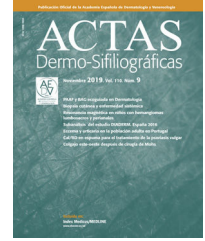




# ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at  
www.actasdermo.org



## CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

### [Artículo traducido] Efectividad y seguridad a medio plazo de upadacitinib en adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave: un estudio multicéntrico en práctica clínica (34 pacientes)

#### Mid-term Safety and Efficacy of Upadacitinib in Adolescents With Moderate-to-severe Atopic Dermatitis: A Real-life 34-Patient Multicenter Trial

Sr. Director:

Hasta hace pocos años, los casos graves de dermatitis atópica (DA) se trataban con corticosteroides e inmunosupresores clásicos. Sin embargo, dichos tratamientos no eran adecuados para el tratamiento a largo plazo, debido a cuestiones de seguridad, especialmente en niños y adolescentes. La aprobación de terapias biológicas e inhibidores de JAK para uso en adolescentes con DA de moderada a grave ha ampliado las opciones terapéuticas<sup>1</sup>. Se ha añadido upadacitinib al armamento terapéutico de los adolescentes ( $\geq 12$  años) con DA y al plan de cuidados escalonado para este grupo en la última versión de las guías europeas de práctica clínica sobre el manejo del eccema atópico<sup>2</sup>. Se han publicado estudios que reportan experiencias de la vida real con upadacitinib en pacientes adultos con DA<sup>3-6</sup> aunque, sin embargo, la evidencia sobre su uso en adolescentes es escasa<sup>7-10</sup>. El objetivo de este estudio es evaluar el perfil de seguridad y eficacia a medio plazo de upadacitinib en adolescentes (12-18 años) con DA de moderada a grave en la práctica clínica del mundo real.

Realizamos un estudio retrospectivo multicéntrico y no intervencionista que incluyó a 16 hospitales españoles de enero de 2022 a 2023. La gravedad de la enfermedad se midió mediante las escalas EASI (*Eczema Area and Severity Index*), IGA (*Investigator Global Assessment*) validada, y NRS



Tabla 1 Características demográficas y clínicas basales

Características	Pacientes N = 34
Varón, n (%)	19 (56)
Edad, media (rango), años	14,54 (11,6-17,31)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 (16,6-32,8)
Comorbilidades, n (%)	
Obesidad	2 (9,5)
Conjuntivitis alérgica	5 (23,8)
Rinitis alérgica	10 (47,6)
Asma	11 (52,3)
Alergias alimentarias	3 (14,2)
Alopecia areata	
Tratamientos previos, n (%)	
Ciclosporina	25 (73,5)
Fototerapia	1 (2,9)
Metotrexato	10 (29,4)
Azatioprina	2 (5,9)
Dupilumab	17 (50)
Baricitinib	2 (5,8)
Lebrikizumab	2 (5,8)
Dosis de upadacitinib	
30 mg diarios	5 (14,7)
15 mg diarios	29 (85,3)
Exposición media a upadacitinib, semanas (rango)	16 (4-36)

(*Numerical Rating Scale*) de prurito. El criterio de valoración primario fue el análisis de la efectividad de upadacitinib en términos de puntuaciones EASI absolutas en las semanas 4, 16 y 24 (de existir), así como el porcentaje de pacientes que lograron respuesta EASI-75 y EASI-90. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de IGA, NRS de prurito, y el perfil de seguridad del fármaco. El análisis estadístico incluyó medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, y frecuencias para las variables categóricas. La regresión logística evaluó el impacto del peso, la duración de la enfermedad, el sexo y el asma en la respuesta EASI.

Se incluyó un total de 34 pacientes. Las características demográficas y clínicas se muestran en la tabla 1. La duración media de la enfermedad fue de 6,3 (0,4-15) años. El

Véase contenido relacionado en DOI:  
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.08.010>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.01.004>

0001-7310/© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 2** Efectividad de upadacitinib a lo largo del estudio

	Basal	S4 (N = 34)	S16 (N = 34)	S24 (N = 18)
Media EASI (rango)	23,4 (21,3-25,3)	6,1 (4,7-7,6)	3,6 (2,6-4,6)	2,7 (0-6)
Media IGA (rango)	3 (2-4)	2 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)
Media de NRS de prurito (rango)	7 (4-10)	3 (0-8)	2 (0-6)	2 (0-5)

DE: desviación estándar; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: *Investigator Global Assessment*; NRS: *Numerical Rating Scale*; S: semana. Calculado para un IC (intervalo de confianza) del 95%.

