



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

**Eficacia Terapéutica del Dupilumab Como
Tratamiento Para Dermatitis Atópica Moderada a Severa en la
Población en México**

Folio: 416.2023.

Tesis

Que Para Obtener El:

Título de Médico Especialista

En:

Dermatología

Presenta:

Dra. Alba Regina Camargo Goñi

Directora de Tesis

Dra Lucía Achell Nava

Ciudad de México, 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Título de Tesis

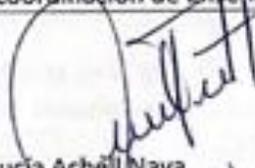
Eficacia Terapéutica del Dupilumab Como
Tratamiento Para Dermatitis Atópica Moderada a Severa en la Población en México



Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de enseñanza e investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de Enseñanza



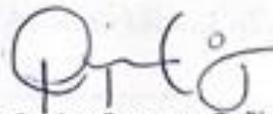
Dra. Lucía Achell Nava
Encargada de la Jefatura del Servicio



Dra. Lucía Achell Nava
Profesor Titular del Curso



Dra. Lucía Achell Nava
Asesor de Tesis



Dra. Alba Regina Camargo Goñi
Alumno/Investigador Asociado

**Eficacia Terapéutica del Dupilumab
Como Tratamiento Para Dermatitis
Atópica Moderada a Severa en la
Población en México**



Índice

<u>1. Abreviaturas.....</u>	<u>5</u>
<u>2. Resumen.....</u>	<u>6</u>
<u>2. Introducción.....</u>	<u>8</u>
<u>3. Antecedentes.....</u>	<u>9</u>
<u>4. Planteamiento del problema.....</u>	<u>13</u>
<u>5. Justificación.....</u>	<u>13</u>
<u>6. Preguntas de investigación.....</u>	<u>13</u>
<u>7. Objetivos.....</u>	<u>14</u>
<u>8. Metodología.....</u>	<u>14</u>
- <u>Diseño del Estudio.....</u>	<u>14</u>
- <u>Tamaño de Muestra.....</u>	<u>14</u>
- <u>Criterios de Selección.....</u>	<u>15</u>
- <u>Operación de las Variables.....</u>	<u>15</u>
- <u>Análisis estadístico.....</u>	<u>16</u>
<u>9. Resultados.....</u>	<u>17</u>
<u>10. Discusión.....</u>	<u>22</u>
<u>11. Conclusiones y recomendaciones.....</u>	<u>24</u>
<u>12. Referencias bibliográficas.....</u>	<u>25</u>

Lista de Abreviaturas

- DA: Dermatitis Atópica
- CET: Corticosteroides tópicos
- SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis
- EASI: Eczema Area and Severity Index
- IGA: Investigator Global Assesment Scale
- NEJM: New England Journal of Medicine.
- BJM: British Journal of Medicine.
- CMN20Noviembre: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
- IC: Intervalo de confianza.

“Eficacia Terapéutica del Dupilumab Como Tratamiento Para Dermatitis Atópica Moderada a Severa en la Población en México”

1. Resumen

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno inflamatorio, crónico, e incurable de la piel con una prevalencia creciente que afecta del 3% al 10% de los adultos y del 10% al 20% de los niños en todo el mundo.^(1,2,3) Casi el 20% de los pacientes padece la enfermedad en grado entre moderado y grave, muchos de los cuales requieren tratamiento sistémico.^(1,2) La carga de síntomas profundos, inflamación sistémica y comorbilidades en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave tiene un efecto sustancial en la calidad de vida y productividad laboral y económica de los pacientes^(2,3,7). Por esta razón es importante conocer la eficacia terapéutica del Dupilumab para mejorar la sintomatología en estos pacientes.

Pregunta de Investigación:

¿Se puede conocer cuál es la eficacia terapéutica del Dupilumab como terapia para pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en pacientes adolescentes y adultos en México?

Objetivo:

Conocer la eficacia terapéutica del Dupilumab como terapia para los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa tratados en una población en México.

Material y Método:

Del registro de pacientes del servicio de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se registraron las siguientes variables: sexo, edad al diagnóstico, comorbilidades, tratamientos tópicos previos, tratamientos sistémicos previos, valor de SCORAD al diagnóstico, valor de SCORAD a la última consulta registrada, porcentaje de mejoría clínica, presencia de prurito, presencia de efectos adversos en cualquier momento registrado. Se generó a base de datos y realizó el análisis estadístico de acuerdo con la prueba Shapiro Wilks.

Resultados:

En este estudio se analizaron los expedientes de 19 pacientes en tratamiento biológico con Dupilumab para el manejo de la dermatitis atópica, entre los cuales el 57.8% fueron en edad

pediátrica. 2 de los 8 pacientes adultos referían antecedente de DA desde la infancia, lo que corresponde con el porcentaje descrito en la literatura.

En cuanto a los tratamientos previos utilizados en los pacientes estudiados, se encontró el uso de terapia tópica con emolientes en el 43.3%, inhibidores de calcineurina en el 30%, principalmente con Pimecrolimus tópico y esteroides tópicos de mediana potencia (Betametasona) en el 26.6%. En cuanto a la terapia oral, el 40.7% utilizó antihistamínicos orales, el 14.8% inmunosupresores, entre los que figuraban en primer lugar el metotrexate en 4 pacientes, seguido de ciclosporina y azatioprina en un paciente; El 11% utilizaron terapias biológicas como el Omalizumab y Ruxolitinib, el 14.8% esteroides orales (prednisona) a dosis reducción, el 7.4% manejo con talidomida y el 11% con otros, entre los cuales figuraban, antibióticos orales, Inmunoglobulina y tacrolimus oral.

Analizando los valores de SCORAD iniciales y finales, se observó una mejoría de >50% en 10 de los pacientes (52.6%), mientras que sólo uno de ellos presento una exacerbación de los síntomas con empeoramiento en el valor de SCORAD en un 86%.

