

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Upadacitinib como alternativa terapéutica en pacientes con pioderma gangrenoso recalcitrante: reporte de cuatro casos

Four-case Report of Upadacitinib as an Alternative Treatment for Patients With Recalcitrant Pyoderma Gangrenosum

Sr. Director:

El pioderma gangrenoso (PG) es un trastorno cutáneo inflamatorio infrecuente caracterizado por úlceras ampollasas o necróticas crónicas y recurrentes, e infiltrado predominantemente neutrofílico en su histopatología¹. Existen diversos subtipos de PG tales como ulcerativo, bulloso, pustuloso, periestomal y superficial granulomatoso, pero la variante ulcerativa representa cerca del 85% de los casos^{1,2}. La etiología de esta enfermedad debilitante no se comprende plenamente. El PG puede ser idiopático, o estar asociado al consumo de drogas (cocaína/levamisol)³, enfermedad intestinal inflamatoria (EII), artritis reumatoide (AR), trastornos hematológicos, o formar parte de un síndrome inflamatorio hereditario². La patogénesis del PG no ha sido completamente definida aún, no habiéndose aprobado actualmente ningún fármaco para el manejo de esta enfermedad. En muchos casos, su manejo se basa en inmunosupresores clásicos y agentes biológicos fuera de indicación⁴. Los estudios recientes han demostrado que la vía de Jano cinasa (JAK) puede estar implicada en la progresión del PG^{4,5}. Se ha propuesto el tratamiento fuera de indicación de los inhibidores de JAK por parte de algunos autores⁶⁻¹⁰ como estrategia terapéutica óptima para el manejo del PG refractario en pacientes en que han fracasado otras terapias sistémicas. La experiencia con tofacitinib⁵⁻⁹ ha sido la más ampliamente reportada hasta la fecha. Sin embargo, el uso de inhibidores de JAK más selectivos, tales como Upadacitinib, podría ser

efectivo con un mejor perfil de seguridad y, de hecho, se han publicado hasta el momento pocos casos¹⁰.

Realizamos una serie de casos retrospectiva bicéntrica que evaluó la seguridad a corto plazo y el perfil de eficacia de 15 mg/diarios o 30 mg/diarios de upadacitinib para el manejo del PG refractario. La respuesta clínica fue evaluada mediante PGA (Physician Global Assessment) durante el periodo evaluado. Se consideró respuesta óptima al lograrse una $PGA \leq 2$. Se incluyeron cuatro casos de PG recalcitrante. Dos pacientes fueron hombres y dos mujeres, de 26 a 62 años de edad. El valor de la PGA media basal fue de 4 (fluctuando de 0 a 4). El curso medio del PG previo al tratamiento con upadacitinib fue de 4,3 años (rango 1-10). Se identificaron un desencadenante bien conocido o comorbilidad en todos los pacientes. Un paciente tuvo enfermedad inflamatoria intestinal mal controlada, y otro participante artritis reumatoide bien controlada. En los dos últimos pacientes el inicio de PG estuvo asociado al uso de cocaína adulterada con levamisol en un caso, y cirugía de mama en el otro. Dos pacientes tuvieron PG ulcerativa limitada a los miembros inferiores, un paciente tuvo PG pustuloso generalizado, y el otro el subtipo vegetativo generalizado. Previamente al tratamiento con upadacitinib, había fallado una media de 5 (rango 4-6) terapias sistémicas en todos los pacientes. Tres pacientes siguieron tratamientos sistémicos concomitantes durante la iniciación de upadacitinib; sin embargo, habían recibido estos fármacos adicionales durante un periodo de tiempo significativo sin mejora, antes del inicio del tratamiento con upadacitinib. La administración de corticosteroides sistémicos pudo reducirse o retirarse completamente tras la introducción de upadacitinib en la cohorte completa. Todos los pacientes lograron una $PGA \leq 2$ tras un seguimiento medio de 17,5 semanas (rango 12-26), controlando el dolor y sin desarrollar episodios adversos graves secundarios al fármaco ni comorbilidades descontroladas relacionadas con PG. Las características y comorbilidades basales y las terapias previas y concomitantes se reflejan en la **tabla 1**. La respuesta clínica a upadacitinib en los pacientes 2 y 3 puede observarse en la **fig. 1**.