IMC medio fue de 22,5 (16,6-32,8), siendo 6 (17,6%) pacientes obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). Las comorbilidades atópicas concomitantes más comunes fueron asma (23,5%) y rinitis alérgica (20,6%). Aproximadamente el 73,5% de los pacientes habían recibido terapias sistémicas previamente al inicio de upadacitinib (73,5%, ciclosporina y 50%, dupilumab). Se permitió el uso ocasional de corticosteroides tópicos de baja potencia. Upadacitinib fue el primer inmunomodulador sistémico para 9 pacientes (sin tratamiento). Muchos pacientes (85,3%) recibieron una dosis diaria de upadacitinib de 15 mg. Se observó una respuesta rápida a este fármaco. La puntuación EASI media (rango) fue de 23,4 (intervalo de confianza del 95%, 21,3-25,3) en la reducción basal a 6,1 (4,7-7,6), 3,6 (2,6-4,6) y de 2,7 (0-6) en las semanas 4.<sup>a</sup>, 16.<sup>a</sup> y 24.<sup>a</sup>, respectivamente. Se produjo una reducción rápida de la puntuación de NRS de prurito, que se redujo de una media de 7 puntos durante el descenso basal, a 3 puntos en la semana 4 (tabla 2 y fig. 1 del material adicional). Ya en una etapa temprana (semana 4), 26 y 20 pacientes lograron respuestas EASI-75 y EASI-90, respectivamente. No se encontró una relación estadísticamente significativa en las variables de sexo, peso, duración de la DA o presencia de asma y probabilidad de lograr una respuesta EASI-90 (tabla del material adicional). En los pacientes que siguieron previamente tratamiento de dupilumab y baricitinib, la efectividad del fármaco fue tan buena como los pacientes «sin tratamiento bio». Tres pacientes no lograron respuesta EASI-75 a lo largo del periodo evaluado. No se reportaron infecciones graves ni episodios cardiovasculares adversos mayores (MACE). Hasta 4 pacientes reportaron un empeoramiento leve del acné, que fue tratado con productos tópicos, mientras que 3 pacientes experimentaron un empeoramiento de su DA.

Este estudio demuestra la respuesta rápida y sostenida de upadacitinib en el tratamiento de la DA de moderada a grave en adolescentes en el ámbito del mundo real. Los pacientes tuvieron perfiles de la enfermedad graves y fueron refractarios a múltiples terapias sistémicas, incluyendo tratamientos biológicos y otros inhibidores de JAK (baricitinib) que difieren de los incluidos en ensayos clínicos<sup>1</sup>. Un hallazgo interesante es que muchos de nuestros sujetos tratados con 30 mg o 15 mg diarios lograron respuestas EASI-75 y EASI-90 muy tempranas (76,4% y 58,8%, respectivamente) en la semana 4.<sup>a</sup>. Nuestros resultados reflejaron unas tasas de respuesta EASI-75 en la semana 16.<sup>a</sup>, en comparación con los ensayos clínicos de adolescentes con DA que recibieron upadacitinib, lo cual es consistente con los hallazgos reportados por Hagino et al.<sup>8</sup>. Dicha respuesta rápida en adolescentes ha sido también reportada y confirmada por otros autores<sup>7-10</sup>. Los pacientes experimentaron una reducción rápida de RNS de prurito pocos días después de iniciar

el tratamiento, aún mayor que la obtenida en los ensayos de upadacitinib<sup>1</sup>. Las limitaciones de este estudio incluyen su diseño observacional y retrospectivo, el pequeño tamaño de la muestra, y el corto seguimiento. En conclusión, a nuestro saber, esta es una de las mayores series clínicas del mundo real hasta la fecha, con un número significativo de pacientes adolescentes que recibieron upadacitinib, y que reporta la eficacia a corto plazo y la respuesta rápida de upadacitinib a la hora de lograr el control del prurito incluso en casos recalcitrantes de larga duración, y aquellos que discontinuaron el tratamiento con dupilumab debido a la pérdida de eficacia o los efectos secundarios.

