

Título: Inhibidores de la Tirosin Kinasa de Bruton (BTK): Una Nueva Frontera Terapéutica en Dermatología

Title: Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitors: A New Therapeutic Frontier in Dermatology

Navarro-Triviño FJ^{1,2}, Ruiz-Villaverde R³

^{1,2}Francisco José Navarro-Triviño, MD. Contact Eczema and Immunoallergic Diseases Department. Dermatology. Dermatology Department. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. Spain; Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada.

^{2,3}Servicio de Dermatología. Hospital Universitario San Cecilio, Granada. Spain; Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada

Autor para correspondencia:

Autor: Francisco José Navarro-Triviño

Email: fntmed@gmail.com

El interés clínico por los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK) ha experimentado un giro notable en los últimos años. Aunque su desarrollo se consolidó inicialmente en hematología, donde supusieron un avance decisivo en enfermedades como la leucemia linfocítica crónica¹, hoy observamos un acercamiento creciente de estas moléculas al ámbito de la dermatología inmunológica. Este cambio responde no solo al mejor conocimiento del papel de BTK en la activación de células B², sino también a su función esencial en mastocitos y basófilos^{3,4}, actores clave en múltiples dermatosis inflamatorias.

Este escenario emergente invita a una reflexión crítica. Los iBTK de nueva generación presentan perfiles de selectividad y seguridad que difieren de forma sustancial de los fármacos utilizados en hematología, abriendo la puerta a aplicaciones terapéuticas que podrían modificar estrategias actualmente bien establecidas en dermatología.

La BTK es una enzima citoplasmática que está expresada de manera selectiva en distintas células inmunitarias (macrófagos, mastocitos, basófilos, plaquetas y células B), pero ausente en las células plasmáticas maduras y en los linfocitos T⁵. Su activación se inicia cuando BTK es reclutada a la membrana plasmática a través de su dominio de homología de pleckstrina (PH), lo que permite su fosforilación y activación funcional, momento en el que es fosforilada en el residuo Tyr551 por quinasas de la familia SYK y SRC, dando lugar posteriormente a su autofosforilación en Tyr223⁶. Este proceso permite la activación completa de la enzima. BTK desempeña un papel clave en la transmisión de señales del receptor de antígeno en las células B (BCR) y de los receptores Fc que activan IgG e IgE (FcγR, FcεR) en los macrófagos y mastocitos, siendo un elemento central la inmunidad innata⁷ y adaptativa⁸.

El dominio cinasa de BTK contiene un residuo de cisteína en la posición 481 (C481), compartido con otras 11 quinasas estructuralmente relacionadas. Entre ellas se incluyen varios miembros de la familia TEC (BMX (bone marrow tyrosine kinase on chromosome X), TEC (tyrosine-protein kinase TEC), ITK (IL-2-inducible T-cell kinase) y TXK (también conocida como RLK, resting lymphocyte kinase), así como otras quinasas con funciones relevantes en señalización celular (EGFR (epidermal growth factor receptor), ERBB2 y ERBB4 (receptores de la familia ERBB implicados en vías proliferativas), JAK3 (Janus kinase 3, clave en señalización de citoquinas), BLK (B-lymphoid kinase, expresada en células B) y MKK7 (MAP kinase kinase 7)⁹. Estas cisteínas conservadas han sido aprovechadas para desarrollar inhibidores covalentes dirigidos contra BTK, EGFR, JAK3 y MKK7. Los inhibidores covalentes selectivos permiten mantener una inhibición prolongada de BTK pese a exposiciones sistémicas reducidas¹⁰, una propiedad farmacológica que puede favorecer tanto la eficacia sostenida como una mejor tolerabilidad¹¹ en el tratamiento crónico de enfermedades dermatológicas inmunomediadas.

