



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Comportamiento de biomarcadores en
pacientes con dermatitis atópica
moderada - grave en manejo con
Dupilumab en un entorno real

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA
PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dra. María Guadalupe Díaz De la Rosa

TUTORES:

Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez
M. en C. Mirna Eréndira Toledo Bahena



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



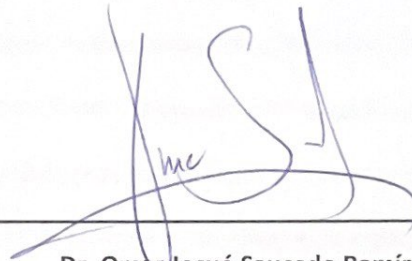
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa
Director de enseñanza y desarrollo académico, del Hospital Infantil de México Federico
Gomez



Dr. Omar Josué Saucedo Ramírez
Médico adscrito al departamento de alergia e inmunología clínica pediátrica, del
Hospital Infantil de México Federico Gomez



M. en C. Mirna Eréndira Toledo Bahena
Médico adscrito al departamento de dermatología pediátrica, del Hospital Infantil de
México Federico Gomez

DEDICATORIA

A mi padre, por su amor y confianza incondicional, por ser el mejor guía y ejemplo de perseverancia,
por hacerme parte de su sueño y juntos hacerlo realidad.

A mi madre, por ser el mayor pilar en mi trayectoria, por sus cuidados, amor y carácter, por lograr en mi
un pensamiento poderoso e indestructible.

A mi hermana, por ser mi mayor motivación y mi ejemplo de valentía y fortaleza.

A los niños del Hospital Infantil de México, por permitirme aprender a través de su dolor, por
permitirme cuidarlos, admirarlos y ser parte de su capacidad de asombro.

A mi familia de inquietos HIMFG, por elección y convicción, porque gracias a ellos llegué al final de este
arduo pero inigualable camino llamado residencia.

Lupita.

ÍNDICE

1. Antecedentes.....	5
2. Marco teórico.....	7
3. Planteamiento del problema.....	29
4. Pregunta de investigación.....	30
5. Justificación.....	30
6. Hipótesis.....	31
7. Objetivos.....	31
8. Métodos.....	33
9. Plan de análisis estadístico.....	34
10. Descripción de variables	35
11. Resultados del estudio.....	36
12. Discusión.....	42
13. Conclusión.....	47
14. Cronograma de actividades.....	48
15. Referencias bibliográficas.....	49
16. Limitación del estudio.....	54
17. Anexos.....	55

1. ANTECEDENTES

La dermatitis atópica, afecta a una gran proporción de niños y es más común en los lactantes, donde ocurre en el 20 % de los menores de dos años.^{53,8} Se ha informado que la prevalencia en niños en edad escolar en los Estados Unidos es de hasta el 17 %.^{8,39}

En general, se considera que ha aumentado su prevalencia en todo el mundo, al menos desde la década de 1980 hasta principios de la década de 2000.⁶⁰ La mayoría de los niños desarrollan dermatitis atópica antes de los dos años. Es importante destacar que un alto porcentaje de niños con DA (aproximadamente el 66 %) tienen asma, alergias o ambas, generalmente a los 3 años de edad, las que se pueden prevenir con un diagnóstico y tratamiento tempranos.⁴⁷ Aproximadamente el 20 % de los pacientes con dermatitis atópica tienen una enfermedad de moderada a grave.⁴²

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad cutánea común pero compleja, que plantea un desafío terapéutico. Debido a que la respuesta terapéutica puede variar sobre la base de fenotipos clínicos y moleculares heterogéneos, consideramos ciertos biomarcadores como instrumentos potenciales que pueden mejorar la precisión del manejo de la DA.⁴⁴

Tanto en niños como en adultos, el diagnóstico adecuado que excluya afecciones con manifestaciones cutáneas similares, junto con la evaluación de la gravedad de la DA, es crucial para seleccionar el tratamiento adecuado, lograr el control del prurito intenso, ya que pueden interrumpir el sueño, contribuir a la depresión y la ansiedad, y deteriorar la calidad de vida.¹⁶

Dos tratamientos más nuevos que se enfocan en vías específicas de la enfermedad (crisaborol y dupilumab) ahora están aprobados por la FDA. El crisaborol es una buena opción de baja potencia para los pacientes con DA, pero el ardor y el escozor asociados a menudo limitan su uso y no está indicado para la DA grave. Por el contrario, Dupilumab es una opción eficaz para adolescentes y adultos con DA de moderada a grave.¹⁶

2. MARCO TEÓRICO

Epidemiología

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias de la piel más comunes y afecta al 13 % de los niños y aproximadamente al 7 % de los adultos en los Estados Unidos.^{45,48} La DA de inicio en la niñez comienza temprano en la vida, con un 50% diagnosticado en el primer año de vida y un 85 % a los 5 años de edad. En 2010, Bedolla *et. al.* reportaron una prevalencia de 3 % de DA en México en niños de 6 a 12 años, utilizando el cuestionario ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Sin embargo, la DA puede presentarse a cualquier edad.^{11,23}

Etiología y fisiopatología

La etiología es compleja y no se conoce por completo; existen estudios que apoyan que las anomalías de la barrera cutánea y la desregulación inmunitaria, incluida la actividad excesiva de las células T cooperadoras 2 (TH2 y TH22), al igual que los factores genéticos y ambientales. (L., 2008) (David Boothe, 2017). Se han propuesto dos teorías principales para explicar la dermatitis atópica: la barrera cutánea y las hipótesis inmunológicas. La hipótesis inmunológica se centra en un desequilibrio en las células T cooperadoras de tal manera que hay un predominio de células Th2 en lugar de Th1. Esto da como resultado un aumento de la inmunoglobulina E (IgE) a través de una vía que implica la activación de las interleucinas.¹³

La inflamación de tipo 2 (T2) es un tipo particular de inflamación en la que los linfocitos T cooperadores de tipo 2 (TH2) son células centrales de la respuesta inmunitaria adaptativa, y las células linfoides innatas (ILC2) son las protagonistas en la respuesta inmunitaria innata.⁴² Se cree que las respuestas de tipo 2 en los tejidos epiteliales con la producción de alarminas (IL-25, IL-33 y

linfopoyetina del estroma tímico), pueden activar tanto la respuesta inmunitaria innata como la adaptativa.¹⁷

Las enfermedades alérgicas se basan en la hipersensibilidad dependiente de IgE en individuos atópicos. Tras el encuentro con el alérgeno, las células presentadoras de antígeno (APC) fagocitan el alérgeno y lo procesan en péptidos, estos migran a los ganglios linfáticos, donde los péptidos del alérgeno se presentan a las células T CD4+ vírgenes. Si las células T CD4 reconocen el antígeno en un entorno dominado por la IL-4, pueden transformarse en células TH2, capaces de producir las citoquinas de tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13).³⁴

Bajo la influencia de la IL-4, las células B experimentan un proceso de cambio de clase para producir anticuerpos IgE alérgeno-específicos. A continuación, la IgE específica se une a receptores IgE de alta afinidad (FcεRI) y de baja afinidad (FcεRI o CD23). La unión de IgE al FcεRI se denomina "*sensibilización*", lo que significa que una segunda exposición a este alérgeno en particular podría desencadenar la activación de mastocitos y basófilos. Este evento se concluirá con la desgranulación instantánea de las células, lo que conduce a una liberación rápida de mediadores preformados, como histamina, triptasa, quimasa y proteoglicanos. Posteriormente se producen mediadores biogénicos como proteasas, histamina, leucotrienos y también citoquinas. Estos eventos y mediadores son la base de las reacciones alérgicas de hipersensibilidad tipo 1 que se presentan en diversos grados, desde reacciones locales aisladas hasta reacciones potencialmente mortales progresivas.³⁴

La inflamación T2 también puede presentarse en ausencia de IgE específica. Brevemente, las alarminas liberadas por el epitelio activan las ILC2, que a su vez liberan grandes cantidades de IL-5, IL-9 e IL-13, activando así las células efectoras, como eosinófilos, basófilos y mastocitos, desencadenando la respuesta inmunitaria innata.³⁶

Los mastocitos y los basófilos son fuentes adicionales de citocinas de tipo 2, en particular IL-4 e IL-13. (Gordon, 2016). Por último, existen importantes interacciones funcionales entre las ILC y la inmunidad adaptativa.⁵¹

La inflamación de tipo 2 (T2) se ha asociado con un predominio de inflamación eosinofílica, atopia y una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T helper 2 (Th2), lo que lleva a la definición de inflamación Th2. Tres citoquinas son críticas en la inflamación T2, a saber, la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-13 desempeñan papeles esenciales en la inflamación T2, influyendo significativamente en la permeabilidad de la barrera epitelial. Así, en la DA, la IL-4 y la IL-13 reducen la expresión de filagrina lo que provoca defectos en la barrera cutánea.²⁷ . Además, IL-4 e IL-13 inhiben la inducción y expresión de loricrina e involucrina, que son componentes integrales del estrato córneo, lo que afecta negativamente a la función de barrera de la piel.³¹

Las citocinas TH2 pueden inhibir la expresión de receptores tipo Toll (TLR), lo que disminuye la defensa del huésped contra las infecciones.³³ . Así, la IL-4 induce el cambio de clase de células B y un aumento de la síntesis de IgE.⁵⁶ . La IL-4 también es esencial en el desarrollo y mantenimiento de las respuestas TH2. A través de la interacción con la molécula 1 de adhesión celular vascular, la IL-4 puede dirigir la migración de los eosinófilos a los loci inflamatorios.⁴⁷ . Además, la IL-4 inhibe la apoptosis de eosinófilos e induce su quimiotaxis y activación eosinófilos mediante el aumento de la expresión de eotaxina.⁵³

En la DA, se ha demostrado recientemente que la activación de la señalización a través de la IL-4R α estimula directamente las neuronas sensoriales humanas y de ratón, y que la IL-4 aumenta la respuesta neuronal a múltiples pruritógenos.⁴⁰

Diagnóstico

No existe un biomarcador ni estándar de oro para el diagnóstico o evaluación de la dermatitis atópica, el diagnóstico es clínico. El diagnóstico de DA se realiza sobre la base de la presentación clínica y los antecedentes, con exclusión de múltiples afecciones eritematosas y ecematosas. El diagnóstico generalmente es sencillo en lactantes y preescolares, pero puede ser un desafío en casos graves y en adultos.¹²

En los lactantes, las lesiones cutáneas a menudo aparecen por primera vez entre los 2 y los 6 meses de edad.²⁹ . Las pápulas y las pápulo-vesículas pueden formar grandes placas que supuran y forman costras. Por lo general, afectan la cara, las manos y los pliegues, pero también pueden afectar el cuero cabelludo, el cuello y el tronco. Por lo general respeta el área del pañal; sin embargo, la dermatitis del pañal es muy común en niños con DA. Aunque algunos lactantes comienzan con enfermedad flexural (que afecta a las fosas antecubital y poplítea, muñecas y tobillos), esta generalmente aparece después de aproximadamente 1 año de edad.⁶²

Se han desarrollado varios criterios diagnósticos para apoyar el diagnóstico. En 1980, Hanifin y Rajka propusieron los primeros criterios diagnósticos ampliamente utilizados para la DA que constaban de cuatro criterios principales ([i] prurito; [ii] morfología y distribución típicas; [iii] dermatitis crónica o con recaídas crónicas; [iv] antecedentes personales o familiares de atopia) y 23 criterios menores.⁵⁹

El diagnóstico de DA requiere tres características principales y tres características menores. En 1997, Williams et al. introdujeron los criterios diagnósticos de DA del Reino Unido. Estos criterios son una adaptación de los de Hanifin y Rajka, consisten en un criterio obligatorio (prurito) y cinco criterios mayores ([i] inicio antes de los 2 años de edad; [ii] antecedentes de afectación flexural; [iii] antecedentes de asma

o fiebre del heno (o antecedentes de enfermedad atópica en hermanos y padres si el niño es menor de cuatro años); [iv] antecedentes de piel generalmente seca en el último año; y [v] dermatitis flexural visible). El diagnóstico de DA requiere un criterio obligatorio y tres o más de los criterios mayores.⁵⁹

