

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

Efectividad y seguridad del baricitinib en la dermatitis atópica en la práctica clínica: estudio retrospectivo multicéntrico de cuatro hospitales andaluces (España)

Real-World Safety and Efficacy Profile of Baricitinib in Patients With Atopic Dermatitis: a Multicenter Retrospective Trial From Four Spanish Hospitals in Andalusia

Sr. Director,

Tras la publicación de los resultados de los ensayos clínicos con baricitinib BREEZE, el baricitinib fue aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-grave. Describimos una serie de 13 pacientes diagnosticados de DA moderada-grave y tratados con baricitinib 4 mg/día con un periodo de seguimiento de 16 semanas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética hospitalario (DER-HUSC-2022-009). El análisis estadístico se realizó con el *software* GraphPad v.9.2 (San Diego, CA, EE. UU.). En la [tabla 1](#) quedan reflejados los datos demográficos. Se notificaron tres interrupciones permanentes por una falta de respuesta terapéutica (sin cambios de *Eczema Area and Severity Index* [EASI] respecto al basal) a las ocho semanas de iniciar el baricitinib. Se registró una puntuación media basal de EASI de 22,4 (\pm 2,4) y de 5,1 (\pm 6,6) a las 16 semanas (con una reducción media de EASI de -17,3); *Body Surface Area* (BSA) de 27,3 (\pm 15,6) a 3,9 (\pm 4,1); *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) 46 (\pm 13,2) a 7,6 (\pm 9,8); e *Investigator Global Assessment* (IGA) 3,7 (\pm 0,4) a 1,6 (\pm 1,6), siendo todos ellos resultados estadísticamente significativos ($p < 0,001$) a las 16 semanas ([fig. 1](#)). Se registró una mejoría en la media basal del *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) de 17,4 (\pm 2,5) a 2,6 (\pm 5,5) a las 16 semanas y del prurito, con una reducción media basal del *Pruritus-Numerical Rating Scale* (P-NRS) de 6,8 (\pm 2,3) a 0,9 (\pm 1,3) a las 16 semanas, con una reducción media de -5,95 a la semana 16 ($p < 0,001$). Al evaluar a los 13 pacientes que recibieron tratamiento, en la semana 16,7 (53,8%), alcanzaron un EASI 75,5 (38,5%), un EASI 90 y tres (23,1%) un EASI 100. De los cinco pacientes que



Tabla 1 Características básicas de la serie. Índice de masa corporal (IMC)

Sexo (n, %)	
Masculino	9 (69,2%)
Femenino	4 (30,8%)
Edad (media, años) (rango)	42 años (20-61)
Tiempo de evolución de la DA (media, años) (rango)	26 años (15-55)
Tratamientos previos (n, %)	
Corticoides sistémicos	13 (100%)
Ciclosporina	12 (90,9%)
Fototerapia UVB-BE	6 (45,4%)
Dupilumab	5 (45,4%)
Metotrexato	9 (72,7%)
Azatioprina	9 (72,7%)
Inmunoglobulina IV 2	(18,1%)
Micofenolato mofetilo	3 (27,2%)
Datos de gravedad basales (media, DE)	
EASI	22,5 \pm 2,4
BSA	27,3 \pm 15,6
DLQI	17,9 \pm 2,5
P-NRS	7,5 \pm 2,0
IGA	3,7 \pm 0,4
SCORAD	46,0 \pm 13,2
Comorbilidades	
Atópica	
Asma	6 (45,4%)
Rinitis	6 (45,4%)
Conjuntivitis	3 (27,2%)
Poliposis nasal	1 (9%)
Alergia alimentos	1 (9%)
No atópica	
Hipertensión	1 (9%)
Obesidad (IMC > 30)	3 (27,2%)

BSA: *Body Surface Area*; DA: dermatitis atópica; DE: desviación estándar; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: *Investigator Global Assessment*; IMC: índice de masa corporal; P-NRS: *Pruritus-Numerical Rating Scale*; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*; UVB-BE: ultravioleta B de banda estrecha.

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.07.030>

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/>).

