



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**“Actualización en el manejo de la dermatitis atópica infantil.
Nueva era de terapias biológicas”.**

**“Update on the management of atopic dermatitis in children.
The new era of biological therapies”**

Autor/a: D^a. Marta Fernández-Cotero Santiago-Juárez

Director/es:

D. Marcos A. González López.

D^a. Cristina Gómez Fernández

Santander, junio de 2022

INDICE

1.	RESUMEN	1
2.	ABSTRACT	1
3.	PALABRAS CLAVE	1
4.	LISTADO ABREVIATURAS.....	2
5.	OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	3
6.	INTRODUCCIÓN. CONCEPTO DE DERMATITIS ATÓPICA.....	4
7.	FACTORES PREDISPONENTES Y DESENCADENANTES.....	4
7.1.	Factores genéticos:	4
7.2.	Factores ambientales:.....	5
7.3.	Desregulación inmune:	6
8.	EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL.	7
9.	PATOGENIA.....	7
9.1.	Factores genéticos:	7
9.2.	Inmunorregulación mediada por células.	8
9.3.	Alteración en la barrera cutánea	11
10.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	11
11.	ANATOMÍA PATOLÓGICA	13
12.	DIAGNÓSTICO y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	14
12.1.	Criterios diagnósticos.....	14
12.2.	Escalas diagnósticas para evaluar la evolución dermatitis atópica	15
13.	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	18
14.	TRATAMIENTO ESTÁNDAR	18
15.	NUEVOS TRATAMIENTOS BASADOS EN NUEVAS DIANAS.	20
15.1.	Anticuerpos monoclonales.....	21
15.2.	Inhibidores tirosin-quinasa orales	26
15.3.	JAK Quinasa tópicos: el ruxolitinib.....	29
16.	CONCLUSIONES	30
17.	BIBLIOGRAFIA	32
18.	AGRADECIMIENTOS	34

1. RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una entidad frecuente en la edad pediátrica que no afecta únicamente a la piel, si no que tiene una importante repercusión general, suponiendo el inicio de la marcha atópica, con complicaciones infecciosas y psicosociales. Se caracteriza por un eczema pruriginoso que evoluciona en brotes, recurrente y fluctuante, de predominio estacional. El inicio de la enfermedad surge de la combinación de una fuerte predisposición genética, una barrera epidérmica alterada y una disregulación inmunitaria. Cada vez se está profundizando más en el estudio de su patogenia, llegando a comprender mejor la evolución de esta entidad, descubriendo diversas dianas terapéuticas tales como las interleuquinas IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, resultado de la respuesta aguda Th2/Th22. Esto ha permitido desarrollar nuevas estrategias terapéuticas eficaces en casos moderados y severos refractarios al tratamiento habitual (corticoides y tacrólimus), muchas de ellas aprobadas actualmente en la edad pediátrica, marcando así el comienzo de una nueva era en la DA. El principal objetivo de este trabajo es describir y comparar el mecanismo de acción y los resultados de estas terapias novedosas, así como describir su principales reacciones adversas y contraindicaciones

2. ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a common disease in the pediatric age that does not only affect the skin, but also has an important general impact, being a turning point in the beginning of the atopic march. AD also leads to infectious and psychosocial complications. It is characterized by itching eczema that evolves in recurrent, fluctuating, and seasonal outbreaks. The onset of the illness comes of the combination of a strong genetic predisposition, an altered epidermal barrier, and immune dysregulation. The study of its pathogenesis is increasingly being studied in greater depth, leading to a better understanding of the evolution of this entity, discovering various therapeutic targets such as interleukins IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, the result of acute Th2/Th22 response. As a consequence, new effective therapeutic strategies are appearing in moderate and severe cases which are refractory to corticosteroids and tacrolimus. Many of these new strategies are currently approved in children, thus marking the beginning of a new era in AD. The aim of this review is to describe and compare their mechanism of action and the results of these novel therapies, as well as to describe their main adverse reactions and contraindications.

3. PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica. Edad pediátrica. Nuevos tratamientos. Inhibidores de la JAK quinasa.

4. LISTADO ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AEM:** Agencia Europea medicamento
- **AMPc:** Adenosin monofosfato cíclico
- **CCL:** ligando de quimiocina
- **DA:** Dermatitis atópica
- **EASI:** Índice de gravedad y área eccema
- **EEUU:** Estados Unidos
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **FLG:** Filagrina
- **FRCV:** factores riesgo cardiovascular
- **Ig:** Inmunoglobulina
- **IGA:** Evaluación global investigador
- **IL:** Interleuquina
- **JAK STAT:** “Janus Quinasa”
- **Linfocitos T reg:** Linfocitos T reguladores
- **Linfocitos Th:** Linfocitos T helper
- **NRS:** Calificación numérica del prurito.
- **PDE4:** Fosfodiesterasa 4
- **PGE2:** Prostaglandina E2
- **POEM:** Patient Oriented Eczema Measure “Medida del eccema del paciente”.
- **QOLS:** “Quality of life scale”
- **RA:** reacción adversa
- **RAST:** Prueba de radioalergoabsorción
- **SARM:** Staphylococcus aureus meticilin resistente
- **TBC:** tuberculosis
- **TCS:** Inhibidor tópico calcineurina
- **TNF alfa:** Factor necrosis tumoral alfa.
- **TSLP** “Thymic Stromal Lymphopoietin”. Linfopoyetina estromal tímica.
- **UV:** Rayos ultravioleta
- **VSH:** Virus herpes simple

5. OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) es realizar una revisión bibliográfica completa y actualizada sobre las nuevas terapias biológicas para el manejo de dermatitis atópica moderada y severa refractaria en edad pediátrica.

Para la elaboración de este TFG, se consultaron las bases de datos online PubMed y UptoDate, realizando búsquedas actualizadas de los artículos que se iban publicando sobre la aprobación de los mismos y el avance de los ensayos clínicos, con actualización de datos sobre su eficacia valorado con diferentes escalas, la aparición de reacciones adversas y la horquilla de edad en la que se aprueba su uso. En base a estas fuentes, se seleccionaron los artículos y contenidos de mayor actualidad. La redacción del trabajo se realizó con la aplicación Microsoft Office Word 2019. Para gestionar las referencias bibliográficas se utilizaron las aplicaciones Mendeley y Microsoft Office Word 2019, siguiendo las reglas de citación bibliográfica del estilo Vancouver.

6. INTRODUCCIÓN. CONCEPTO DE DERMATITIS ATÓPICA

La **dermatitis atópica (DA)** es un proceso inflamatorio crónico, de prevalencia variable según la zona geográfica, aunque su incidencia es actualmente mayor en países desarrollados. Es responsable de gran morbilidad y pérdida de calidad de vida, tanto del paciente como de su entorno, por tener un curso en brotes de intenso prurito. Puede aparecer en sujetos de todas las edades, encontrando tres periodos: lactancia, infancia y adulto, con diferentes patrones en la morfología de las lesiones y su localización. Sin embargo, el 70-95% de los casos aparece antes de los 5 años, convirtiéndose así en la enfermedad crónica dermatológica más frecuente en la infancia.

Con el paso del tiempo se tiende a hablar más de **enfermedad atópica sistémica**, y no tan focalizada a la piel, debido a su tendencia a desarrollar manifestaciones relacionadas con la IgE, tales como asma, rinitis alérgica, sensibilidad a irritantes y a determinados alérgenos. Además, hay una afectación multifocal con cuadros digestivos, autoinmunes, respiratorios, psicológicos, etc. concomitantes que dificultan el manejo de estos pacientes.

La fisiopatología de la DA es bastante compleja, ya que participa una fuerte predisposición genética en combinación con gran respuesta inflamatoria y una agresión epidérmica, con consecuente pérdida de la función barrera cutánea. En la fase aguda predomina una respuesta inflamatoria mediada por **linfocitos Th2**, mientras que su cronificación implica un viraje a una **respuesta Th1**. Pero en ambas etapas de la enfermedad, cada vez hay mayor evidencia de la participación de diferentes mecanismos inflamatorios que, a día de hoy, son posibles dianas terapéuticas. Su manejo es complicado, alternándose el manejo de corticoides y otros inmunosupresores tópicos, junto con emolientes y medidas higiénicas. Su alta repercusión en la calidad de vida de los pacientes, sumado a la ausencia de control de la actividad de la enfermedad atópica en algunos casos severos, ha motivado a emprender numerosos ensayos clínicos con el desarrollo de terapias biológicas, dirigidas e innovadoras, y muy prometedoras en casos refractarios.

7. FACTORES PREDISPONENTES Y DESENCADENANTES

La DA es una entidad multifactorial que surge de la interacción tanto de factores genéticos, como ambientales, inmunológicos y defectos en la barrera cutánea.

7.1. Factores genéticos

La **filagrina** es una proteína epidérmica estructural producto de la macromolécula profilagrina, componente principal de los gránulos queratohialinos de tipo F del estrato granuloso. Su función fundamentalmente es unirse al filamento intermedio de queratina produciendo microfibrillas que servirán para mantener la estructura y funcionamiento normal de la superficie córnea. Está codificado por el **gen FLG**, localizado en el brazo corto del cromosoma 1 en la región 1q21⁽¹⁾. La desfosforilación de la profilagrina, junto con la acción de diferentes proteasas, da como resultado su escisión en 10-12

monómeros funcionales, los cuales son responsables de la conversión de los queratinocitos en corneocitos aplanados. ⁽¹⁾ El déficit tanto de filagrina como de sus productos de degradación se traduce, por tanto, en una pérdida de la humedad y en alteraciones del pH cutáneo.

Numerosos estudios sugieren la participación de la filagrina en la patogenia primaria de la dermatitis atópica. Por ejemplo, mutaciones de FLG P478S absorben los metabolitos de los ftalatos, ingredientes de productos cosméticos, los cuales aumentan el riesgo de padecer esta entidad. ⁽¹⁾ Por otro lado, modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN, FLG, TSLP y enzimas involucradas en el procesamiento de profilagrina intervienen también de la patogénesis de esta entidad. ⁽¹⁾

Hasta la fecha, se han identificado aproximadamente 60 mutaciones de la FLG con pérdida de función, con una diferencia en los espectros de mutaciones entre diferentes poblaciones. La frecuencia de la mutación de la FLG en la población general es del 8 al 10%. Las mutaciones más comunes en la población europea son las **mutaciones R501X y 2282del4**, que dan como resultado una incapacidad para procesar adecuadamente la profilagrina en filagrina. ⁽¹⁾ La presencia de mutaciones en la FLG se relaciona con un comienzo muy precoz del cuadro, mayor severidad y mayor riesgo de afectación palmo-plantar. ⁽¹⁰⁾ Además, la pérdida de la función de barrera cutánea permite la penetración de varios alérgenos favoreciendo su sensibilización y la entrada de toxinas resultantes de la colonización bacteriana, sobre todo estafilocócica. A nivel sistémico, Palmer describió por primera vez la relación entre el asma y las variantes R501X y 2282del4 de los genes FLG en personas con la DA. ⁽¹⁾ Se demostró que aquellos pacientes portadores de la mutación FLG tienen un riesgo moderadamente mayor (de 3 a 6 veces) de desarrollar asma que aquellos sin mutación genética, independientemente del estado de DA. ⁽¹⁾ Finalmente, la presencia de ciertas mutaciones específicas de la FLG también se correlaciona tanto con la gravedad, como con el número de exacerbaciones y control de la enfermedad.

7.2. Factores ambientales

Pese a que la predisposición genética tiene un papel importante en la patogenia de la DA, otros factores externos como el clima y la contaminación del aire influyen en el fenotipo y evolución de esta.

1. **Radiación ultravioleta (UV) y humedad.** Un estudio realizado en las islas Ogasawara, situadas al sur del Japón, mostró una prevalencia más baja entre los niños en comparación con el resto del país. ⁽²⁾ Se justificó por la influencia del clima cálido y húmedo de esta región, junto con una mayor exposición a rayos ultravioleta. Actualmente, en fases avanzadas de la enfermedad, la fototerapia con rayos UV es una herramienta eficaz.
2. **Temperaturas templadas y bajas precipitaciones** disminuyen la incidencia de DA.
3. **Periodo estacional.** Su relación con un aumento del número de brotes de DA se demostró en un estudio llevado a cabo entre los niños de Noruega durante los meses de invierno y primavera. ⁽²⁾ En invierno el clima frío es responsable de secar la piel. El mayor número de casos que ocupa lugar en primavera se asocia con el polen.