Finalmente, los criterios de consenso de la Academia Estadounidense de Dermatología consisten en hallazgos clínicos útiles para los médicos, divididos principalmente en tres categorías: (i) características esenciales (deben estar presentes) que incluyen prurito y dermatitis aguda o crónica con morfología típica, patrones específicos de edad e historial crónico o recidivante; (ii) características importantes (apoya el diagnóstico): edad de inicio temprana, antecedentes personales o familiares de atopia y xerosis; (iii) características asociadas (no específicas pero que sugieren el diagnóstico de DA): respuestas vasculares atípicas, queratosis pilaris/pitiriasis alba/palmas hiperlineales/ictiosis, cambios oculares/periorbitarios, otros hallazgos regionales (p. ej., cambios periorales/lesiones periauriculares), acentuación perifolicular/liquenificación/prurigo. Sin embargo, estos criterios no siempre son utilizables en una enfermedad clínicamente variable como la DA. De hecho, actualmente se utilizan principalmente en ensayos clínicos o para estudios epidemiológicos y no siempre en la práctica clínica diaria.⁵⁹

Por lo tanto, la mayoría de las guías y documentos de posición consideran la evaluación del médico como el estándar de oro para el diagnóstico.⁵⁹

Escalas de Gravedad

No existe un estándar de oro para valorar la gravedad de la DA, sin embargo, la evaluación de la gravedad es indispensable para seleccionar tratamiento, dar seguimiento del tratamiento, comparar información y comparar efectos terapéuticos de intervenciones.⁷

La evaluación de la gravedad de la enfermedad es un primer paso recomendado por las guías en la selección del tratamiento y es valioso para monitorear la respuesta al tratamiento.^{18,7}

Las medidas validadas incluyen el índice Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD, por sus siglas en inglés) y el Eczema Area and Severity Index (EASI, por sus siglas en inglés), se desarrolló en 1998 y fue validada en 2001, recomendada por la iniciativa de Armonización de resultados de las mediciones del eccema (HOME) para estudios clínicos, valora la gravedad en función de: extensión (área afectada, e intensidad de signos. Ambos tienen en cuenta los signos clínicos y el área de afectación; se utilizan principalmente en ensayos clínicos.²²

El Índice SCORAD consiste en la interpretación de la extensión del trastorno (A: según la regla de los nueve - 20% de la puntuación), la intensidad compuesta por 6 ítems (B: eritema, edema/pápulas, efecto de rascado, supuración /formación de costras, liquenificación y sequedad - 60% de la puntuación; cada ítem tiene 4 grados: 0, 1, 2, 3) y síntomas subjetivos (C: picor, insomnio - 20% de la puntuación).⁴¹

El SCORAD objetivo (oSCORAD) incluye las evaluaciones de la gravedad y extensión de las lesiones, pero no de los síntomas. oSCORAD varía de 0 a 83, a menos que haya lesiones desfiguradas en las manos o la cara o lesiones funcionalmente limitantes. En este escenario, se añaden 10 puntos de bonificación y oSCORAD oscila entre 0 y 93.15. oSCORAD es internamente consistente con una buena fiabilidad intradeteor, pero la fiabilidad interobservador aún no está clara. Los estratos de gravedad para oSCORAD se propusieron en base al consenso del autor (<15 = leve; 15-40 = moderado; >40 = grave) sin ninguna prueba formal).⁴¹

El Eczema Area and Severity Index (EASI) considera la localización y el porcentaje afectado por áreas, pero a diferencia del SCORAD, contempla la intensidad de afección clínica por cada segmento corporal afectado, sin contemplar presencia de síntomas como prurito o insomnio, por lo que representa una herramienta más confiable para la evaluación clínica.²²

Tratamiento

El tratamiento de la DA sigue un enfoque gradual y multifacético que se adapta de acuerdo con la gravedad y el espectro clínico de la enfermedad.^{11,8}

Para todos los pacientes, el manejo básico y la prevención de brotes consiste en duchas o baños diarios seguidos inmediatamente por la aplicación de emolientes y humectantes, evitando los desencadenantes como irritantes, aeroalérgenos o alimentos, y extremos de calor, frío o humedad.³

En la DA leve, el tratamiento consiste en el uso de corticosteroides tópicos (TCS) de potencia baja a media según sea necesario; en la DA de moderada a grave, se debe usar regularmente un TCS de potencia media. Los inhibidores tópicos de la calcineurina (TCI) (pimecrolimus o tacrolimus) y el crisaborol son alternativas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).³

Los medicamentos antiinflamatorios tópicos se pueden usar de manera proactiva (1 a 2 veces al día o semanalmente, según el agente y su potencia) o 1 a 2 veces al día según sea necesario para los brotes. Los pacientes con enfermedad grave o que no responde deben ser derivados a un alergólogo o dermatólogo. Estos pacientes pueden necesitar tratamiento sistémico, como dupilumab o

inmunosupresores sistémicos. No se recomienda el uso crónico o recurrente de corticosteroides sistémicos, pero estos medicamentos pueden servir como terapias puente para tratamiento a largo plazo. Los tratamientos alternativos para la DA de moderada a grave incluyen fototerapia, ciclosporina, metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo.^{7,8}

Aproximadamente el 20 % de los pacientes con dermatitis atópica tienen una enfermedad de moderada a grave. Los tratamientos aprobados incluyen emolientes, glucocorticoides tópicos e inhibidores de la calcineurina, tienen una eficacia limitada en casos moderados a graves de la enfermedad.⁴¹

El crisaborol y el dupilumab son las primeras clases nuevas de medicamentos antiinflamatorios para la DA aprobadas por la FDA desde la aprobación del TCI hace casi 20 años. El crisaborol se aprobó en diciembre de 2016 para el tratamiento de la DA de leve a moderada en pacientes de 2 años o más.¹⁴

El dupilumab se aprobó para adultos (≥ 18 años) y adolescentes (12-17 años) en marzo de 2017 y marzo de 2019, respectivamente, para el tratamiento de la DA de moderada a grave que no haya respondido adecuadamente a terapias tópicas de prescripción, o cuando dichas terapias no sean aconsejables.¹⁵

La Comisión Europea (CE) en 2023 aprobó el dupilumab en la Unión Europea (UE) para tratar la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses a 5 años que son candidatos para el tratamiento sistémico. Con esta aprobación, dupilumab es el primer y único medicamento indicado para tratar a estos niños pequeños en Europa, Estados Unidos y México.³⁹

La aprobación se basa en los datos de un ensayo en fase III que evalúa el medicamento cada cuatro semanas (200 mg o 300 mg en función del peso corporal) más corticoides tópicos (CET) de baja

potencia versus CET solo (placebo) en 162 niños de 6 meses a 5 años con dermatitis atópica de moderada a grave. A las 16 semanas, dupilumab mejoró el aclaramiento cutáneo y redujo la gravedad general de la enfermedad y el picor en comparación con el brazo placebo en el conjunto de la población.³⁹

Dupilumab

Se han desarrollado y probado varios productos biológicos dirigidos al eje IL-4R, Dupilumab, se ha convertido en una de las terapias más exitosas dirigidas a este eje; tal eje es parte integral de la inflamación mediada por TH2 y los cambios cutáneos asociados en la DA, y los niveles de ambas citocinas se han correlacionado con la actividad de la enfermedad.^{25,16}

Dupilumab es un anticuerpo humanizado IgG4 recombinante dirigido contra la cadena α del receptor de IL-4 (IL-4R α). Existen 2 tipos de receptores de IL-4: el receptor de tipo I, formado por la cadena IL-4R α y la cadena δ (δ C) y común a otros receptores de IL, y el receptor de tipo II, que está constituido por IL-4R α y la cadena α -1 de la IL-13 (IL-13R α 1). Dado que la IL-4 se une a IL-4R α , puede unirse tanto a receptores de tipo I como de tipo II, mientras que la IL-13 se une a IL-13R α 1 y, en consecuencia, sólo puede señalar a través del receptor de tipo II.³⁹

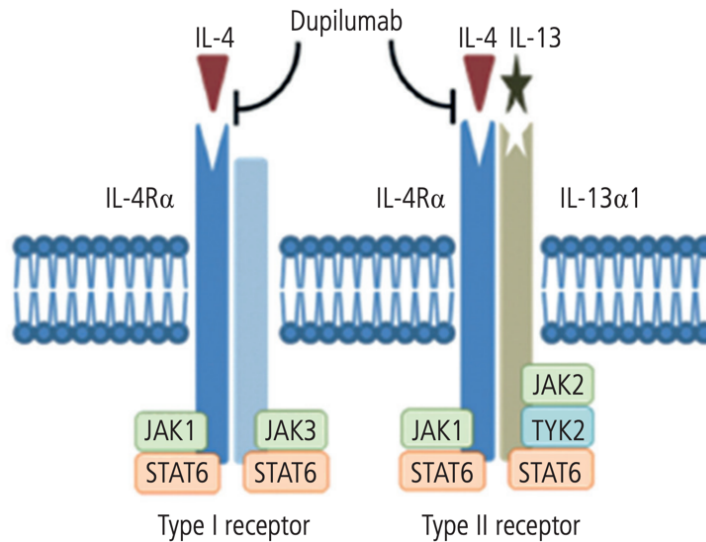


Figura 1. Mecanismo de acción de dupilumab. Dupilumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-4Rα, inhibiendo así la señalización de los receptores de tipo I (IL-4Rα/γC) y de tipo II (IL-4Rα/IL-13Rα1).³⁹

La localización de estos receptores es diferente, lo que explica porque la IL-4 y la IL-13 tienen efectos coincidentes y diferentes. El receptor de tipo I principalmente se encuentra en las células hematopoyéticas y es el receptor predominante de la IL-4, se expresa en células T, basófilos, mastocitos y células B de ratón. El receptor de tipo II se limita principalmente a las células no hematopoyéticas. Como estas células apenas expresan la cadena γ, la señalización de la IL-4 y la IL-13 se produce esencialmente a través del receptor de tipo II. (Bao, 2015)

Los macrófagos y las células dendríticas expresan ambos tipos de receptores. La unión del ligando induce la transfosforilación y la activación de las JAKquinasas asociadas (JAK1/JAK3 para el receptor de tipo I y JAK1/Tyk2 para el receptor de tipo II).⁵

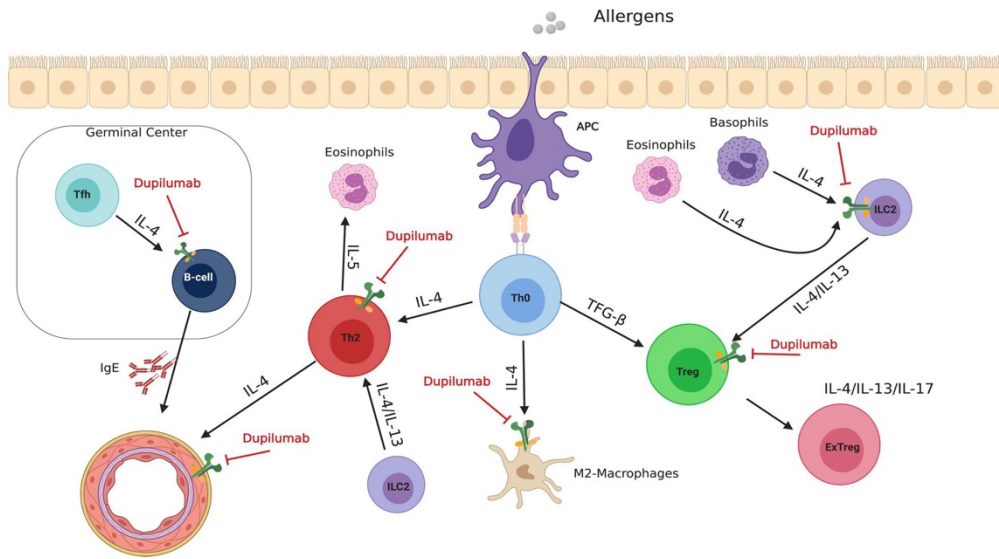


Fig 2. Sitios potenciales de acción de Dupilumab en la inhibición de la inflamación alérgica.²⁴

