

Dermatitis atópica tratada con dupilumab: experiencia en un centro privado

Atopic dermatitis treated with dupilumab in a private dermatological center

Martha Alicia Aceves Villalvazo,¹ Andrea Biviana Ruiz Leal,¹ Ana Beatriz Crocker Sandoval,¹ Luis Enrique Sánchez Dueñas,¹ Mónica Patricia Ramos Álvarez,¹ Néstor Ricardo Santana Rodríguez² y Mariana G. Ungson García³

¹ Dermatólogo, Dermika Centro Dermatológico Láser, Guadalajara, Jalisco

² Residente de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco

³ Residente de Dermatología, Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Zapopan, Jalisco

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel que influye de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes afectados debido a la severidad de las lesiones, combinada con los síntomas de prurito y xerosis. En pacientes con enfermedad moderada a severa, los síntomas asociados a la DA causan morbilidad significativa. En 2017 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó un nuevo biológico (dupilumab) para pacientes mayores de 18 años con DA moderada a severa con control inadecuado.

CASOS CLÍNICOS: se presentan ocho casos clínicos de pacientes con dermatitis atópica severa tratados exitosamente con dupilumab, se obtuvo EASI-90 en todos ellos a las 16 semanas de tratamiento en un centro dermatológico privado en México.

DISCUSIÓN: el dupilumab es un inhibidor de la subunidad α del receptor de IL-4, aprobado en 2017 para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, el cual ha mostrado excelentes resultados y un buen perfil de seguridad.

CONCLUSIONES: consideramos importante el conocimiento de nuevos tratamientos por parte del dermatólogo para así ofrecer al paciente mejores resultados en sus enfermedades de la piel.

PALABRAS CLAVE: dermatitis atópica, terapia biológica, dupilumab.

ABSTRACT

INTRODUCTION: atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease that negatively impacts the quality of life of affected patients due to the severity of lesions combined with the symptoms of pruritus and xerosis. In patients with moderate to severe disease, symptoms associated with AD cause significant morbidity. In 2017, the Food and Drug Administration (FDA) approved a new biologic (dupilumab) for patients with moderate to severe AD above 18 years old, with inadequate control.

CLINICAL CASE: eight clinical cases of patients with severe atopic dermatitis successfully treated with dupilumab are presented, obtaining EASI-90 after 16 weeks of treatment in a private dermatological center in Mexico.

DISCUSSION: dupilumab is an inhibitor of the IL-4 alpha subunit receptor, approved for moderate to severe atopic dermatitis, which has shown excellent results and a good safety profile.

CONCLUSIONS: we encourage the knowledge of new treatments to offer the patient better results in their skin diseases.

KEYWORDS: atopic dermatitis, biologic therapy, dupilumab.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel que influye de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes afectados debido a la severidad de las lesiones, combinada con los síntomas de prurito y xerosis. La afectación emocional se ha relacionado con depresión e intento de suicidio, sobre todo en pacientes con enfermedad grave.

El dupilumab es el primer biológico aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para tratar la dermatitis atópica, y es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 cuyo blanco es la cadena alfa del receptor de IL (interleucina)-4 (IL-4R α). El eje IL-4/IL-13/IL-4R promueve la diferenciación de las células Th2, involucradas indirectamente en el prurito atópico por la activación del IL-4R α , que activa los receptores pruritoceptivos. El du-

CORRESPONDENCIA

Dra. Mariana G. Ungson García ■ marianaungson@hotmail.com ■ Teléfono: 66 2475 9848
Circunvalación del Menhir 1299, Zapopan, Jalisco

pilumab inhibe la señalización de IL-4 e IL-13 uniéndose al receptor antes mencionado, reduciendo los niveles séricos de CCL17 (quimiocina de activación-regulación del timo), clave para la inmunidad mediada por Th2 y biomarcador específico para DA. En marzo de 2020, la FDA extendió la aprobación de dupilumab a población adolescente de entre 12 y 17 años.

Presentamos una serie de casos tratados con dupilumab en un centro privado de México. Los datos de los pacientes se resumen en la tabla 1. Las diferentes escalas de medición de clinimetría empleada en el estudio fueron: el Eczema Area and Severity Index (EASI), el SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) y el Dermatology Life Quality Index (DLQI).