Conclusiones:

El Dupilumab ha demostrado ser una opción para el manejo de la dermatitis atópica en los próximos años, favoreciendo un abordaje terapéutico dirigido. Esto ayudando a reducir el número de consultas subsecuentes, el uso de otros fármacos y terapias tópicas que no han demostrado una eficacia superior; si bien este probablemente se reserve para casos graves de DA que no responden a los tratamientos tradicionales, aunque se muestre superior en los ensayos clínicos.

2. Introducción

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno inflamatorio, crónico, e incurable de la piel con una prevalencia creciente que afecta del 3% al 10% de los adultos y del 10% al 20% de los niños en todo el mundo.^(1,2,3) Es más común en regiones tropicales, especialmente Latinoamérica con una prevalencia del 15%.⁽⁴⁾ Aunque la DA se diagnostica con más frecuencia en niños, aproximadamente el 25% de los casos diagnosticados en la infancia persisten en la edad adulta; en hasta el 15% de los casos el inicio del DA ocurre durante esta etapa.⁽⁵⁾ Casi el 20% de los pacientes padece la enfermedad en grado entre moderado y grave, muchos de los cuales requieren tratamiento sistémico.^(1,2)

Más del 50% de los pacientes con DA experimentan una menor calidad de vida y el 60% dice que la enfermedad limita su rutina diaria. En el último año el 67,8% de las personas con DA experimentaron restricciones en su desempeño laboral o incertidumbre en cuanto al avance en sus carreras. Un 39,3% de niños fueron víctimas de acoso escolar y el 33,9% de los trabajadores sintieron discriminación debido a las implicaciones físicas que esta enfermedad representa.⁽⁶⁾

La carga de síntomas profundos, inflamación sistémica y comorbilidades en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave tiene un efecto sustancial en la calidad de vida, y productividad laboral de los pacientes^(2,3,7) y se asocia a un alto costo socioeconómico y en asistencia sanitaria debido a la pérdida de trabajo y resultados negativos que ocasiona al empresario, tanto a nivel de productividad como de rentabilidad.⁽¹⁾

La dermatitis atópica se caracteriza por presentar prurito, eritema, excoriaciones y exudado seroso, así como liquenificación en casos crónicos⁽⁵⁾ causado por disrupción de la función de barrera de la piel e inflamación de tipo 2, infiltración en la piel de células inmunes circulantes, expresión alterada de citocinas proinflamatorias y alteraciones en la barrera cutánea.^(2,7)

Generalmente presenta brotes intermitentes, pero la enfermedad moderada a grave rara vez desaparece sin un tratamiento efectivo. Los corticosteroides tópicos (CET) han sido la base de los tratamientos farmacológicos para la dermatitis atópica, pero para muchos pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, la eficacia de los tratamientos tópicos es limitada y la aplicación a largo plazo de CET conlleva el riesgo de efectos secundarios. Los medicamentos inmunosupresores sistémicos para la dermatitis atópica son generalmente más efectivos que los tratamientos tópicos, pero también tienen un potencial para efectos tóxicos más graves, además de estar asociados con exacerbación de los síntomas iniciales tras la suspensión del tratamiento.⁽⁷⁾

Los pacientes con dermatitis atópica tienen un mayor riesgo de otros trastornos atópicos, incluyendo asma, rinitis alérgica y sinusitis crónica con poliposis nasal. La dermatitis atópica también se asocia con un mayor riesgo de trastornos de salud mental relacionados con la carga psicológica y social de la enfermedad y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades psicológicas como por ejemplo depresión, ansiedad e ideas suicidas debido a los problemas de sueño que genera el prurito intenso^(1,5,7)

El curso de la DA es heterogéneo y suele presentarse con brotes intermitentes, algunos pacientes llegan incluso a desarrollar recaídas persistentes o crónicas de la enfermedad, mientras en otros grupos de pacientes todos los síntomas no se resuelven del todo hasta llegada la adolescencia.⁽¹⁾

3. Antecedentes

La dermatitis atópica ha sido objeto de debate en cuanto a si es iniciada por estímulos externos o por mecanismos inmunológicos. Los mecanismos inmunológicos sistémicos ahora se consideran importantes impulsores de la enfermedad y objetivos viables para nuevas terapias y se ha demostrado que los marcadores de activación de Th2, Th17 y/o Th22 en la piel lesional y no lesional se correlacionan directamente tanto con la gravedad de la DA al inicio, como con la mejora clínica después del tratamiento.^(1,2,7) Además, la DA tiene características distintivas en su fisiopatología, como una desviación inmunológica hacia la vía Th2, una producción aumentada de IgE, una función de barrera cutánea deficiente, una colonización microbiana anormal con susceptibilidad aumentada a infecciones cutáneas y una influencia psicosomática.^(5,9,10)

La piel afectada por la DA muestra aumentos en varios biomarcadores, incluyendo aquellos asociados con la activación de subconjuntos de células Th, hiperplasia epidérmica, diferenciación terminal y quimiotaxis. Mientras que la piel no afectada es visiblemente normal, alberga una actividad de enfermedad sustancial, como lo indican las alteraciones específicas en la expresión génica, la función de barrera defectuosa y la activación inmunológica anormal. Estas alteraciones moleculares se correlacionan con un aumento en la actividad de la enfermedad, como se mide mediante la evaluación del puntaje de dermatitis atópica SCORAD, destacando su relevancia clínica.⁽²⁾

Existen varios scores para medir el grado de dermatitis atópica. El puntaje SCORAD evalúa tanto aspectos objetivos como subjetivos y se considera DA grave si supera los 50 puntos y leve si es menor a 25. El Eczema Area and Severity Score (EASI) evalúa solo lesiones visibles y no síntomas subjetivos. La Evaluación Global de los Investigadores (IGA) es una evaluación global realizada por el investigador y no es una puntuación validada. El puntaje

NRS de prurito es subjetivo y el puntaje DLQI evalúa la calidad de vida del paciente. SCORAD y EASI son los más utilizados y tienen traducción al español. Estos criterios permiten evaluar diferentes perspectivas de la respuesta al tratamiento^(7,8,11)

