

# Hospit-AD

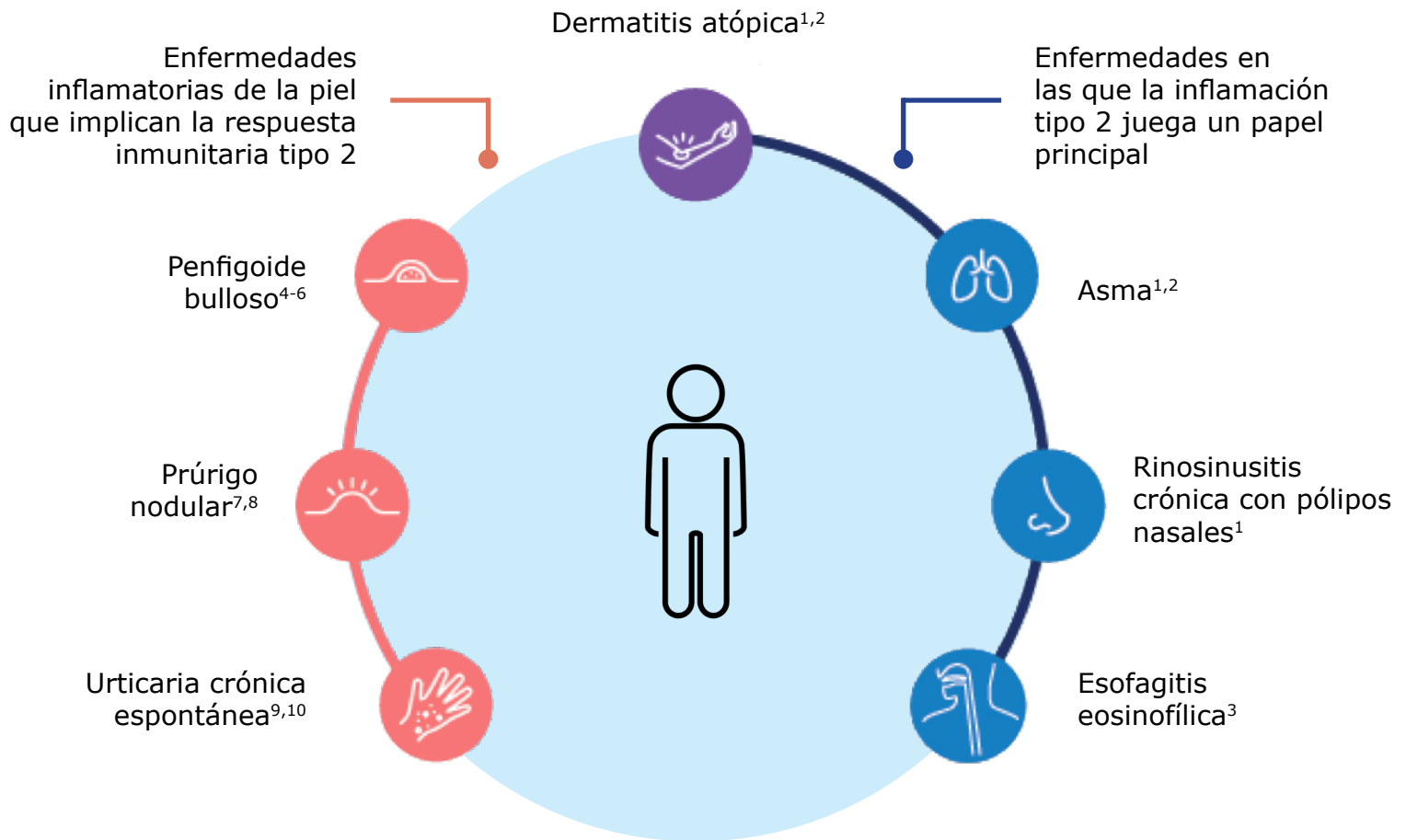
Consejos sobre  
Dermatitis Atópica  
para Atención Primaria

## LA INFLAMACIÓN DE TIPO 2 EN DERMATITIS ATÓPICA

**Dr. Ignasi Figueres**

Servicio de Dermatología.  
Hospital Universitario de Bellvitge,  
Barcelona.