4. **Teoría de la higiene.** Es una hipótesis que afirma que la prevalencia de DA es mayor en países industrializados. ⁽⁶⁾ Parece ser que la exposición temprana a microbios ambientales sin desarrollo de infección protege, como ocurre en países en desarrollo. Sin embargo, tener infecciones de repetición más tardías como otitis, rinitis, etc. incrementan este riesgo.
5. **Contaminación del aire.** Un estudio llevado a cabo en Sanghai demostró que los niños que habitan en el centro de las zonas urbanas tienen una prevalencia de 10.2%, mucho mayor que en aquellos niños que viven en la periferia ⁽²⁾. En otro estudio europeo llevado a cabo entre mujeres alemanas, se vio que existían asociaciones significativas entre la exposición a contaminantes del aire y la incidencia de síntomas de eccema en aquellas mayores de los 55 años. ⁽²⁾ Esto es debido al efecto que tiene la exposición constante a gases tales como óxidos de nitrógeno, benceno, dióxido de nitrógeno, y monóxido de carbono, afectando tanto a los niños como al feto durante el embarazo. En el caso del feto, las partículas llegan a la placenta, produciendo una metilación aberrante de los genes AHRR, DPP10, HLA-DRB1, los cuales participan en la formación de especies reactivas de oxígeno. ⁽³⁾ Estas serán responsables del estrés oxidativo que en la piel dañará proteínas y lípidos en la epidermis, alterando su función barrera. Se resalta así la importancia de tomar medidas gubernamentales en relación con el medio ambiente para prevenir exacerbaciones.

7.3. Desregulación inmune

La exacerbación de la DA tiene una estrecha relación con la disfunción de la inmunidad adaptativa. Por tanto, la lactancia materna, obesidad y alergias alimentarias tienen un rol no despreciable en esta entidad.

1. **Alergias alimentarias.** Parece que, a edades tempranas, se relacionan con cuadros de DA moderada-grave. Los alérgenos alimentarios más implicados son, sobre todo, el huevo y la leche de vaca, pero también se han visto otros tales como el cacahuete, el trigo, bacalao, soja y cacahuete. ⁽²⁾ Sin embargo, no parece que el curso de la enfermedad siga un curso paralelo con estos cuadros.
2. **Obesidad.** El aumento del tejido adiposo blanco es responsable de unos niveles mayores de leptina, IL-6 y TNF-alfa. Esto supone una disminución en el umbral de tolerancia de los linfocitos T-reg. Sin embargo, un estudio llevado a cabo entre la población coreana demostró únicamente esta relación en mujeres adultas, pero no en varones en edad adulta ⁽²⁾. En niños también se demostró esta relación.
3. En cuanto a la **lactancia materna**, se ha demostrado moderada evidencia de que en aquellos niños que han recibido alimentación con lactancia materna disminuye el riesgo de desarrollo de asma, en comparación con aquellos que han recibido lactancia artificial. ⁽⁴⁾ La duración del periodo de la lactancia materna también influye, favoreciendo a aquellos niños que han sido amamantados durante largos periodos de tiempo frente a corta duración. Sin embargo, la evidencia sobre alergias alimentarias, rinitis alérgica y DA es limitada. ⁽⁴⁾

8. EPIDEMIOLOGÍA GLOBAL

La DA que cursa con debut en edad pediátrica suele resolverse en un 75% de los casos de manera espontánea antes de alcanzar la adolescencia, cronificándose sólo en un 25% de los casos tras un periodo de latencia de años ⁽²⁾. La morbilidad y la severidad de la DA viene determinada por varios factores: edad, sexo, factores socio-económicos, localización geográfica y etnia. En Noruega, se informó que en los niños menores de 6 años había aumentado la tasa de incidencia de 0.028 por persona-año a 0.034 por persona-año desde 2009 a 2014, y similar para niños menores de 1 año. ⁽²⁾ Por tanto, a edades pediátricas más tempranas, mayor incidencia. En todos los estudios, la prevalencia más alta se registró entre los niños suecos (norte) con un 34%, seguida de Estados Unidos, Asia y Norte de Europa. ⁽²⁾ Europa del este y Asia son continentes con bajo número de casos, pero la prevalencia más baja se informó en los niños tunecinos (África) con un 0,65% ⁽²⁾.

La prevalencia de DA es mayor en mujeres (cociente M:H de 1,3:1) ⁽⁶⁾ excepto en el **Reino Unido**, donde se iguala (2,5%), y en **EE. UU.**, donde es ligeramente mayor en hombres (5,1% frente a 4,6%). (figura 1) ⁽⁵⁾ No obstante, esto cambia en **menores de un año**, donde la mayor incidencia se da en los niños (ratio de un 30%) ⁽²⁾.

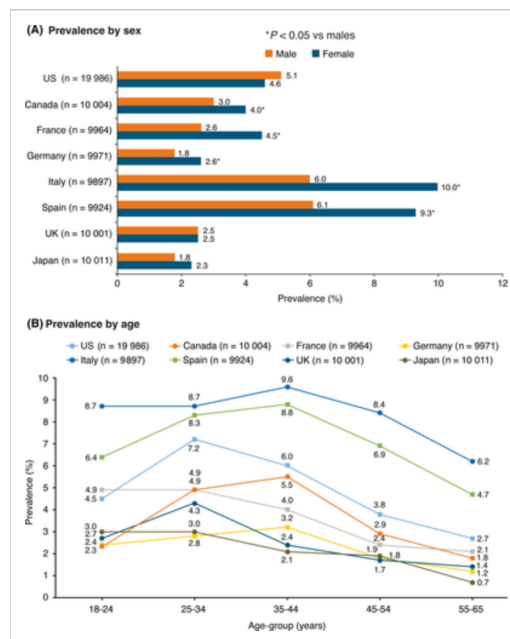


Figura 1. Prevalencia por características demográficas: ⁽⁵⁾

9. PATOGENIA

9.1. Factores genéticos

La DA está basada en una herencia poligénica de expresión variable. Su expresión se ve influida por factores ambientales. A diferencia de en la edad adulta, donde

tiene mayor asociación con patología respiratoria, en niños los alérgenos más implicados son los **alimentarios**. Las infecciones cutáneas por *Staphylococcus aureus* y la formación de autoanticuerpos anti-IgE están asociados con alteraciones en la hipersensibilidad inmediata. Los pacientes con DA tienen menor probabilidad de dermatitis alérgica de contacto tanto por el descenso del número y función de linfocitos TCD8 + (hipersensibilidad retardada alterada) como por el aumento de IgE y, consecuentemente, mayor riesgo de infecciones víricas y fúngicas.

9.2. Inmunorregulación mediada por células

La DA refleja un disbalance en la respuesta mediada por linfocitos Th. Al principio de esta patología predomina la vía **Th2/Th22**, con un consecuente aumento en la secreción de citoquinas **IL-4 y IL-13** que van a ser clave en el tratamiento, ya que son responsables de la inhibición de la expresión de filagrina. Cuando la enfermedad cronifica se produce un viraje a la vía **Th1** responsable de la liquenificación (*figura 2*).

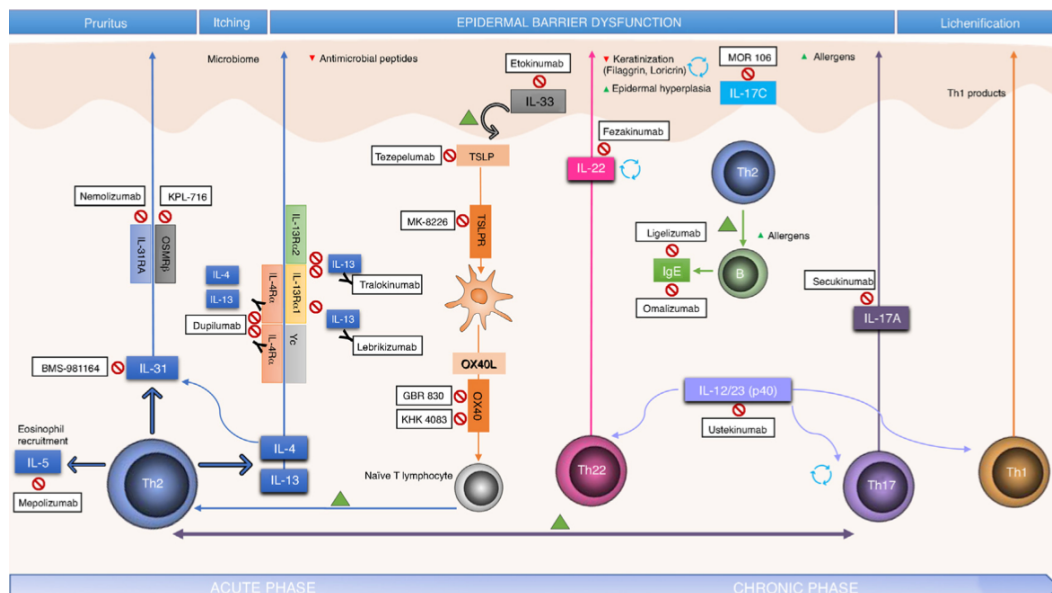


Figura 2. Esquema que representa la participación de las diferentes células y citoquinas en la DA, su traducción clínica y su evolución en el tiempo. En la fase aguda predomina Th2, responsable de disfunción barrera, prurito y picazón mediante diferentes citoquinas. En la fase crónica cambia a Th1 dando lugar a liquenificación. ⁽¹¹⁾

1. Linfocitos T. Según la fase que nos encontremos de la DA encontramos diferente participación de las mismas.

- 1.1. En la **fase aguda**, se activa la vía **Th2/Th22**; con producción disminuida de INF gamma y excesiva de IL- 4, IL- 5 y IL- 13. ^(6,11).
- 1.2. (A) La **IL- 4** tiene numerosas funciones: induce un cambio de isotipo de las inmunoglobulinas secretadas por los linfocitos B hacia **IgE**, y comienza un ciclo regulador positivo, potenciando la expresión de IL-4R y CD-23 (receptores para la IgE). Tanto la secreción de IL-13 como una mayor expresión de linfocitos B CD86+ potencian la síntesis de IgE. ⁽⁶⁾ (*figura 3*) B) Por otro lado, participa en intensificar el prurito mediante la secreción de IL-31, que es clave en el manejo del mismo.

- 1.3. (B) También produce **IL-13 y IL-5**, que media el reclutamiento de Th2 y eosinófilos. Además, el prurito conduce al rascado, lo que facilita la disfunción de la barrera cutánea y la colonización por *Staphylococcus aureus*, perpetuando a su vez la respuesta Th2 y la sobreexpresión de IL-4, IL-13 e IL-22. La mayor colonización se ve facilitada por la menor expresión de péptidos antimicrobianos en la piel lesionada. La IL 16 se encuentra elevada en las fases agudas, con actividad selectiva quimiotáctica para las CD4+; no obstante, en la **fase crónica** y en la piel sana se encuentra ausente o en concentraciones mínimas.
- 1.4. Los **linfocitos Th22** son los principales productores de IL-22 y participan tanto en formas agudas como crónicas de DA. La **IL-22** aumenta la disfunción de la barrera, induce hiperplasia epidérmica e inhibe la expresión de filagrina.
- 1.5. También en la **fase crónica** predominan los linfocitos **Th1**, aumentando la secreción de INF gamma y consecuentemente de CCL11, CCL17, CCL5 y activación de queratinocitos.
2. El papel de los **queratinocitos** es atraer linfocitos memoria CLA+ mediante CCL17 y CCL20, y favorecer el paso a fase crónica reclutando linfocitos Th1 produciendo las quimiocinas CXCL9, 10 y 11.⁽⁶⁾ Tienen un papel activo en la secreción de estromalinfopoyetina tímica (TSLP), capaces de inducir la expresión de OX40 L mediante la activación de células dendríticas inmaduras, y la IL-33, que induce la expresión de OX40 L mediante la activación de células linfoides innatas de tipo 2, y así amplificar y perpetuar la respuesta Th2. ⁽¹¹⁾ También producen alarminas, un elemento de inmunidad innata y amplificadores rápidos y potentes de la respuesta inflamatoria.
3. **Las células de Langerhans** son células dendríticas presentadoras de antígenos cuya expresión fenotípica varía según el estrato cutáneo en el que nos encontremos. En un individuo sano, en la epidermis hay expresión CD1a alto, CD1b- y CD36-, mientras que en la dermis CD1a bajo, CD1b+ y CD36-. En ambas capas la expresión de FcεR1 es baja. Sin embargo, en pacientes con DA se pierde esta diferencia entre capas y encontramos CD1a+, CD1b+, CD36+, CD32+, y mayor expresión de FcεR1 (receptor de alta afinidad para IgE). ⁽⁶⁾ Este fenotipo favorece la activación de linfocitos T a bajas concentraciones de antígeno, potencia su activación frente a bacterias, hongos, etc, y son un puente importante para las reacciones de hipersensibilidad retardada mediadas por IgE.
4. **Los monocitos** en pacientes con DA son los responsables del aumento de secreción de IL-10, tanto por mayor expresión de FcεR como por mayor actividad de AMPc-PDE, desatada por una mayor secreción de PGE₂. ⁽⁶⁾ Esta IL inhibe la respuesta Th1, favoreciendo las infecciones por microorganismos intracelulares como virus y hongos, y a su vez acentúa la secreción por parte de los Th2 de IL-4, implicada tanto en el inicio como en las reagudizaciones de la enfermedad. En la fase crónica, sin embargo, los monocitos liberan IL-12 por el aumento de INFγ por parte de Th1.
5. Respecto a los **eosinófilos**, encontramos en la DA tanto gránulos epidérmicos celulares como eosinofilia, que refleja el grado de actividad de la enfermedad. También parece que están implicados en el viraje de fase aguda a crónica por la secreción de IL12, promoviendo el cambio a Th1 y, consecuentemente, aumentando la producción de INF.