El panorama terapéutico para la DA ha sido revolucionado por nuevos conocimientos sobre la contribución de la inflamación sistémica a la gravedad y progresión de la enfermedad.⁽²⁾ Para los pacientes adultos con DA moderada-grave no controlados se considera, aunado al tratamiento tópico, el empleo de anticuerpos monoclonales, principalmente Dupilumab que es el primer y único biológico hasta el momento específico para DA y que ha demostrado buenos resultados en pacientes que han fallado al tratamiento con CET e inmunosupresores.⁽¹¹⁾

En 2017 la FDA aprobó Dupilumab para pacientes con DA moderada a severa, mayores de 18 años, con control inadecuado y en marzo de 2020 también se aprobó para la población adolescente de entre 12 y 17 años.^(9,12)

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la señalización de IL-4 e IL-13 al dirigirse contra la subunidad alfa del receptor de IL-4 (IL-4R α).⁽⁷⁾ Es el único biológico que ha avanzado a estudios clínicos de fase III para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa,^(5,15) demostrando reducciones significativas en los signos y síntomas de la DA con un perfil de seguridad aceptable.^(4,12) Además, se está investigando su uso en otros trastornos atópicos como el asma, la sinusitis crónica con poliposis nasal y la esofagitis eosinofílica.^(1,5,7,10) La inhibición de señalización de estas interleucinas podría normalizar los niveles de enzimas del citocromo P450, por lo que se recomienda ajustar la dosis y monitorear el efecto del fármaco en los sustratos de CYP450 al iniciar o suspender el tratamiento con Dupilumab.⁽¹⁰⁾

La realización de perfiles de expresión génica de la piel afectada en pacientes con dermatitis atópica tratados con Dupilumab mostró que este fármaco revirtió las anormalidades transcripcionales que sirven como biomarcadores de la dermatitis atópica, observándose disminuciones sustanciales en los niveles de IgE después del tratamiento.^(5,7) A pesar de sus beneficios, el tratamiento de pacientes con DA con medicamentos biológicos es difícil, especialmente en América Latina. Debido al uso de procedimientos no estandarizados por parte de los médicos, la falta de practicidad, experiencia técnica y tiempo, estas naciones podrían tener tasas más altas de DA. El curso crónico y de recaídas y remisiones de la DA hace que el tratamiento sea difícil. Los latinoamericanos también tienen dificultades para pagar el tratamiento.⁽⁴⁾

Las opciones terapéuticas son limitadas para los pacientes con DA moderada a severa que tuvieron una respuesta inadecuada a los tratamientos tópicos. Estos incluyen fototerapia e inmunosupresores, que tienen una eficacia variable y se asocian con múltiples efectos adversos en el uso a largo plazo. Por lo tanto, ha existido una gran necesidad insatisfecha de tratamientos seguros y eficaces para esta población de pacientes.⁽³⁾

Latinoamérica es una región con un crecimiento económico lento, pobreza y desigualdad. Sin seguro médico y con bajos salarios mensuales, puede ser difícil y a veces imposible pagar tratamientos médicos costosos. En Latinoamérica, los médicos no suelen utilizar herramientas clínicas, por lo que las terapias dirigidas son esenciales para alcanzar el objetivo terapéutico en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave que utilizan agentes sistémicos. El fracaso en alcanzar el objetivo terapéutico podría mejorar la toma de decisiones en el seguimiento de estos pacientes.⁽⁴⁾

Un estudio de 16 semanas que evaluó la eficacia y seguridad de Dupilumab en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, con un enfoque en el efecto del tratamiento en los fenotipos moleculares y celulares de las muestras de biopsia de piel lesionada y no lesionada y en los biomarcadores sistémicos, demostró que el tratamiento con Dupilumab (en comparación con placebo) mejoró progresivamente la gravedad clínica de la DA y dio lugar a la supresión molecular de las medidas genómicas y celulares de inflamación así como de biomarcadores sistémicos. La mejora continuó más allá de las 16 semanas de tratamiento e incluyó la reversión de la patología epidérmica asociada a la DA.^(3,5,7)

Es importante destacar que, junto con la mejora en las medidas objetivas de la eficacia clínica, el tratamiento con Dupilumab resultó en una notable mejora en la evaluación de los pacientes sobre el prurito, medido por la escala NRS de prurito. También se observó una marcada mejoría en la puntuación SCORAD y una respuesta EASI-75 en más de la mitad de los pacientes y la mayoría alcanzaron una IGA de 0 (Clara) o 1 (Casi clara).^(1,5,7)

El prurito es un factor importante que contribuye al impacto negativo que la dermatitis atópica tiene en la calidad de vida y salud mental de los pacientes. Dupilumab, al ofrecer potencialmente beneficios significativos en cuanto a la comezón en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, podría ser un tratamiento transformador para muchos de ellos.^(1,7,14)

La mayoría de los eventos adversos relacionados con el tratamiento han sido clasificados como leves o moderados.^(1,7) Los más comúnmente reportados son conjuntivitis, nasofaringitis, exacerbación de dermatitis atópica, dolor de cabeza e infección de las vías respiratorias superiores e infecciones virales por herpes localizadas mayormente

en el área perioral.^(7,12,14) De igual forma, los pacientes con DA tienen un mayor riesgo de infecciones cutáneas que aquellos en la población general, probablemente debido a la alteración de la barrera cutánea asociada con la DA.^(1,5) Dupilumab no es inmunosupresor ni se asocia a un mayor riesgo de infecciones, pero si es capaz de restaurar tanto la barrera epidérmica como la función inmunológica, mejorando este riesgo.⁽¹⁾

La identificación temprana de los eventos adversos inducidos por Dupilumab es importante y para la mayoría de los casos se puede continuar con Dupilumab mientras se inicia el tratamiento para el evento adverso.⁽¹⁵⁾

En los últimos años se ha descrito la correlación de la DA con enfermedad coronaria, lupus eritematoso, urticaria crónica, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, así como incremento de enfermedades psicológicas como depresión, ansiedad y trastorno de déficit de atención e hiperactividad.⁽⁹⁾