Tabla 1. Descripción de pacientes

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6	CASO 7	CASO 8
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino	Masculino	Masculino	Femenino	Masculino
Edad (años)	38	29	17	29	23	28	23	22
Edad de inicio DA	12	Infancia	Infancia	28	13	1	13	Infancia
Comorbilidades	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Síndrome de Turner	Hipotiroidismo	Asma alérgica	Conjuntivitis alérgica	Asma alérgica
				Artritis reumatoide	Poliposis linfomatosa del colon	Desprendimiento de retina		
				Alopecia areata				
Tratamientos previos	Antihistamínicos	NSR	Esteroides tópicos	Metotrexate	Esteroides tópicos	Esteroides tópicos	Antihistamínicos	Antihistamínicos
	Esteroides tópicos		Inhibidores de calcineurina	Esteroides sistémicos		Esteroides sistémicos	Antibióticos	Esteroides tópicos y sistémicos
			Antihistamínicos				Esteroides tópicos y sistémicos	Antibióticos
			Esteroides sistémicos				Inmunoterapia	Ciclosporina
SCORAD								
Inicial	83	49	79.5	71	17	88.4	57	72
Semana 16	0	0	0	11	0	7.5	4	3.6
Mejoría (%)	100	100	100	85.4	100	91.5	92.9	95
EASI								
Inicial	49	7.8	NSR	37	3.8	57	21	44.4
Semana 16	0	0	NSR	0.6	0	0.8	3	0.9
Mejoría (%)	100	100	--	98.3	100	98.5	85.7	97.9
DLQI								
Inicial	21	NSR	19	8	23	22	19	26
Semana 16	NSR	NSR	NSR	1	4	6	3	3
Mejoría (%)	--	--	--	87.5	82.6	72.7	84.2	88.4
Efectos adversos con dupilumab	Foliculitis	Conjuntivitis	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR	NSR
Observaciones				SALT inicial: S4a SALT final: S0 observado posterior al inicio de dupilumab				

NSR: no se reportó.

Reporte de casos

Caso 1

Mujer de 38 años con historia de dermatitis atópica desde la infancia, la cual se agudizó dos años antes de la consulta en nuestro centro. Previamente fue diagnosticada y multitratada con antihistamínicos y esteroides tópicos, con poca respuesta. Al momento de la primera consulta presentaba ideas suicidas. Durante la exploración se observó dermatosis localizada en el tronco y las extremidades, con afección de 70% de la superficie corporal constituida por múltiples pápulas eritematosas, erosionadas, algunas con costras melicéricas y exulceraciones hemorrágicas lineales y encostradas, SCORAD 83, EASI 49, DLQI 21. En su abordaje se realizó biopsia de piel en la que se observó epidermis con paraqueratosis, acantosis irregular, prolongación de los procesos interpapilares y espongiosis; dermis con infiltrado inflamatorio difuso, denso compuesto por linfocitos, así como fibrosis discreta. En los exámenes de laboratorio generales se destacaron eosinofilia (8.3%) e IgE de 30.57. Se comenzó tratamiento con dupilumab 600 mg inicial y 300 mg cada dos semanas. Tuvo una respuesta de 100% a las 16 semanas con SCORAD 0, EASI de 0 y DLQI 0. Desarrolló foliculitis en los muslos y los glúteos después de cada aplicación del medicamento, la cual se trató de manera satisfactoria con antibióticos tópicos. Se sugirió a la paciente valoración psiquiátrica debido a las ideaciones suicidas, pero no la aceptó. Luego del uso de dupilumab presentó mejoría en su calidad de vida, evaluada con DLQI.

Caso 2

Mujer de 29 años con antecedente de dermatitis atópica desde la infancia, acudió a consulta por agudización de ésta de un año de evolución asociada con prurito intenso, el cual afectaba sus actividades diarias. En la exploración física se observó dermatosis generalizada con daño en la cabeza, el tronco y las extremidades, en estos sitios mostró afección en los párpados, el cuello, las zonas de flexión de los antebrazos, las manos y los huecos poplíteos constituida por placas eritematosas, liquenificadas, algunas fisuras, se encontraron abundantes exulceraciones hemorrágicas lineales y encostradas, SCORAD 49, EASI 7.8. Se realizaron exámenes de laboratorio que no indicaron anomalías. Se comenzó tratamiento con dupilumab 600 mg inicial y 300 mg cada dos semanas. La paciente tuvo respuesta de 100% a las 16 semanas, se observaron máculas hiperpigmentadas residuales, SCORAD 0, EASI 0. Desarrolló conjuntivitis a los dos meses de inicio del tratamiento, por lo que recibió atención en conjunto con

el Servicio de Oftalmología, el cuadro remitió a los siete días.