6. El papel de los **basófilos** en la DA no termina de estar claro, pese a estar incrementados en las placas liquenificadas típicas de la fase crónica. Se les relaciona con un aumento de histamina tanto por el aumento de actividad AMPc-PDE como por la unión cruzada de IgE con FcεR1 de forma continuada, induciendo picor. Sin embargo, la poca respuesta a la terapia antihistamínica orienta a que este síntoma puede estar relacionado con diversos mediadores diferentes. También participan en la producción de IgE independientemente de los linfocitos T gracias a la expresión de CD40-L y TNF α . Finalmente, contribuyen con los linfocitos T al aumento de citosinas IL-4 y IL-13.

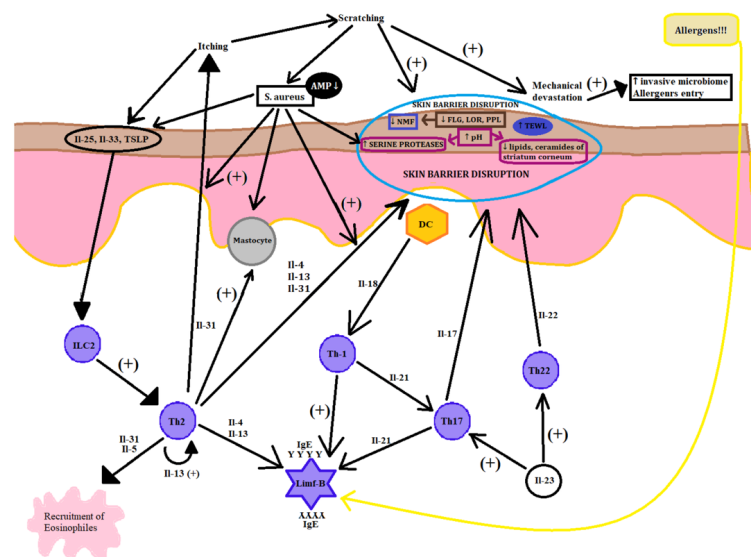


Figura 3. Imagen que refleja la patogénesis compleja de la DA y la influencia de muchos factores diferentes, incluido el entorno, en el enfoque de la misma. Leyenda: (+: estimulación, ↑: aumento, ↓: disminución). ⁽¹²⁾

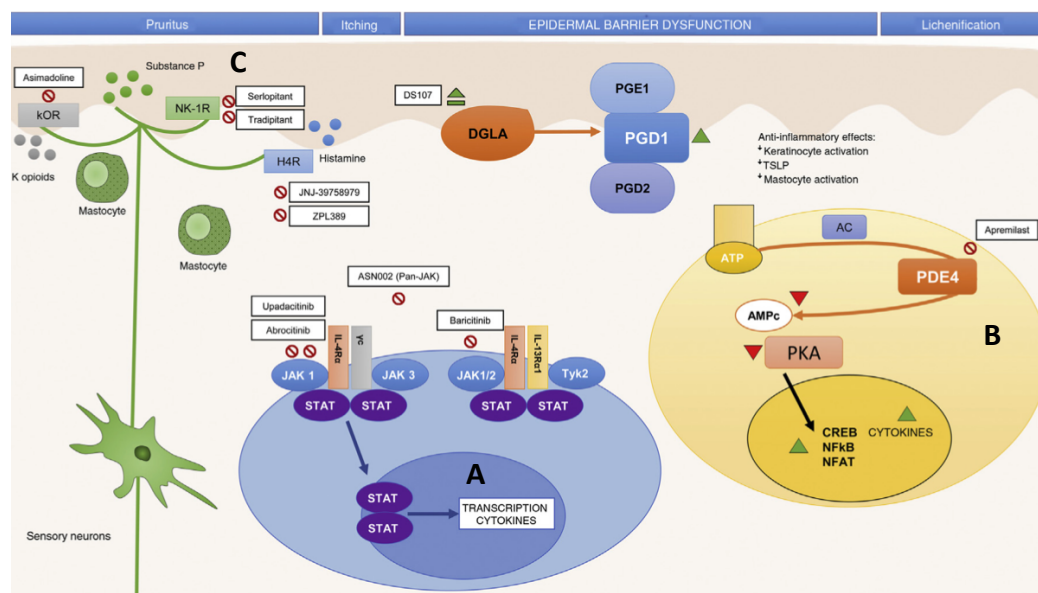


Figura 4. Fisiopatología de la DA y dianas terapéuticas de esta entidad.

- (A) La vía JAK STAT es activada por IL-4, elemento clave en su patogénesis. La activación de JAK se sigue de la fosforilación de STAT, traslocándose así al núcleo para inducir la transcripción de determinados genes implicados en la diferenciación y regulación de Th2 y eosinófilos. A

diferencia de en la psoriasis o alopecia areata, en la DA participan JAK1, JAK2, JAK3 y JAK4.⁽¹¹⁾

(B) Finalmente, la hiperreactividad cutánea en DA se produce por la pérdida de regulación negativa de la actividad inflamatoria, al verse disminuidos los niveles de AMPc.

Consecuentemente, se produce un incremento de la producción de IL4, histamina, PGE, IL-10 y liberación por los linfocitos B de IgE.

(C) El fracaso de las terapias antihistamínicas viene justificado por la implicación de otros neuropéptidos como la sustancia P, K, opioides, y no únicamente histamina.⁽¹¹⁾

9.3. Alteración en la barrera cutánea

La alteración de la barrera cutánea en la DA se produce tanto por pérdida transepidérmica de agua como por inducción de respuesta **Th2** a través de la superficie cutánea, consiguiendo que esta sea más sensible a irritantes, alérgenos y microbios. La xerosis se debe a un defecto en la captación de agua en el estrato corneo, ya que hay un **déficit de ceramida**.⁽⁶⁾ El responsable es un aumento en la actividad de desacilasa de esfingomielina, que incrementa el metabolismo de la esfingomielina⁽⁶⁾. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el envejecimiento, los niveles de ceramidasa son normales.

Por otro lado, según el **alérgeno implicado** en la sensibilización percutánea se producen diferencias en el perfil de citosinas implicadas. En el caso de cloruro de picrilo se produce un descenso de IL-2 y IFN γ , pero no de IL-4; a diferencia de en el caso de polvo doméstico que aumenta IL-4 pero no lo hacen IL-2 ni IFN γ .⁽⁶⁾

10. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La DA afecta fundamentalmente a la piel, pero es una enfermedad **sistémica** con inicio en infancia precoz y carácter recidivo-fluctuante en brotes con tendencia, en muchos casos, a la cronificación. Distinguimos tres etapas en esta entidad: lactante, infancia y adulto, con diferencias en la localización de las lesiones y en el patrón de su presentación. Sin embargo, pese a las diferencias encontradas en estas tres etapas, tanto la **xerosis** como el **prurito** son constantes en toda la evolución del cuadro. La piel seca, descamativa, generalizada y persistente es un facilitador de la entrada de irritantes que exacerban el prurito. Este síntoma se exagera con el contacto con lana, sudor y predominio nocturno (siendo responsable de la privación de sueño que sufren estos pacientes).

(A) En el **lactante** tienden a aparecer en los primeros cinco años en la mayoría de los pacientes (90%)⁽⁶⁾ pero no antes de los dos meses de edad. Se observan lesiones cutáneas agudas tipo pápula-vesícula y placa eritemato-descamativa. Las escoriaciones lineales son secundarias al rascado. Las lesiones predominan a nivel de cuero cabelludo, facial (respetando los surcos naso-genianos y abundancia en periferia, diferenciándose así de la dermatitis seborreica) (*figura 5*) y en superficies extensoras, sobre todo a nivel de las rodillas con el comienzo del gateo. (*figura 6*)

- (B) Durante **la infancia**, de dos a doce años, las lesiones se van asemejando más a las presentadas en la edad adulta, aunque siguen manteniendo esas lesiones agudas típicas del lactante, y cambia su localización, siendo más prominente a nivel de manos, cuello posterior, fosa ante cubital y poplítea. Suele ser común ver asociado queilitis angular y pitiriasis alba.
- (C) En la **edad adulta** las lesiones predominan en las flexuras, y a nivel facial la afectación periocular y palpebral se correlaciona con gravedad. No es infrecuente ver simultáneamente liquen simple crónico, siendo visible un engrosamiento cutáneo con marcación lineal secundario al rascado.



Figuras 5 y 6: Patrón de DA típico en la infancia. Se aprecian placas eritematosas respetando el surco nasogeniano y afectación de zonas extensoras, siendo muy típica la rodilla. ⁽⁶⁾

Los signos menores de la DA, como consecuencia de la xerosis son:

1. **Líneas de Dennie-Morgan.** Son simétricas desde el canto interno y asociadas a edema periorbitario. (figura 7).
2. **Hiperlinealidad palmoplantar.** (figura 8)
3. **Prúrigo nodular.**
4. **Queratosis folicular** con halo eritematoso en superficies extensoras.
5. **Queilitis angular.** (figura 11)
6. **Pitiriasis alba:** Causa desconocida pero probablemente estas lesiones hipopigmentadas se deban a xerosis cutánea. (figura 10)
7. **Dermatosis plantar juvenil.**
8. **Liquen simple crónico.** (figura 9)



Figura 7 y 8: Signos menores de la DA como las líneas de Dennie Morgan en el canto interno del ojo e hiperlinealidad palmoplantar. ⁽⁶⁾



Figuras 9, 10 y 11: Otros signos menores de la DA, de izquierda a derecha: liquen simple crónico, pitiriasis alba y queilitis angular. ⁽⁶⁾

No es infrecuente que en la DA aparezcan complicaciones secundarias a la ruptura de la función de barrera de la piel, que favorece la entrada de patógenos:

1. **Infecciones bacterianas.** Más de un 90% de pacientes con DA son colonizados por SARM (*Staphylococcus aureus* meticilin resistente) ⁽⁷⁾. Su presencia con frecuencia ayuda a perpetuar la inflamación cutánea, demostrando, por tanto, la eficacia de antibióticos beta-lactámicos, como cefalosporinas de tercera generación a la hora de reducir la respuesta inflamatoria y mejorar el cuadro.
2. **Eccema herpético:** El agente etiológico es el VHS1 (virus herpes simple tipo 1). Es un cuadro diseminado caracterizado por lesiones vesiculosas y pustulosas que evolucionan a costras hemorrágicas. Es una complicación infecciosa potencialmente mortal que suele llevar a la hospitalización (sobre todo en edad pediátrica y raza blanca) ⁽⁸⁾ o costras hemorrágicas que pueden volverse más extensas. La afectación periorbitaria suele ir de la mano de complicaciones como queratoconjuntivitis y encefalitis.
3. ***Molluscum contagiosum*:** Es una infección por *Poxvirus* caracterizada por lesiones asintomáticas con predominio en la zona del pañal y en las áreas con mayor actividad de DA. Es de carácter recidivante con una larga duración, mayor de cinco meses. Afecta más frecuente a niños menores de dos años. ⁽⁹⁾ La morfología es de tipo pápula umbilicada con halo pálido y ausencia de inflamación. El rascado prolongado conduce a la propagación por autoinoculación y su aparición se ha asociado con mutaciones del gen FLG. ⁽⁷⁾
4. **Infecciones por dermatofitos,** afectando sobre todo a la cabeza y parte superior del cuerpo.

11. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El estudio histológico en esta enfermedad no es de obligada realización, ya que el diagnóstico suele ser **clínico**. No obstante, en ocasiones, la biopsia cutánea es necesaria para descartar diagnósticos diferenciales que puedan plantear confusión. En función del estadio en el que nos encontremos en relación al cuadro, los hallazgos anatómo-patológicos serán diferentes. En la **fase aguda** es notable la espongiosis epidérmica con exocitosis linfocitaria perivascular en dermis superficial y epidermis que producen vesículas intraepidérmicas. A medida que evoluciona a una **fase subaguda- crónica**, van desapareciendo las vesículas, y la espongiosis se ve progresivamente sustituida por

hiperplasia epidérmica irregular (*figura 12*). El grosor varía según el patrón (aumentado en presencia de frotación y disminuido cuando sigue un patrón más psoriasiforme).

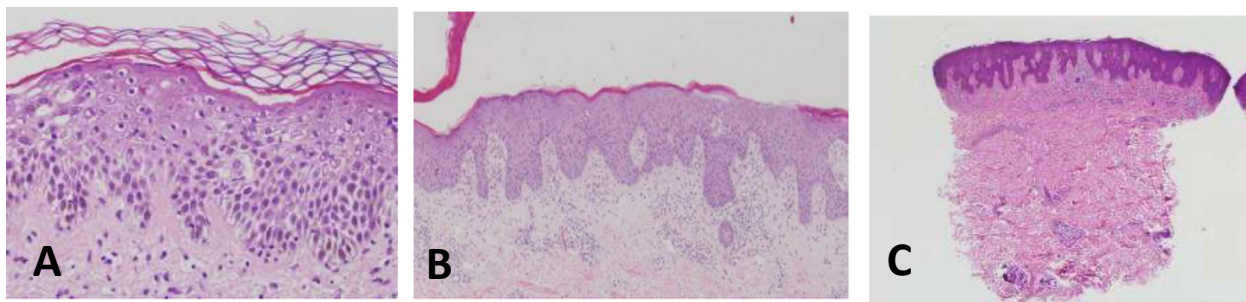


Figura 12. Imágenes histológicas que representan la evolución de la dermatitis atópica con la evolución del tiempo. A) DA aguda. Espongiosis en la epidermis con exocitosis de linfocitos que producen vesículas intraepidérmicas. B) Fase subaguda con menor evidencia de espongiosis y progresiva evolución a estadio crónico C) DA crónica sin espongiosis con mayor hiperplasia irregular.⁽⁶⁾

12. DIAGNÓSTICO y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

12.1. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de DA se realiza fundamentalmente a través de la historia clínica y la exploración física. Hay que realizar una buena anamnesis centrada en antecedentes familiares y personales, combinada con la busca exhaustiva de las características esenciales y en la exclusión de otras patologías cutáneas que forman parte del diagnóstico diferencial.

Tabla I. Criterios de Hanifin y Rajka para el diagnóstico de DA

Criterios Mayores	Criterios menores
- Prurito - Morfología y distribución característica: • Liquenificación en flexuras en adultos • Afectación cara, flexuras, superficies de extensión niños y jóvenes. • Combinación de estos patrones en niños y adultos. - Carácter crónico y recidivante. - Historia personal o familiar de atopía.	- Xerosis - Ictiosis/exageración pliegues palmares/queratosis pilar. - Reactividad cutánea inmediata (tipo I) a los test cutáneos. - Elevación de niveles séricos de IgE. - Edad precoz de comienzo. - Tendencia a las infecciones cutáneas y déficit de inmunidad celular. - Tendencia a dermatitis inespecíficas de pies y manos. - Eczema de pezón - Queilitis - Pliegue infraorbitario de Dennie - Morgan. - Queratocono - Catarata subcapsular anterior - Ojeras u oscurecimiento periocular. - Palidez facial o eritema en cara. - Pitiriasis alba - Pliegues en parte anterior del cuello - Prurito provocado por sudoración - Intolerancia a la lana y los solventes de las grasas. - Acentuación perifolicular - Intolerancia a algunos alimentos - Evolución influencia por factores ambientales y emocionales. - Dermografismo blanco

Han de cumplirse 3 o más criterios mayores y 3 o más criterios menores.

Otros parámetros que nos pueden ayudar son (1) **la eosinofilia**, la cual no tiene utilidad diagnóstica, pero si se correlaciona con la actividad de la enfermedad; (2) Las **pruebas punción cutánea positivas** y la **prueba de radioalergoabsorción (RAST)** que detectan los niveles de IgE específicos frente a los alérgenos mencionados con anterioridad, tienen utilidad únicamente como apoyo diagnóstico de estado atópico. (3) Finalmente, parece que la evitación de ácaros reducir la gravedad de la DA por lo que las **pruebas de parche con ácaros de polvo** son objeto de estudio como elemento diagnóstico.

12.2. Escalas diagnósticas para evaluar la evolución dermatitis atópica

A la hora de comparar los diversos fármacos, se van a utilizar diversas escalas para reflejar su eficacia y poder de remisión. (A) La respuesta de la escala de **Evaluación Global del Investigador (IGA)**, es una herramienta válida de la gravedad de la enfermedad. Tiene un margen entre 1 y 5 puntos que evalúa tanto si el tratamiento, como los médicos y los reguladores satisfacen o no la necesidad de una medida válida y

clínicamente significativa. (figura 13). También son de utilidad para evaluar la gravedad de la psoriasis en placas o la DA en ensayos clínicos.

Puntuación IGA	Descripción morfológica
0: Clara	Sin signos de inflamación de DA (sin eritema, sin induración/pápulas, sin liquenificación, sin supuración/costras). Posible presencia de hiperpigmentación y/o hipopigmentación posterior a la inflamación.
1: Casi clara	Eritema apenas perceptible, induración/papulación apenas perceptible y/o liquenificación mínima. Sin supuración o costras.
2: Leve	Eritema leve pero definido (rosa), induración/papulación leve pero definida y/o liquenificación leve pero definida. Sin supuración o costras.
3: Moderada	Eritema claramente perceptible (rojo opaco), induración/papulación claramente perceptible y/o liquenificación claramente perceptible. Puede haber supuración y costras.
4: Grave	Eritema marcado (rojo profundo o brillante), induración/papulación marcada y/o liquenificación marcada. La enfermedad se extiende ampliamente. Puede haber supuración o costras.

Figura 13. Escala IGA para evaluar la DA y comparar la eficacia de diferentes fármacos.

(B) Por otro lado, la puntuación del **índice de gravedad y área del eccema (EASI)** califica los signos físicos del eccema básicamente, y está claramente validado. Se calcula teniendo en cuenta la región corporal afectada y la intensidad de las lesiones. Se calcula sumando 4 puntuaciones separadas de (1) cabeza/cuello, (2) extremidades superiores, (3) tronco y (4) extremidades inferiores. Para cada una de las 4 regiones anatómicas, la fórmula de puntuación es $S \cdot A \cdot M$, hasta el valor máximo de 72. Si la puntuación es menor de 7, se considera leve. Si los valores se encuentran entre 7,1 y 21 la etiquetamos de moderada, entre 21,1 y 50 como grave y por encima de este valor muy grave.

- "S" es la puntuación total de la gravedad de 4 signos: eritema, edema/papulación, excoriación, y liquenificación, clasificados en una escala de 0 a 3, donde 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave, dando S un máximo de 12 puntos. Para cada signo se elige una zona representativa para evaluación dentro de cada región anatómica.
- "A" representa el área de superficie corporal afectada, hasta un máximo de 6 puntos: 0 = 0 %, 1 = 1-9 %, 2 = 10-29 %, 3 = 30-49 %, 4 = 50-69 %, 5 = 70-89 %, y 6 = 90-100 %.
- "M" es un multiplicador, que para pacientes ≥ 8 años es 0,1, 0,2, 0,3 y 0,4, para las regiones anatómicas antes mencionadas, respectivamente (0,2, 0,2, 0,3 y 0,3, respectivamente, para pacientes < 8 años)

(C) La **calificación numérica de prurito (NRS)** se basa en una escala simple que trata de representar de forma sencilla y visual la intensidad del picor, síntoma más característico de esta entidad. Muchas veces sirve para evaluar el dolor, desde el 0 al 10 (*figura 14*).

Puntuación NRS	Puntuación del prurito
NRS = 0	
NRS 3> prurito leve	Prurito leve
NRS >3<7 prurito moderado,	Prurito moderado
NRS ≥7 < 9 prurito severo	Prurito severo
NRS ≥9 prurito muy severo.	Prurito muy severo

Figura 14. Escala visual del prurito en pacientes con DA.

(D) Como la calidad de vida de estos pacientes se ve perjudicada por la progresión de esta entidad, es un factor evaluable también muy importante a la hora de tener en cuenta el mecanismo de acción y los resultados de los diversos fármacos. ⁽¹⁴⁾ Esta escala es la **QOLS (*quality of life*)**, válida interculturalmente y aprobada por diversos ensayos clínicos. Consiste en un cuestionario de 15 preguntas que maneja los pilares básicos que representan una buena calidad de vida: bienestar material y físico, relaciones con otras personas, actividades sociales, comunitarias y cívicas, desarrollo personal y realización, y recreación.

(E) Finalmente, **POEM** es una medida de evaluación validada derivada del paciente para controlar la gravedad del eccema atópico. (*figura 15*)

Puntuación POEM	Descripción
0-2	Limpio o casi limpio
3-7	Dermatitis atópica leve
8-16	Dermatitis atópica moderada
17-24	Dermatitis atópica grave
25-28	Dermatitis atópica muy grave

Figura 15. Evaluación de la gravedad de la enfermedad atópica, basado en un cuestionario de preguntas acerca de la vivencia personal de la entidad.

13. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desde el punto de vista clínico, analítico e histológico no existe una característica patognomónica de la DA; no obstante, la ausencia de **prurito** debe cuestionar el diagnóstico, ya que es el síntoma clave y más constante de la patología. Tiene un amplio abanico de posibles diagnósticos diferenciales que debemos tener en cuenta, y siempre valorando el tipo y contexto del paciente. En lactantes refractarios al tratamiento debemos sospechar **hiperinmunoglobulinemia IgE**, con predominio de lesiones eczematosas en la zona del pañal. También, hay que descartar una serie de inmunodeficiencias primarias, como el **síndrome de Wiskott Aldrich**, que también presenta costras serosanguinolentas.

En la edad adulta, uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles es con la **micosis fungoide**, que es la forma más común de linfoma cutáneo de células T, especialmente en estadios iniciales. Es una afección progresiva caracterizada por escamas finas y arrugadas que acaban formando placas eritematosas descamativa. Por tanto, en pacientes con clínica eczematosa persistente a pesar de estar bajo tratamiento, o que presenten lesiones con morfología digitiforme, sería interesante plantear descartar esta entidad mediante una **biopsia de zonas no tratadas**, (ya que el corticoide produce aclaramiento de linfocitos T atípicos y daría falsos negativos)⁽²¹⁾

La **prueba del parche** se puede considerar una vez que los pacientes con DA fracasan con los tratamientos tópicos, pero antes de comenzar la terapia inmunosupresora. Está especialmente indicada en inicio en la adolescencia y distribución atípica de las lesiones, en empeoramiento con el tratamiento o rápida regresión tras suspender corticoterapia, debido a la posibilidad de que hayan desarrollado **dermatitis alérgica de contacto** por el uso de la medicación tópica. Su presentación suele ser como eritema, supuración y formación de ampollas y costras.

14. TRATAMIENTO ESTÁNDAR

La compleja patogenia de la DA hace que el manejo en casos moderados-severos sea muy complicado (*figura 16*), pese a disponer de un amplio arsenal terapéutico; y, por tanto, sea necesario encontrar nuevas dianas terapéuticas para conseguir una remisión clínica.

De inicio y de manera global, es importante explicar con claridad las **medidas generales** a los pacientes; aparte de basarse en un programa educativo para que los pacientes adquieran hábitos a largo plazo, se busca evitar el contacto con factores desencadenantes como sustancias químicas, ácaros del polvo, detergentes y determinadas profesiones como peluquería, cuidados sanitarios (por el frecuente lavado de manos) y la construcción.



Figura 16: Gráfico que representa los principales factores a descartar antes de etiquetar una DA como refractaria.

El pilar del tratamiento de la DA, sobre todo en las formas leves-moderadas, siguen siendo los **emolientes**, preferiblemente compuestos lipídicos fisiológicos como ceramidas y sin aromas. Su objetivo es reforzar la actividad de la filagrina en el estrato córneo para mejorar la función barrera. Su uso diario consigue alargar el intervalo asintomático entre brotes y disminuir la intensidad de la clínica aguda.⁽¹⁰⁾ Se recomienda usar ropa de algodón, ya que retira elementos químicos, y evitar tanto la lana, como los baños de espuma o con aceites perfumados ya que irritan la piel. Los baños de agua sin jabón diarios alivian y mejoran el eczema.

