta interpretación es correcta uno esperaría que los tratamientos que no tienen como blanco terapéutico la IL-4 no gatillen psoriasis, sin embargo esto requiere de una mayor evaluación. Limitaciones de este trabajo: pequeño número de estudios incluidos. Escasa descripción de los casos en alguno de los pacientes. Algunos casos se describen como psoriasiforme pero no necesariamente cumplían la definición de psoriasis. Remarcan además la importancia de diferenciar verdadera psoriasis de micosis fungoide gatillada por dupilumab.

Comment on: Development of psoriasis during treatment with dupilumab: A systematic review

Comentarios sobre: Desarrollo de psoriasis durante el tratamiento con dupilumab: revisión sistemática.

Jeffrey M Cohen , William Damsky

J Am Acad Dermatol 2022 Mar;86(3):e115.

doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.893. Epub 2021 Jul 24.

En este trabajo se hace un análisis del patrón inmunológico de la psoriasis paradójica durante el tratamiento con dupilumab.

Describen el uso de el estudio de RNA mensajero a través de hibridación in situ (RISH). Se realizan biopsias de piel en pacientes con DA y Psoriasis y se evalúa la expresión de IL características de cada grupo celular. IL 4 -IL13 como representantes de las células T helper TH2 vs IL17 – IL23 características de las células T helpers TH17. Se reporta el estudio de un paciente con biopsia de DA previa al inicio con dupilumab en el que predominaba el patrón TH2 (IL13 sin IL17) y subsecuentemente al desarrollar lesiones psoriasiformes se volvió a biopsiar y realizar RISH mostrando aumento IL17 pero con persistencia aunque en menor valor de IL13. Se plantea entonces que el patrón inmunológico en la psoriasis paradójica inducida por dupilumab sería distinto al patrón inmunológico de la psoriasis clásica. Esto también se ve reflejado en la presencia de eosinófilos en la psoriasis paradójica inducida por dupilumab vs la psoriasis clásica.

Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Estudio de fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de upadacitinib en combinación con corticoides en adolescentes y adultos con DA moderada a severa: resultados de un trabajo randomizado, doble ciego, comparado con placebo.

Kristian Reich , Henrique D Teixeira , Marjolein de Bruin-Weller , Thomas Bieber , Weily Soong , Kenji Kabashima , Thomas Werfel , Jiewei Zeng , Xiaohong Huang , Xiaofei Hu , Barbara A Hendrickson , Barry Ladizinski , Alvina D Chu , Jonathan I Silverberg

Lancet 2021 Jun 5;397(10290):2169-2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4. Epub 2021 May 21.

DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4)

Upadacitinib es un inhibidor oral de las Janus Kinasas (JAK) con un mayor poder inhibitorio para JAK1 que para Jak 2, Jak3 o la tirosina kinasa 2. En este artículo se publican los resultados del estudio de fase 3 llevado a cabo entre agosto 2018 y diciembre 2019. Participaron 171 centros (22 países). Se randomizaron 901 pacientes. 785 adults (18-75 años) y 116 adolescentes (12-17 años). Todos con DA moderada a severa (BSA ≥ 10 ; EASI ≥ 16 IGA ≥ 3) y Escala del prurito ≥ 4 .

Las ramas quedarán de la siguiente manera:

upadacitinib 15 mg plus corticosteroides tópicos (n=300), upadacitinib 30 mg plus corticosteroides tópicos (n=297), o placebo plus corticosteroides tópicos (n=304)

La proporción de pacientes que iniciaron medicación de rescate fue similar entre los que recibieron upadacitinib 15 mg más corticoides tópicos, 5% (16/300) y el grupo con upadacitinib 30 mg más corticoides tópicos, 5% (16/297).

Endpoint (principal variable a evaluar): lograr una mejoría del 75% del valor basal del EASI (EASI 75) IGA 0: limpio ó 1: casi limpio, con una mejoría de 2 niveles respecto del basal a la semana 16.

En el trabajo comparan los resultados de otras drogas en el mercado con los resultados observados en este estudio de fase 3 con upadacitinib. Se describe que la adición de corticoides tópicos aumenta la tasa de respuesta en comparación con la observada para monoterapia en aproximadamente un 10-20% para dupilumab y en un 20-30% para baricitinib, tralokinumab. Mientras que en el caso de upadacitinib la magnitud de la respuesta clínica observada para monoterapia comparada con la coadministración de corticoides tópicos fueron similares, es decir que solo se esperaba un incremento mínimo del beneficio de agregar corticoides tópicos a upadacitinib. Hubo una proporción sustancial de pacientes que fueron capaces de suspender los corticosteroides tópicos y mantener una respuesta importante en la semana 16, lo que

sugiere que la terapia con upadacitinib podría alinearse con los objetivos del tratamiento ahorrador de esteroides.