## La desregulación de la respuesta inmune de tipo 2 puede dar lugar a una inflamación tipo 2 y producir determinadas patologías:



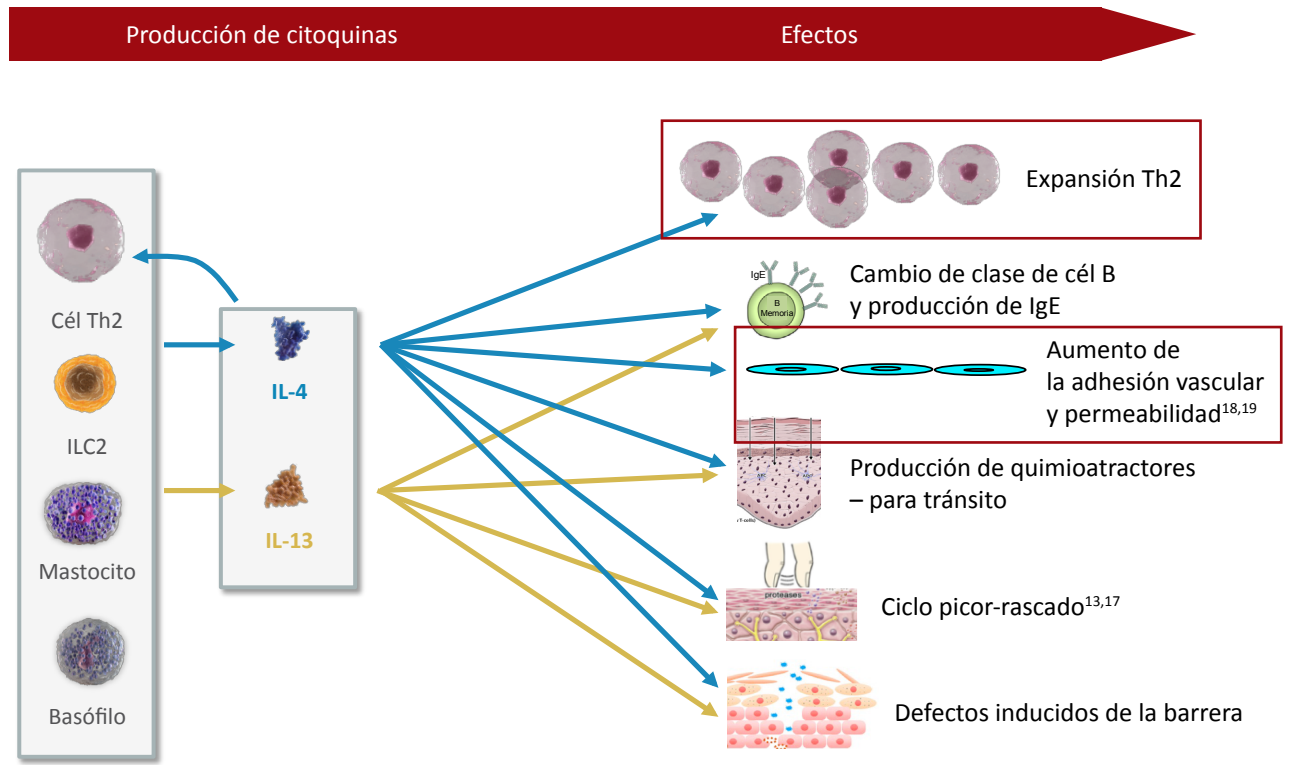
Los pacientes pueden experimentar enfermedades inflamatorias individuales o múltiples tipo 2<sup>1,3,11,12</sup>

La inflamación tipo 2 ocurre sistémicamente y puede afectar a múltiples sistemas de órganos:<sup>1-3</sup>

- **Piel** (por ejemplo, dermatitis atópica)
- **Vías respiratorias** (por ejemplo, asma)
- **Tracto gastrointestinal** (por ejemplo, esofagitis eosinofílica)

Las enfermedades inflamatorias tipo 2 pueden ocurrir en individuos genéticamente predispuestos y/o dentro de ciertos entornos<sup>1,13</sup>

# PAPEL DE IL-4 E IL-13 EN DERMATITIS ATÓPICA<sup>13-18</sup>



# LA IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA INFLAMACIÓN DE TIPO 2 EN DERMATOLOGÍA

La respuesta inmunitaria de tipo 2 y la inflamación de tipo 2 desempeñan un papel en las enfermedades inflamatorias de la piel<sup>5,8,9,20</sup>

**Las enfermedades inflamatorias se originan a menudo a partir de una desregulación de uno de los tres tipos principales de las respuestas inmunitarias mediada por células<sup>21</sup>**



- Estas respuestas inmunitarias tienen diferentes funciones de protección cuando funcionan con normalidad y contribuyen al desarrollo de distintas enfermedades cuando se desajustan<sup>21</sup>

**El bloqueo selectivo de receptores y citocinas clave dentro de la vía de la inflamación de tipo 2 ha demostrado beneficios clínicos en la dermatitis atópica<sup>24,25</sup>**