Caso 3

Paciente de 17 años, originaria y residente de Culiacán, Sinaloa, estudiante de bachillerato, con historia personal de dermatitis atópica desde la infancia. Mencionó que fue tratada por otros colegas dermatólogos con múltiples tratamientos, incluyendo cuidados generales de la piel, esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina, antihistamínicos y esteroides sistémicos en los cinco años previos a nuestra consulta. Acudió a nuestro centro porque persistían las lesiones en la piel asociadas a prurito intenso, que afectaba de forma significativa el sueño. En la exploración física se observó dermatosis que afectaba la cara, el cuello, el tronco y las extremidades constituida por placas eritematosas, áreas de liquenificación, escoriaciones lineales, costras hemáticas y múltiples máculas hiperpigmentadas. En la clinimetría de DA, SCORAD 79.5, EASI 27.6, DLQI 19. Durante el abordaje se realizó biopsia de piel compatible con dermatitis atópica crónica. Los exámenes de laboratorio mostraron rangos normales. Posterior al protocolo de abordaje se decidió iniciar tratamiento con dupilumab 600 mg primero y 300 mg cada dos semanas; además de medidas generales del cuidado de la piel así como antihistamínicos orales. A las 16 semanas, SCORAD 3, EASI 5, DLQI 0; respuesta EASI 95 y con mejoría del prurito en 70%. No se reportaron efectos adversos.

Caso 4

Mujer de 29 años con síndrome de Turner y diagnósticos previos de artritis reumatoide de 13 años de evolución y DA de un año de evolución. Fue enviada a la consulta porque presentaba alopecia areata total de tres meses de evolución. La paciente había sido tratada anteriormente con metotrexate y esteroides sistémicos, sin obtener respuesta adecuada. En la exploración se observó piel cabelluda en su totalidad con alopecia parcial, pelos vellosos, predominio de poliosis, áreas de pelos terminales pigmentados y en las extremidades superiores e inferiores y el tronco se encontraron placas eritematosas, hiperpigmentadas, escoriaciones, liquenificación y xerosis, SCORAD 71, EASI 37, DLQI 8. La paciente refirió un cuadro anterior de uveítis, por lo que se solicitó valoración en el Servicio de Oftalmología antes de comenzar el tratamiento. En los exámenes de laboratorio se identificó eosinofilia. Debido a la severidad de la DA se empezó tratamiento con dupilumab 600 mg subcutáneos y 300 mg cada dos semanas, además de minoxidil oral 1 mg cada 24 horas. La paciente tuvo seguimiento adecuado por 14 semanas, sin embargo,

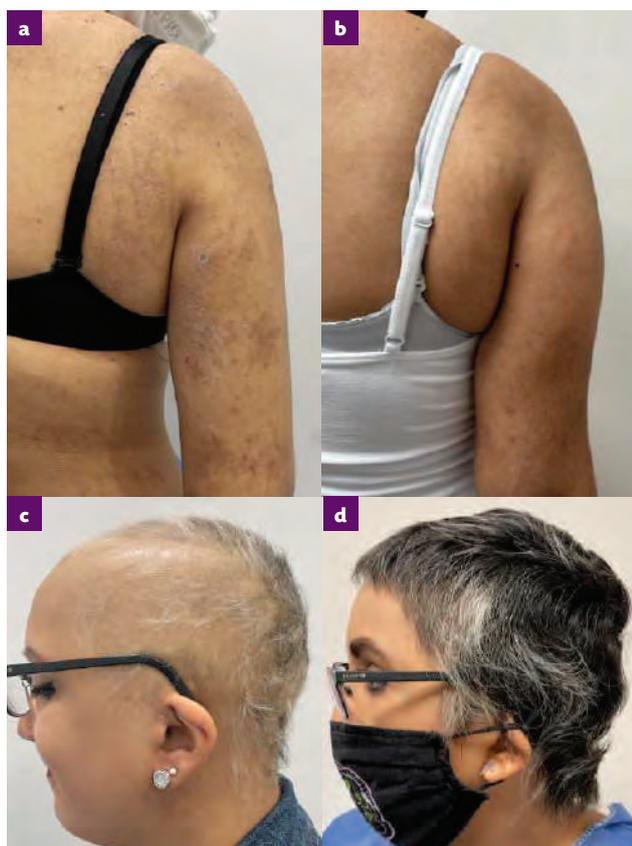


Figura 1. Caso 4 en la semana cero (a y c) y a la semana 16 (b y d) de tratamiento con dupilumab, con respuesta favorable en dermatitis atópica y alopecia areata

suspendió las últimas dosis debido a un cuadro de COVID-19. A la semana 16 se observó una respuesta importante, en la clinimetría de DA, SCORAD 11, EASI 0.6, DQLI 1, y en cuanto a la alopecia areata mostró una mejoría importante con 90% de pelos terminales (figura 1). No se reportaron efectos adversos.