En la urticaria crónica espontánea (UCE), la diana BTK adquiere una relevancia particular por su papel central en la activación del mastocito a través del receptor FcεRI¹². La inhibición de esta vía se traduce en una reducción rápida del prurito y de la actividad urticarial (habones), un aspecto demostrado de manera consistente en los ensayos clínicos de remibrutinib. En estudios fase II y fase III¹³, el fármaco ha mostrado eficacia incluso en pacientes previamente no respondedores a omalizumab¹⁴, un subgrupo clínicamente desafiante y habitualmente vinculado a mecanismos menos dependientes de IgE. La observación de que remibrutinib mantiene su eficacia independientemente de la expresión de FcεRI o de la respuesta previa a anti-IgE refuerza su potencial utilidad en fenotipos de UCE con autoinmunidad tipo IIb.

A nuestro juicio, este hallazgo es especialmente relevante porque posiciona a remibrutinib como una opción terapéutica con capacidad para cubrir un vacío existente en el algoritmo actual: los pacientes con UCE en los que la IgE total elevada no constituye el principal impulsor de la enfermedad. En estas formas, la inhibición de BTK ofrece una aproximación más directa, al bloquear la activación mastocitaria “aguas arriba” y de manera independiente del grado de sensibilización IgE. Considerando estos datos, y desde una perspectiva clínica, resulta razonable anticipar que remibrutinib podría situarse como primera opción de terapia sistémica en pacientes sin un fenotipo claramente “IgE-dependiente”. Factores como el perfil individual del paciente, la rapidez de respuesta deseada, la comodidad posológica y el coste final del tratamiento condicionarán su posición exacta en el algoritmo; no obstante, su mecanismo selectivo, su inicio de acción rápido y su eficacia demostrada en pacientes refractarios a biológicos, junto con un perfil de seguridad claramente favorable en los ensayos clínicos¹⁵, sugieren que los inhibidores de BTK podrían redefinir de forma significativa el abordaje terapéutico de la UCE en los próximos años. Además, la investigación de remibrutinib se está ampliando a la población adolescente (12–18 años, NCT05677451), lo que sugiere un posible papel futuro en etapas más tempranas de la enfermedad y en estrategias de tratamiento precoz.

Rilzabrutinib es un inhibidor covalente reversible de BTK, diseñado para unirse al residuo Cys481 con alta afinidad, pero permitiendo posteriormente su disociación. Este mecanismo lo distingue de remibrutinib, cuyo enlace covalente es irreversible. En UCE, rilzabrutinib ha sido evaluado en pacientes que permanecían sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos de segunda generación (estudio RILECSU, NCT05107115)¹⁶. Estos datos preliminares respaldan el interés en la modulación de BTK mediante aproximaciones reversibles, complementarias a los inhibidores covalentes irreversibles, y abren la posibilidad de que distintos perfiles de inhibición puedan adaptarse mejor a determinados subgrupos clínicos dentro de la enfermedad. En dermatitis atópica moderada-grave, un ensayo fase II de rilzabrutinib¹⁷ no alcanzó el objetivo primario de mejoría en EASI, aunque sí mostró una reducción rápida y consistente del prurito con un perfil de seguridad muy favorable, lo que plantea un posible papel en fenotipos con prurito refractario a otras terapias dirigidas. En pénfigo vulgar, el estudio fase II BELIEVE mostró que rilzabrutinib fue capaz de inducir un control rápido de la actividad con dosis reducidas de corticoides y un perfil de toxicidad favorable¹⁸, manteniendo una tolerabilidad adecuada incluso en tratamientos prolongados. Aunque el ensayo no alcanzó el objetivo primario, la magnitud y consistencia de la respuesta clínica, junto con la mejora en parámetros de actividad y la reducción de la necesidad de corticoides, mantienen el interés en esta diana como una estrategia ahorradora de corticoides potencialmente relevante en determinadas variantes o momentos evolutivos de la enfermedad¹⁹.

El interés por los inhibidores de BTK en hidradenitis supurativa (HS) se apoya en la evidencia emergente que señala un papel relevante de las células B y plasmáticas en la inflamación crónica de la enfermedad²⁰. Diversos estudios han mostrado que estos linfocitos pueden representar hasta un 20% del infiltrado en las lesiones y organizarse en estructuras linfoides terciarias, participando en la producción local de autoanticuerpos y en la activación de vías dependientes de BTK y SYK²¹. Aunque todavía no se han publicado resultados de ensayos clínicos en HS con iBTK, se han iniciado dos estudios fase III con remibrutinib (RECHARGE 1 y 2)^{22,23}, lo que refleja el interés creciente por esta diana en la enfermedad. Los iBTK podrían aportar ventajas como administración oral, inhibición específica de vías patogénicas y un perfil de seguridad favorable.