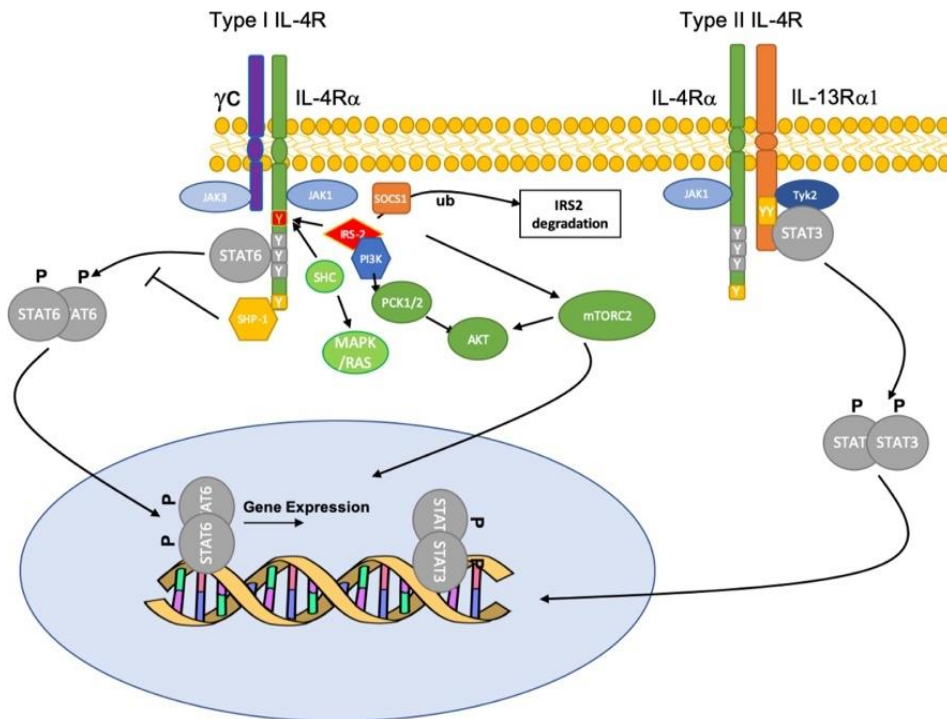


Fig 3. Transducción de señales a través de los complejos tipo I y II IL-4R.²⁴

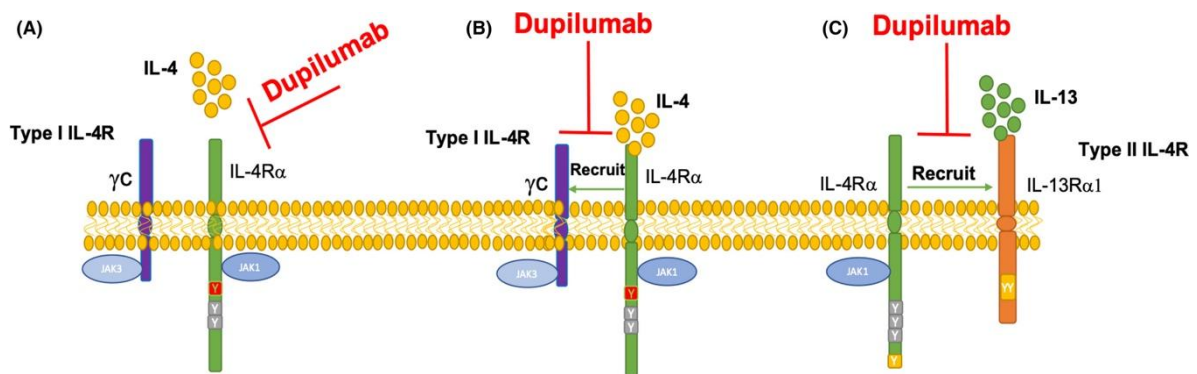


Fig 4. Posibles mecanismos de acción de Dupilumab para dirigirse al complejo IL-4R. A, dupilumab puede inhibir la unión de IL-4 a IL-4R α y/o (B) inhibir el reclutamiento de γ C a la cadena de IL-4R α y/o (C) inhibir el reclutamiento de IL-4R α a IL-13R α .¹

Se ha establecido la vía de señalización canónica a través de los complejos IL-4R.¹ Una vez que la IL-4 o la IL-13 se une a los receptores, desencadena la transfosforilación y la activación de las proteínas quinasas de la familia Janus (JAK) asociadas a la subunidad del receptor, incluidas JAK1, JAK3 y JAK2, asociadas con la IL-4R α , γ C y cadenas IL-13R α 1, respectivamente. La activación de JAK inicia una cascada de fosforilación de residuos de tirosina específicos en el dominio citoplasmático de IL-4R α .³⁰

Un trío de estos residuos de tirosina (IL-4R α Y575,/Y603/Y633 humano y su contraparte de ratón) actúan como un casete cuya fosforilación permite el reclutamiento del transductor de señal del factor de transcripción y activador de la transcripción 6 (STAT6) a través del dominio SH2 de este último, dando lugar a su activación y al inicio de los programas de transcripción regulados por él.²⁴

Además, se encontró que la región Box1 y la cola C-terminal de IL-13R α 1 eran fundamentales para la unión a Tyk2 y, por lo tanto, la activación de STAT3. La unión de IL13 a IL-13R α 1 en el complejo IL-4R induce la fosforilación de Tyk2 y, por tanto, la fosforilación de STAT3.⁵⁷ En teoría, un anticuerpo dirigido a la subunidad IL-4R α podría inhibir la unión de IL-4 al complejo del receptor de tipo I o inhibir el ensamblaje

del complejo del receptor de tipo II al evitar el reclutamiento de la subunidad IL-4R α por parte del IL-13R α 1y por tanto evitar la unión de IL-13.³⁷

Ficha técnica

Nombre del medicamento y composición cualitativa y cuantitativa:

- Dupixent 300 mg solución inyectable en jeringa precargada.

Cada jeringa precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

- Dupixent 300 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada de un solo uso contiene 300 mg de dupilumab en 2 ml de solución (150 mg/ml).

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en las células de Ovario de Hámster Chino (OHC)

Forma farmacéutica:

- Solución inyectable (inyectable)
- Solución estéril transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarillo pálido, sin partículas visibles, con un pH de aproximadamente 5,9.

Indicaciones terapéuticas: Dermatitis atópica

- Adultos y adolescentes

Dupixent está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

- Niños de 6 meses a 11 años de edad

Dupilumab está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica grave en niños de 6 meses a 11 años que son candidatos a tratamiento sistémico.

Posología y forma de administración:

La dosis recomendada para adolescentes de 12 a 17 años de edad se especifica en la Tabla 1.

La dosis recomendada para niños de 6 a 11 años de edad se especifica en la Tabla 2.

La dosis recomendada para niños de 6 meses a 5 años de edad se especifica en la Tabla 3.

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

Dupilumab En Enfermedades De La Piel

En un estudio de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, de 16 semanas de duración, se investigó la eficacia de dupilumab en el tratamiento de la DA grave. Los pacientes fueron tratados con Dupilumab 300 mg semanales, 300 mg cada 2 semanas o placebo durante 16 semanas. La gravedad de la enfermedad medida por el índice de gravedad y área del eccema (EASI) disminuyó significativamente en los grupos tratados con dupilumab, 69 %-72% en el grupo de tratamiento de 300 mg semanales y 67 %-72 % en el grupo de 300 mg cada dos semanas en comparación al grupo placebo.⁴⁹

La terapia con dupilumab redujo la expresión de más de 800 genes afectados en la DA, incluidas las quimiocinas TH2, la proliferación de células T y los genes de células dendríticas (DC).²¹

Además, Dupilumab fue bien tolerado y demostró un perfil de seguridad del medicamento coherente con las observaciones de estudios previos.⁶¹ El principal efecto secundario del Dupilumab en el tratamiento de la DA es la conjuntivitis.² Otros efectos secundarios incluyen reacciones en el lugar de la inyección e infección localizada por herpes simple.⁵⁵

Cabe señalar que los datos de tres ensayos de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo revelaron que se observó eosinofilia sanguínea transitoria en un pequeño subconjunto de pacientes, con <1 % de los pacientes mostrando eosinofilia de alto grado. Se ha sugerido que la inhibición por Dupilumab del reclutamiento de eosinófilos de la sangre a los tejidos de la piel inflamados puede explicar este aumento.⁶⁰

Los estudios han documentado numerosos efectos de dupilumab que contribuyen a la normalización de la piel, incluida la regulación a la baja de los mediadores inflamatorios, la regulación a la baja de los marcadores de proliferación epidérmica y la regulación al alza de los genes implicados en la función de barrera de la piel.^{20,31} La eficacia y seguridad de dupilumab en el tratamiento de la DA se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos, entre los que destacan los ensayos de fase 3 SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY AD CHRONOS y AD-1526. SOLO-1 y SOLO-2 fueron ensayos clínicos controlados con placebo, diseñados de manera idéntica, que en conjunto reclutaron a 1379 pacientes adultos con DA de moderada a grave y respuesta inadecuada a la terapia tópica.⁵⁰

En los ensayos clínicos de fase 3, entre los que destacan SOLO-1, SOLO-2, LIBERTY ADN CHRONOS y AD-1526. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir inyecciones subcutáneas (SC) con dupilumab (300 mg) una vez a la semana, placebo una vez a la semana o dupilumab (300 mg) alternando cada dos semanas con placebo. Los pacientes no usaban TCS de forma rutinaria durante el ensayo, pero si requerían TCS de rescate, se les permitía continuar participando. El objetivo primario fue una puntuación de 0 o 1 en la Evaluación global del investigador (IGA) y una reducción desde el inicio hasta las 16 semanas de ≥ 2 puntos en esa puntuación. Otros resultados incluyeron una mejora del 75 % con respecto al valor inicial en la puntuación EASI (EASI 75), reducción del prurito, reducción de los síntomas de ansiedad o depresión y mejora de la calidad de vida.⁵⁰

En SOLO-1, el 37 % de los pacientes que recibieron dupilumab una vez a la semana y el 38% de los que recibieron dupilumab cada dos semanas lograron el objetivo primario, en comparación con el 10 % que recibieron placebo ($p < 0,001$ para ambos regímenes frente a placebo). Los hallazgos de SOLO-2 fueron similares.⁵⁰

Además, SOLO-1 y SOLO-2 mostraron un cambio en EASI-75 (proporción de pacientes con una mejora del 75 % o más con respecto al valor inicial en el índice de área y gravedad de la dermatitis, las puntuaciones varían de 0 a 72; las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad) con ambos regímenes de dupilumab (44 % a 52 % para dupilumab frente a 12 % a 15 % para placebo, $P < 0,001$ frente a placebo para todas las comparaciones); además, el tratamiento con dupilumab se asoció con reducciones en el prurito y la depresión o la ansiedad, así como mejoras en el QOL (todas significativas en relación con el placebo).⁵⁰

Con respecto a los eventos adversos, que incluye cualquier tipo de evento adverso infeccioso, independientemente de la causa o el sistema de órganos). Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y conjuntivitis (de causa no especificada). Los eventos adversos más comunes en los dos ensayos fueron exacerbaciones de dermatitis atópica, reacciones en el lugar de la inyección y nasofaringitis. En general, la incidencia de nasofaringitis se equilibró entre los grupos de dupilumab y placebo. Se informó conjuntivitis bacteriana o viral en menos del 2% de los pacientes en cualquier grupo.⁵⁰

AD-1526 estudió dupilumab en adolescentes (12 a 17 años de edad) cuya DA no se controlaba adecuadamente con tratamientos tópicos. En este ensayo, 251 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, dupilumab 300 mg cada 4 semanas o dupilumab 200 mg o 300 mg (basado en el peso <60 kg o ≥60 kg, respectivamente) cada 2 semanas. Hubo 2 objetivos primarios, ambos evaluados en la semana 16, el porcentaje de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 o 1 y el porcentaje de pacientes que lograron EASI-75. Todos los regímenes de dupilumab tuvieron una eficacia significativa en relación con el placebo ($p < 0,001$), con una tendencia de cifras más altas observados con el régimen de dosificación basado en el peso más frecuente.⁵⁰