Caso 5

Paciente hombre de 23 años, residente de Guadalajara, Jalisco, empleado de oficina, con antecedentes familiares de atopia y personales de dermatitis atópica desde los 13 años, hipotiroidismo desde los 12 años y poliposis linfomatosa en colon. Comentó seguimiento dermatológico intermitente en otros centros, que recibió tratamiento con emolientes y esteroides tópicos que usaba de manera indiscriminada. Acudió a nuestro hospital porque la DA se agudizó, con un mes de evolución. En la primera exploración se observó dermatosis diseminada en la cara y el cuello que afectaba los párpados, la región perioral, las mejillas y el cuello anterior y lateral, constituida por múltiples placas eritematosas, liquenificadas, eccematosas. Esta dermatosis se asociaba con ansiedad, insomnio



Figura 2. Caso 5 con fuerte daño ocular que afectaba de forma importante sus actividades laborales. Semana cero (a) y semana 16 (b) de tratamiento con dupilumab.

y prurito intenso, lo cual afectaba su actividad laboral y tenía cuadros repetidos de conjuntivitis. En la clinimetría de DA se identificó SCORAD 17, EASI 3.8, DLQI 23. Debido a la recurrencia y persistencia de las lesiones, se decidió toma de biopsia en la que se observó una epidermis hiperqueratósica, acantosis moderada, áreas de espongirosis, así como un infiltrado inflamatorio perivascular compuesto por linfocitos e histiocitos compatible con DA crónica. Se solicitaron estudios de laboratorio, éstos se encontraron en rangos de normalidad. Se inició tratamiento con emolientes, antihistamínicos e inhibidores de calcineurina tópicos, sin obtener respuesta adecuada. Debido a la falla del tratamiento, se decidió comenzar con dupilumab 600 mg inicial y 300 mg cada dos semanas. Se valoró en conjunto con el Servicio de Oftalmología por la gran afección de los párpados, y se indicó el uso de gotas de hialuronato de sodio oftálmicas. A las 16 semanas el paciente presentó una mejoría de 100% con SCORAD 0, EASI 0, Y DLQI 4 (figura 2). No se reportaron efectos adversos y el paciente refirió exacerbaciones leves por estímulos como sudor o calor, de predominio en los párpados.

Caso 6

Hombre de 28 años, originario de Torrens, California, residente de Phoenix, Arizona, soltero, de ocupación chofer, con antecedentes familiares de atopia. La historia médica del paciente inició desde su primer año de vida, a decir de su madre, cuando recibió el diagnóstico de DA, fue atendido en su ciudad natal con múltiples tratamientos que incluyeron emolientes, esteroides en crema e incluso esteroides sistémicos. Se acompañó de asma alérgica desde la infancia, y se llegó a un control adecuado a los 12 años. Además, tuvo afección ocular a los 20 años, con diagnóstico de cataratas en ambos ojos e incluso

desprendimiento de retina a los 25 años, lo que provocó pérdida de la visión en el ojo izquierdo. Decidieron acudir a nuestra clínica en Guadalajara, México, después de múltiples valoraciones y tratamientos sin éxito. El paciente refirió prurito intenso que afectaba el sueño, así como sentimientos de tristeza y desesperación. Al momento de nuestra valoración se encontraba en tratamiento con inmunoterapia por alergología y con antihistamínicos, además de medidas generales, sin éxito. En la exploración física se encontró dermatosis generalizada en la cabeza, el tronco y las extremidades que afectaba los párpados, los pliegues nasogenianos, la región periorcular, el cuello en toda su circunferencia, el tórax anterior, el abdomen, los pliegues antecubitales, los huecos poplíteos y las superficies extensoras de las piernas, constituida por múltiples placas eritematosas, liquenificadas acompañadas de excoriaciones, costras hemáticas y múltiples huellas de rascado. Sus primeros resultados de laboratorios con IgE >10 000 UI/mL. Se tomó biopsia inicial que corroboró el diagnóstico de dermatitis atópica, y se descartaron otras entidades como linfomas cutáneos, SCORAD 88.4, EASI 57, DLQI 22. Debido a la gravedad de la patología y posterior al protocolo de abordaje, se decidió comenzar de inmediato con dupilumab 600 mg SC inicial seguido de 300 mg SC cada dos semanas. Se adicionó tratamiento antibiótico sistémico por sobreinfección bacteriana. El