A pesar de ser una serie de casos pequeña, con seguimiento corto y basada en nuestras propias observaciones, de acuerdo con Kooybaran et al.¹⁰ upadacitinib parece ser una alternativa terapéutica prometedor y posible, además de economizadora de corticosteroides para los pacientes con PG pustuloso, vegetativo o clásico con fracaso de las terapias sistémicas múltiples (combinadas o en monoterapia) según

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.05.045>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.037>

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/>).

Cómo citar este artículo: F.J. Melgosa Ramos, R. García-Ruiz, A. Aguado Vázquez et al., [Artículo traducido] Upadacitinib como alternativa terapéutica en pacientes con pioderma gangrenoso recalcitrante: reporte de cuatro casos, ACTAS Dermo-Sifiliográficas, <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.037>

Tabla 1 Resumen de nuestros casos de PG tratados con upadacitinib (incluyendo regímenes terapéuticos)

	Edad (años) y sexo	Edad del PG ^a	Factores de riesgo cardiovascular	Fumador	Comorbilidades o factores desencadenantes asociados a PG	Tratamientos sistémicos previos	Dosis de upadacitinib	Concomitant therapies	Basal PGA ^b (0–4)	Weeks of follow-up (number)	Final PGA (0–4)
Caso 1 Vegetativo	45, varón	1 año	No	No	Enfermedad inflamatoria intestinal	Cs ^c Metotrexato Ciclosporina Adalimumab	15 mg día	Adalimumab 40 mg/weekly Scs 20 mg/daily	4	26	1
Caso 2 Pustuloso	26, mujer	1 año	No	No	Mamoplastia	Cs Metotrexato Ciclosporina Adalimumab	15 mg/día el primer mes, y seguidamente 30 mg/día	Adalimumab 40 mg/weekly Scs 20 mg/daily	4	16	2
Caso 3 Ulcerativo	62, mujer	5 años	Dislipidemia, diabetes	Sí	Artritis reumatoide	Cs Metotrexato Ciclosporina Adalimumab Golimumab	30 mg/día	Scs 75 mg/daily	4	16	2
Caso 4 Ulcerativo	50, varón	10 años	Hipertensión arterial	Sí	Abuso de cocaína	Cs Metotrexato Azatioprina Ciclosporina Adalimumab Certolizumab Infliximab	30 mg/día	No	4	12	1

^a Pioderma gangrenoso.^b Physician Global Assessment.^c Corticosteroides sistémicos.