Finalmente, aunque la alopecia areata (AA) no ha sido evaluada directamente con inhibidores de BTK clásicos, la importancia de la familia TEC, a la que pertenece BTK, queda demostrada con ritlecitinib, un inhibidor selectivo de JAK3/TEC aprobado recientemente para el tratamiento de la AA en adolescentes a partir de los 12 años de edad²⁴. Su eficacia clínica confirma la relevancia

de esta vía en la modulación de la inmunidad folicular y refuerza la plausibilidad biológica de dirigir terapias orales selectivas a la vía BTK/TEC en otras enfermedades autoinmunes cutáneas.

Los efectos adversos asociados a los inhibidores de BTK utilizados en hematología han sido motivo de debate desde la introducción de ibrutinib, cuyo perfil poco selectivo se ha relacionado con eventos cardiovasculares (fibrilación auricular), complicaciones hemorrágicas y toxicidad gastrointestinal²⁵. En el contexto de neoplasias hematológicas refractarias, estos riesgos pueden asumirse dada la gravedad de la enfermedad y la necesidad de opciones terapéuticas eficaces. Sin embargo, en dermatología nos enfrentamos a patologías crónicas que requieren tratamientos prolongados y bien tolerados, donde el umbral de aceptabilidad de los efectos adversos es necesariamente distinto.

En este sentido, los inhibidores de BTK desarrollados específicamente para enfermedades inmunomediadas presentan un perfil de seguridad marcadamente más favorable. Remibrutinib ha mostrado tasas de efectos adversos comparables a placebo en estudios fase II y fase III¹⁴, sin aumento de eventos cardiovasculares, hemorrágicos ni infecciones graves. Rilzabrutinib ha demostrado también una tolerabilidad excelente, con efectos secundarios fundamentalmente leves y limitados al ámbito gastrointestinal²⁶. Esta diferencia en seguridad parece estar directamente relacionada con su elevada selectividad por BTK y la minimización de la inhibición off-target de quinasas como TEC o EGFR, responsables de buena parte de la toxicidad asociada a los BTKi de primera generación.

Desde una perspectiva clínica, consideramos que este perfil de seguridad más “limpio” es uno de los argumentos más sólidos a favor de la integración de los iBTK en dermatología. La combinación de eficacia rápida, estabilidad farmacodinámica y buena tolerabilidad los convierte en candidatos especialmente atractivos para enfermedades inflamatorias crónicas de la piel que requieren tratamientos continuos. No obstante, será fundamental disponer de datos de farmacovigilancia a largo plazo y de experiencia en vida real para definir con precisión qué pacientes se benefician más y cómo se debe posicionar esta clase terapéutica dentro del algoritmo terapéutico.

Más allá de las indicaciones actualmente en investigación, los inhibidores de BTK podrían tener un papel emergente en el manejo del prurito crónico mastocito-dependiente, especialmente en pacientes con prurito de origen no filiado o refractario a tratamientos convencionales²⁷. La modulación selectiva de la vía BTK–SYK afecta vías pruriginosas no exclusivamente histaminérgicas, lo que abre la puerta a futuros estudios de prueba de concepto en este tipo de fenotipos, donde las alternativas terapéuticas siguen siendo limitadas²⁸.

En conjunto, los iBTK representan una de las aproximaciones terapéuticas más prometedoras en dermatología. Su acción rápida, su mecanismo independiente de IgE y su perfil de seguridad favorable los sitúan como candidatos sólidos para ampliar el arsenal terapéutico en diversas dermatosis inflamatorias. A medida que se consoliden los ensayos clínicos en curso, es previsible que los iBTK adquieran un papel relevante, e incluso preferente en determinados fenotipos, dentro del algoritmo terapéutico, ofreciendo alternativas eficaces y bien toleradas para pacientes con necesidades no cubiertas.