paciente tuvo un adecuado apego al tratamiento, y su primer seguimiento presencial fue a los tres meses debido a la dificultad de viajar a Guadalajara, con una mejoría de 90% reportada por el paciente. Se logró continuar dicho medicamento en su ciudad de residencia y, por medio de teleconsulta, a las 16 semanas se registró un SCORAD 7.5, EASI 0.8, DLQI 6 (figura 3). No hubo efectos adversos al medicamento y a la fecha no ha presentado eventos oculares.

Caso 7

Paciente de 23 años, originaria y residente de Guadalajara, estudiante de licenciatura, con antecedente familiar de atopia y con antecedentes personales de dermatitis atópica desde los 13 años, multitratada por dermatólogos y alergólogos con esteroides orales y tópicos, montelukast, antihistamínicos, antibióticos, antiinflamatorios e incluso inmunoterapia durante cuatro años. Mencionó que en los cinco años previos a la consulta tuvo periodos de remisión y exacerbación, con efectos negativos en su calidad de vida, a pesar de recibir los tratamientos antes descritos. En la exploración física se observó dermatosis generalizada en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades que afectaba los párpados, las mejillas, el cuello anterior, los pliegues antecubitales y las regiones carpales, constituidas por xerosis, placas eritematosas liquenificadas y excoriaciones. En la clinimetría de DA se identificó SCORAD 57, EASI 21, DLQI 19. La biopsia de piel se encontró compatible con dermatitis atópica, se descartó malignidad. Laboratorios de control estaban dentro de rangos normales. Fue valorada en el Servicio de Oftalmología donde recibió el diagnóstico de conjuntivitis alérgica. Debido a la severidad de la DA, se decidió empezar terapia blanco con dupilumab 600 mg SC inicial seguido de 300 mg SC cada dos semanas. A las 16 semanas, SCORAD 4, EASI 3, DLQI 3. No tuvo efectos adversos.

Caso 8

Hombre de 22 años, originario y residente de Zapopan, Jalisco, estudiante, soltero. Tiene antecedentes de un hermano finado por crisis asmática severa a los siete años. En su historia personal el paciente padece asma alérgica y dermatitis atópica desde la infancia, esta última con exacerbaciones graves e incluso un cuadro de eritrodermia que ameritó hospitalización y tratamientos inmunosupresores sistémicos. Ha recibido múltiples tratamientos, incluyendo cuidados generales de la piel, corticosteroides tópicos y sistémicos, inhibidores de calcineurina tópicos y ciclosporina. El paciente refirió que con estos tratamientos tuvo periodos de remisión de la enfermedad, sin em-



Figura 3. Caso 6, semana cero (a y c) y semana 16 (b y d) en tratamiento con dupilumab.

bargo, al suspenderlos vuelve a presentar lesiones en la piel. Fue valorado en nuestro centro en un periodo de agudización de un mes de evolución. En la exploración física presentaba dermatosis generalizada que afectaba la cara, el cuello, el tórax anterior y posterior, los brazos en zonas extensoras, en las piernas en la región anterior y posterior y en las nalgas, constituida por múltiples pápulas eritematosas que formaban grandes placas, liquenificadas, algunas con costras hemáticas y melicéricas, exulceraciones hemorrágicas lineales y encostradas, así como edema. Al momento de esta valoración con SCORAD 72, EASI 44.4, DLQI 26. De forma inicial se le dio tratamiento con medidas generales, antihistamínicos orales, antibióticos sistémicos, esteroides orales y ciclosporina, pero desarrolló hipertensión arterial secundaria a este último medicamento, por lo que tuvo que suspenderse. Debido a la persistencia de las lesiones y a la gravedad de las mismas, se comenzó tratamiento con dupilumab 600 mg SC como dosis inicial, se continuó con 300 mg SC cada dos semanas. A las 16 semanas mostró una mejoría importante, con SCORAD 3.6, EASI 0.9, DLQI 3. No reportó efectos secundarios y ha tenido una respuesta sostenida durante 10 meses.