- Los beneficios clínicos incluyen mejoras en las lesiones, el picor, el sueño y la calidad de vida.<sup>24,26-29</sup> así como un perfil de seguridad distinto en comparación con los inmunosupresores de amplio espectro<sup>18,19</sup> y los tratamientos dirigidos a mediadores de otras respuestas inmunitarias (p. ej., para la psoriasis)<sup>32-39</sup>
- Los tratamientos eficaces que reducen el riesgo de interrupción del tratamiento debido a problemas de seguridad evitables, ofrecen el potencial del tratamiento a largo plazo y el control de la enfermedad a largo plazo para enfermedades crónicas<sup>30,39</sup>

**La respuesta inmunitaria de tipo 2 normalmente protege contra amenazas externas como los parásitos, pero al desregularse puede provocar una inflamación sistémica de tipo 2 y promover enfermedades crónicas como la dermatitis atópica<sup>20,21</sup>**



- Las citocinas clave de tipo 2, IL-4, IL-13 e IL31, contribuyen a las características clínicas de la dermatitis atópica<sup>2,3,15,22,23</sup>
- Aunque los datos son limitados, cada vez más estudios respaldan el papel de la respuesta inmunitaria de tipo 2 en otras enfermedades inflamatorias de la piel más allá de la dermatitis atópica, incluido el prurigo nodular, el penfigoide ampolloso y la urticaria crónica espontánea<sup>5,8,9,20</sup>
- Dado que la inflamación de tipo 2 es sistémica, también puede provocar enfermedades en otros sistemas orgánicos, incluidas las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal<sup>2,3,5</sup>



# LOS BENEFICIOS CLÍNICOS DE ACTUAR SOBRE LA INFLAMACIÓN DE TIPO 2 EN LA DERMATITIS ATÓPICA

Actuar selectivamente sobre los receptores y las citocinas clave en la vía de inflamación de tipo 2 ha demostrado beneficios clínicos en la dermatitis atópica<sup>24-27,40</sup>, incluido un perfil de seguridad distinto<sup>33-38</sup>.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO	LA SEÑALIZACIÓN DE CITOCINAS AFECTA A	LAS PRUEBAS QUE RESPALDAN LA EFICACIA Y LA TOLERABILIDAD	ESTADO
IL-4, receptor alfa <sup>24,33,41-43</sup>	IL-4, IL-13	Ensayos clínicos y experiencia de la vida real	Autorizado para dermatitis atópica moderada o grave (pacientes con ≥6 años de edad)
IL-13 <sup>26,27,40,44,45</sup>	IL-13	Dos tratamientos en investigación en ensayos de fase II y fase III*	Ensayos de fase III en curso para un tratamiento en investigación; un tratamiento en investigación en proceso la autorización de comercialización
IL31, receptor alfa <sup>25,46</sup>	IL-31	Ensayo de fase III	Ensayo de fase III en curso

La modulación selectiva de la respuesta inmunitaria desregulada puede dar lugar a un tratamiento eficaz con menos problemas de seguridad que otros tratamientos<sup>39,47</sup>. Esto puede reducir el riesgo de interrupción del tratamiento, lo que ofrece potencial para el uso a largo plazo y el control a largo plazo de las enfermedades crónicas<sup>39,47</sup>.

\*Datos presentados en la AAD 2020

# LOS BENEFICIOS CLÍNICOS DE ACTUAR SOBRE LA INFLAMACIÓN DE TIPO 2 EN LA DERMATITIS ATÓPICA

Actuar selectivamente sobre los receptores y las citocinas clave en la vía de inflamación de tipo 2 ha demostrado beneficios clínicos en la dermatitis atópica<sup>24-27,40</sup>, incluido un perfil de seguridad distinto<sup>33-38</sup>.

## BENEFICIOS DE LA EFICACIA

Los tratamientos que de forma selectiva se dirigen a mediadores de la inflamación de tipo 2 en la dermatitis atópica poseen una mejoría probada en:<sup>24,26-29</sup>



LESIONES



PRURITO



CALIDAD  
DE VIDA



SUEÑO

## PERFIL DE SEGURIDAD



- Existen inmunomoduladores dirigidos que tienden a asociarse con menos efectos secundarios que los tratamientos inmunosupresores de amplio espectro<sup>31,47</sup>.
- NO se ha hallado asociación entre los tratamientos dirigidos a los mediadores de la inflamación de tipo 2 y un aumento del riesgo de infección bacteriana, vírica o micótica en comparación con el placebo, a diferencia de algunos tratamientos dirigidos a mediadores de la inflamación de tipo 1 o 3 (p. ej., para la psoriasis)<sup>33-38</sup>.
- Las cuestiones de seguridad divergentes reflejan las diferentes maneras en que los tratamientos afectan a las respuestas inmunitarias<sup>21,48</sup>.