En cuanto a los tratamientos médicos, a **nivel tópico** se usan los corticoides y los inhibidores de la calcineurina. Por un lado, los **corticoides tópicos** son el tratamiento de primera línea en los brotes de DA. Aquellos que se emplean en enfermedad leve-moderada son de diferente potencia según la localización de la lesión: se prefiere hidrocortisona en zonas intertriginosas, faciales y zona del pañal, ya que al ser de menor potencia hay menor riesgo de atrofia cutánea; en el resto del cuerpo se usan corticoides de mediana potencia como la fluticasona o mometasona. Finalmente, en zonas donde hay placas liquenificadas y en el área palmo plantar, se requiere mayor absorción y se utiliza propionato de clobetasol. Los corticoides tópicos los usamos fundamentalmente en **brotes leves**. Su administración de forma sistémica se reserva para reagudizaciones

graves, pero se debe tener precaución con la suspensión brusca de la pauta corticoidea ya que favorece el efecto rebote.

Por otro lado, están los **inhibidores de la calcineurina tópicos** (TCS), que también se usan como tratamiento de primera línea, vía tópica, en combinación con los corticoides, por la necesidad de reducir el uso de los mismos y, consecuentemente, los efectos de secundarios de estos segundos. ⁽¹³⁾.

Los **tratamientos sistémicos** se usan en el manejo de brotes moderados. Se combina corticoide tópico junto con **ciclosporina oral** de mantenimiento, fundamentalmente, que pese a que en la ficha técnica está indicado para pacientes mayores de 18 años también se usa habitualmente en edad pediátrica. Otras opciones menos usadas son la azatriopina, metrotexate, etc. junto con pijamas húmedos.

La antibioterapia con cefalosporina que cubra SARM ⁽⁶⁾ y antibióticos contra Gram- ⁽¹⁰⁾ también parece tener un rol en reducir la inflamación local y ayudar a un mejor control de la enfermedad. Los antihistamínicos orales no parecen ser muy eficaces a la hora de controlar el prurito por la implicación de numerosas vías en este síntoma; no obstante, los más recomendados son los de 1º generación clásicos (con acción sedativa) como la hidroxicina o la clorfeniramina.

En casos moderados- severos que no responden a los fármacos de primera línea, la fototerapia con luz UVA y UVB, es una alternativa segura y efectiva. ⁽¹³⁾

Finalmente, la pomada de **crisaborol 2%** es un inhibidor no esteroideo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) que está disponible en los EE. UU. para la DA leve-moderada en pacientes a partir de 2 años con menos de un 40% de superficie corporal afectada. ⁽²⁴⁾ Su acción se basa en reducir la inflamación mediada por Th2 y Th17/Th22, aparte de reducir la hiperplasia y proliferación cutánea, ayudando a mejorar la barrera cutánea. Los estudios clínicos han demostrado que el crisaborol es eficaz y tiene una baja incidencia de eventos adversos emergentes.

15. NUEVOS TRATAMIENTOS BASADOS EN NUEVAS DIANAS

Hasta 2017, sólo teníamos disponibles inmunosupresores convencionales vía sistémica, como la ciclosporina, para el manejo de la DA. A partir de ese año, con la aprobación del anticuerpo monoclonal dupilumab, comenzó una nueva etapa en el tratamiento de esta entidad. No obstante, aunque este fármaco fue el primero en ser aprobado en adultos con DA refractaria, el escenario terapéutico de la enfermedad ha ido cambiando rápidamente con el comienzo de numerosos ensayos clínicos (actualmente mostrando resultados ya en fase II y fase III), cuyo objetivo es encontrar nuevas dianas terapéuticas para lograr el control y la remisión de este cuadro, y conocer más a fondo su fisiopatología. Algunos ejemplos son IL-13, IL-31 receptor, OX40, y OX40L, entre otros (*figura 18*). También se añade a este abanico terapéutico los inhibidores Janus Kinasa (JAK), que, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, son pequeñas moléculas que actúan a nivel intranuclear.

A continuación, describiremos los nuevos fármacos disponibles clasificados en función de que sean anticuerpos monoclonales o inhibidores de tirosin-quinasa (*figura 17*).

	ANTICUERPO MONOCLONAL (-AB)	INHIBIDOR TIROSIN KINASA (-IB)
Diana	Dominio extracelular	Dominio intracelular
Peso molecular	Alto	Bajo
Via administración	Parenteral	Oral
Interacciones farmacológicas	No	Sí
Involucra inmunidad	Si	No
Anticuerpos neutralizantes	Pueden existir	No
Requisito funcional	Diana íntegra (receptor y ras)	Tirosin quinasa desregulada

Figura 17. Esquema que resume las principales diferencias entre los dos grandes grupos de terapias biológicas en investigación en la enfermedad atópica.

15.1. Anticuerpos monoclonales.

Los anticuerpos monoclonales son proteínas artificiales que actúan como anticuerpos humanos en el sistema humanitario y se unen a antígenos específicos únicos implicados en ciertas vías con un papel relevante en la patogenia de la enfermedad. Según su composición se clasifican en quiméricos (-ximab), humanizados (-zumab) y humanos (-umab). Concretamente, en la DA, frenan la evolución de la fase aguda al bloquear citocinas y receptores participativos de la vía Th2/Th22 de la fase aguda, siendo las más relevantes las interleuquinas IL-31, IL-4 e IL-13 (*figura 18*).

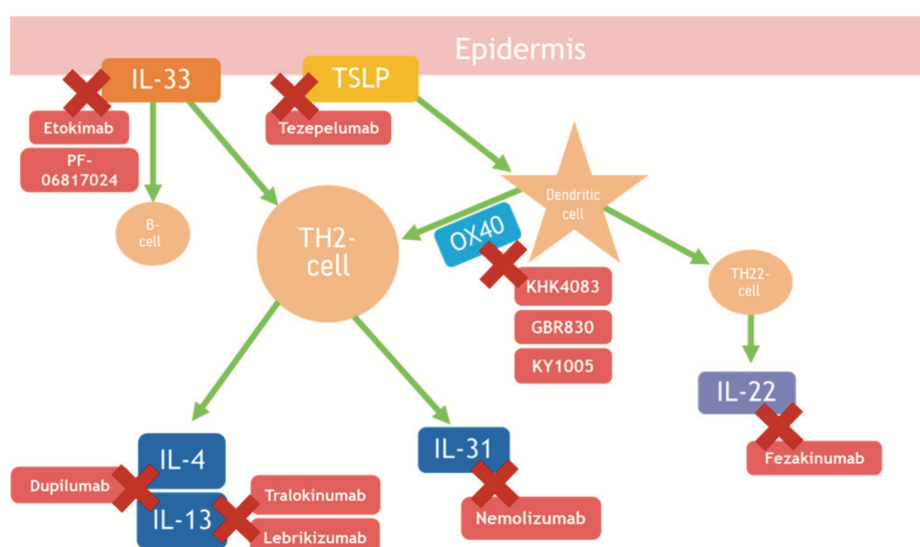


Figura 18. Esquema que refleja las diferentes dianas terapéuticas de los anticuerpos monoclonales aprobados y en estudio de ensayo clínico fase II y III de ensayos clínicos⁽¹⁵⁾.

15.1.1. Dupilumab

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal IgG que inhibe la respuesta inflamatoria mediada por linfocitos TH2, al unirse a la subunidad- α del receptor IL-4 y bloquear consecutivamente la **IL-4 y la IL-13** (figuras 19 y 20). No solo aparece en las guías para el tratamiento sistémico del asma tipo 2 y rinosinusitis severa con pólipos nasales, si no que se ha convertido en el primer anticuerpo monoclonal aprobado en Alemania en 2017 para la DA moderada-severa en adultos. En cuanto a la edad infantil que nos ocupa, se ha aprobado recientemente en niños mayores de 6 años candidatos a tratamiento sistémico.⁽¹⁵⁾ Previamente ya se había aprobado en adolescentes mayores de 12 años.

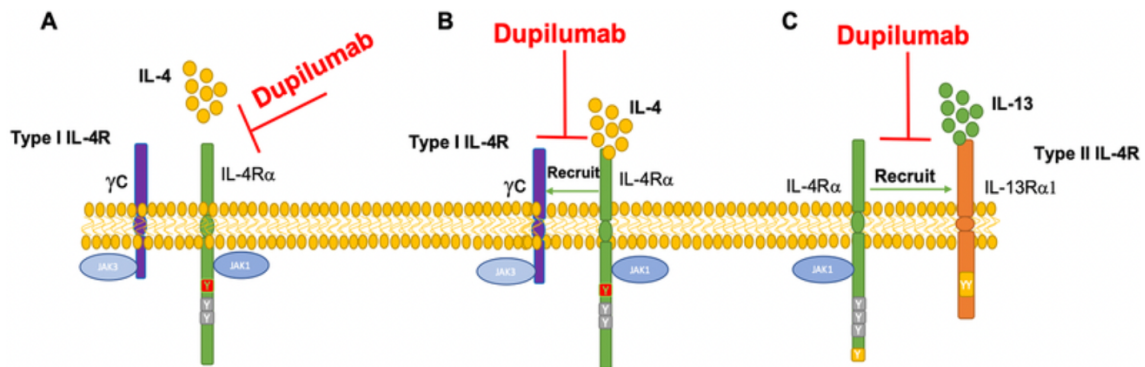


Figura 19. Posibles mecanismos de acción del dupilumab para dirigirse al complejo IL-4R. (A) El dupilumab puede inhibir la unión de IL-4 a IL-4Rα y/o (B) inhibir el reclutamiento de γC a la cadena de IL-4Rα y/o (C) inhibir el reclutamiento de IL-4Rα a IL-13Rα1⁽¹⁶⁾

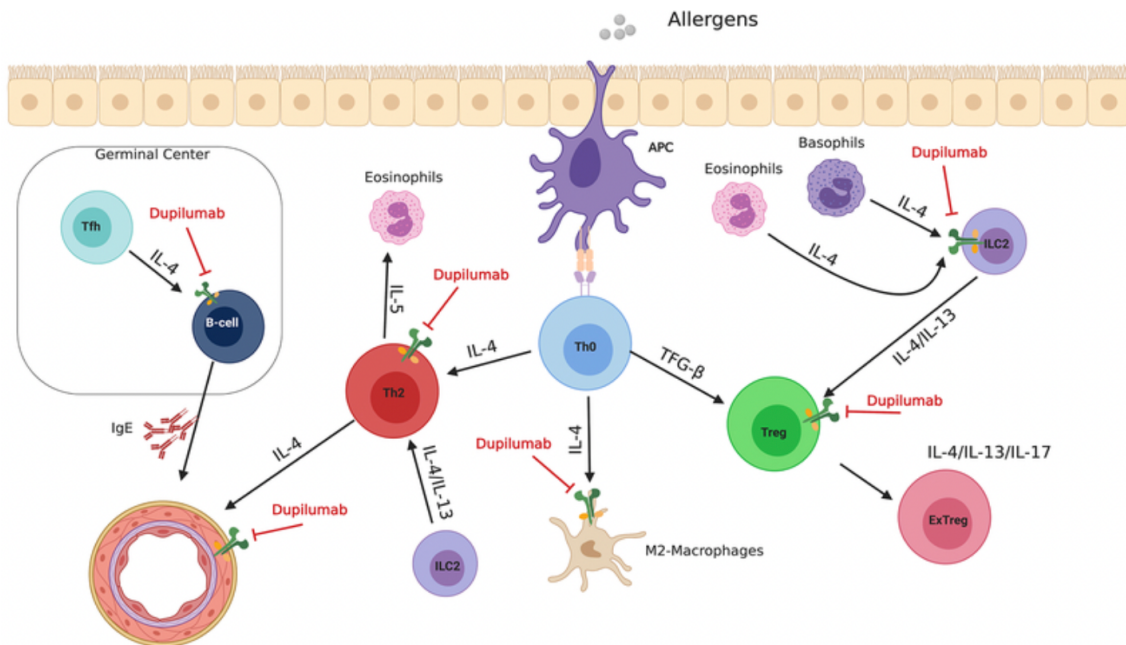


Figura 20. Protagonismo del dupilumab en la inhibición de la inflamación alérgica. Puede actuar para inhibir la diferenciación de las células TH2, la transformación de las células Treg en células ex-Treg en el contexto de la inflamación alérgica y la producción de IgE por las células B, impulsada por la IL-4 derivada del auxiliar folicular T (TFH). También puede prevenir la disfunción del endotelio vascular relacionada con la IL-4. Además, puede inhibir la inducción de ILC2 a través de eosinófilos y basófilos.⁽¹⁶⁾

Se evaluó su eficacia en un ensayo clínico que comparaba el uso de placebo frente a la terapia combinada con el dupilumab junto a inhibidores tópicos de calcineurina durante 16 semanas. La dosis dependía del peso del paciente (200mg cada 4 semanas en niños cuyo peso se encontraba comprendido entre 5 y 15 kg vs 300mg cada 4 semanas en pesos comprendidos entre 15 y 30 kilos) (*figura 21*). Se evidenció una gran mejoría en todos los aspectos valorables. Un 28% de los pacientes en terapia combinada alcanzaron un IGA 0/1 frente a sólo un 4% en el grupo placebo a las 16 semanas (aunque hubo un periodo de latencia de dos semanas hasta empezar a ver resultados clínicos). Un 53% con el dupilumab y los TCS obtuvieron al menos un 75% de mejoría en la escala EASI frente al grupo control (11%). También se observó una diferencia de 47,2% a favor de los monoclonales en la reducción del prurito, síntoma más relevante en esta entidad. Finalmente, un beneficio adicional de esta terapia es la notable reducción de infecciones en pacientes pediátricos (complicación frecuente de la DA), concretamente se redujo el porcentaje de casos de un 18.8% (placebo) a un 9.8 % (grupo de tratamiento) en adolescentes, y de 13.3.% a 6.7% respectivamente en mayores de 6 años.