Dupilumab produce mejoras significativas incluyendo reducciones en la extensión y gravedad clínica de la dermatitis atópica y mejoras en la experiencia de los pacientes con sus síntomas.⁽⁷⁾ También se ha demostrado disminución en los niveles de IgE sérica total y LDH en niños, adolescentes y adultos con AD moderada a grave tratados con Dupilumab, tanto como monoterapia como concomitantemente con CET.⁽¹⁶⁾

Actualmente, no existe una definición aceptada para el fracaso del tratamiento de la DA. En 2016, un comité de dirección multidisciplinario compuesto por dermatólogos, alergólogos y un representante de un grupo de defensa de los pacientes propuso 4 tipos de fracaso del tratamiento que los pacientes con DA pueden experimentar: (1) se observa cierta respuesta clínica, pero con una mejoría clínica inadecuada, (2) fracaso en lograr un control estable de la enfermedad a largo plazo, (3) fracaso en aliviar la discapacidad, como por ejemplo, la falta de mejoría en las medidas de calidad de vida y (4) eventos adversos inaceptables. La resistencia al tratamiento se definió como la falta de respuesta al tratamiento a pesar de la adhesión completa al régimen prescrito. En casos de sospecha de resistencia al tratamiento, los pacientes deben ser reevaluados para asegurarse de que el diagnóstico presunto de DA sea correcto.⁽¹⁵⁾

Dupilumab como terapia para la dermatitis atópica puede presentar limitaciones en su eficacia, como la posible resistencia de algunos pacientes debido a la "fuga" de la señalización del receptor tipo 2, que permite a las células inflamatorias continuar produciendo citocinas inflamatorias. En cuanto a la supervivencia del fármaco, esta ha sido buena después de 1, 2 y 3 años de tratamiento, aunque factores como el uso de terapia inmunosupresora al inicio y la edad avanzada se han relacionado con una supervivencia más corta del fármaco debido a efectos adversos. En el futuro, será interesante comparar la

supervivencia del fármaco de Dupilumab con otras opciones de tratamiento sistémico avanzado.⁽¹³⁾

4. Planteamiento del Problema

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y en el sistema de salud. Dupilumab se ha demostrado eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave, sin embargo, la eficacia de la monoterapia tópica o inmunosupresora no ha sido satisfactoria⁽³⁾. Por lo tanto, es importante investigar la efectividad de Dupilumab en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave tratados en la población en México, lo que puede proporcionar información valiosa para mejorar el manejo de esta enfermedad y reducir su impacto socioeconómico en el país.

5. Justificación

La investigación sobre la eficacia y seguridad del Dupilumab en la población en adolescentes y adultos es importante debido a la gran necesidad de tratamientos seguros y eficaces para pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, que no pueden tolerar o no han respondido adecuadamente a los tratamientos actuales. Dupilumab es una terapia innovadora que ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos controlados, pero se requiere investigación adicional para comprender mejor su efectividad y limitaciones en diferentes escenarios clínicos.

6. Preguntas de Investigación

Pregunta de Investigación:

¿Se puede conocer cuál es la eficacia terapéutica del Dupilumab como terapia para pacientes con dermatitis atópica moderada a severa en pacientes adolescentes y adultos en México?

Hipótesis:

La eficacia terapéutica del Dupilumab como terapia para los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa puede ser evaluada en pacientes en México

7. Objetivos

Objetivo Principal Único:

Conocer la eficacia terapéutica del Dupilumab como terapia para los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa tratados en una población en México

8. Metodología

8.1 Diseño del estudio y lugar de trabajo

Diseño del estudio: Documental, retrospectivo y descriptivo.

Universo del estudio: Pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica tratados con Dupilumab en el servicio de Dermatología en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de Mayo 2022 a Mayo 2023.

Lugar donde se realizará el protocolo: Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Duración del estudio: 12 meses

8.2 Selección y tamaño de muestra

Se trabajó con los expedientes e informes de biopsia de pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre 2021 y 2022.

Tamaño de muestra: Se realizó el cálculo de muestra para una prueba t-student para muestras dependientes o pareada, con objetivos para alpha de 0.05, un poder estadístico de 90% considerando una diferencia de medias de 24 puntos con una desviación estándar de 22 puntos. Estos datos fueron seleccionados del análisis post hoc por Wollenberg et al, 2022, donde se encontraron estos resultados a 3 meses en el grupo con Dupilumab. Esto de acuerdo a la fórmula de Dhand, N.K. & Khatkar, M.S. (2014) da lugar a un tamaño mínimo de 10 pares de pacientes.

En el servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre contamos con 20 pacientes con dermatitis atópica en tratamiento con Dupilumab por lo que se incluirán a todos.

8.3 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de dermatitis atópica moderada a severa que hayan recibido tratamiento con Dupilumab durante el periodo de Mayo 2022 a Mayo 2023 en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que al momento de iniciar el tratamiento se encuentren con medicación inmunomoduladora o inmunosupresora.

Criterios de eliminación:

- Pacientes de los que no se tenga la información completa en los expedientes médicos.

8.4 Operación de las variables

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Nivel de Medición	Escala de Medición
Edad	Edad del paciente	Edad de los pacientes al momento del inicio de tratamiento	Independiente	Cuantitativa	Escala (Años)
Sexo	Sexo del paciente	Sexo femenino o masculino	Independiente	Cualitativa	Nominal (Hombre, Mujer)
Comorbilidades	Enfermedades concomitantes diagnosticadas en los pacientes	Comorbilidades presentes al momento del inicio de tratamiento	Independiente	Cualitativa Categórica	Nominal (Antecedente de comorbilidad encontrado)
Tratamientos tópicos previos	Terapia que se aplica directamente sobre la piel con el fin de lograr alivio o curación	Tratamientos tópicos previos utilizados en los pacientes	Independiente	Cualitativa Categórica	Nominal (Tratamientos tópicos previos encontrados)
Tratamientos inmunosupresores previos	Fármacos que reducen la actividad del sistema inmune	Tratamientos orales inmunosupresores utilizados en los pacientes	Independiente	Cualitativa Categórica	Nominal (Tratamientos inmunosupresores orales encontrados)
SCORAD Inicial	Sistema de puntuación para evaluar la gravedad de la DA	Valor de SCORAD registrado al momento del inicio de tratamiento	Independiente	Cuantitativa Categórica	Nominal (Valor de SCORAD)