La modulación selectiva de la respuesta inmunitaria desregulada puede dar lugar a un tratamiento eficaz con menos problemas de seguridad que otros tratamientos<sup>39,47</sup>. Esto puede reducir el riesgo de interrupción del tratamiento, lo que ofrece potencial para el uso a largo plazo y el control a largo plazo de las enfermedades crónicas<sup>39,47</sup>.

## ¿QUÉ ES UN TRATAMIENTO SISTÉMICO DIRIGIDO?



Es aquel que modula moléculas específicas (p. ej., citocinas o receptores) implicadas en la fisiopatología subyacente de una enfermedad específica.

- Muchos anticuerpos monoclonales son ejemplos de tratamientos dirigidos.

Los tratamientos sistémicos no dirigidos interfieren con procesos o vías más generales.

- Por ejemplo, la ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina; la vía de señalización de la calcineurina-NFAT afecta al desarrollo y diferenciación de los linfocitos T<sup>49,50</sup>.

# Bibliografía

- 1.- Gandhi NA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50.
- 2.- Hammad & Lambrecht BN. *Immunity.* 2015;43:29–40.
- 3.- Hill DA & Spergel JM. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16:9.
- 4.- Hashimoto T et al. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:53–62.
- 5.- Teraki Y, et al. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1097–1102.
- 6.- Gounni Abdelilah S, et al. *Clin Immunol.* 2006;120:220–31.
- 7.- Fukushi S et al. *J Dermatol.* 2011;165:990–996.
- 8.- Fostini AC et al. *J Dermatol Treat.* 2013;24:458–462.
- 9.- Kay AB, et al. *Br J Dermatol.* 2015;172:1294–1302.
- 10.- Caproni M, et al. *J Dermatol Sci.* 2004;36:57–59.
- 11.- Zeider C & Stander S. *Eur J Pain.* 2016;20:37–40.
- 12.- Zheng T, et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:67–73;
- 13.- Weidinger S et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:1.
- 14.- Palomares O, et al. *Immunol Rev.* 2017;278(1):219–236.
- 15.- Rerknimitr P, et al. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
- 16.- Brunner PM, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4S):S65–S76.
- 17.- Oetjen LK, et al. *Cell.* 2017;171:217–228.e13.
- 18.- Patel D et al. *Blood* 1998; 98:3904–11.
- 19.- Chen et al *Immunol Cell Biol* 2010;88:334–4.
- 20.- Gandhi NA et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:35–50.
- 21.- Annunziato F et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:626–635.
- 22.- Silverberg JI Kantor R. *Dermatol Clin.* 2017;35(3):327–334.
- 23.- Erickson S et al. *Dermatol Clin.* 2018;36(3):325–334.
- 24.- Simpson EL et al. *N Engl J Med.* 2016;375:2335–2348.
- 25.- Kabashima K et al. *N Engl J Med.* 2020;383:141–150.
- 26.- Guttman-Yassky E et al. *JAMA Dermatol.* 2020;156:411–420.
- 27.- Wollenberg A et al. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:135–141.
- 28.- Kabashima K et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:1121–1130.
- 29.- Simpson EL et al. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:863–871.
- 30.- Wakelin SH. *Medicine.* 2017;45:363–367.
- 31.- Simpson EL et al. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:623–633.
- 32.- DUPIXENT SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8553/smpc> Last accessed: November 2020.
- 33.- CIMZIA SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/22323> Last accessed: September 2020.
- 34.- HUMIRA SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2150> Last accessed: September 2020.
- 35.- REMICADE SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/11101> Last accessed: September 2020.
- 36.- COSENTYX SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3669/smpc> Last accessed: September 2020.
- 37.- KYNTHEUM SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/751/smpc> Last accessed: September 2020.
- 38.- TALTZ SmPC. Available at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8199/smpc> Last accessed: September 2020.
- 39.- Hajar T et al. *An Bras Dermatol.* 2018;93:104–107.
- 40.- LEO Pharma details results from Phase III studies of tralokinumab in atopic dermatitis. First word Pharma. Available at: <https://www.firstwordpharma.com/node/1732368>.
- 41.- Ribero S et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;doi: 10.1111/jdv.16219.
- 42.- Olesen CM et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1562–1568.
- 43.- DUPIXENT FDA label. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761055s020lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761055s020lbl.pdf) Last accessed: September 2020.
- 44.- NCT04250350. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250350>.
- 45.- NCT04146363. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04146363>.
- 46.- NCT03985943. Available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03985943>.
- 47.- Wakelin SH. *Medicine.* 2017;45:363–367.
- 48.- Kaiko GE et al. *Immunology* 2008;123:326–38.
- 49.- Park YJ et al. *Front Immunol.* 2020;11:195.
- 50.- Yoshida H et al. *Immunity* 1998;8:115–124.