Los hallazgos de seguridad en adolescentes fueron similares a los de los adultos, con aproximadamente el 10 % o menos experimentando reacciones en el lugar de la inyección y conjuntivitis con el fármaco del estudio en comparación con menos del 5 % con el placebo.⁴⁹

Se realizaron cuatro estudios separados en EE. UU. tres de los cuales fueron estudios de fase inicial diseñados principalmente para evaluar la seguridad de dupilumab, administrado por vía subcutánea, para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica. Sin embargo, los criterios de

valoración clínicos formaron parte del diseño de cada uno de los cuatro ensayos. La seguridad se evaluó mediante evaluación de la incidencia de eventos adversos, evaluación de signos vitales, examen físico, pruebas de laboratorio clínico y electrocardiografía.⁶

Los estudios de fase 1 de EE. UU. y multinacionales tuvieron cohortes secuenciales de aumento de dosis. Ambos ensayos reclutaron adultos con dermatitis atópica de moderada a grave que no se controló adecuadamente con medicamentos tópicos (glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina). En el estudio estadounidense, estudio M4A, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:4 para recibir placebo (6 pacientes) o dupilumab en una dosis de 75 mg (8 pacientes), 150 mg (8 pacientes) o 300 mg (8 pacientes), todos los fármacos del estudio administrados por vía subcutánea una vez a la semana.⁶

En el estudio multinacional, estudio M4B, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:3 para recibir placebo (10 pacientes) o dupilumab en una dosis de 150 mg (14 pacientes) o 300 mg (13 pacientes), con todos los medicamentos del estudio administrados por vía subcutánea una vez a la semana.⁶

Ambos estudios se diseñaron para evaluar la seguridad como objetivo primario. Los objetivos de eficacia exploratorios preespecificados incluyeron la proporción de pacientes que tenían una puntuación de evaluación global del investigador (IGA) de 0 (claro) o 1 (casi claro), el porcentaje de reducción en el área de superficie corporal afectada, el puntaje en el índice de gravedad y área de eccema (EASI, en el que las puntuaciones van de 0 a 72, donde las puntuaciones más altas indican una mayor gravedad; se ha estimado un cambio de puntuación de 6,6 como la diferencia mínima clínicamente importante), la puntuación en la escala de prurito 5-D (en la que las puntuaciones rango de 5 a 25, donde las puntuaciones

más altas indican mayor prurito), la puntuación en la escala de calificación numérica del prurito (en la que las puntuaciones van de 0 a 10, donde los números más altos indican peor prurito), y niveles de biomarcadores (es decir, quimiocinas reguladas por activación [TARC] e IgE).⁶

Biomarcadores

Los biomarcadores siempre han existido para diferentes propósitos en medicina, principalmente como herramienta de diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento de la DA, a diferencia de muchas otras enfermedades crónicas, se basan completamente en puntuaciones clínicas en lugar de en marcadores bioquímicos.⁴³

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha adoptado una definición bastante amplia para lo que significa en biomarcador: "Una característica definida que se mide como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas a una exposición o intervención, incluidas las intervenciones terapéuticas". La FDA también añade el siguiente comentario: "Las características moleculares, histológicas, radiográficas o fisiológicas son tipos de biomarcadores. Un biomarcador no es una evaluación de cómo se siente, funciona o sobrevive un individuo". Curiosamente, la Agencia Europea de Medicamentos tiene otra definición más restrictiva: "Una molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos que se pueden utilizar para seguir los procesos corporales y las enfermedades en humanos y animales".⁴³

En el proceso de descubrimiento del biomarcador, se debe distinguir entre el tipo de material biológico (o su origen) por un lado y el propósito/valor del biomarcador, por otro. Para el primer grupo, se puede utilizar una amplia gama de material biológico, como (Renert-Yuval, 2021):

1. Información genómica
2. Perfiles transcriptómicos obtenidos mediante el análisis de ARNm y mRNA
3. Proteínas como citocinas y otros mediadores de fluidos corporales (sangre entera, suero, plasma, fluidos tisulares).

Esto debe distinguirse del propósito/valor de los biomarcadores con 7 subtipos diferentes según lo definido por el Grupo de Trabajo de Biomarcadores de la FDA-NIH:⁴³

1. Susceptibilidad/riesgo
2. Diagnóstico
3. Monitoreo/gravedad
4. Pronóstico
5. Predictivo.

Todos estos subtipos podrían ser potencialmente importantes en el contexto de la gestión de la DA.⁴³

Los biomarcadores que predicen la respuesta para estos tratamientos no se han descrito hasta ahora. La farmacogenética y el control de fármacos terapéuticos se pueden utilizar para optimizar la respuesta al tratamiento inmunosupresor sistémico. Los biomarcadores farmacogenéticos pueden desempeñar un papel en la identificación de respondedores y no respondedores al tratamiento, pero también pueden usarse para evitar efectos adversos y optimizar la dosificación de fármacos.²⁸

Se observa un alto nivel de IgE total en suero en pacientes con enfermedades alérgicas, sin embargo, no se puede establecer un punto de corte claro porque su distribución se superpone en gran medida con la de individuos sanos. En pacientes con DA, se observa comúnmente un nivel sérico total de IgE de 500 UI/mL o mayor. El nivel total de IgE en suero puede representar una diátesis alérgica en lugar

de una actividad de la enfermedad a corto plazo en la DA. Sin embargo, puede ser un indicador de una respuesta a largo plazo en casos graves, ya que el nivel alto de IgE total en suero disminuye después de varios meses de seguimiento.²⁸

El timo sérico y la quimiocina regulada por activación (TARC/CCL17) es actualmente el biomarcador objetivo de mejor rendimiento para la gravedad de la enfermedad en la DA. (Thijs, 2015). Se ha visto que el conjunto de biomarcadores como TARC, interleucina soluble (IL)-2-receptor (sIL-2R) e IL-22 son significativamente mejores predictores en cuanto a la gravedad de la enfermedad que un solo biomarcador. Se ha descrito que tres biomarcadores contribuyen a la patogenia de la DA. TARC es una quimiocina que atrae células T, involucrada en el reclutamiento de células T en la piel, sIL-2R es un marcador probado de activación de células T in vivo, e IL-22 induce la proliferación de queratinocitos e inhibe la diferenciación terminal, promoviendo así hiperplasia epidérmica y defectos de barrera.⁴

Se han investigado treinta biomarcadores en 29 estudios longitudinales que proporcionan datos suficientes para el metanálisis; los biomarcadores que fueron informados por al menos cuatro estudios y, por lo tanto, incluidos en el metanálisis incluyeron niveles séricos de TARC, ECP, IgE total, quimiocinas que atraen células T cutáneas (CTACK/CCL27), CD30, interleucina (IL)-18, lactato deshidrogenasa (LDH), quimiocinas derivadas de macrófagos (MDC) y vitamina D.⁵⁴

La eosinofilia periférica es más significativa en pacientes con DA en comparación con otras enfermedades alérgicas como el asma bronquial o la rinitis alérgica. Dado que el recuento de eosinófilos periféricos aumenta con la gravedad de la enfermedad, puede ser un marcador de progresión de la enfermedad.²⁸

La IgE sérica total se encontró como el biomarcador estudiado con mayor frecuencia. Sin embargo, la combinación de los datos de los estudios longitudinales dio como resultado un coeficiente de correlación débil de 0,33 (IC del 95 %: 0,08–0,64). El metanálisis de los estudios transversales mostró sólo una correlación combinada moderada con la gravedad de la enfermedad de 0,45 (IC del 95 %: 0,32–0,57). Por lo que se concluyó, que los niveles séricos totales de IgE no son un biomarcador apropiado para el seguimiento de la gravedad de la enfermedad en la dermatitis atópica y se correlacionan solo moderadamente con la gravedad de la enfermedad en un único punto temporal.⁵⁴

El nivel sérico de lactato deshidrogenasa (LDH) aumenta en los casos más graves, por lo que actúa como un marcador de la progresión de la enfermedad. Un aumento en los niveles de LDH puede reflejar el daño tisular causado por la inflamación de la piel, y regresa al nivel normal cuando se resuelve la erupción. No obstante, en los casos en los que los niveles de LDH permanezcan elevados, se debe sospechar de complicaciones por otras enfermedades que provocan daño tisular y considerar el diagnóstico diferencial.²⁸

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La dermatitis atópica (DA), es una enfermedad de la piel común pero compleja, derivada de la desregulación inmune y las anomalías de la barrera epidérmica, plantea un desafío terapéutico. Debido a que la respuesta terapéutica puede variar sobre la base de fenotipos clínicos y moleculares heterogéneos, se ha considerado a ciertos biomarcadores como instrumentos potenciales que pueden mejorar la precisión del manejo de la DA.⁴³

A medida que hay un avance hacia terapias más específicas, los biomarcadores en sangre de DA como: eosinófilos en sangre, IgE sérica total, CCL17/TARC, IL-13, son importantes ya que se espera que predigan qué pacientes probablemente se beneficiarán más de los productos biológicos específicos, como el dupilumab.⁵⁴

La dermatitis atópica intrínseca y extrínseca se superpone más en términos de mecanismos patogénicos subyacentes de lo que se pensaba anteriormente en función de las características clínicas. Esto confirma que la caracterización actual de los pacientes con DA no refleja adecuadamente la diversidad fisiopatológica dentro de los pacientes con DA, por lo que los biomarcadores pueden ayudar a definir subconjuntos de pacientes, también llamados endotipos, relacionados con los mecanismos subyacentes de la enfermedad, como sugirió anteriormente la plataforma de colaboración PRACTALL.⁵⁰

En 2 ensayos de fase 3 de dupilumab para DA (SOLO1 y SOLO2), la mejoría evaluada por la puntuación IGA como resultado primario fue de 36% a 38%. Además, la tasa de lograr una mejora de al menos el 75 % desde el inicio en EASI (EASI-75) como resultado secundario fue del 44 % al 51 %.⁵⁰

Estos resultados sugieren que la eficacia de dupilumab varía entre los pacientes con DA y que es importante desarrollar biomarcadores útiles para predecir su eficacia, especialmente considerando la carga económica para los pacientes y el costo del mismo. En cuanto a los biomarcadores que tenemos al alcance, existen 2 candidatos (eosinófilos en sangre e IgE sérica total), los cuales están asociados con la actividad de la enfermedad de la DA.²⁸

Dado que desconocemos el comportamiento de los biomarcadores (eosinófilos en sangre e IgE sérica total) en nuestros pacientes de la clínica de “Dermatitis atópica grave”, proponemos la primera descripción de dichos biomarcadores en un tercer nivel pediátrico en México.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

De los biomarcadores accesibles en nuestra población como eosinófilos en sangre e IgE sérica total, ¿cuál sería su comportamiento en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica moderada – grave en manejo con Dupilumab?

5. JUSTIFICACIÓN

El propósito de este estudio es describir el comportamiento de los biomarcadores (eosinófilos en sangre e inmunoglobulina E sérica total) en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica moderada - grave en tratamiento con Dupilumab, en un entorno real.

Aunque el potencial de los biomarcadores en la DA aún no se ha aclarado completamente, debido a la complejidad de la enfermedad, vale la pena explorar un enfoque integral que tenga en cuenta tanto

evaluaciones confiables de biomarcadores específicos y evaluaciones clínicas, que facilite aún más la investigación de la DA y mejore el manejo del paciente.

Lo que conducirá a que idealmente, un conjunto validado de biomarcadores confiables que utilicen métodos mínimamente invasivos permitan la implementación de la medicina de precisión en DA, mejore el manejo del paciente y acelere el desarrollo de nuevas terapias.

6. HIPÓTESIS

Ya que este estudio es descriptivo, nos limitaremos a puntualizar lo observado en la investigación.