SCORAD Final	Sistema de puntuación para evaluar la gravedad de la DA	Valor de SCORAD registrado a la última cita de seguimiento de tratamiento	Dependiente	Cuantitativa Categórica	Nominal (Valor de SCORAD)
Mejoría	Alivio o mejora que se produce en el curso de una enfermedad	Porcentaje de mejoría registrado en los pacientes al momento de la última cita de seguimiento de tratamiento	Dependiente	Cuantitativa	Nominal (Porcentaje de mejoría de) sintomatología
Prurito	Sensación de picazón que provoca deseo de rascar la piel	Presencia o ausencia de prurito durante el tratamiento	Dependiente	Cualitativa Dicotómica	Nominal (Presente o ausente)
Efectos adversos	Experiencias indeseadas en un paciente asociadas al uso de un medicamento	Efectos adversos registrados durante el tratamiento con Dupilumab	Dependiente	Cualitativa Categórica	Nominal (Efectos adversos encontrados=)

8.5 Procedimientos

Tras la aprobación del protocolo de estudio por los comités respectivos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se procederá a:

1. Evaluar los expedientes los pacientes con dermatitis atópica tratados con Dupilumab en el servicio de Dermatología que cumplan los criterios de inclusión.
2. Registrar las variables: Sexo, edad al diagnóstico, comorbilidades, tratamientos tópicos previos, tratamientos sistémicos previos, valor de SCORAD al diagnóstico, valor de SCORAD a la última consulta registrada, porcentaje de mejoría clínica, presencia de prurito, presencia de efectos adversos en cualquier momento registrado.
3. Generar la base de datos de trabajo y su análisis estadístico.

8.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se realizó con el paquete estadístico SPSS 28.0 mediante medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la prueba Shapiro Wilks para las variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas.

8.7 Aspectos éticos

El nivel de riesgo de la presente investigación se considera: **SIN RIESGO**.

De acuerdo al REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE INVESTIGACION PARA LA SALUD,

TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

CAPÍTULO I. Disposiciones Comunes.

ARTÍCULO 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías.

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.»

Aspectos de bioseguridad: no aplica para el estudio.

8.8 Recursos y financiamiento

Recurso	Costos
Expediente electrónico de pacientes del CMN 20 de Noviembre (SIHA)	Sin costo
Papelería	300 pesos
Bolígrafos	50 pesos
Computadora	14000 pesos
Transporte	400 pesos
Impresiones	1000 pesos
Total	15750 pesos

Financiamiento: todos los gastos serán cubiertos por los investigadores.

9. Resultados

Se evaluaron 20 casos de pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Dermatología, a quienes se les inició tratamiento con Dupilumab en el periodo de tiempo correspondiente al 01 de mayo de 2022 al 31 de mayo de 2023. Posteriormente se seleccionaron los casos que cumplieran con los criterios de inclusión, teniendo un total de

20 casos. De los cuales 1 caso fue eliminado debido a falta de información completa en el expediente (Figura 1).

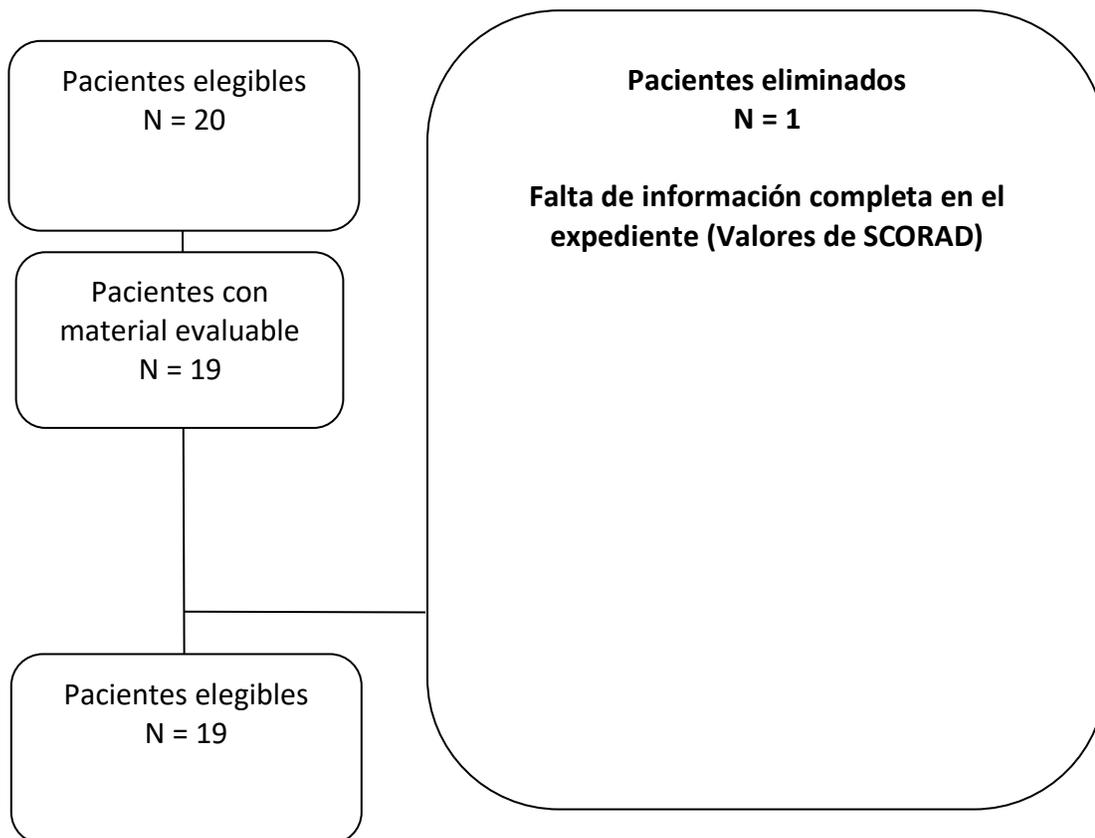


Figura 1: Diagrama CONSORT

Durante el periodo comprendido de mayo 2022 a mayo 2023, se reunieron en total 19 pacientes, de los cuales 11 fueron pediátricos (<18 años) y 8 adultos (>18 años) del servicio de Dermatología del CMN 20 Noviembre.