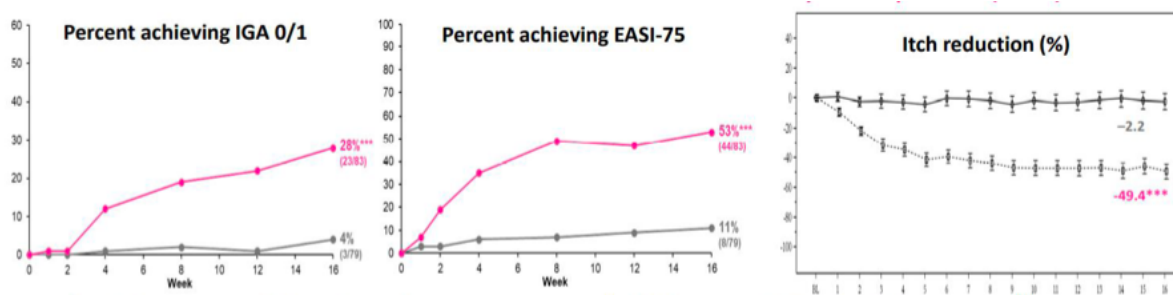


Figura 21. Evaluación de los resultados obtenidos en el ensayo clínico medido con diferentes escalas, en pacientes bajo tratamiento con el dupilumab combinado con los inhibidores de la calcineurina tópicos frente a placebo (grupo control).

La **dermatitis facial** y la reacción inflamatoria local en el lugar de inyección son las RA más frecuentes ya que aparecen hasta en un 11.9% de los niños que lo reciben.⁽¹⁵⁾ Les sigue en frecuencia la conjuntivitis (10.4%). No obstante, esta última no obliga a abandonar el tratamiento al ser leve y transitoria, precisando un manejo multidisciplinar con oftalmología sólo en casos muy severos. Además, no se han observado mayores riesgos de infecciones sistémicas graves o infecciones cutáneas bacterianas. Tampoco se requieren pruebas de laboratorio antes o durante el tratamiento ya no hay variaciones significativas (salvo eosinofilia en determinados casos que no tiene relevancia clínica) suponiendo una disminución del coste sanitario implícito. Por último, se han descrito casos contados de psoriasis en pacientes de edad pediátrica tras ocho meses de inmunoterapia, que se resolvieron con corticoterapia no disminuyendo su adherencia a dupilumab. Sin embargo, pese a tener un perfil de seguridad muy favorable, los efectos secundarios raros y a largo plazo han sido poco evaluados en los estudios hasta la fecha.

15.1.2. Tralokinumab

El tralokinumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano subclase IgG4 aprobado por la EMA en junio de 2022, que está disponible desde el 1 de abril de 2022 para su uso. Actúa neutralizando la actividad biológica de la **IL-13**, clave en la vía Th2 de la fase aguda al inhibir su unión a los receptores IL-13R α 1 e IL-13R α 2.

Se ha llevado a cabo un estudio en pacientes con DA moderada-grave con edades comprendidas entre 12 y 17 años, comparando el uso de placebo con diferentes dosis de tralokinumab (150 mg vs 300 mg) llamado ECZTRA 6, que ha publicado los resultados en marzo de 2021. Se ha visto que alcanzan un IGA 0/1 (eccema curado o casi curado) un 21.4% en aquellos pacientes con dosis de 150 mg frente a un 17.5% con dosis de 300 mg y 4.3 % con el placebo a las 16 semanas. (*figura 22*). Los resultados beneficiosos también se reflejan viendo como el 28.6% de los pacientes con dosis de 150 mg de tralokinumab alcanzan el EASI 75 (al menos un 75% de mejora en la escala EASI) frente al 27.8% con dosis 300 mg y al 6.4% con el placebo en ese mismo periodo de tiempo.

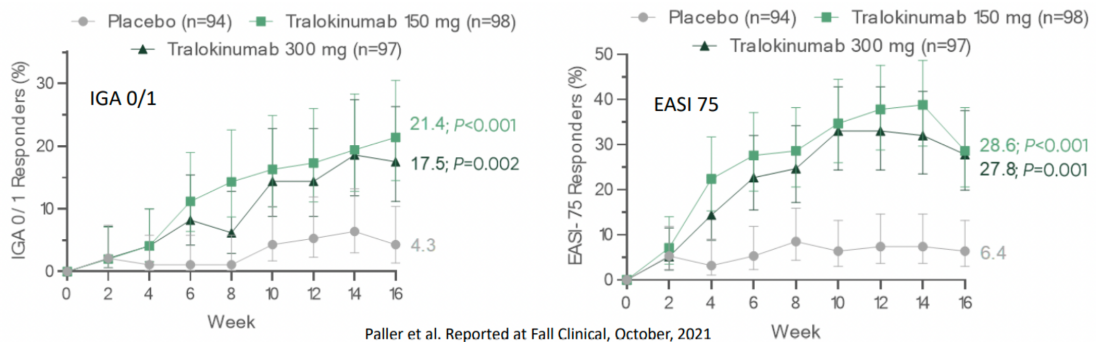


Figura 22: Gráfica que representa los diferentes resultados del estudio ECZTRA 6, comparando placebo y diferentes dosis del tralokinumab en monoterapia en adolescentes entre 12 y 17 años.

Ha resultado tener un perfil muy favorable con pocas reacciones adversas. Lo más frecuente es la aparición de casos de conjuntivitis, pero mucho menos frecuentemente que con el uso del dupilumab, por lo que podría ser una buena alternativa en casos recidivantes de conjuntivitis en pacientes bajo los efectos de este último.

15.1.3. Lebrikizumab

Es otro anticuerpo monoclonal contra la **IL-13** que previene selectivamente la formación del complejo de señalización del receptor del heterodímero IL-13R α 1/IL-4R α . Debido a que su unión difiere de la del tralokinumab, hay variaciones en su perfil de eficacia y seguridad (*figura 23*).

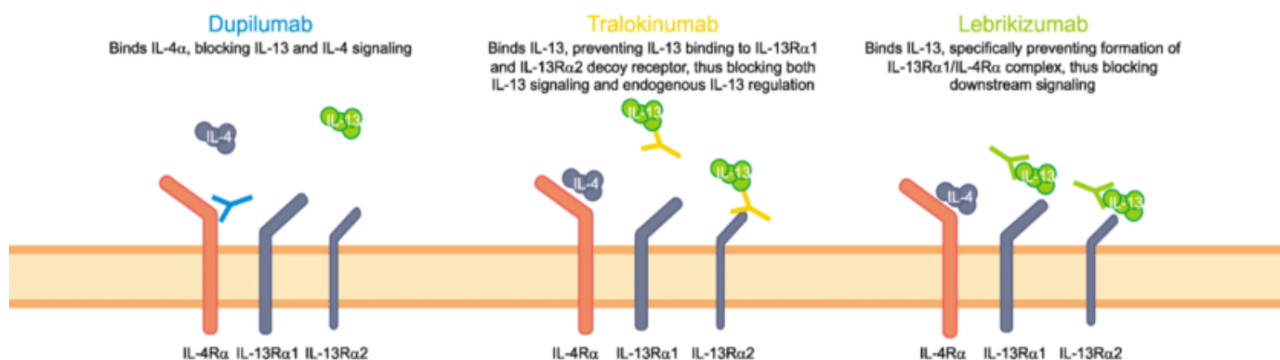


Figura 23. Diferencias de mecanismo de acción del dupilumab, trakolinumab y lebrikizumab. ⁽¹⁹⁾

El criterio principal de valoración fue el cambio porcentual en el EASI desde el inicio hasta la semana 16. En comparación con placebo (-41,1 %), todos los grupos del lebrikizumab mostraron una mejoría estadísticamente significativa dependiente de la dosis: 125 mg cada 4 semanas (-62,3 %), 250 mg cada 4 semanas (-69,2 %) y 250 mg cada 2 semanas (-72,1 %). El lebrikizumab también demostró ser superior al placebo con respecto a la reducción del picor y a la mejora de la calidad de vida en todas las dosis estudiadas.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento no fueron muy frecuentes, y no precisaron la interrupción del tratamiento. Se observó conjuntivitis en el 2,6 % de los pacientes tratados con el lebrikizumab y se permitió el uso de inhibidores de la calcineurina tópicos como "medicamento de rescate". No obstante, estos resultados fueron obtenidos en pacientes adultos. Actualmente, el lebrikizumab se está evaluando en múltiples estudios de fase 3, incluidos dos estudios de 52 semanas, cada uno con 16 semanas de tratamiento de inducción y 36 semanas de terapia de mantenimiento a largo plazo en pacientes mayores de once años.

15.1.4. Nemolizumab

El nemolizumab se dirige a la subunidad α del receptor de la **IL-31** y, por lo tanto, inhibe sus efectos pruritogénicos, proinflamatorios y reguladores de barrera.

En el estudio JP01 se comparó la administración del nemolizumab 60 mg cada 4 semanas por vía subcutánea durante 16 semanas en pacientes mayores de 12 años con DA moderada-grave refractaria aislada, o combinado con tratamientos tópicos, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado por grupo placebo. Posteriormente, en un estudio JP02 se prolongó su aplicación durante 52 semanas.

En el grupo de pacientes bajo los efectos del nemolizumab, la disminución en la EVA del prurito desde el inicio hasta la semana 16 (JP01) fue del 65,9 %. ⁽²⁸⁾ Al final del período de seguimiento de 8 semanas (12 semanas después de la última administración), e incluso al final del estudio JP02 (una vez pasado el periodo de extensión de 52 semanas) se apreció un mantenimiento del efecto antipruriginoso en este nivel, con mínimos aumentos, lo que refleja la durabilidad de éste (figura 24).