Discusión

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por prurito intenso, eritema, lesiones maculopapulares, xerosis, costras y/o liquenificación. La prevalencia de la enfermedad va en aumento y actualmente afecta a entre 20 y 30% de niños y 7 a 10% en adultos.¹⁻⁴ La severidad se puede evaluar con distintas escalas específicas, como la Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), Eczema Area and Severity Index (EASI), Investigator Global Assessment (IGA) y Dermatology Life Quality Index (DLQI), entre otras.^{3,4}

En pacientes con enfermedad moderada a severa, los síntomas asociados a la DA causan morbilidad significativa como privación del sueño, afeción en la calidad de vida y problemas psicosociales. Suele presentarse en niños como parte de la marcha atópica constituida por rinitis alérgica, asma alérgica y DA.³ Otras enfermedades dermatológicas asociadas a DA incluyen aquellas con las cuales comparte orígenes genéticos, como ictiosis vulgar, enfermedades infecciosas como impétigo y eccema *herpeticum*, además de otras enfermedades autoinmunes como alopecia areata y vitiligo. Hay una relación significativa entre la DA y un mayor riesgo de conjuntivitis, queratitis y queratocono con respecto a la población general, que además tenían relación con la gravedad de la dermatosis.⁴ 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.³

La DA es un trastorno multifactorial que incluye factores genéticos y medioambientales. La mutación de la proteína epidérmica filagrina se considera un factor de riesgo genético para el desarrollo de DA, aunque dicha mutación no se presenta en todos los pacientes con DA. Se identificó la mutación en 20 a 50% de niños y adultos europeos con DA.^{2,7} Inmunológicamente se caracteriza por aumento en la expresión de linfocitos T helper 2 (Th2), interleucina (IL) 4, IL-5 e IL-13, además de quimiocinas CCL17, CCL18, CCL22, IL-22. Las IL-4 e IL-13 son las citocinas centrales en la patogenia de la DA y son producidas por células Th2. Sin embargo, ésta no es una vía exclusiva de la DA, ya que se comparte con otras enfermedades como rinitis alérgica y asma, e incluso con algunas enfermedades que tradicionalmente se asociaban a una vía de señalización de Th1 y Th17, como la alopecia areata (AA). Recientemente se ha descrito que casos de AA pueden tener un perfil de citocinas Th2,⁷ y esto a su vez puede inducir una mejoría en casos de DA y AA concomitantes tratadas con dupilumab, como sucedió con el caso 4 que presentamos.

Se cree que la IL-13 tiene una función de inducción de la enfermedad, mientras que IL-4 funciona como un amplificador de la inmunidad tipo 2 al facilitar la expansión de Th2-CD4+ en los órganos linfoides secundarios.⁸

El tratamiento de la DA ha evolucionado con el tiempo, ahora se sugiere un tratamiento escalonado en el que la base de todo son cuatro aspectos fundamentales: cuidados generales de la piel con el uso de emolientes tópicos, evitar alérgenos, eliminar agravantes y el uso de terapia húmeda. Posteriormente, se recomienda el uso de esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina, antihistamínicos, crisaborol, antibióticos en caso de infección, y en casos más graves incluso utilizar fototerapia (en diferentes modalidades como UVB de banda estrecha 311 nm, UVA-1 y láser excimer 308 nm) y/o inmunosupresores como esteroides sistémicos, metotrexate y ciclosporina.⁹ Aun con dichos tratamientos, algunos pacientes no responden adecuadamente y desarrollan efectos adversos serios que limitan su uso. En 2017 la FDA aprobó un nuevo fármaco biológico (dupilumab) para pacientes con DA moderada a severa, mayores de 18 años y con control inadecuado (y en marzo de 2020 también se aprobó para la población adolescente de entre 12 y 17 años).