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas de la muestra estudiada.

Tabla 1. Características Demográficas

Pacientes	<i>n=20</i>
Sexo	Frecuencia (%)
Hombre	4 (21)
Mujer	15 (78.9)
Media de Edades	Años (Intervalo)

Hombres	20 (8-43)
Mujeres	19.8 (10-57)
Total	21.8 (8-57)
Comorbilidades	Frecuencia (%)
Rinitis	3 (14.2%)
Asma	1 (4.7%)
Vitiligo	1 (4.7%)
Enfermedades Autoinmunes	2 (9.5%)
Obesidad	1 (4.7%)
Trastornos Psiquiátricos	1 (4.7%)
Alopecia Areata	2 (9.5%)
Sin comorbilidades	10 (47.6%)

Fuente: Base de datos

De estos, 15 (78.9%) fueron mujeres y 4 (21%) hombres (Gráfico 1). La edad promedio de los pacientes fue de 21.8 años, con un mínimo de 8 años y un máximo de 57 años.



Gráfico 1. Gráfica circular de distribución por sexo.

Fuente: Base de datos

Entre los pacientes analizados, 10 (47.6%) no presentaron comorbilidades asociadas. Entre los que presentaron comorbilidades, se observaron 7 tipos diferentes, de las cuales la rinitis fue la más frecuente (3 casos = 14.2%). La frecuencia del resto de las comorbilidades se muestra en la Tabla 1 y el Gráfico 2.

Gráfico 2. Comorbilidades encontradas

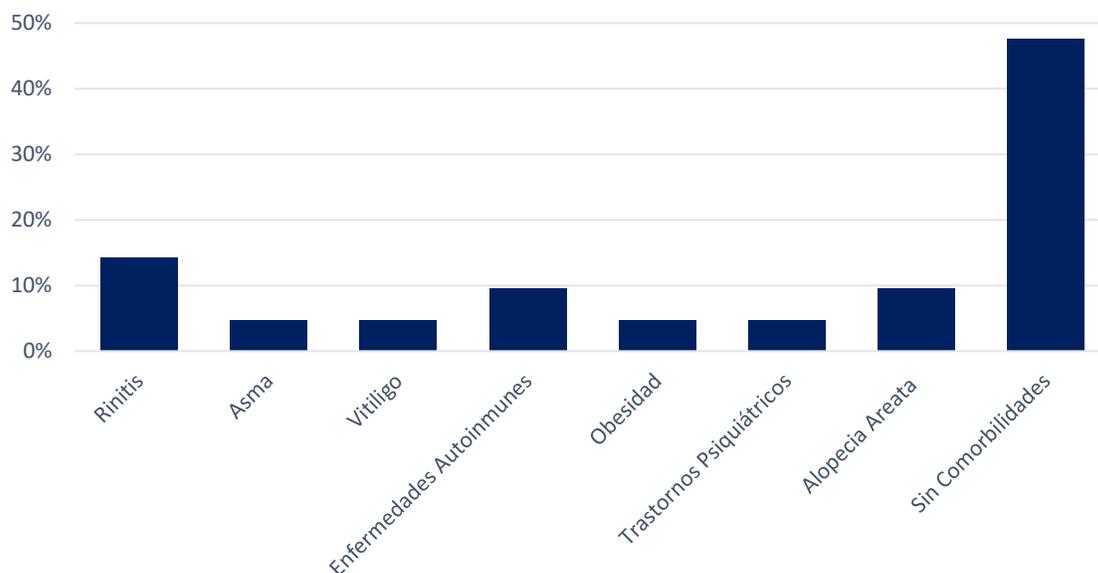


Gráfico 2. Gráfica de barras de distribución de las comorbilidades por porcentaje

Fuente: Base de datos

En cuanto a los tratamientos previos utilizados en los pacientes estudiados, se encontró el uso de terapia tópica con emolientes en el 43.3%, inhibidores de calcineurina en el 30%, principalmente con Pimecrolimus tópico y esteroides tópicos de mediana potencia (Betametasona) en el 26.6%. En cuanto a la terapia oral, el 40.7% utilizó antihistamínicos orales, el 14.8% inmunosupresores, entre los que figuraban en primer lugar el metotrexate en 4 pacientes, seguido de ciclosporina y azatioprina en un paciente; El 11% utilizaron terapias biológicas como el Omalizumab y Ruxolitinib, el 14.8% esteroides orales (prednisona) a dosis reducción, el 7.4% manejo con talidomida y el 11% con otros, entre los cuales figuraban, antibióticos orales, Inmunoglobulina y tacrolimus oral. Como se resume en la Tabla 2 y Gráfico 3.