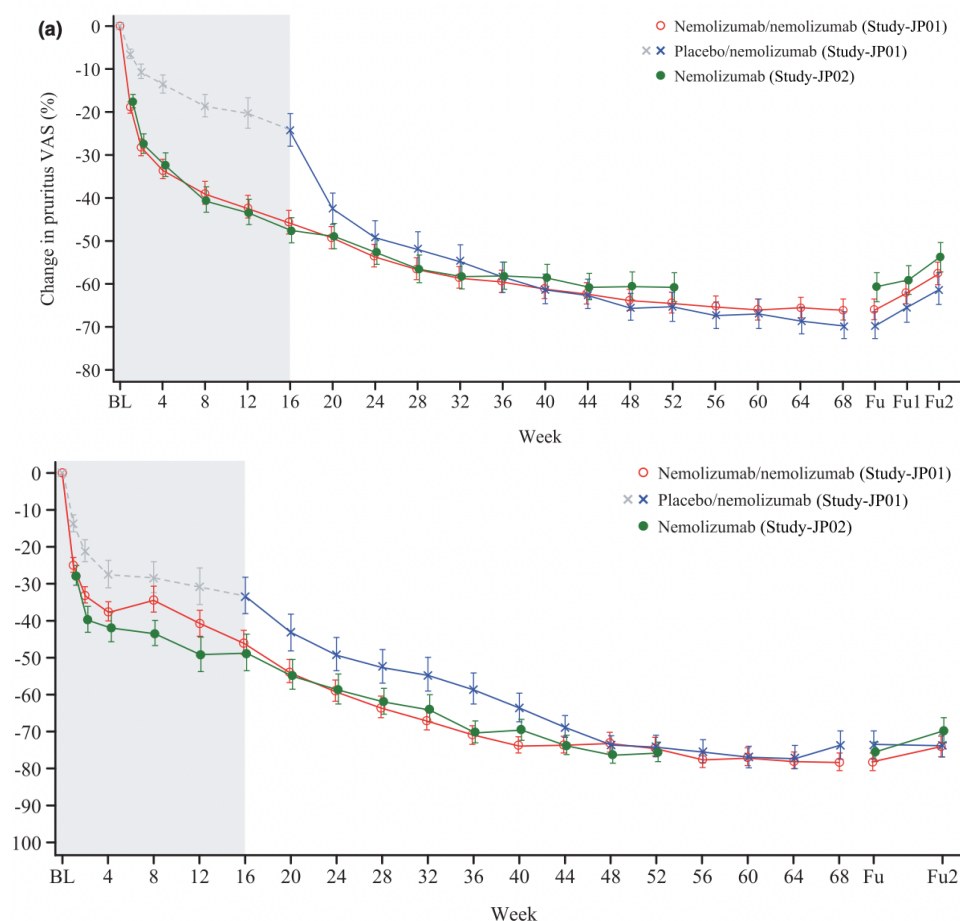


Figura 24. Gráfica que compara la evolución de los pacientes con el nemolizumab (rojo) vs placebo (azul) apreciando una disminución importante en la escala EVA del prurito de un 65,9% desde la primera semana (gráfica izquierda: A) y en el EASI score se redujo a 5/6. Cómo se aprecia en ambas gráficas, el efecto se mantuvo hasta el final (semana 68). ⁽²⁸⁾

Por otro lado, su seguimiento fue de 12 semanas, demasiado corto para observar exacerbaciones. Además, la generalización de los datos puede verse restringida por la inclusión de solo pacientes japoneses y mayores de 12 años. Sin embargo, actualmente se están realizando un estudio clínico en pacientes pediátricos (JapicCTI-205385) y un estudio a largo plazo para valorar RA a largo plazo o en exacerbaciones en EEUU. ⁽²⁸⁾

15.2. Inhibidores tirosin-quinasa orales

El otro gran grupo de fármacos que se encuentra en estudio para el manejo de esta entidad son los inhibidores de JAK que, a diferencia de los anticuerpos monoclonales, son moléculas pequeñas, lo cual permite su administración por vía oral. El bloqueo de la vía JAK-STAT separa las células de los efectos de las citoquinas, interfiriendo así con las características funcionales de las células inmunitarias, como la migración celular. A diferencia de en otras entidades clínicas como la psoriasis, en la DA tienen un papel importante todas las moléculas: JAK1, JAK2, JAK3 y JAK4. En concreto, la JAK1 es esencial para el factor estimulante de colonias de granulocitos, y juega un papel importante en

la expresión de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31, que también están implicadas en su patogenia.⁽²²⁾

Actualmente, desde el uno de abril de 2021 están aprobados el abrocitinib y el baricitinib en adolescentes mayores de 12 años, que están pendientes de precio, mientras que el upadacitinib está aprobado más recientemente, desde este abril de 2022 a partir de los 12 años de edad.

15.2.1. Abrocitinib

El abrocitinib es un inhibidor selectivo de la **JAK1** administrado por vía oral de forma diaria (*figura 25*). Esta molécula modula la función de las citocinas clave que intervienen en la patogenia de la DA y el prurito. Se demostró su eficacia y buena tolerancia en ensayos clínicos de monoterapia de fase 3 cuya muestra era una población combinada de adolescentes y adultos con DA moderada- grave (JADE MONO-1; JADE MONO-2).⁽²⁹⁾

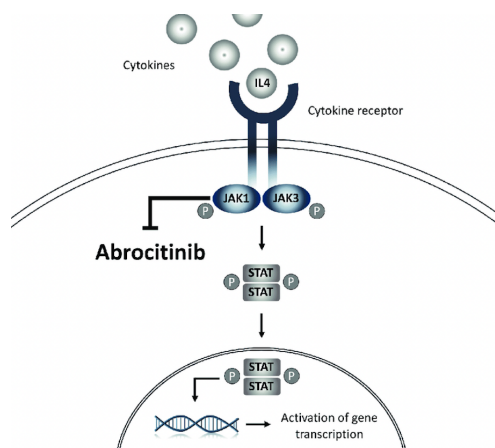


Figura 25. Mecanismo de acción del abrocitinib, uniéndose a JAK1, concretamente al sitio de unión del adenosín trifosfato del dímero JAK impidiendo su autofosforilación y activación. Sin la activación de JAK, la proteína STAT tampoco se puede activar ni translocar al núcleo, resultando en una menor transcripción de genes proinflamatorios⁽²⁹⁾.

En la actualidad nos encontramos en fase 3 del ensayo clínico JADE TEEN, aleatorio y controlado con placebo. Su muestra son 285 pacientes en edad pediátrica con DA moderada-severa. Considerablemente, un mayor número de los pacientes tratados con el abrocitinib (200 mg o 100 mg) frente a placebo lograron una respuesta IGA de 0/1 (46,2 %; 41,6 % frente a 24,5 %; $P < 0,05$ para ambos), EASI-75 (72,0 %; 68,5 % vs 41,5%; $P < 0,05$ para ambos) y PP-NRS4 (55,4%; 52,6% vs 29,8%; $P < 0,01$ para 200 mg vs placebo) en la semana 12 (*figura 26*).⁽²⁵⁾

En cuanto a las reacciones adversas, la más común son las náuseas, más frecuentes en aquellos pacientes bajo tratamiento con el abrocitinib 200mg, respecto a dosis menores y placebo respectivamente. Otra complicación más preocupante pero mucho menos

frecuente son las **infecciones por el VHS**, también con mayor incidencia en el grupo a estudio. ⁽²⁵⁾

También parece que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar **acné**, aunque hay descritos muy pocos casos. Finalmente, se observaron **disminuciones relacionadas con la dosis en la mediana del recuento de plaquetas**, con un nadir en la semana 4 y una estabilización del recuento de plaquetas en la semana 12. No obstante, los cambios en el recuento de plaquetas no se asociaron con trastornos hemorrágicos. ⁽²⁵⁾

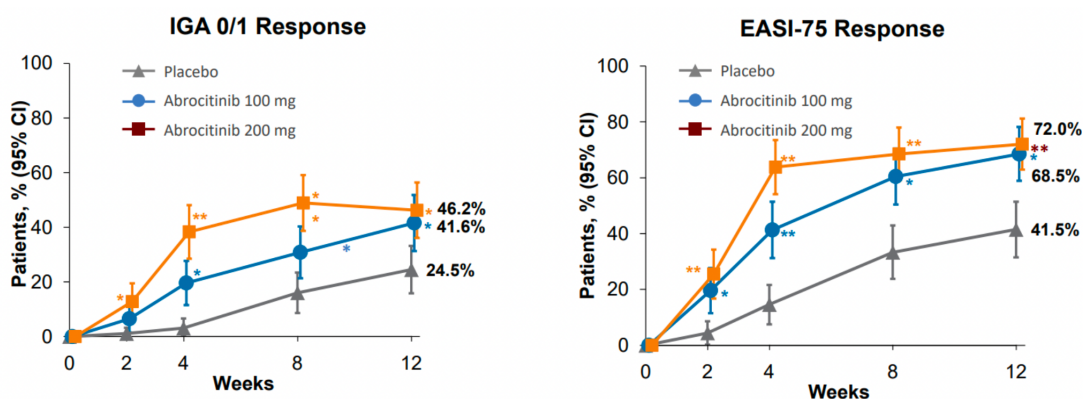


Figura 26. Resultados a las 12 semanas medidos con la escala IGA 0/1 y EASI 75 en el grupo placebo y grupo en tratamiento con el abrocitinib con diferentes dosis (100 mg vs 200 mg respectivamente). Este ensayo clínico aleatorizado encontró que el abrocitinib oral combinado con terapia tópica fue significativamente más efectivo que el placebo con terapia tópica en adolescentes con DA de moderada a grave, con un perfil de seguridad aceptable.

15.2.2. Baricitinib

El baricitinib es un inhibidor oral JAK kinasa 1 y 2, que modula la cascada proinflamatoria que ocupa lugar en la DA. A día de hoy existen sólo estudios aislados qué evalúan su eficacia en edad pediátrica, LY3009104, BREEZE-AD-PEDS), por lo que son necesarias más investigaciones al respecto.

15.2.3. Upadacitinib

El upadacitinib (*RINVOQ*) es un inhibidor JAK1 que está aprobado por la FDA desde 2022 para casos de DA moderada-severa refractarios en adolescentes mayores de 12 años y adultos. Esta información fue publicada recientemente en una revista americana el 14 de enero de este año. En niños con edades comprendidas entre 2 años y 11 años nos encontramos aún en fase 1 de un ensayo clínico en desarrollo. A partir de los 12 años cuyo peso es superior a 40 kg se puede iniciar una dosis de 15 mg, siempre y cuando su DA haya sido refractaria a tratamientos previos indicados para la DA, siendo posible aumentar la dosis a 30 mg si no se ha obtenido respuesta clínica deseada y son menores de 65 años. Se obtuvieron datos muy satisfactorios, alcanzando un IGA 0/1 en un 45%, un EASI 75 en un 70%, e incluso un EASI 90-100 en un porcentaje de pacientes no

despreciable y, finalmente, un NRS igual o superior a 4 desde la primera semana. Estos datos fueron analizados en la semana 16 del inicio del tratamiento (*figura 27*).

Week 16 Data									
	Measure Up 1 (MU1)			Measure Up 2 (MU2)			AD Up (AU)		
	RINVOQ 15 mg (n=281)	RINVOQ 30 mg (n=285)	Placebo (n=281)	RINVOQ 15 mg (n=276)	RINVOQ 30 mg (n=282)	Placebo (n=278)	RINVOQ 15 mg plus TCS (n=300)	RINVOQ 30 mg plus TCS (n=297)	Placebo plus TCS (n=304)
EASI 75*	70%	80%	16%	60%	73%	13%	65%	77%	26%
vIGA-AD 0/1*	48%	62%	8%	39%	52%	5%	40%	59%	11%
EASI 90	53%	66%	8%	42%	58%	5%	43%	63%	13%
EASI 100	17%	27%	2%	14%	19%	1%	12%**	23%	1%
Worst Pruritus NRS ≥4	52%	60%	12%	42%	60%	9%	52%	64%	15%
*Co-primary endpoints were EASI 75 and vIGA-AD 0/1 at week 16. Not all secondary endpoints are shown.									
**Endpoint not controlled for multiplicity.									
EASI 75 is defined as at least a 75 percent reduction in Eczema Area and Severity Index. EASI 90 and 100 are defined as at least 90 percent or 100 percent reduction in Eczema Area and Severity Index.									
vIGA-AD 0/1 is defined as a validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis of clear or almost clear (0/1) with at least two grades of reduction from baseline.									
Worst Pruritus NRS ≥4 is defined as the proportion of subjects achieving an improvement in Worst Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) ≥4 for subjects with Worst Pruritus NRS score ≥4 at baseline.									

Figura 27. Cuadro que resume los resultados obtenidos en el ensayo clínico comparando grupo placebo con grupo estudio (el upadacitinib en monoterapia: “Measure Up1 y 2” y combinado con TCS “AD UP”).

Las reacciones adversas que se han visto con este tratamiento han sido más frecuentes a dosis de **30 mg**. Hay que tenerlas en cuenta ya que no pasan desapercibidas, como las infecciones oportunistas (**tuberculosis (TBC)**, **erupción variceliforme por Kaposi** o **eccema herpeticum**). Además, predisponen a **arritmias**, **infartos** y otras alteraciones cardíacas, por lo que está contraindicado en aquellos pacientes mayores de 50 años y / o con FRCV (fumador, dislipemia, etc). ⁽²⁹⁾ En adolescentes, estos cuadros son mucho más raros, siendo sustituidos por cuadros de **acné** en un 7-17% de los pacientes.