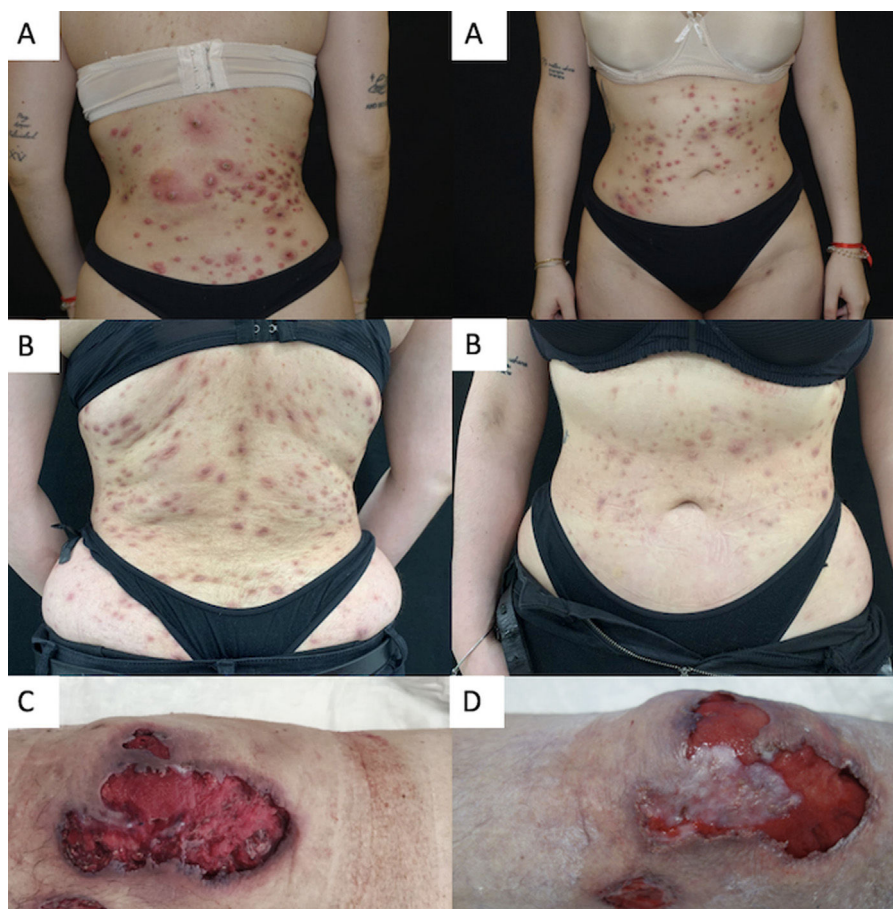


Figura 1 Pioderma gangrenoso tratado con upadacitinib: (a) caso 2 antes de la terapia con upadacitinib; (b) caso 2, transcurridas 10 semanas del inicio de upadacitinib; (c) caso 3 previamente a upadacitinib; (d) caso 3, 4 semanas después de iniciar upadacitinib.

lo previamente reportado para tofacitinib. Sin embargo, el perfil de seguridad del fármaco podría ser mejor¹⁰. Actualmente, no se han aprobado terapias por parte de la EMA o la FDA para el manejo del PG. Por tanto, upadacitinib y otros inhibidores de JAK⁵⁻¹⁰ podrían ser considerados una alternativa razonable (combinada o en monoterapia) especialmente para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o artritis reumatoide. Sin embargo, serán necesarios ensayos clínicos futuros y series del mundo real a largo plazo para evaluar el perfil de eficacia de upadacitinib y otros inhibidores de JAK en el manejo del PG refractario.

Consentimiento informado

Se dispone de todos los consentimientos informados.

Financiación

Esta investigación no recibió subvenciones específicas de ninguna entidad financiera de los sectores público o privado.

Conflicto de intereses

Pedro Mercader-García declaró haber recibido honorarios por conferencias y pagos compensatorios por pertenecer a

los comités de asesoramiento de Sanofi, Leo Pharma, Lilly y Abbvie, fuera del trabajo presentado. Los autores restantes declararon la ausencia de conflicto de intereses.

Disponibilidad de los datos

Todos los datos están disponibles, previa solicitud a los autores.

Agradecimientos

Nos gustaría expresar nuestro agradecimiento a Almudena Mateu Puchades y M^ª del Carmen Hidalgo Boronat por su respaldo en la recopilación de datos.

Bibliografía

1. George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum – a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19:224–8.
2. Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14:225–33.
3. Martínez-Gómez M, Ramírez-Ospina JA, Ruiz-Restrepo JD, Velásquez-Lopera MM. Pyoderma gangrenosum associated to the use of cocaine/levamisole. Series of three cases and literature review. *An Bras Dermatol*. 2021;96:188–95.

4. Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23:615–34.
5. Orfaly VE, Kovalenko I, Tolkachjov SN, Ortega-Loayza AG, Nunley JR. Tofacitinib for the treatment of refractory pyoderma gangrenosum. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1082–5.
6. Scheinberg M, Machado LAM, Castro LG, Ferreira SB, Michalany N. Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100099.
7. Gregory MH, Ciorba MA, Deepak P, Christophi GP. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with concomitant tofacitinib and infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:e87–8.
8. Choi AW, Abuav R, Rabizadeh SM, Ansari R, Marsch AF. Recalcitrant and severe pyoderma gangrenosum attributable to levamisole-adulterated cocaine and treated successfully with oral tofacitinib. *JAAD Case Rep.* 2020;6:939–41.
9. Lee SD, Singla A, Harper J, Barahimi M, Jacobs J, Kamp KJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib in combination with biologic therapy for refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28:309–13.
10. Kooybaran NR, Korsten P, Schön MP, Mössner R. Response of rheumatoid arthritis-associated pyoderma gangrenosum to the JAK1 inhibitor upadacitinib. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20:522–4.

F.J. Melgosa Ramos^{a,*}, R. García-Ruíz^a,
A. Aguado Vázquez^a y P. Mercader-García^b

^a *Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain*

^b *Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia, Spain*

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javimelgo2017@gmail.com
(F.J. Melgosa Ramos).