Tabla 2: Terapias previas en los pacientes estudiados

Tratamientos tópicos	Frecuencia (%)
Emolientes	13 (43.3%)
Inhibidores de calcineurina	9 (30%)
Esteroides tópicos	8 (26.6%)
Tratamientos orales	
Antihistamínicos	11 (40.7%)

Inmunosupresores	4 (14.8%)
Otros Biológicos	3 (11.1%)
Esteroides Orales	4 (14.8%)
Talidomida	2 (7.4%)
Otros	3 (11.1%)

Tabla 2. Tabla con terapias tópicas y orales previas con porcentaje

Fuente: Base de datos

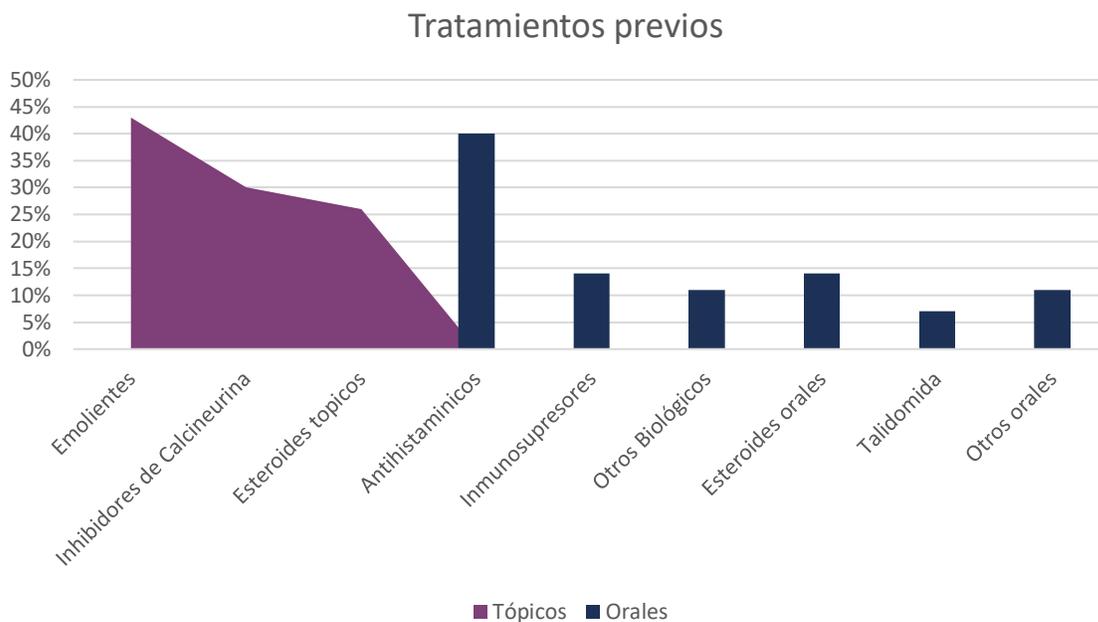


Gráfico 3. Gráfica combinada de los tratamientos previos empleados por porcentaje

Fuente: Base de datos

Analizando los valores de SCORAD iniciales y finales, se tomaron en cuenta 15 pacientes, los 4 restantes se encontraban en la fase de inducción de Dupilumab, aun sin cambios en el valor de SCORAD. Se observó una mejoría de >50% en 10 de los pacientes (52.6%), mientras que sólo uno de ellos presentó una exacerbación de los síntomas con empeoramiento en el valor de SCORAD en un 86%. Tabla 3

Tabla 3. Valores de SCORAD

SCORAD INICIAL	SCORAD FINAL	Mejoría (%)
13.4	25	-86%
14	3	78%
14.8	13	12%
30	10.8	64%
40	17	57%
42.6	9.6	77%
50	6.1	88%
52	49	6%
55	11.8	78%
57.8	3	94%
60	40.05	33%
62	35.5	43%
65.6	25	62%
69.8	23.8	65%
98.4	41	58%

Tabla 3. Tabla con valores de SCORAD al inicio y a la última medición de la terapia biológica con porcentaje de mejoría

Fuente: Base de datos

El 100% de los pacientes presentaron prurito durante todo el tiempo de estudio, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas y afección en la calidad de vida, sin embargo ningún paciente refirió mejoría total del síntoma.

En cuanto a los efectos adversos con Dupilumab, 3 pacientes (15%) presentaron brotes de DA durante el tiempo del estudio, los cuales mejoraron con el uso concomitante de terapias tópicas, sin necesidad de ajuste de dosis de Dupilumab, ni de suspender el tratamiento.

10. Discusión

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por prurito intenso, eritema, lesiones máculopapulares, xerosis, costras y/o liquenificación. La prevalencia de la enfermedad va en aumento y actualmente afecta entre 20 y 30% de niños y 7-10% de adultos.⁽⁹⁾

En este estudio se analizaron los expedientes de 19 pacientes en tratamiento biológico con Dupilumab para el manejo de la dermatitis atópica, entre los cuales el 57.8% fueron en edad pediátrica. En la bibliografía estudiada la edad de presentación más común es esta etapa en hasta un 20% de los pacientes, sin embargo como mencionan, hasta el 25% de estos mismos continúan con síntomas durante la edad adulta.^(1,2,3) En nuestro grupo de estudio, 2 de los 8 pacientes adultos referían antecedente de DA desde la infancia, lo que corresponde con el porcentaje descrito en la literatura.

Los datos de los ensayos sobre Dupilumab de más de 2000 pacientes vienen a confirmar su eficacia clínica en pacientes adultos con DA de carácter entre moderado y grave⁽¹⁾

Es importante conocer el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida de estos pacientes para poder obtener un panorama completo de esta enfermedad. Existen diversas herramientas que ayudan en la medición de la calidad de vida de las enfermedades dermatológicas, entre las cuales se encuentra el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), así como otras escalas para la medición de la severidad de la DA en estos pacientes. En el análisis de este estudio, únicamente el 26% contaban con medición de EASI, mientras que el 42% contaban con medición de DLQI para valorar la calidad de vida de los pacientes con DA. En el 100% de estos casos los pacientes refirieron una mejoría en cuanto al DLQI y el 100% presentaron también mejoría en la escala EASI.

En cuanto a la seguridad del medicamento, el Dupilumab se toleró bien y tuvo un perfil de seguridad favorable en todos los estudios⁽¹⁷⁾, clasificándose la mayoría de efectos adversos como episodios de carácter entre leve o moderado⁽¹⁾, lo cual se ve reflejado en el análisis de los pacientes de nuestra población estudiada, únicamente 3 de ellos presentando un brote de DA, leve, manejado con terapia tópica, que no ameritó ajuste de dosis de la terapia biológica o suspensión de la misma. Entre algunos de los efectos adversos del Dupilumab, se menciona la enfermedad de la superficie ocular, que incluye conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, ectropión, queratitis, prurito ocular y ojo seco. Tales efectos suelen ocurrir entre la semana 2 y 44 después del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos aleatorizados ocurrieron en 22% de los pacientes, los cuales cedieron con tratamiento⁽⁹⁾; sin embargo, entre la población estudiada no se presentó ninguno de los anteriores.