Esta descripción se realizó con base en estudios que proponen la importancia de desarrollar biomarcadores útiles que pronostiquen eficacia del anticuerpo monoclonal, especialmente considerando la carga económica para los pacientes y el costo del mismo.

7. OBJETIVOS

A. Objetivo primario:

- a. Describir el comportamiento de los biomarcadores (eosinófilos en sangre e IgE sérica total) en pacientes con dermatitis atópica moderada - grave en tratamiento con Dupilumab.

B. Objetivos secundarios:

- a. Comparar el comportamiento de los niveles basales de eosinófilos en sangre con los niveles a las 16 de semanas de tratamiento.
- b. Comparar el comportamiento de los niveles basales de eosinófilos en sangre con los niveles a los 6 meses de tratamiento.
- c. Comparar el comportamiento de los niveles basales de eosinófilos en sangre con los niveles al año de tratamiento.
- d. Comparar el comportamiento de los niveles basales de IgE sérica total con los niveles a las 16 de semanas de tratamiento.
- e. Comparar el comportamiento de los niveles basales de IgE sérica total con los niveles a los 6 meses de tratamiento.
- f. Comparar el comportamiento de los niveles basales de IgE sérica total con los niveles al año de tratamiento.
- g. Correlacionar los niveles basales de eosinófilos en sangre a las 16 semanas, a los 6 meses y al año de tratamiento con el índice de SCORAD.
- h. Correlacionar los niveles basales de IgE sérica total a las 16 semanas, a los 6 meses y al año de tratamiento con el índice de SCORAD.

8. METODOLOGÍA

A. Diseño:

- Observacional, transversal, prolectivo.

B. Población y muestra

- Población: pacientes ≤ 18 años con diagnóstico de DA moderada a grave, de la clínica de “Dermatitis atópica grave” del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, que cumplan con los criterios de inclusión.

C. Criterios de selección del estudio

a. Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes ≤ 18 años con diagnóstico de DA moderada a grave, de la clínica de “Dermatitis atópica grave”, del Hospital Infantil de México, Federico Gómez en el periodo de mayo 2022 a mayo 2023.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DA con índice de SCORAD a partir de una puntuación de 15 puntos.
- Expedientes de pacientes en los que el tratamiento con esteroides tópicos y /o sistémico proporcionó un control inadecuado.

b. Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de DA moderada – grave, en manejo con otro anticuerpo monoclonal.

c. Criterios de eliminación:

- Expedientes de pacientes que no correspondan al diagnóstico al momento de la revisión o estén incompletos.

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis de normalidad a cada una de las variables cuantitativas para comprobar si la muestra sigue una distribución normal a través del test de Shapiro-Wilk cuando la muestra sea ≥ 50 observaciones y del test de Kolmogorov-Smirnov cuando la muestra sea mayor a 50 observaciones. Las variables cuantitativas con distribución normal o paramétrica se expresarán en medias \pm desviaciones estándar (DE), aquellas con una distribución no paramétrica se expresarán en medianas y rango intercuartilar. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas o número de observaciones (n) y frecuencias relativas o porcentajes (%). Se realizaron pruebas T para muestras pareadas para determinar el impacto.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Escala de medición	Característica a medir
Edad	Número de años del individuo.	Años transcurridos desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión en el estudio.	Cuantitativa	Continua	Años
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Género del paciente de acuerdo al fenotipo de nacimiento	Cualitativo	Nominal dicotómica	Mujer Hombre
Eosinófilos en sangre	Leucocito de tipo granulocito pequeño derivado de la médula ósea.	Cantidad de un tipo de glóbulos blancos.	Cuantitativa	Continua	cel/uL
IgE sérica total	Anticuerpo producido por el sistema inmunitario.	Proteína presente en el suero sanguíneo y otras secreciones con capacidad para combinarse específicamente con el antígeno que se encuentra en el origen de su producción.	Cuantitativa	Continua	cel/uL
Índice SCORing AD (SCORAD)	Índice utilizado para evaluar la gravedad de la dermatitis atópica.	Se calcula sumando las puntuaciones asignadas a diferentes componentes, como la extensión de las lesiones en diferentes áreas del cuerpo, la intensidad del enrojecimiento, el edema, la exudación, la costra, la excoriación y el prurito.	Cuantitativa	Continua	Puntos
Instrumento para el control de la Dermatitis Atópica (ADCT) ACDT	Herramienta de autoevaluación para conocer qué tan controlada está la dermatitis atópica.	Permite la autoevaluación del control de la DA basada en tu propia percepción de los síntomas y de cómo estos impactan en tu vida y funciones diarias	Cuantitativa	Continua	Porcentajes
Escala de calidad de vida	Cuestionario que incluye los componentes físicos, emocionales, cognitivos, sociales, las percepciones de salud/bienestar y las perspectivas futuras	Una serie de ítems o preguntas agrupadas en dimensiones que miden diferentes aspectos de la salud.	Cuantitativa	Discreta	Puntos

11. RESULTADOS DEL ESTUDIO

De acuerdo con los datos recabados en este estudio, se obtuvieron los siguientes resultados:

El total de expedientes de pacientes incluidos fueron 14. La media de edad entre los individuos es de 13 años, con un rango de 7 a 17 años.

En donde el 50 % (7) son mujeres, y el 50% (7) son hombres. El 71.4% (10) de los pacientes cursaron con dermatitis atópica moderada de acuerdo a índice de SCORAD y el 28.5% (4) cursarán con dermatitis atópica grave.

Dentro de las comorbilidades observadas, la rinitis alérgica ocupa el primer lugar con un 64.2% (9), seguida de asma con un 35.7% (5); la frecuencia del resto de las comorbilidades se explican ampliamente en la tabla 1:

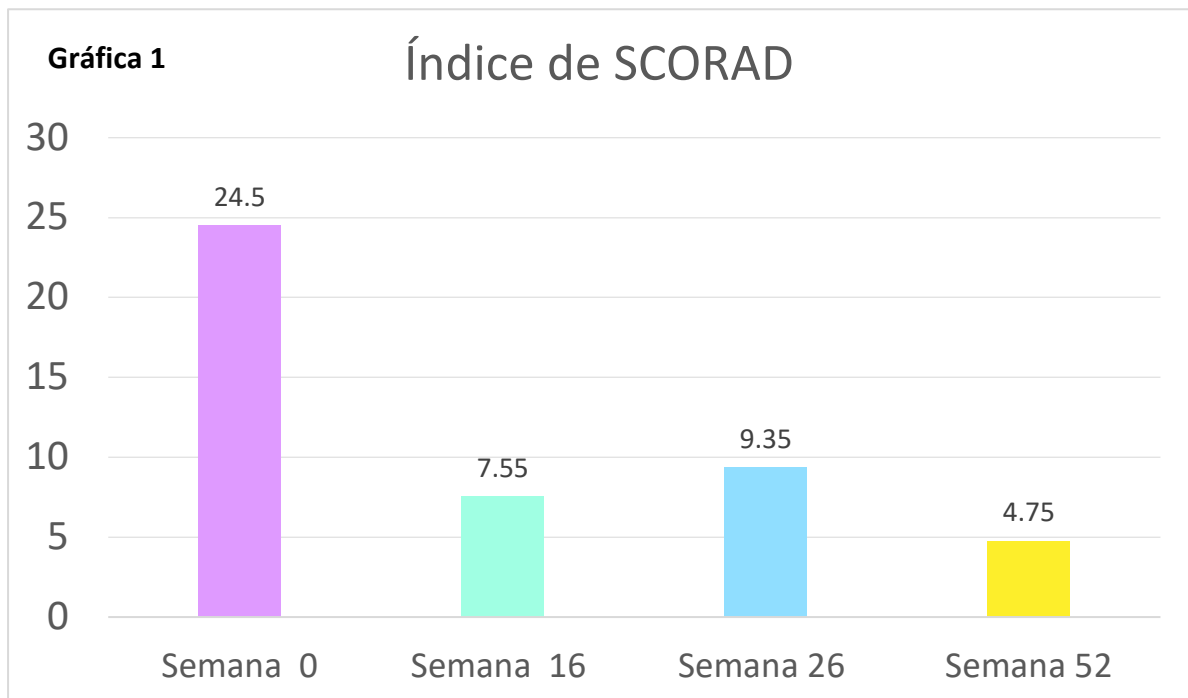
Comorbilidades	Frecuencia
Rinitis alérgica	64.29% (9)
Alergia alimentaria	64.29% (9)
Asma	35.71% (5)
Síndrome hipereosinofílico	14.29% (2)
HTA*	14.29% (2)
Talla baja	14.29% (2)
TDHA*	14.29% (2)
Depresión	14.29% (2)
Alergia a látex	7.14% (1)
Pitiriasis alaba	7.14% (1)
Dermatitis seborreica	7.14% (1)
Sobrepeso	7.14% (1)
Síndrome metabólico	7.14% (1)
Pubertad retrasada	7.14% (1)
Hipotiroidismo congénito	7.14% (1)
Trastorno de ansiedad	7.14% (1)
Discapacidad intelectual	7.14% (1)

Tabla 1.

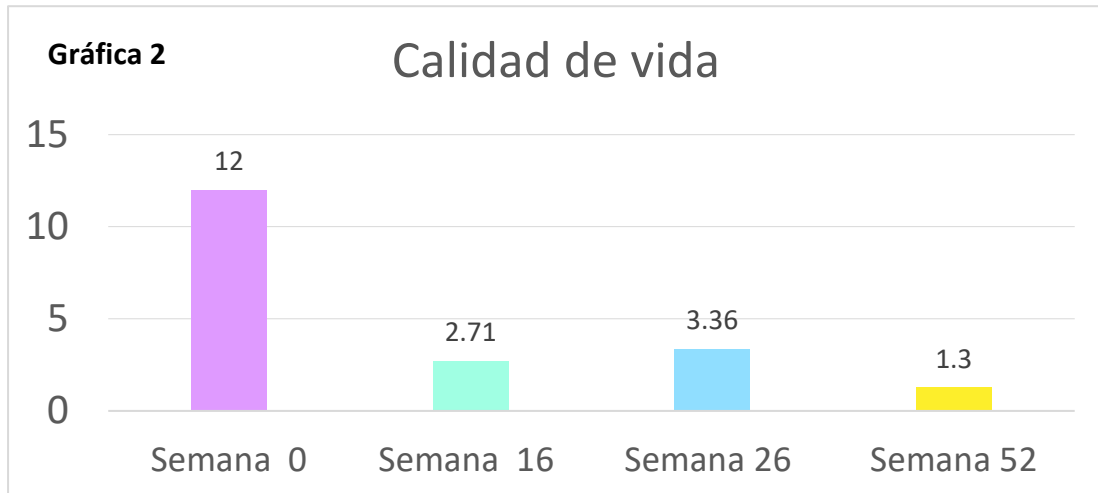
En cuanto al manejo con otro anticuerpo monoclonal se reporto el 14.3% (2), quienes recibieron Omalizumab.

Es importante mencionar que el 64.3% recibieron inmunoterapia alérgica específica (ITA) previamente o durante el manejo con Dupilumab.