El dupilumab es un inhibidor de la subunidad α del receptor de IL-4, el cual previene la interacción de las in-

terleucinas de Th2, IL-4 e IL-13, con sus respectivos receptores. Su eficacia y seguridad están asentadas en los estudios SOLO 1, SOLO 2 y LIBERTY AD CHRONOS, en los cuales se demostró una mejoría mayor de dos puntos respecto del IGA basal, logrando una puntuación 0/1 y EASI-75 en aquellos pacientes que recibían dupilumab 300 mg bisemanal con seguimiento a 52 semanas.⁶

En relación con los pacientes atendidos, todos obtuvieron una mejoría EASI-75 (75% de reducción en la escala EASI) a las 16 semanas, incluso en tres de ellos se observó una mejoría EASI-100 en ese mismo lapso. La evaluación de mejoría realizada en los ensayos clínicos y reportada en artículos de otros países se hace de igual forma a las 16 semanas de inicio del tratamiento. Asimismo, se observó una mejoría importante en la calidad de vida, evaluada con la escala DLQI, y clínicamente en el estado de ánimo, valorado por el médico tratante.

Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, reacciones en el punto de inyección, cefalea, exacerbación de la DA, conjuntivitis e infecciones en la piel.⁴ El efecto adverso más reciente reportado es el ecema facio-cervical, que puede ocurrir en 4 a 43.8% de los pacientes, en diversos grupos etarios que van de niños a adultos, y llega a ocasionar una revisión diagnóstica pormenorizada que incluye desde raspado de piel, serologías, biopsia y pruebas del parche; sus opciones de manejo comprenden evitar alérgenos hasta interrumpir el fármaco biológico.¹⁰ En los pacientes evaluados en el presente artículo, sólo dos tuvieron efectos adversos: foliulitis y conjuntivitis, ambos mejoraron con tratamiento antibiótico tópico. En cuanto a los efectos adversos del dupilumab, se menciona la enfermedad de la superficie ocular inducida por dicho fármaco, que incluye conjuntivitis, blefarconjuntivitis, ectropión cicatricial, conjuntivitis folicular, queratitis, prurito ocular y ojo seco. Tales efectos suelen ocurrir entre la semana dos y 44 después del inicio del tratamiento. En los ensayos clínicos aleatorizados ocurrió en 22% de los pacientes, los cuales cedieron con tratamiento que incluye lágrimas artificiales, corticoides en gotas, antihistamínicos o estabilizadores de los mastocitos y tacrolímús tópico, sin embargo, en caso de que se presenten, se requiere la valoración de un oftalmólogo. Estas complicaciones no son previsibles, pero sí se pueden tratar.¹² En el caso 6, debido a que el paciente tenía como antecedente desprendimiento de retina debido al uso crónico de esteroides sistémicos, se evaluó en conjunto con el Servicio de Oftalmología y se estimó el riesgo-beneficio que el paciente presentaba en el momento de la valoración, y se decidió iniciar tratamiento con dupilumab a pesar de que no existen recomendaciones

en las guías de manejo sobre estos casos, pero se consideró que podría tener mejores beneficios con la suspensión de los esteroides sistémicos. Este paciente no desarrolló enfermedad ocular luego del inicio con dupilumab. El paciente que desarrolló conjuntivitis como complicación también fue valorado en el Servicio de Oftalmología y tuvo resolución de dicha entidad con tratamiento tópico. En nuestro estudio no hubo necesidad de suspender el fármaco por efectos secundarios del mismo.

A partir de la aprobación del dupilumab se han publicado múltiples reportes de caso y ensayos clínicos, como estudios de la vida real avalando su uso para dermatitis atópica severa en distintos países.¹¹ Esto se puede reproducir en pacientes de nuestra población; este reporte de ocho casos es el primero en nuestro país. Está aprobado para otros diagnósticos como asma alérgica de control difícil, esofagitis eosinofílica y rinitis alérgica.¹² Asimismo, se ha estudiado como tratamiento *off-label* para otras patologías como dermatitis por contacto alérgica, urticaria crónica espontánea y prurigo nodular.⁶ Sin embargo, así como se han reportado casos de éxito como mejoría en onicodistrofia en una paciente con DA severa¹³ y mejoría en alopecia areata,¹⁴ también se han informado complicaciones en un paciente que presentó aceleración de un linfoma cutáneo de células T¹⁵ y otro más que, por el contrario, tuvo inducción de alopecia areata.¹⁶ La eficacia del dupilumab se pudo constatar en la serie de casos presentada sin falla terapéutica ni efectos adversos graves hasta el momento del último seguimiento. La “fuga” de la señalización del receptor tipo II puede explicar hasta cierto punto la resistencia de algunos pacientes a la terapia.