## Declaración de contribución de autoría CRediT

F.J. Melgosa Ramos y Sergio Santos Alarcón contribuyeron de igual modo a la concepción, diseño, recopilación y análisis de los datos, interpretación, redacción-preparación del borrador y revisión del presente trabajo. La versión final a publicar ha sido aprobada por todos los autores. El resto de los autores contribuyó al diseño de concepción, a la recopilación de los datos y a la revisión del presente trabajo.

## Declaración ética

El estudio 59 fue realizado de acuerdo con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki para estudios que incluyen humanos. Todos los pacientes (y padres) aportaron su consentimiento informado escrito.

## Financiación

Los autores no han recibido ningún tipo de financiación (institucional, privada y corporativa) para el estudio reportado en este documento.

## Conflicto de intereses

El(los) autor(es) declara(n) que no existen conflictos de interés con relación a la publicación de este documento.

## Agradecimientos

A Antonio Torrelo Fernández, Raúl de Lucas Laguna, Salvador Arias Santiago, Almudena Mateu Puchades, Altea Esteve Martínez, Carlos Abril Pérez, Laia Curto Barredo, Minia Campos Domínguez, Juan José Pereyra-Rodríguez, Mónica Munuera Campos, Ana Martín Santiago, Gloria Garnacho Saucedo, Eulalia Baselga Torres, Juan Francisco Silvestre Salvador,

Lucero Noguera Morel, Esther Fiz Benito, José M<sup>a</sup> Sánchez Motilla, Violeta Zaragoza Ninet, Mercedes Rodríguez Serna, Ana Llull Ramos and Victor González Delgado por su contribución a la recopilación de los datos.

## Disponibilidad de los datos

Puede disponerse de todos los datos previa solicitud a los autores.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2025.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.01.004).

## Bibliografía

- Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397:2151–68.
- Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I – systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1409–31.
- Pereyra-Rodríguez JJ, Herranz P, Figuras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos M, et al. Upadacitinib for the treatment of atopic dermatitis in a Spanish cohort-real life: fifty-two-week follow-up results. *Dermatitis*. 2022;33:S124–7.
- De Greef A, Ghislain PD, de Montjoye L, Baeck M. Real-life effectiveness and tolerance of upadacitinib for severe atopic dermatitis in adolescents and adults. *Adv Ther*. 2023;40:2509–14.
- Chiricozzi A, Ortoncelli M, Schena D, Gori N, Ferrucci SM, Babino G, et al. Long-term effectiveness and safety of upadacitinib for atopic dermatitis in a real-world setting: an interim analysis through 48 weeks of observation. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:953–61.
- Gargiulo L, Ibba L, Cortese A, Avagliano J, Valenti M, Costanzo A, et al. Real-life effectiveness and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-center 16-week study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:651–60.
- Melgosa Ramos FJ, González-Delgado V, Motilla JMS, Marta GP, Mateu Puchades A, Sergio SA. Upadacitinib effectiveness in moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-life multicentre and retrospective study. *Australas J Dermatol*. 2023;64:e361–4.
- Hagino T, Hamada R, Yoshida M, Fujimoto E, Saeki H, Kanda N. Effectiveness and safety of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:3201–12.
- Tanaka T, Sasaki T, Ikeda K, Liu J, Tenorio AR, Ohya Y. Growth analysis among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis receiving upadacitinib in combination with topical corticosteroids in Japan: a case study series from a phase 3, randomized, controlled trial (Rising Up). *World Allergy Organ J*. 2022;15:100678.
- Patrino C, Fabbrocini G, Potestio L, Genco L, Napolitano M. Real-life efficacy and safety of upadacitinib in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis unresponsive to dupilumab: a case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:e901–3.

F.J. Melgosa-Ramos<sup>a,\*</sup>, A. Vicente Villa<sup>b</sup>, I. Betlloch Mas<sup>c</sup> y S. Santos-Alarcón<sup>d</sup>

<sup>a</sup> *Department of Dermatology, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Valencia, España*

<sup>b</sup> *Department of Dermatology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España*

<sup>c</sup> *Department of Dermatology, University General Hospital, Alicante, España*

<sup>d</sup> *Department of Dermatology, Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy, Alicante, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javimelgo2017@gmail.com](mailto:javimelgo2017@gmail.com) (F.J. Melgosa-Ramos).