15.3. Ruxolitinib. JAK quinasa tópica

Las moléculas JAK transmiten señales intracelulares de citoquinas inflamatorias involucradas en la patogénesis de la DA y pueden controlar directamente el prurito. El ruxolitinib es un potente inhibidor dual selectivo de JAK1 y JAK2. Se desarrolló una formulación tópica para maximizar su efecto clínico sobre la piel y minimizar la probabilidad de absorción sistémica, obteniendo como resultado únicamente reacciones locales leves. En estudios en adolescentes con BSA (*Body Surface area*) afectada de 3–20 % y puntuación de 2 ó 3 en la escala IGA, la aplicación de esta crema dos veces al día demostró una importante actividad antiinflamatoria con reducción rápida, dentro de las primeras 36 horas, y sostenida de la sensación de picor. Actualmente está aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes de 12 años o mayores con DA de leve a moderada con aplicación en las áreas afectadas de hasta un 20 % del BSA ⁽²⁷⁾

En casos de DA leve-moderada, el ruxolitinib puede ser una buena alternativa al crisaborol a los tratamientos convencionales tópicos, en caso de no respuesta al mismo, debido a que su aplicación tópica evita las RA secundarias vía oral.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES				
DUPILUMAB	IL4/13	Aprobado a partir 6a Fase 3 (6m-6a)	IGA 0/1 53% 16sem IGA 0/1 28% 16sem	Dermatitis facial Conjuntivitis
TRALOKINUMAB	IL-13	Fase 3 (12-17a)	IGA 0/1 21% 16sem EASI75 28% 16sem	< Conjuntivitis
LEBRIKIZUMAB	IL-13	Fase 3 en curso en adolesc		
NEMOLIZUMAB	IL-31R	Fase 3 en curso en adolesc Fase 2 en curso de 2-11 años		D. Atópica
UPADACITINIB	JAK 1	2022 FDA adolesc. Fase 1 en curso de 2-11 años	IGA 0/1 45% 16sem EASI75 70% 16sem	Acné 7-17%
ABROCITINIB	JAK 1	Fase 3 adolesc.	IGA 0/1 46% 12sem EASI75 72% 12sem	Nauseas, VHS
BARICITINIB	JAK 1/2	Trials en adolesc. Outside USA	Valorar en pacientes con AA o Vitiligo	
RUXOLITINIB	JAK tópico	Aprobado FDA >12a	IGA 0/1 53% 8sem EASI75 62% 8sem	Muy pocos EA locales

Imagen 28: Esquema que resume la situación actual del abanico de terapias biológicas aprobadas o en ensayos clínicos avanzados en edad pediátrica. Se indica la franja de edad en la que se ha estudiado, los resultados medidos con las diferentes escalas utilizadas en la DA y sus reacciones adversas más frecuentes.

16. CONCLUSIONES

Tanto los anticuerpos monoclonales como los inhibidores JAK STAT aprobados hasta el momento han demostrado tener resultados muy favorecedores en casos de DA moderada- severa en edades pediátricas refractarios al tratamiento convencional. No obstante, hay diferencias tanto en su perfil de seguridad como en la posología de los mismos, por lo que hay que individualizar el manejo de cada paciente. La mayoría de estas terapias biológicas sólo han sido aprobadas para adolescentes **mayores de 12 años**, estando en desarrollo varios ensayos clínicos que estudian la eficacia de los mismos en edades inferiores, con evolución favorable hasta el momento. La excepción es el **dupilumab**, que recientemente también se ha aprobado en pacientes **mayores de 6 años** (aunque con resultados menos prometedores que en edades superiores).

Los anticuerpos monoclonales aprobados hasta el momento: **el dupilumab, el tralokinumab, el lebrikizumab, y el nemolizumab** tienen resultados con un perfil de seguridad muy bueno, no requieren analíticas de control y, salvo reacciones inflamatorias a nivel local en el lugar de inyección, la mayoría no presentan importantes RA a corto plazo que lleven a su interrupción. El principal problema de estas terapias innovadoras es que, dado que son fármacos recién aprobados y que se encuentran en

fase IV de ensayos clínicos, no se puede descartar la posibilidad de aparición de RA a largo plazo.

En casos de DA moderada-severa, los mejores resultados obtenidos hasta el momento son gracias a la terapia combinada del **dupilumab con TCS**, con un perfil de seguridad muy favorable. Las RA a corto plazo a vigilar en sus pacientes son la aparición de **dermatitis facial y conjuntivitis** que, por lo general, no suele llevar a su interrupción. No obstante, en casos de conjuntivitis de repetición, una buena alternativa sería el **tralokinumab** ya que, aunque es algo menos eficaz, el riesgo de conjuntivitis es mucho menor. Se recomienda una dosis de 150mg frente a 300mg en monoterapia, ya que se han visto mejores resultados a menores dosis. Ambos se administran de manera subcutánea, lo que permite su manejo de manera ambulatoria, sin necesidad de realizar visitas periódicas al hospital que muchas veces son responsables de una disminución de la adherencia al tratamiento.

Si a las 16 semanas del comienzo de estos no se ha obtenido respuesta, se recomienda el abandono del mismo y rotar a otra de las opciones disponibles, probablemente a un inhibidor JAK STAT oral o a otro anticuerpo monoclonal, como el lebrikizumab. Sin embargo, si hemos obtenido una respuesta parcial, se puede prolongar un poco el tratamiento y esperar un mejor resultado.

El **nevolizumab** es el anticuerpo monoclonal con mayor efecto antipruriginoso y de larga duración, con resultados superiores al dupilumab pero el porcentaje de pacientes que alcanza un EASI 75 es menor que con este último. Por tanto, es una posibilidad en pacientes con ausencia de respuesta o respuesta parcial a los dos primeros anticuerpos monoclonales tras las 16 semanas de evolución, que cursan sobre todo con prurito de difícil control.

Los inhibidores de JAK STAT, **el upadacitinib y el abrocitinib**, son el otro gran grupo de tratamientos disponible para el manejo de la DA. No hay diferencias importantes entre la eficacia de los dos, pero si se ha visto que actúan mejor en monoterapia. A día de hoy, hay pocos resultados disponibles con el baricitinib para pacientes pediátricos con DA. Los datos obtenidos medidos con IGA score y EASI 75 son muy parecidos al dupilumab. Su ventaja es principalmente su posología, ya que se administran oralmente y esta vía ha demostrado aumentar la adherencia al tratamiento frente a las inyecciones. Sin embargo, tienen un perfil de seguridad menos atractivo que los anticuerpos monoclonales. Por un lado, el abrocitinib ha demostrado eficacia dosis dependiente (mejor puntuación con dosis de 200mg frente a 100mg) sin embargo, el riesgo de infecciones por VHS y náuseas también es superior en pacientes con 200mg, por lo que probablemente sean fármacos mal tolerados. También, a diferencia del dupilumab, requerirán probablemente de hemogramas de control hasta la semana 12, para vigilar la plaquetopenia. Finalmente, el **upadacitinib** es una alternativa menos atractiva debido a sus complicaciones cardiovasculares y el mayor riesgo de contraer infecciones oportunistas de mayor índole. Podría considerarse en casos refractarios a los anteriores, comenzando con dosis de 10mg en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular y, si hay buena tolerancia, intentar una subida de 30mg para obtener mejores resultados.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29:020501.
2. Hadi HA, Tarmizi AI, Khalid KA, Gajdács M, Aslam A, Jamshed S. The Epidemiology and Global Burden of Atopic Dermatitis: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2021 Sep 9;11(9):936.
3. Ghazi T, Naidoo P, Naidoo RN, Chuturgoon AA. Prenatal Air Pollution Exposure and Placental DNA Methylation Changes: Implications on Fetal Development and Future Disease Susceptibility. *Cells*. 2021 Nov 5;10(11):3025.
4. Güngör D, Nadaud P, LaPergola CC, Dreibelbis C, Wong YP, Terry N, et al. Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2019 Mar 1;109(Suppl_7):772S-799S.
5. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1284-1293.
6. Bologna MD, Jean L. *Dermatología* 1-2. Kefei Kang, Amy M. Polster, Susan T. Nedorost, Seth R. Stevens y Kevin D. Cooper Cap 13. *Dermatitis Atópica*. Elsevier 2004.
7. Wang V, Boguniewicz J, Boguniewicz M, Ong PY. The infectious complications of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021 Jan;126(1):3-12.
8. Damour A, Garcia M, Seneschal J, Lévêque N, Bodet C. Eczema Herpeticum: Clinical and Pathophysiological Aspects. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Aug;59(1):1-18.
9. Solomon LM, Telner P. Eruptive molluscum contagiosum in atopic dermatitis. *Can Med Assoc J*. 1966 Nov 5;95(19):978-979.
10. Salvati L, Cosmi L, Annunziato F. From Emollients to Biologicals: Targeting Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 26;22(19):10381.
11. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Apr;111(3):205-221.
12. Szalus K, Trzeciak M, Nowicki RJ. JAK-STAT Inhibitors in Atopic Dermatitis from Pathogenesis to Clinical Trials Results. *Microorganisms*. 2020 Nov 6;8(11):1743.
13. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2020 May 15;101(10):590-598.
14. Fadlalmola HA, Albadrani MS, Elhusein AM, Mohamedsalih WE, Swamy VDS, Mamanao DM. Effectiveness and Safety of Abrocitinib in Patients with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Dermatol Res Pract*. 2021 Jun 22;2021:8382761
15. Stölzl D, Weidinger S, Drerup K. A new era has begun: Treatment of atopic dermatitis with biologics. *Allergol Select*. 2021 Aug 27;5: 265-273.
16. Harb H, Chatila TA. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020 Jan;50(1):5-14.
17. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):437-449.

18. Silverberg JI, Toth D, Bieber T, Alexis AF, Elewski BE, Pink AE, et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. *Br J Dermatol*. 2021 Mar;184(3):450-463.
19. Jiyoung Ahn, Yusung Choi Eric Lawrence Simpson Therapeutic New Era for Atopic Dermatitis: Part 1. *Biologics February 2021Annals of Dermatology* 33(1):1
20. Papp KA, Gooderham MJ, Girard G, Raman M, Strout V. Phase I randomized study of KHK4083, an anti-OX40 monoclonal antibody, in patients with mild to moderate plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Aug;31(8):1324-1332.
21. Kelly KA, Ewulu A, Emmerich VK, Heron CE, Feldman SR. Refractory Pediatric Psoriasis and Atopic Dermatitis: The Importance of Therapeutical Adherence and Biological Management. *Biomedicines*. 2021 Aug 4;9(8):958.
22. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020 Nov 16;9:2020.
23. Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2022 Jan;21(1):21-40.
24. Clark R, Bozkaya D, Levenberg M, Faulkner S, Smith TW, Gerber RA. Topical treatment utilization for patients with atopic dermatitis in the United States, and budget impact analysis of crisaborole ointment, 2. *J Med Econ*. 2018 Aug;21(8):770-777.
25. 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: The JADE TEEN Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2021 Oct 1;157(10):1165-1173.
26. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME; INCB 18424-206 Study Investigators. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Feb;145(2):572-582.
27. Bissonnette R, Call RS, Raoof T, Zhu Z, Yeleswaram S, Gong X, Lee M. A Maximum-Use Trial of Ruxolitinib Cream in Adolescents and Adults with Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Apr 4 (Online ahead of print.)
28. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, Kawashima M; Nemolizumab JP01 and JP02 Study Group. 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 Apr;186(4):642-651.
29. Crowley EL, Nezamololama N, Papp K & Gooderham MJ. Abrocitinib for the treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Immunology* 2020, 16:10, 955-962.

18. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis tutores Marcos y Cristina toda la confianza e ilusión que han puesto en mí y en mi trabajo desde el primer momento, su implicación, y cercanía. Gracias por vuestras orientaciones, tiempo y profesionalidad.

También quiero dar las gracias a lo más importante de mi vida, mis padres (Ana y Javier) por vuestra paciencia infinita, vuestra generosidad, por creer en mí cuando yo no lo hacía y por apoyarme incondicionalmente en cualquier decisión durante estos 24 años. Todo lo que he conseguido hasta ahora, sin duda, no habría sido posible sin vosotros, sin esos valores y esa constancia que me habéis inculcado desde pequeña, sin olvidar la fuerza que conseguís transmitirme en los momentos más importantes.

A mis abuelas (Ana y Concha) y a mis abuelos (Luis y Antolín) por ser mis referentes, por vuestro optimismo y la ilusión que siempre habéis puesto en mí. Incluso estando en el cielo, siempre os siento cerca.

Finalmente, a mis amigos, con los que he compartido mi infancia y toda una vida entera, por acompañarme en este largo y bonito viaje. Y no puedo olvidar a mis Chicuelos, el mejor regalo que me ha dado medicina. Gracias por estar ahí siempre, y hacerme sentir la persona más afortunada del mundo de teneros a mi lado.