Conclusión

El dupilumab ha demostrado que es un medicamento seguro y eficaz para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa. Genera mejoría marcada y rápida en todas las medidas evaluadas de la actividad 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. Se puede usar como monoterapia o complementado con corticosteroides tópicos. Compartimos nuestra experiencia en el uso de dupilumab en un centro privado, en donde se trató a ocho pacientes y se obtuvieron resultados favorables. También constatamos que, al menos en nuestros ocho pacientes, se consiguió interrumpir la respuesta inflamatoria alérgica y atenuar o anular la cronicidad y gravedad de la enfermedad. Es importante conocer las nuevas terapias disponibles, sus aprobaciones y usos potenciales que complementen la terapéutica y

ofrezcan una mejor calidad de vida a los pacientes. El espectro de acción del dupilumab en diferentes trastornos alérgicos y su capacidad para influir diferencialmente en las vías de señalización de IL-4 e IL-13 en tejidos linfoides y no linfoides, ampliará aún más su potencial terapéutico futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverberg JI y Hanifin JM, Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2013; 132(5):1132-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.031>.
2. Bologna J, Schaffer J y Cerroni L, *Dermatology*, 2 vols, 4ª ed, Elsevier, 2017.
3. Giavina-Bianchi M, Rizzo LV y Giavina-Bianchi P, Severe atopic dermatitis: dupilumab is not just safer, but more efficient, *Allergologia et Immunopathologia* 2020; 48(6):792-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.12.005>.
4. Ferreira S y Torres T, Dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica, *Actas Dermo-Sifiligráficas* 2018; 109(3): 230-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.10.012>.
5. Fenner J y Silverberg NB, Skin diseases associated with atopic dermatitis, *Clinics in Dermatology* 2018; 36(5): 631-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.05.004>.
6. Maloney NJ, Tegtmeier K, Zhao J y Worswick S, Dupilumab in dermatology: potential for uses beyond atopic dermatitis, *Journal of Drugs in Dermatology* 2019; 18(10):1053-5.
7. Waśkiel-Burnat A, Osińska M, Salińska A, Blicharz L, Goldust M, Olszewska M y Rudnicka L, The role of serum Th1, Th2, and Th17 cytokines in patients with alopecia areata: clinical implications, *Cells* 2021; 10(12):3397. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cells10123397>.
8. Gooderham MJ, Hong HCH, Eshtiaghi P y Papp KA, Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis, *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 78(3):S28-S36. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.022>.
9. Rincón-Pérez C, Larenas-Linnemann D, Figueroa-Morales MA, Luna-Pech J, García-Hidalgo L, Macías-Weinmann A, Gómez-Vera J, Barba-Gómez JF, Matta-Campos JJ, Guevara-Sangines E, Jurado-Santacruz F, López Tello-Santillán A, Ortega-Martell JA, Pulido-Díaz N, Serrano-Jaén LG, Toledo-Bahena M, Villanueva-Quintero G y Mayorga-Butrón JL, Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en adolescentes y adultos, *Revista Alergia México* 2018; 65:S8-S88. Disponible en: <https://doi.org/10.29262/ram.v65i6.526>.
10. Muzumdar S, Skudalski L, Sharp K y Waldman RA, Dupilumab facial redness/dupilumab facial dermatitis: a guide for clinicians, *American Journal of Clinical Dermatology* 2021; 23(1):61-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00646-z>.
11. Kamata M y Tada Y, A literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis, *JID Innovations* 2021; 1(3):100042. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2021.100042>.
12. Aceves Villalvazo MA y Sánchez Dueñas LE, *Terapia biológica en dermatología*, vol. 1, 1ª ed, Editorial Alfil, 2020.
13. Zubek AE y Vesely MD, Onychodystrophy associated with dupilumab therapy for atopic dermatitis, *JAAD Case Reports* 2021; 7:20-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.10.024>.
14. Magdaleno-Tapial J, Valenzuela-Oñate C, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech L y Pérez-Ferriols A, Improvement of alopecia areata with dupilumab in a patient with severe atopic dermatitis and review the literature, *Australasian Journal of Dermatology* 2019; 61(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajd.13208>.
15. Russomanno K y Carver DeKlotz CM, Acceleration of cutaneous T-cell lymphoma following dupilumab administration, *JAAD Case Reports* 2021; 8:83-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2020.12.010>.
16. Barbarin C, Hosteing S, Nosbaum A, Allouchery M y Celerier P, Early onset of alopecia areata after dupilumab introduction in a patient with atopic dermatitis, *European Journal of Dermatology* 2019; 29(5):542-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1684/ejd.2019.3626>.