Bibliografía

1. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 213–223.

2. Satterthwaite AB, Witte ON. The role of Bruton's tyrosine kinase in B-cell development and function: a genetic perspective. *Immunol Rev* 2000; 175: 120–7.
3. Kawakami Y, Kitaura J, Hata D, et al. Functions of Bruton's tyrosine kinase in mast and B cells. *J Leukoc Biol* 1999; 65: 286–290.
4. Lin E V., Suresh R V., Dispenza MC. Bruton's tyrosine kinase inhibition for the treatment of allergic disorders. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2024; 133: 33–42.
5. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. *Immunology* 2021; 164: 722–736.
6. Mohamed AJ, Yu L, Bäckesjö C, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunol Rev* 2009; 228: 58–73.
7. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, et al. Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity. *Front Immunol*; 8. Epub ahead of print 8 November 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01454.
8. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, et al. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 763–773.
9. Roskoski Jr R. Orally effective FDA-approved protein kinase targeted covalent inhibitors (TCIs): A 2025 update. *Pharmacol Res* 2025; 217: 107805.
10. Awoonor-Williams E, Rowley CN. Modeling the Binding and Conformational Energetics of a Targeted Covalent Inhibitor to Bruton's Tyrosine Kinase. *J Chem Inf Model* 2021; 61: 5234–5242.
11. Estupiñán HY, Berglöf A, Zain R, et al. Comparative Analysis of BTK Inhibitors and Mechanisms Underlying Adverse Effects. *Front Cell Dev Biol*; 9. Epub ahead of print 11 March 2021. DOI: 10.3389/fcell.2021.630942.
12. Bernstein JA, Maurer M, Saini SS. BTK signaling—a crucial link in the pathophysiology of chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2024; 153: 1229–1240.
13. Giménez-Arnau AM, Szalewski R, Hide M, et al. Remibrutinib in chronic spontaneous urticaria: 52-week results from two phase 3 studies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Epub ahead of print October 2025. DOI: 10.1016/j.jaci.2025.09.028.
14. Metz M, Giménez-Arnau A, Hide M, et al. Remibrutinib in Chronic Spontaneous Urticaria. *New England Journal of Medicine* 2025; 392: 984–994.
15. Burhan M, Ashraf S, Ali A, et al. Safety and Efficacy of Remibrutinib for Chronic Spontaneous Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2025; 1–12.
16. Rilzabrutinib for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria in Patients Who Remain Symptomatic Despite the Use of H1 Antihistamine (RILECSU). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107115>.

17. ClinicalTrials.gov. Proof of Concept Study of Rilzabrutinib in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05018806>.
18. Murrell DF, Patsatsi A, Stavropoulos P, et al. Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study*. *British Journal of Dermatology* 2021; 185: 745–755.
19. Ghane Y, Heidari N, Heidari A, et al. Efficacy and safety of Bruton’s tyrosine kinase inhibitors in the treatment of pemphigus: A comprehensive literature review and future perspective. *Heliyon* 2023; 9: e22912.
20. Romagnuolo M, Calabrese L, D’Onghia M, et al. The Role of Cutaneous B-Cells in Hidradenitis Suppurativa: From Preclinical Evidence to Novel Targeted Therapies. *Exp Dermatol*; 34. Epub ahead of print 2 September 2025. DOI: 10.1111/exd.70163.
21. Sabat R, Alavi A, Wolk K, et al. Hidradenitis suppurativa. *The Lancet* 2025; 405: 420–438.
22. A Phase 3 Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Adult Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (RECHARGE 1). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06799000>.
23. Study to Assess Efficacy, Safety and Tolerability of Remibrutinib in Adult Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (RECHARGE 2). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06840392>.
24. Piliang M, Soung J, King B, et al. Efficacy and safety of the oral Janus kinase 3/tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma family kinase inhibitor ritlecitinib over 24 months: integrated analysis of the ALLEGRO phase IIb/III and long-term phase III clinical studies in alopecia areata. *British Journal of Dermatology* 2025; 192: 215–227.
25. Paydas S. Management of adverse effects/toxicity of ibrutinib. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 136: 56–63.
26. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, et al. Rilzabrutinib, an Oral BTK Inhibitor, in Immune Thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine* 2022; 386: 1421–1431.
27. Lin E V., Arce B, Alvarez-Arango S, et al. Current and future landscape of Bruton tyrosine kinase inhibitors in allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2025; 156: 568–578.
28. Andrade A, Kuah CY, Martin-Lopez JE, et al. Interventions for chronic pruritus of unknown origin. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Epub ahead of print 25 January 2020. DOI: 10.1002/14651858.CD013128.pub2.
29. Aleissa AI, Alsulaimani HF, Mohamed T. Pemphigus Vulgaris Treated With Ibrutinib: A Case Report. *Cureus*. Epub ahead of print 29 May 2024. DOI: 10.7759/cureus.61317.