Eventos adversos : El acné fue uno de los eventos adversos más comunes, afectó al 10 % de los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg más corticosteroides tópicos y 14% de los que recibieron upadacitinib 30 mg más corticoides tópicos y 2% de los pacientes en el grupo placebo más corticosteroides tópicos. En ningún caso fue acné severo y no requirió suspensión del tratamiento. Otro evento adverso frecuente fue nasofaringitis en el 12% de los pacientes con upadacitinib, infecciones de vía aérea superior, herpes oral, eccema herpeticum, cefalea, 1 % mostró disminución del valor absoluto de neutrófilos grado ≥ 3 ; 2-6% de los pacientes mostró elevación sanguínea de CPK grado ≥ 3 de NCI CTCAE. La incidencia de herpes zoster fue similar para las tres ramas de tratamiento. La notificación de otras condiciones asociadas a la atopía (ejemplo asma) fue similar entre las distintas ramas. Entre los eventos adversos de especial interés para el estudio no se describieron casos de Tuberculosis, linfomas, perforaciones gastrointestinales, eventos cardiovasculares, o TVP/TEP. No se registraron muertes en ninguna de las ramas.

Limitaciones:

- 1- Heterogenidad en el uso de corticoides tópicos. Si bien la potencia de los corticoides estaba sugerida cada centro prescribió formulaciones distintas.
- 2- No hay una adecuada representación de las etnias asiáticas , Afroamericana o etnias de color .

Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality

A M Cartron , T H Nguyen , Y S Roh , M M Kwatra , S G Kwatra
Clin Exp Dermatol 2021 Jul;46(5):820-824. Epub 2021 Feb 28.
DOI: [10.1111/ced.14567](https://doi.org/10.1111/ced.14567)

Artículo de revisión sobre el desarrollo de inhibidores de quinasas Janus (JAKI.) para Dermatitis atópica.

Recientemente se ha implicado la vía de señalización JAK con la activación de la transcripción JAK-STAT y SYK (spleen tyrosine kinase) en la patogenia de la dermatitis atópica. Ambas vías modulan la expresión de patrones inflamatorios incluidos T helper (Th1,Th2,Th17 y Th22) relacionadas con esta enfermedad.

Los inhibidores de la vía JAK existen en forma oral y tópica con distinta especificidad para los receptores de tirosina quinasa JAK 1, JAK 2 JAK 3 y tirosina quinasa 2. Dentro de las formulaciones orales se encuentran abrocitinib, upadacitinib, baricitinib y gusacitinib. Las formulaciones tópicas incluye ruxolitinib y deglocitinib que pueden utilizarse para formas localizadas de DA o como tratamiento adyuvante de otros esquemas sistémicos.

Dentro de las ventajas de los Inhibidores JAK (JAKI). frente a los biológicos contarían, que son de administración oral y tópica , contar con una farmacocinética predecible, no desarrollan inmunogenicidad y pueden ser administrados en regímenes más flexibles basados en la actividad de la enfermedad.

Eficacia y seguridad: Los estudios clínicos de fase 2 y 3 reafirman la efectividad y seguridad de los JAKI , siendo particularmente útiles en el rápido alivio del prurito. Una revisión sistemática y metanálisis reciente encontró a los JAKI efectivos en reducir el EASI y los scores para prurito.

Un metanálisis mostró que una dosis inicial de dupilumab 400 mg seguida de 200 mg/ semanal, logra mejor respuesta en el EASI que abrocitinib y baricitinib. Sin embargo nuevos resultados de los trabajos JADE y MONO-2 encontraron un mayor número de pacientes que logran una mejoría del 75% del EASI basal con abrocitinib vs placebo comparado con dupilumab vs placebo. Datos preliminares del estudio comparativo JADE sugiere que los JAKI serían superiores a dupilumab en mitigar el prurito.

Se requieren más estudios head -to -head que comparen la eficacia de los JAKI con dupilumab y otros biológicos emergentes. De forma similar, son necesarios estudios comparativos entre distintos JAKI, dada la heterogeneidad en los targets moleculares implicados.