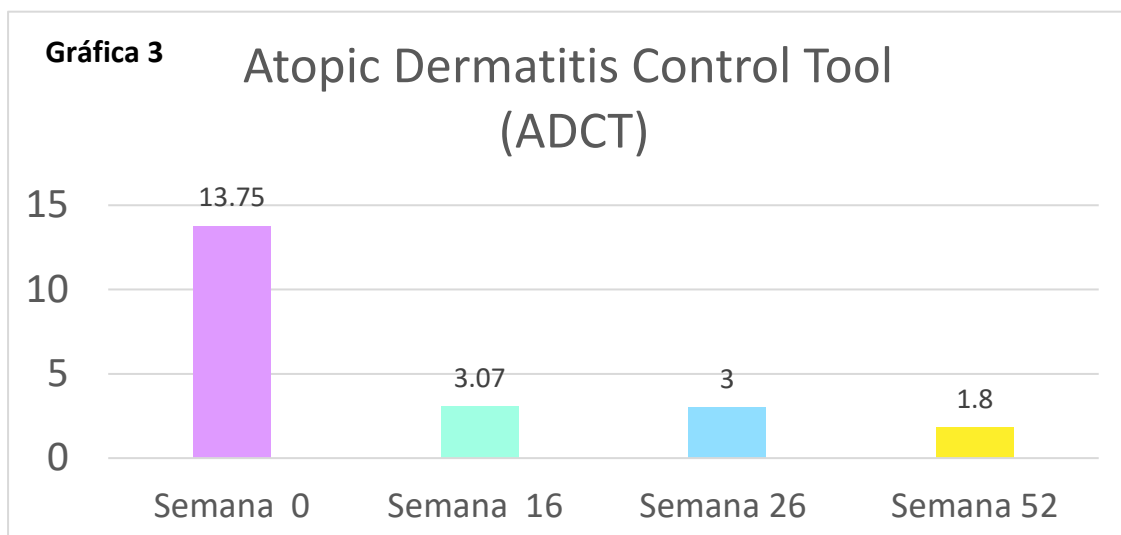
Se realizó una comparación con los promedios obtenidos del índice de SCORAD: basal, a las 16 semanas, a los 6 meses (26 semanas) y al año (52 semanas), como puede observarse en la gráfica 1:



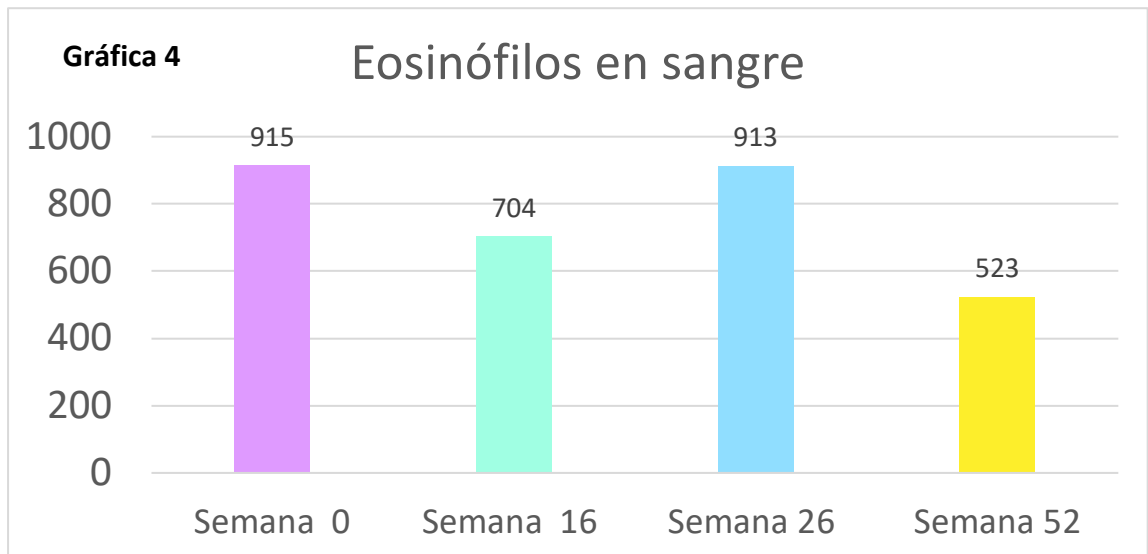
Se realizó una comparación con los promedios obtenidos de la puntuación obtenida en la escala de Calidad de Vida: basal, a las 16 semanas, a los 6 meses (26 semanas), y al año (52 semanas), como puede observarse en la gráfica:



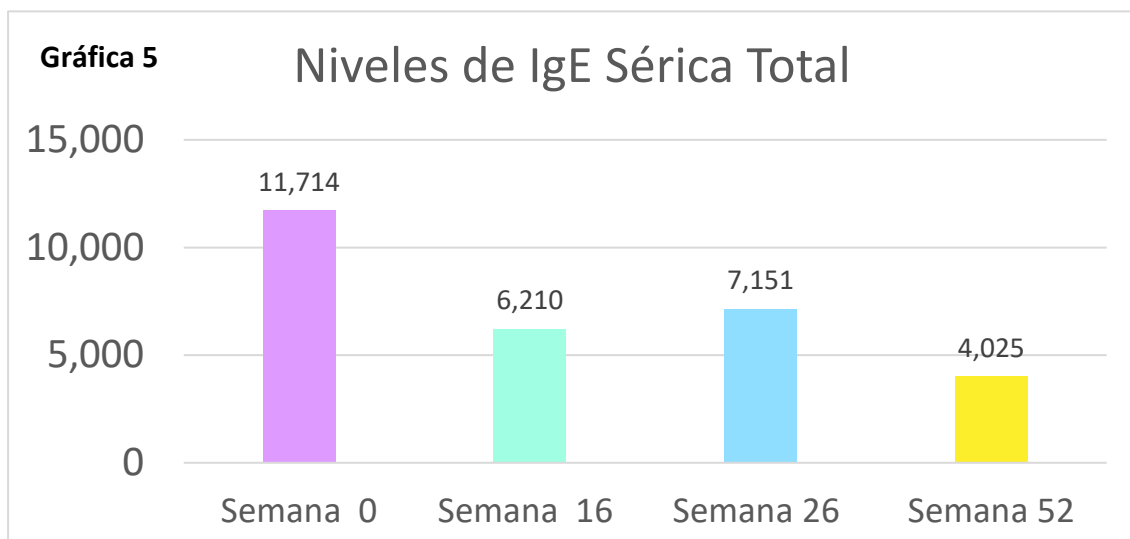
Se realizó una comparación con los promedios obtenidos de la puntuación obtenida en la escala de Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT): basal, a las 16 semanas, a los 6 meses (26 semanas), y al año (52 semanas), como puede observarse en la gráfica 3:



Se realizó una comparación con los promedios del nivel de eosinófilos en sangre: basal, a las 16 semanas, a los 6 meses (26 semanas) y al año (52 semanas), como se observa en la gráfica 4:

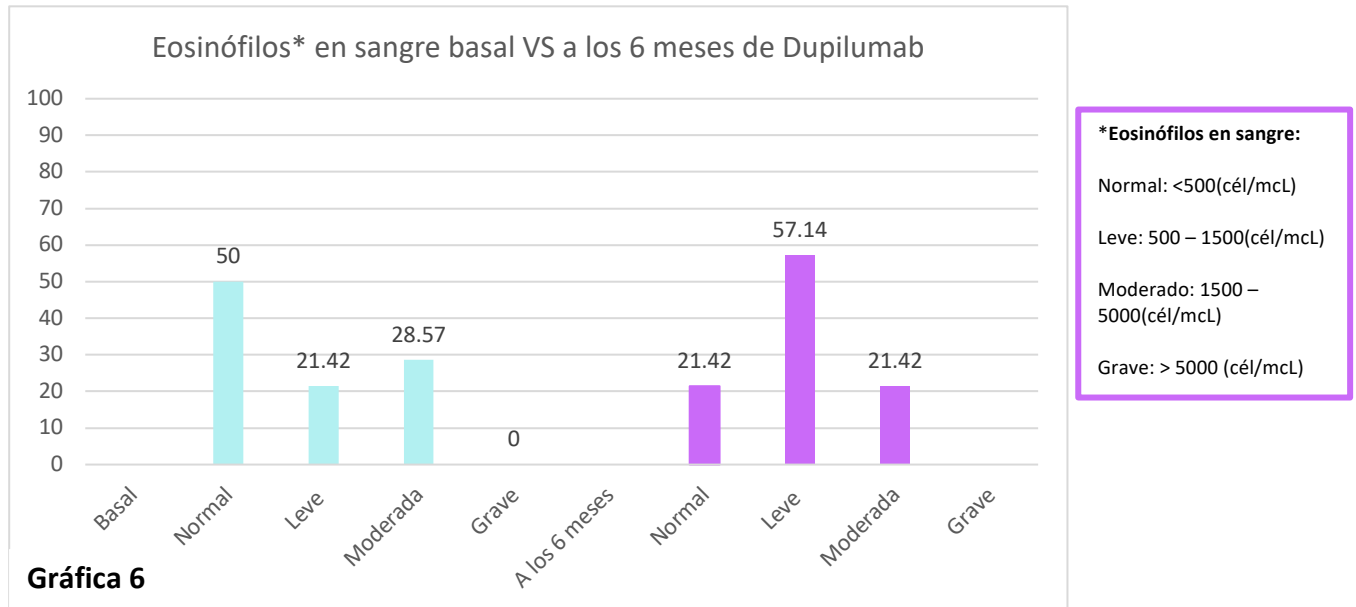


Se realizó una comparación con los promedios del nivel de IgE sérica total: basal, a las 16 semanas, a los 6 meses (26 semanas), y al año (52 semanas), como puede observarse en la siguiente gráfica 5:

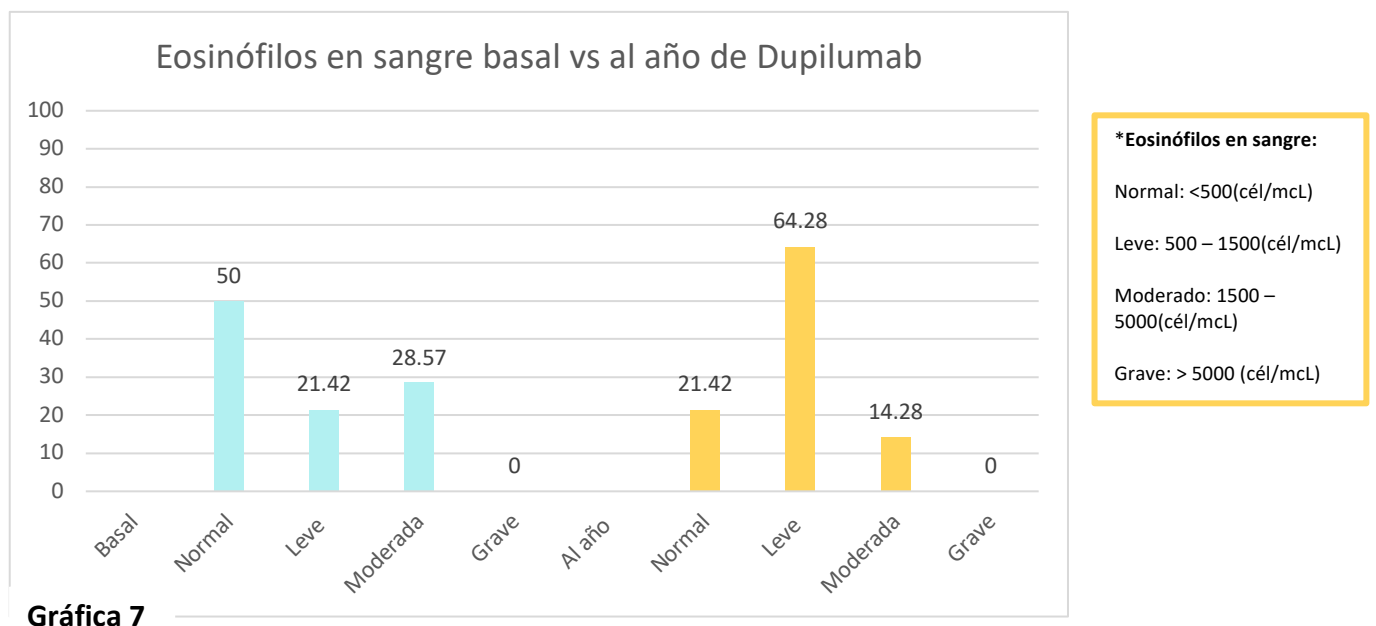


Se realizó una comparación en porcentajes por rango de gravedad de eosinófilos en sangre basal VS eosinófilos a los 6 meses (26 semanas) de tratamiento con Dupilumab, como se observa en la gráfica