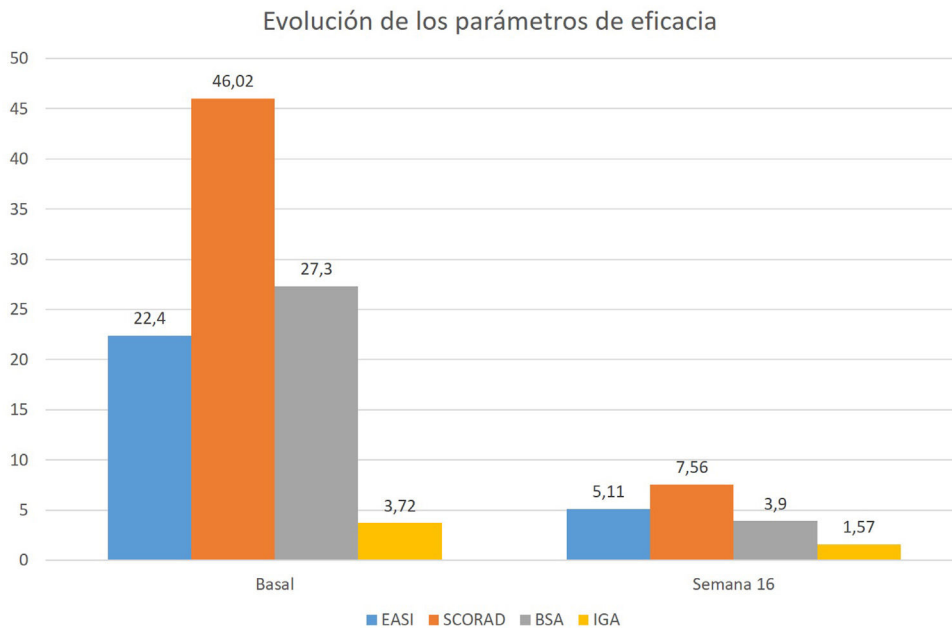


Figura 1 Parámetros de eficacia registrados en los pacientes con dermatitis atópica tratados con baricitinib 4 mg en la semana 16.

BSA: *Body Surface Area*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; IGA: *investigator Global Assessment*; SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*.

habían utilizado previamente dupilumab (con una duración media del tratamiento de 12 meses), tres no respondieron al baricitinib.

El paciente que presentó una conjuntivitis por dupilumab (EASI previo al cambio de fármaco de 19) y que posteriormente se cambió a baricitinib, mostró una respuesta completa en la semana 16 (EASI 100). Los efectos adversos que fueron relacionados con el baricitinib durante las 16 semanas de seguimiento fueron un episodio de virus herpes simple perioral y una erupción acneiforme, ambos leves y de carácter transitorio que se resolvieron completamente sin secuelas.

En la [tabla 2](#) están incluidos los principales artículos de experiencia en práctica clínica con el baricitinib en DA. De las series publicadas, los autores han observado la siguiente información. La mayoría de los pacientes tratados con baricitinib fueron varones. La población asiática mostró unos resultados mejores en términos de eficacia comparado con los registrados durante los ensayos clínicos. Los pacientes que no habían sido tratados con dupilumab mostraron una reducción mayor del EASI comparado con aquellos que pasaron del biológico al baricitinib por una falta de respuesta. Aquellos cuyo cambio fue debido a la aparición de una conjuntivitis por el dupilumab, presentaron un buen control de la DA con el fármaco. El baricitinib mostró una respuesta terapéutica buena en el patrón de cabeza y cuello. En cuanto al prurito, se ha observado una reducción significativa y rápida en las primeras cuatro semanas tanto en aquellos donde el baricitinib fue utilizado como primera línea de tratamiento, como en aquellos que venían de ser tratados con dupilumab. En general, la tasa de interrupciones permanentes en las series publicadas es relativamente elevada, la mayoría de ellas motivada por una falta de respuesta. Sería interesante reflexionar sobre la posibilidad de

combinar el baricitinib con fototerapia o metotrexato para reducir esta situación y aumentar la reducción de EASI en las primeras semanas. Los pacientes que responden al baricitinib lo hacen en las primeras ocho semanas en la mayoría de los casos, manteniendo la respuesta en la semana 16. La seguridad de los inhibidores de las quinasas activadas por Janus (JAK) se ha convertido en una sombra que les persigue desde su aprobación. La realidad es que los efectos adversos graves tienen una incidencia baja. Sin embargo, las infecciones por herpes sí han mostrado una tasa de incidencia elevada¹ lo que ha motivado que la vacunación del virus varicela zóster esté recomendada antes de iniciar el tratamiento. Quizá lo más interesante sea detectar a los pacientes con riesgo de desarrollar una infección herpética (antecedentes personales de infección por herpes virus herpética, DA con *Validated Investigator Global Assessment* [vIGA] ≥ 3 , herpes periorculares, etc.), o de herpes zóster (paciente no vacunado, diabético, mayor de 50 años, ausencia de inmunoglobulina G [IgG] específica, etc.). La profilaxis con antivirales no parece tener mucho sentido, pero la educación al paciente para detectar los síntomas prodrómicos de la infección herpética, acompañado de unas instrucciones adecuadas para su manejo lo antes posible (inicio de tratamiento antiviral, suspensión temporal de baricitinib como indica la ficha técnica, etc.) podría ser una estrategia interesante para evitar complicaciones mayores. Los resultados de la fase de extensión del BREEZE-AD3² ha demostrado una recuperación de la respuesta terapéutica en las primeras cuatro semanas cuando la dosis de 4 mg pasa a 2 mg o a placebo. Esta situación puede simular la actitud terapéutica en la práctica clínica, aunque no está publicada ni tampoco se dispone de datos en las diferentes series publicadas en este contexto. Ninguno de nuestros pacientes recibió la dosis de baricitinib 2 mg.