La eficacia del Dupilumab se pudo constatar en el estudio presentado, sin fallas terapéuticas en el 94.7% de los casos ni efectos adversos graves en el 100% de los casos hasta el momento del último seguimiento, lo cual es comparativo con lo encontrado en el estudio de Paller et al , donde se encontró una mejoría estadísticamente significativa en los

pacientes en monoterapia con Dupilumab en cuanto a la intensidad de los síntomas y mejoría de la extensión del área corporal afectada ($p=.02$).⁽¹⁷⁾

11. Conclusión

El Dupilumab ha demostrado ser un medicamento seguro y eficaz para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. Genera una mejoría marcada y rápida en todas las medidas evaluadas de la actividad y severidad de la enfermedad. Dicha indicación brinda mejorías notables en los pacientes sin la necesidad de someterse a inmunosupresores sistémicos que podrían llevar a efectos secundarios importantes.

El Dupilumab ha demostrado ser una opción para el manejo de la dermatitis atópica en los próximos años, favoreciendo un abordaje terapéutico dirigido. Esto ayudando a reducir el número de consultas subsecuentes, el uso de otros fármacos y terapias tópicas que no han demostrado una eficacia superior; si bien este probablemente se reserve para casos graves de DA que no responden a los tratamientos tradicionales, aunque se muestre superior en los ensayos clínicos.⁽⁷⁾

La dermatitis atópica es una enfermedad sistémica que tiene un alto costo en el sistema de salud y que requiere intervenciones sistémicas. En los países latinoamericanos donde la mayor parte de la población no cuenta con seguro médico privado, puede ser difícil y a veces imposible pagar tratamientos médicos costosos y el retraso en el manejo utilizando terapias ineficientes puede implicar un gasto importante para los pacientes. Dupilumab ha demostrado ser eficaz en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, mejorando la activación inmunitaria en la piel y la sangre y aunque existen tratamientos tópicos y sistémicos, la necesidad de tratamientos dirigidos para la DA sigue siendo importante.^(2,3,5)

Los estudios clínicos realizados por Beck et al. ⁽¹⁴⁾, han mostrado una respuesta prometedora hasta la fecha. Es necesario llevar a cabo investigaciones adicionales para determinar la supervivencia de los efectos beneficiosos del Dupilumab incluso después de la suspensión del tratamiento, lo que podría disminuir la carga económica y psicológica de los pacientes y del sistema de salud a nivel mundial.⁽¹⁾

12. Conflicto de intereses

No existe

13. Referencias Bibliográficas

1. Ferreira S, Torres T. Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica, *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109(3):230-240. <https://www.actasdermo.org/es-Dupilumab-el-tratamiento-dermatitis-atopica-articulo-S0001731017306555>
2. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment, *Experimental Dermatology.* 2018; 27:409–417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266782/>
3. Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis, *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143(1):155–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30194992/>
4. Chérrez-Ojeda I, Robles-Velazco K, Francis-Thomsen S, Ramon GD, Sánchez J, Bernstein J, et al. Challenges in the Use of the Treat-to-Target Strategy in Atopic Dermatitis in Latin America : A Case Series Review, *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023; 13:661–672. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36709473/>
5. Hamilton JD, Ungar B, Guttman-Yassky E. Drug evaluation review: Dupilumab in atopic dermatitis, *Immunotherapy.* 2015;7(10):1043–1058. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598956/>
6. Stingeni L, Belloni-Fortina A, Baiardini I, Hansel K, Moretti D, Cipriani F. Atopic Dermatitis and Patient Perspectives: Insights of Bullying at School and Career Discrimination at Work, *Journal of Asthma and Allergy.* 2021;14:919–928. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8312319/>
7. Thaçi D, Simpson EL, Beck LA, Bieber T, Blauvelt A, Papp K, et al. Efficacy and safety of Dupilumab in adults with moderate- to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial, *Lancet.* 2015;6736(15):1–13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26454361/>
8. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, *J EADV.* 2018; 32:657–682. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/>
9. Aceves-Villalvazo MA, Ruiz-Leal AB, Crocker-Sandoval AB, Sánchez-Deueñas LE, Ramos-Álvarez MP, Santana-Rodríguez NR, et al. Dermatitis atópica tratada con Dupilumab: experiencia en un centro privado, *DermatologíaCMQ.* 2022;20(3):285–292. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=108311>
10. Gooderham MJ, Hong C, Eshtiagi P, Papp KA. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis, *J Am Dermatology.* 78(3): S28–S36.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471919/>
11. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, et al. Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos, *Revista Alergia México*. 2018; 65(2):S8-S88. <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/526>
 12. Halling AS, Loft ND, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real world evidence of Dupilumab efficacy and risk of adverse events: a systematic review and meta-analysis, *J Am Acad Dermatol*. 2021; 84 (1): 139-147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32822798/>
 13. Spekhorst LS, De Graaf M, Zuithoff NP, Van den Reek JM, Kamsteeg M, Boesjes CM, et al. Dupilumab Drug Survival and Associated Predictors in Patients With Moderate to Severe Atopic Dermatitis. Long-term Results From the Daily Practice BioDay Registry, *JAMA Dermatol*. 2023;158(9):1048–1056. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35947364/>
 14. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, Bruin-Weller M, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an OpenLabel Study of Adults with ModeratetoSevere Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23:393–408. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35503163/>
 15. Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to Dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):628–636. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126094/>
 16. Paller AS, Silverberg JI, Cork MJ, Guttman-Yassky E, Lockshin B, Irvine AD, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients With Erythrodermic Atopic Dermatitis. A Post Hoc Analysis of 6 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2023; 159 (3): 255-267. <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2800880>