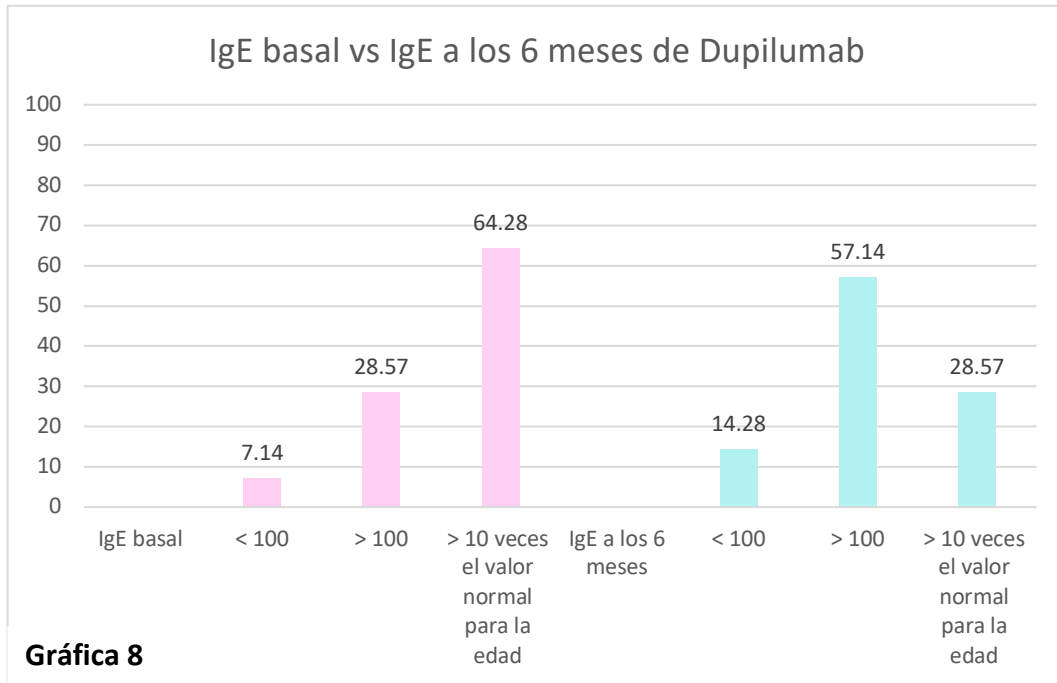
6:



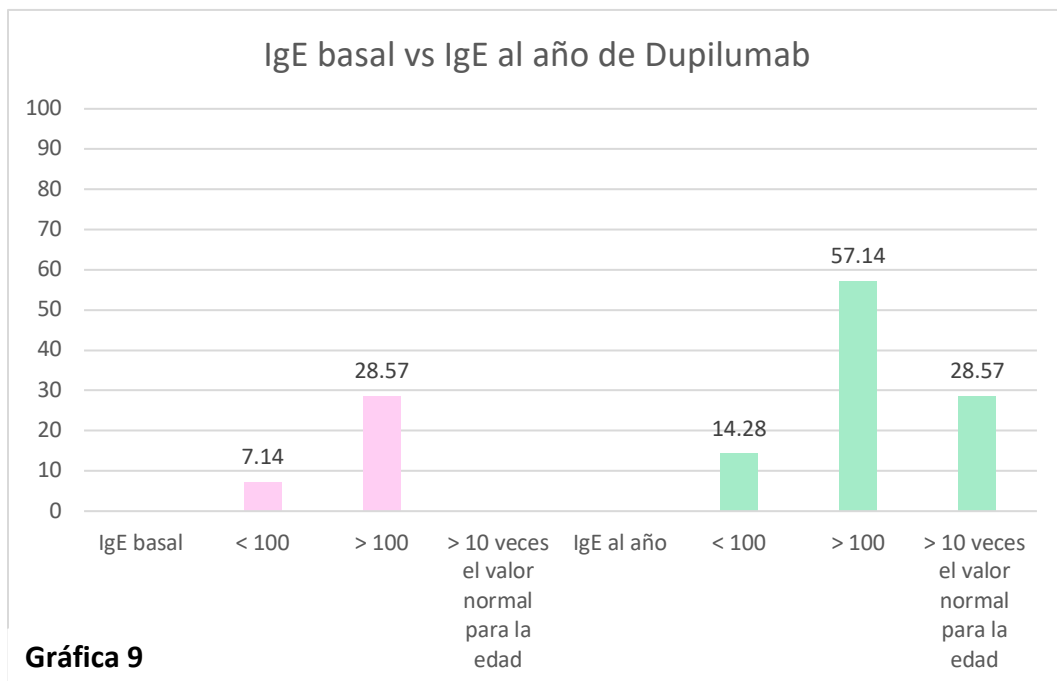
Se realizó una comparación en porcentajes por rango de gravedad en eosinófilos en sangre basal VS eosinófilos al año (52 semanas) de tratamiento con Dupilumab, como se observa en la gráfica 7:



Se realizó una comparación en porcentajes por rango de IgE sérica total VS IgE sérica total a los 6 meses (26 semanas) del tratamiento con Dupilumab, como se observa en la gráfica 8:



Se realizó una comparación en porcentajes por rango de IgE sérica total VS IgE sérica total al año (52 semanas) del tratamiento con Dupilumab, como se observa en la gráfica 9:



12. DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue describir el comportamiento de los biomarcadores accesibles (eosinófilos en sangre e inmunoglobulina E) en pacientes pediátricos con diagnóstico de dermatitis atópica moderada - grave en tratamiento con Dupilumab, en el periodo de un año, en un entorno del mundo real.

Los biomarcadores descritos en este estudio están asociados con la actividad de la enfermedad de la dermatitis atópica; hasta el momento no se ha descrito su comportamiento en paciente manejados con Dupilumab.

El presente trabajo sería la primera descripción en México en plasmar el comportamiento de los biomarcadores séricos previos al manejo con Dupilumab y durante el tratamiento con el mismo. Sin embargo, este estudio tiene una limitación importante, la cual es que únicamente se incluyeron pacientes de la clínica de "Dermatitis Atópica Grave" de un centro de tercer nivel de atención. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los hallazgos de este estudio no se puedan extrapolar al resto de la población.

Existen muy pocos estudios que evalúen el efecto de Dupilumab con dichos biomarcadores, lo que también es una limitante importante, cabe mencionar que varios estudios han estado enfocados en asma y rinitis alérgica por lo que no hay puntos importantes de comparación de resultados, lo que representa un importante vacío en la investigación de la dermatitis atópica.

Con respecto a nuestra descripción se logró incluir 14 expedientes de pacientes pediátricos, entre 7 y 17 años, 50% de cada género. En donde el 71.4% de los mismo cursaban con dermatitis atópica moderada de acuerdo al índice de SCORAD y el 28.5% cursarón con dermatitis atópica leve.

Dentro de las comorbilidades de dichos pacientes se encontraron diferentes comorbilidades de predominio alérgico, ocupando el primer lugar la rinitis alérgica y alergia alimentaria también ambas con una frecuencia del 64.29% de frecuencia, seguida de asma con una 35.7% de frecuencia, seguida por otras comorbilidades como TDHA y depresión. (Ver tabla 1)

Así mismo encontramos que secundario a la comorbilidad de asma grave, dos pacientes recibieron manejo previo otro anticuerpo monoclonal (Omalizumab), sin presentar mejoría.

Un estudio publicado en la revista *Clinical and Experimental Allergy* por Hamilton JD et.,al 2021, encontró datos de tres ensayos aleatorios controlados Dupilumab vs Placebo en DA en adultos, (NCT02277743, N = 671 ; NCT02277769, N = 708; NCT02260986, N = 740), en los cuales se evaluaron diferentes biomarcadores: quimiocinas reguladas por activación (TARC), eotaxina-3 plasmática, inmunoglobulina E total sérica (IgE), periostina sérica y recuento de eosinófilos en sangre.

Con respecto a los niveles séricos de eosinófilos, Hamilton JD et.,al 2021, encontró que la mediana de los niveles basales de eosinófilos era relativamente más alta en la DA (0,40-0,45 Giga/L), en comparación con otras enfermedades alérgicas, en el estudio de 16 semanas (SOLO 1 y SOLO 2), se observó que el efecto del tratamiento con Dupilumab sobre los eosinófilos en sangre no difirió significativamente del placebo en ningún punto temporal a pesar de un aumento transitorio en los niveles

de eosinófilos en sangre en la semana 4, con una mediana de % de cambio respecto al inicio (IC 95%) al final del tratamiento -16.4 (-26.0 a -6.2).

En el estudio de 52 semanas (CHRONOS), los valores absolutos de eosinófilos cayeron inicialmente desde el valor inicial hasta la semana 4 en los grupos tratados con dupilumab y placebo, luego fluctuaron a partir de entonces, pero se mantuvieron por debajo de los niveles iniciales; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en ningún momento, con una mediana de % de cambio respecto al inicio (IC 95%) al final del tratamiento -53.6 (-61.7 to -43.8).

En cuanto a lo observado en nuestros pacientes, se hizo una comparación con los promedios del nivel de eosinófilos en sangre basal, a los 6 meses y al año (ver gráfica 4), observando una disminución poco significativa a los 6 meses (semana 26) de tratamiento, a diferencia de la disminución considerable al año del manejo siendo esta 523 eosinófilos en sangre, lo que nos traduce que a largo plazo el Dupilumab impacta de forma importante en el biomarcador: eosinófilos en sangre.

Así mismo se asignó un porcentaje de acuerdo a los siguientes rangos de eosinófilos en sangre: normal: <500(cél/mcL), leve: 500 – 1500(cél/mcL), moderado: 1500 – 5000(cél/mcL) y grave: > 5000 (cél/mcL), posteriormente se compararon los porcentajes de los niveles de eosinófilos basales y a los 6 meses (ver gráfica 6), observando un aumento considerable de los eosinófilos en el rango “leve”, así mismo la curva de eosinófilos se comportó de la misma forma al año (ver gráfica 7) del tratamiento con Dupilumab, lo que confirma lo reportado en los estudios previamente mencionados.

En los estudios de 16 semanas, Dupilumab versus placebo redujo significativamente las concentraciones de IgE total en suero, se observaron reducciones máximas de -46,5 % en pacientes con DA (SOLO-1 y SOLO-2) en la semana 16 ($p < 0,0001$ frente a placebo). En los estudios de 52 semanas, se observaron reducciones máximas en la mediana del cambio porcentual en la IgE total sérica de -70,0 % a -76,7 % en pacientes con DA (CHRONOS) ($p < 0,0001$ frente a placebo).

En cuanto a lo observado en nuestros pacientes, se hizo una comparación con los promedios del nivel de IgE sérica total basal, a los 6 meses y al año (ver gráfica 5), observando una disminución en el promedio de 38 % a los 6 meses (semana 26) de tratamiento, y una disminución importante en el promedio de 65%, en el nivel de IgE sérica total, lo que nos traduce que a corto largo plazo el Dupilumab impacta de forma importante en el biomarcador: IgE sérica total, reafirmando la vía inflamatoria a la que este anticuerpo esta específicamente dirigido.

A los niveles de IgE sérica total de nuestros pacientes, se les asignó un porcentaje de acuerdo a los siguientes rangos: < 100 , > 100 y > 10 veces el valor normal para la edad, posteriormente se compararon los porcentajes de los niveles IgE sérica basales y a los 6 meses (ver gráfica 8), observando una disminución considerable en todos los rangos, sin ningún cambio a largo plazo como se puede observar en la gráfica 9.

En cuanto al índice de SCORAD, se realizó una comparación de los promedios de la puntuación basal, a las 16 semanas, a los 6 meses y al año (ver gráfica 1), observado una disminución importante desde la semana 16, la cual se mantuvo hasta el año del tratamiento, lo que nos traduce que el principal objetivo del manejo con el anticuerpo monoclonal se está logrando.

De acuerdo a la escala de calidad de vida , se realizó una comparación de los promedios de la puntuación basal, a las 16 semanas, a los 6 meses y al año (ver gráfica 2), observado una disminución importante en la puntuación desde la semana 16, lo que se traduce en un 89% en la mejoría en la calidad de vida del paciente, por lo que uno de los temas más complejos de la dermatitis atópica con Dupilumab pareciera resuelto.