Tabla 2 Publicaciones del tratamiento de la dermatitis atópica con baricitinib en la práctica clínica real

Autor/año de publicación	Número de pacientes	Periodo de seguimiento	Parámetros clínicos	Dupilumab previo	Aspectos destacados
Rogner et al. ³ (2022)	12 (11 hombres; 1 mujer)	12 semanas	EASI 75 90,1% 65% reducción NRS prurito a semana 4	6 pacientes	Mejores resultados EASI 75 que en ensayos clínicos Mejor respuesta en pacientes bio-naïve o cambio por conjuntivitis
Boesjes et al. ⁴ (2022)	51 (34 hombres; 17 mujeres)	16 semanas	EASI < 7 19/36 pacientes vIGA < 1 13/36 pacientes	38 pacientes	22 interrupciones (17 por falta de eficacia) Meseta terapéutica de respondedores a semana 8 Buena respuesta si cambio de dupilumab a baricitinib por conjuntivitis
Vanlerberghe et al. ⁵ (2023)	34 (no disponible)	12 semanas	vIGA 0-1 (o -2) 41,2% reducción media de prurito NRS -2 (-3 a 0)	No especificado (de los 100 pacientes, 78,8%)	Menor reducción media de prurito que en otras series Interrupciones prácticamente igual a upadacitinib 15 mg
Uchiyama et al. ⁶ (2022)	14 (12 hombres; 2 mujeres)	12 semanas	EASI 75 64,2% EASI 90 35,7%	0 pacientes	Mejores resultados de eficacia que en ensayos clínicos Población asiática Buena respuesta en patrón de cabeza y cuello
Hagino et al. ⁷ (2023)	36 (28 hombres; 8 mujeres)	12 semanas	EASI 75 cabeza y cuello 27,8% EASI 75 extremidad superior 41,7% EASI 75 extremidad inferior 66,7% EASI 75 tronco 30,6%	3 pacientes	Extremidades inferiores con mejor respuesta comparado con otras localizaciones
Vittrup et al. ⁸ (2023)	44 (31 hombres; 13 mujeres)	16 semanas	Disminución media EASI de 5,4 [2,6-9,6] a semana 16 EASI75 33% a semana 16	17 pacientes	EASI basal más bajo en el grupo que viene de haber sido tratado con dupilumab que el grupo naïve Resultados estadísticamente significativos respecto a la reducción del prurito

EASI: Eczema Area and Severity Index; NRS: Numerical Rating Scale; vIGA: Validated Investigator Global Assessment.

Con base en nuestra experiencia combinada con el análisis de las series publicadas de práctica clínica, se sugiere que la respuesta de la DA al tratamiento con baricitinib se observa en las primeras semanas en aquellos que responden al mismo. Además, los pacientes con mucho prurito, lesiones con un patrón de cabeza y cuello, de etnia asiática o aquellos que presentaron una afectación ocular asociada al dupilumab, pueden responder adecuadamente al fármaco.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. José Carlos Armario Hita y a la Dra. Pilar Font por su contribución al trabajo presentado aportando pacientes y realizando el análisis estadístico.

Bibliografía

- Werfel T, Irvine AD, Bangert C, Seneschal J, Grond S, Cardillo T, et al. An integrated analysis of herpes virus infections from eight randomized clinical studies of baricitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1486–96.
 - Reich K, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, Abe M, Cardillo T, et al. Efficacy of downtitration or treatment withdrawal compared with continuous dosing after successful treatment with baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized substudy from the long-term extension study BREEZE-AD3. *Br J Dermatol.* 2023;188:208–17.
 - Rogner D, Biedermann T, Lauffer F. Treatment of Atopic Dermatitis with Baricitinib: First Real-life Experience. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00677.
 - Boesjes CM, Kamphuis E, Zuithoff NPA, Bakker DS, Loman L, Spekhorst LS, et al. Daily Practice Experience of Baricitinib Treatment for Patients with Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00820.
 - Vanlerberghe J, Dezoteux F, Martin C, Jachiet M, Soria A, Tétart F, et al. Effectiveness and tolerance of Janus kinase inhibitors for the treatment of recalcitrant atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2023;88:900–4.
 - Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, Motegi SI. Real-world effectiveness and safety of baricitinib in Japanese patients with atopic dermatitis: A single-center retrospective study. *J Dermatol.* 2022;49:469–71.
 - Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. Efficacy and safety of baricitinib treatment for moderate to severe atopic dermatitis in real-world practice in Japan. *J Dermatol.* 2023;50:869–79, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.16763>.
 - Vittrup I, Elberling J, Skov L, Ibler KS, Jemec GBE, Mortz CG, et al. Short-term real-world experience with baricitinib treatment in Danish adults with moderate-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:e543–6.
- F.J. Navarro-Triviño^{a,*}, M. Galán-Gutiérrez^b, J.J. Pereyra-Rodríguez^c y R. Ruiz-Villaverde^a
- ^a *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España*
^b *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
^c *Servicio de Dermatología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: fntmed@gmail.com
 (F.J. Navarro-Triviño).