Tabla 1. Clasificación de los inhibidores de BTK y estado actual de su desarrollo clínico en dermatología. Se muestran los principales compuestos en investigación, su mecanismo de acción y las áreas dermatológicas en las que están siendo evaluados. La información sobre los estudios en curso (identificados mediante números NCT) se ha obtenido de la base de datos pública *ClinicalTrials.gov*. y de casos publicados aislados²⁹.

Clasificación del inhibidor de BTK	Mecanismo de acción	Fármacos representativos	Áreas de investigación / desarrollo clínico en dermatología
1ª generación (covalente irreversible, baja selectividad)	Unión covalente irreversible al residuo Cys481 con inhibición off-target (TEC, EGFR).	Ibrutinib	No desarrollo en dermatología. Existe un caso aislado de mejoría de un pénfigo vulgar paraneoplásico tras iniciar ibrutinib ²⁹
2ª generación – Hematología (covalente irreversible)	Mayor selectividad que la 1ª generación; misma unión a Cys481.	Acalabrutinib, Zanubrutinib	Sin estudios en dermatología.
iBTK altamente selectivos para dermatología			
Covalente irreversible	Alta afinidad por Cys481 con mínima inhibición de otras quinasas.	Remibrutinib (Rhapsido™)	Urticaria crónica espontánea: fase II–III (REMIX 1/2: NCT05030311, NCT05032157) Comparación con dupilumab en CSU: RECLAIM (NCT06868212) CSU en adolescentes: NCT05677451 Urticarias inducibles: NCT05976243 Hidradenitis supurativa: fase III (RECHARGE-1: NCT06799000; RECHARGE-2: NCT06840392)

Covalente reversible	Unión reversible al residuo Cys481, con inhibición sostenida y menor off-target.	Rilzabrutinib (PRN1008) y PRN473 (tópico)	CSU: RILECSU (NCT05107115) Dermatitis atópica: fase II (NCT05018806; reducción rápida del prurito, EASI no alcanzado) Pénfigo vulgar: fase II; fase III PEGASUS completado
No covalente reversible	Unión reversible al bolsillo de ATP sin interacción con Cys481.	Fenebrutinib (GDC-0853)	CSU: fase II (NCT03926611) → desarrollo clínico detenido
Inhibidores de la familia TEC / JAK3 (no BTKi clásicos)	Inhibición de JAK3, TEC, ITK y RLK → modulación de linfocitos T y NK.	Ritlecitinib (Litfulo™)	Alopecia areata: aprobado en 2023 (FDA y EMA) en adolescentes ≥12 años.

Abreviaturas: BTK (Bruton Tyrosine Kinase); BTKi (inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton); Cys481 (residuo de cisteína 481 en el dominio cinasa de BTK); CSU/UCE (urticaria crónica espontánea); HS (hidradenitis supurativa); DA (dermatitis atópica); PV (pénfigo vulgar); AA (alopecia areata); TEC (Tec family tyrosine kinases, que incluye BTK, TEC, ITK y RLK); ITK (IL-2–inducible T-cell kinase); RLK (resting lymphocyte kinase); JAK3 (Janus kinase 3); ATP (adenosina trifosfato)