Por último en cuanto a la escala de *Atopic Dermatitis Control* (ACDT, por sus siglas en inglés), se realizó una comparación de los promedios de la puntuación basal, a las 16 semanas, a los 6 meses y al año (ver gráfica 1), observado una disminución importante desde la semana 16, la cual se mantuvo hasta el año del tratamiento, por lo que tanto el objetivo clínico parece ser logrado con este anticuerpo monoclonal.

13. CONCLUSIÓN

El propósito de este estudio fue describir el comportamiento de los biomarcadores accesibles (eosinófilos en sangre e inmunoglobulina E) en pacientes pediátricos con diagnóstico de dermatitis atópica moderada - grave en tratamiento con Dupilumab, en el periodo de un año, en un entorno del mundo real.

De los biomarcadores accesibles en nuestra población como eosinófilos en sangre e IgE sérica total, logramos describir su comportamiento comparando niveles basales, con los niveles reportados a los 6 meses y al año del manejo con Dupilumab.

Específicamente observamos que los eosinófilos en sangre tuvieron una disminución poco significativa a los 6 meses a diferencia de la disminución considerable al año del manejo con Dupilumab, lo que nos traduce que a largo plazo el Dupilumab impacta de forma importante en dicho biomarcador.

Particularmente a lo observado en los niveles de IgE sérica total fue que tuvo una disminución proporcional al paso de los meses, es decir, Dupilumab impacta de forma importante a largo plazo en los niveles de este biomarcador.

A lo largo de la descripción logramos observar el impacto positivo que tiene Dupilumab en el índice de SCORAD, ADCT y escala de calidad de vida.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año	2022								2023			
	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
Selección y planteamiento del problema	■											
Revisión sistemática de la literatura	■	■	■									
Formulación del protocolo	■	■	■									
Inclusión de pacientes, construcción de base de datos			■	■	■							
Análisis de datos						■	■					
Elaboración de tesis								■	■	■		

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A., C. T. (2004). Interleukin-4 receptor signaling pathways in asthma pathogenesis. *Trends in molecular medicine*, 10(10), 493–499.
2. Akinlade, B. G.-Y.-W. (2019). Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *The British journal of dermatology*, 181(3), 459–473. *The British journal of dermatology*,, 181(3), 459–473.
3. B., S. N. (2017). Atopic dermatitis prevention and treatment. *Cutis*, 100(3), 173–192.
4. Bakker, D. S.-W. (2020). EASI p-EASI: Predicting disease severity in atopic dermatitis patients treated with dupilumab using a combination of serum biomarkers. *Allergy*, 75(12), 3287–3289.
5. Bao, K. &. (2015). The differential expression of IL-4 and IL-13 and its impact on type-2 immunity. *Cytokine*, 75(1), 25–37. *Cytokine*, 75(1), 25–37.
6. Beck, L. A.-Y.-F. (2014). Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *The New England journal of medicine*, 371(2), 130–139.
7. Boguniewicz M, F. L.-Y. (2018). Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 120:10–22.
8. Boguniewicz, M. &. (2010). Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125(1), 4–15.
9. Boguniewicz, M. F.-Y. (2018). Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publicat. Boguniewicz, M., Fonacier, L., Guttman-Yassky, E., Ong, P. Y., Silverberg, J., & Farrar, J. R. (2018). Atopic dermatitis yardstick: Practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Annals of allergy, asthma & immunology : official publicat*, 120(1), 10-22.
10. David Boothe, W. T. (2017). Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Advances in experimental medicine and biology*, 1027, 21–37.
11. Eichenfield, L. F. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71 (1), 116 - 132.
12. Eichenfield, L. F. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70 (2), 338-351.
13. F., T. S. (2014). Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment. *ISRN allergy*, 354250.

14. FDA. (2016, December 14). *US Food and Drug Administration*. Retrieved from FDA approves Eucrisa for eczema.: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-eucrisa-eczema>
15. FDA. (2017, March 28). *S Food and Drug Administration*. . Retrieved from FDA approves new eczema drug Dupixent. : Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-eczema-drug-dupixent>
16. Fishbein, A. B. (2020). Update on Atopic Dermatitis Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. *The journal of allergy and clinical immunology*, 8(1), 91–101.
17. Gauvreau, G. M. (2020). Anti-alarmin approaches entering clinical trials. *Current opinion in pulmonary medicine*, 26(1), 69–76.
18. Gooderham, M. J. (2018). Approach to the Assessment and Management of Adult Patients with atopic dermatitis: a consensus document. *Journal of cutaneous medicina and surgery* , 22 (1_suppl), 3S-5S.
19. Gordon, E. D.-S.-A. (2016). Alternative splicing of interleukin-33 and type 2 inflammation in asthma. . *Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America*, 113 (31), 8765-8770.
20. Guttman-Yassky, E. B.-F. (2019). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. . *The Journal of allergy and clinical immunology*, 143(1), 155–172.
21. Hamilton, J. D.-F.-Y. (2014). Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate to severe atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 134 (6), 1293 - 1300.
22. Hanifin JM, T. M., & 10:11–8. (2001). The Eczema Area And Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. . *EASI Evaluator Group. Exp Dermatol*, 10:11-8.
23. Hanifin, J. M.-b.-9. (2007). Eczema Prevalence and Impact Working Group . *A population-based survey of eczema prevalence in the United States. Dermatitis : contact, atopic, occupational, drug*, 18(2), 82–91.
24. Harb, H. &. (2020). Mechanisms of Dupilumab. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* , 50(1), 5–14.
25. Howard, T. D. (2002). Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. . *American journal of human genetics*, 70(1), 230–236.
26. Retrieved from Howard, T. D., Koppelman, G. H., Xu, J., Zheng, S. L., Postma, D. S., Meyers, D. A., & Bleeker, E. R. (2002).

27. Howell, M. D. (2007). Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. . *The Journal of allergy and clinical immunology*, 120 (1), 150-155.
28. Katoh, N. O.-H. (2020). Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*, 69(3), 356–369.
29. Kay, J. G. (1994). The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 30(1), 35–39. . *Journal of the American Academy of Dermatology*, , 30(1), 35–39.
30. Kelly-Welch, A. E.-4.-1.-1. (2003). Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science (New York, N.Y.)*, 300(5625), 1527–1528.
31. Kim, B. E. (2018). Significance of Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. . *Allergy, asthma & immunology research*, 10(3), 207–215.
32. Kim, B. E.-r.-6.-3. (2008). Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. . *Clinical immunology*, 126(3), 332–337.
33. Kim, J. E. (2016). Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *International journal of molecular sciences*, 17(8), 1234. *International journal of molecular sciences*. , 17(8), 1234.
34. Kucuksezer, U. C. (2020). Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* , 69(4).
35. L., S. J. (2008). The epidermal barrier in atopic dermatitis. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*, 27(2), 108–114.
36. Lambrecht, B. N. (2019). The Cytokines of Asthma. *Immunity. The Cytokines of Asthma. Immunity*, 50(4), 975–991.
37. LaPorte, S. L. (2008). Molecular and structural basis of cytokine receptor pleiotropy in the interleukin-4/13 system . *Cell*, 132(2), 259–272.
38. M., B. L. (2007). Treatment options for atopic dermatitis. . *American family physician*, 75(4), 523–528.
39. Muñoz-Bellido, F. J. (2022). Dupilumab: A Review of Present Indications and Off-Label Uses. . *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. , 32(2), 97–115.
40. Oetjen, L. K. (2017). Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate. . *ensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate*. , 171 (1)n 2017 -228.
41. P., D. S. (2012). Epidemiology of atopic dermatitis a review. *Allergy and asthma proceedings*, 33(3), 227–234.

42. Pulendran, B. &. (2012). New paradigms in type 2 immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 337(6093), 431–435.
43. Renert-Yuval, Y. T.-Y. (2021). Biomarkers in atopic dermatitis-a review on behalf of the International Eczema Council . *The Journal of allergy and clinical immunology*, 147 (4), 1174-1190.
44. Ring, J. A.-W. (2012). Guidelines for treatment of atopic eczema part 1. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 1045-1060.
45. Schneider, L. T.-M. (2013). Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 131 (2), 295.
46. S., L.-J. (2006). Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. . *International journal of clinical practice*, 60(8), 984–992.
47. Seder, R. A. (1992). The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4+ T cells from T cell receptor transgenic mice. . *The Journal of experimental medicine*, 176 (4), 1091 - 1098.
48. Sidbury, R. D. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3 . *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71 (2), 327 - 349.
49. Simpson, E. L. (2017). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine.*, 376(11), 1090–1091.
50. Simpson, E. L.-Y. (2016). Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *The New England journal of medicine*, 375(24), 2335–2348. *The New England journal of medicine.*, 375(24), 2335–2348.
51. Sonnenberg, G. F. (2019). Functional interactions between innate lymphoid cells and adaptive immunity. *Nature reviews. Immunology*, 19(10), 599–613.
52. Spergel, J. M. (2003). Atopic dermatitis and the atopic march. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 112(6 Suppl), S118–S127.
53. Steinke, J. W. (2001). Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respiratory research*, 2(2), 66–70. . *Respiratory research*, 2(2), 66–70.
54. Thijs, J. K.-W.-K. (2015). Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Current opinion in allergy and clinical immunology*, 15(5), 453–460.
55. Thomson, J. W. (2018). Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a critical appraisal. 1. *The British journal of dermatology*.

56. Tong, P. &. (2015). Molecular Mechanisms of IgE Class Switch Recombination. *Current topics in microbiology and immunology*, 388, 21–37.
57. Umeshita-Suyama R, S. R.-4.-1.-1., & 1509., 1. 1. (2000). Characterization of IL-4 and IL-13 signals dependent on the human IL-13 receptor alpha chain 1: redundancy of requirement of tyrosine residue for STAT3 activation. *Int Immunol.* , 12(11): 1499- 1509.
58. Williams, H. C.-B. (1994). The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. . *The British journal of dermatology*, 131(3), 383-396.
59. Williams, H. S. (2008). Is eczema really on the increase worldwide?. *The Journal of allergy and cl. The Journal of allergy and clinical immunology*, 121 (4), 947.
60. Wollenberg, A. B. (2020). Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *The British journal of dermatology*, 182(5), 1120–1135.
61. Wollenberg, A. B.-Z.-W.-O.-G. (2018). Consensus -based european guidelines for treatment of atopic eczema in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(6), 850–878.
62. Yew, Y. W. (2019). A systematic review and meta-analysis of the regional and age-related differences in atopic dermatitis clinical characteristics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), 390–401. . *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(2), 390–401.

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene la limitación de que solo incluirá pacientes pediátricos de la clínica de Dermatitis atópica grave, de un centro de atención de tercer nivel. Por lo tanto, existe la posibilidad de que los resultados de este estudio no puedan extrapolarse al resto de la población.

17. ANEXOS

Tabla 1: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en pacientes adolescentes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores (cada dos semanas)
Menos de 60 kg	400 mg (dos inyecciones de 200 mg)	200 mg
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg

(European Medicines Agency (EMA), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>)

Niños de 6 a 11 años de edad

Tabla 2: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
15 kg a menos de 60 kg	300 mg (una inyección de 300 mg) en el día 1, seguidos de 300 mg en el día 15	300 mg cada 4 semanas (C4S)*, comenzando 4 semanas después de la dosis del día 15
60 kg o más	600 mg (dos inyecciones de 300 mg)	300 mg cada dos semanas (C2S)

* la dosis se puede aumentar a 200 mg C2S en pacientes con un peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg según la evaluación del médico. (European Medicines Agency (EMA), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>)

Niños de 6 meses a 5 años de edad

Tabla 3: Dosis de dupilumab para administración subcutánea en niños de 6 meses a 5 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal del paciente	Dosis inicial	Dosis posteriores
5 kg a menos de 15 kg	200 mg (una inyección de 200 mg)	200 mg cada 4 semanas (C4S)
15 kg a menos de 30 kg	300 mg (una inyección de 300 mg)	300 mg cada 4 semanas (C4S)

(European Medicines Agency (EMA), <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>)