



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Dupilumab en el tratamiento de dermatitis atópica moderada-severa  
en adolescentes: Revisión sistemática y metaanálisis

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

**Médico Cirujano**

**AUTORA:**

Chuquilin Barba, Brigitte Nicole ([orcid.org/0000-0002-0331-0886](https://orcid.org/0000-0002-0331-0886))

**ASESOR:**

Dr. Barboza Meca, Joshuan Jordano ([orcid.org/0000-0002-2896-1407](https://orcid.org/0000-0002-2896-1407))

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Salud Perinatal e Infantil

**LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:**

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

**TRUJILLO – PERÚ**

**2024**



**Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "Dupilumab en el tratamiento de dermatitis atópica moderada-severa en adolescentes: Revisión sistemática y metaanálisis", cuyo autor es CHUQUILIN BARBA BRIGITTE NICOLE, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 19%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 18 de Octubre del 2024

<b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>	<b>Firma</b>
BARBOZA MECA JOSHUAN JORDANO <b>DNI:</b> 45983877 <b>ORCID:</b> 0000-0002-2896-1407	Firmado electrónicamente por: JBARBOZAME el 18- 10-2024 11:44:38

Código documento Trilce: TRI - 0879636



**Declaratoria de Originalidad del Autor**

Yo, CHUQUILIN BARBA BRIGITTE NICOLE estudiante de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, declaro bajo juramento que todos los datos e información que acompañan la Tesis titulada: "Dupilumab en el tratamiento de dermatitis atópica moderada-severa en adolescentes: Revisión sistemática y metaanálisis", es de mi autoría, por lo tanto, declaro que la Tesis:

1. No ha sido plagiada ni total, ni parcialmente.
2. He mencionado todas las fuentes empleadas, identificando correctamente toda cita textual o de paráfrasis proveniente de otras fuentes.
3. No ha sido publicada, ni presentada anteriormente para la obtención de otro grado académico o título profesional.
4. Los datos presentados en los resultados no han sido falseados, ni duplicados, ni copiados.

En tal sentido asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de la información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Firma</b>
BRIGITTE NICOLE CHUQUILIN BARBA <b>DNI:</b> 71569975 <b>ORCID:</b> 0000-0002-0331-0886	Firmado electrónicamente por: BCHUQUILIN el 16-10- 2024 11:09:20

Código documento Trilce: TRI - 0877510

## DEDICATORIA

A mis padres, quienes son mi mayor fuente de aspiración y fortaleza, por su amor incondicional, su esfuerzo y sacrificio, que me han enseñado el verdadero significado del compromiso y la perseverancia.

A mi hermano, por su apoyo y por estar siempre a mi lado, compartiendo este camino con paciencia y aliento en los momentos más difíciles.

A mis abuelos, quienes, aunque ya no están conmigo, siguen presentes en mi corazón y en cada uno de mis logros. Esta meta es también para ustedes.

A mis amigos más cercanos, quienes han estado a mi lado en los momentos de mayor desafío, su compañía y amistad han sido fundamentales para llegar hasta aquí.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por ser mi guía en todo momento, por darme la fortaleza, la sabiduría y la paciencia necesarias para superar cada obstáculo en este camino.

A mis padres, Nelly y Daniel, y a mi hermano Braghiant, quienes han sido mi mayor sostén, brindándome ánimo en los momentos difíciles y celebrando conmigo cada pequeño triunfo. Su fe en mí me ha impulsado a alcanzar esta meta.

A mi asesor de tesis Joshuan Barboza, por su invaluable orientación y paciencia a lo largo de este proceso. Sus consejos y enseñanzas fueron fundamentales para la culminación de este trabajo y para mi formación profesional.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula.....	i
Declaratoria de autenticidad del asesor .....	ii
Declaratoria de originalidad del autor .....	iii
Dedicatoria .....	ii
Agradecimiento .....	v
Índice de contenidos .....	vi
Índice de tablas .....	vii
Resumen.....	viii
Abstract.....	ix
I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. METODOLOGÍA .....	13
III.RESULTADOS.....	17
IV. DISCUSIÓN .....	24
V. CONCLUSIONES .....	29
VI. RECOMENDACIONES.....	30
REFERENCIAS.....	31
ANEXOS .....	38

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características de los ECAs incluidos.....	19
<b>Tabla 2.</b> Características de los ECAs incluidos respecto a dupilumab.....	20
<b>Tabla 3.</b> Resumen de los resultados de eficacia primarios.....	21
<b>Tabla 4.</b> Resumen de los resultados de eficacia secundarios: CDLQI y NRS.....	21
<b>Tabla 5.</b> Resumen de los resultados de eficacia secundarios: EASI 50, EASI 75 y EASI 90.....	22

## RESUMEN

**Introducción:** La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por inflamación y picazón, que afecta tanto a niños como a adolescentes. Los tratamientos convencionales no siempre ofrecen un control adecuado de los síntomas, lo que ha llevado a investigar nuevas terapias, como el dupilumab, un medicamento biológico.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y seguridad del Dupilumab en adolescentes con DA moderada a grave en comparación con placebo.

**Materiales y métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo las pautas PRISMA. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados de fase 2 y 3, evaluando la eficacia de Dupilumab administrado durante 16 semanas. Los desenlaces principales fueron la puntuación del Índice de Superficie e Intensidad del Eccema (EASI) y la Evaluación Global del Investigador (IGA). También se midió la calidad de vida (CDLQI) y la intensidad del prurito (NRS).

**Resultados:** El dupilumab mostró mejoras significativas en los índices EASI e IGA, reduciendo la gravedad del eccema y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Los efectos adversos fueron mínimos, principalmente nasofaringitis y conjuntivitis.

**Conclusión:** Dupilumab es una opción terapéutica eficaz y segura para adolescentes con DA moderada a grave, ofreciendo mejoras significativas en la sintomatología y calidad de vida.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica, adolescente, dupilumab, ensayo clínico controlado aleatorizado.



## ABSTRACT

**Introduction:** Atopic dermatitis (AD) is a chronic skin disease, characterized by inflammation and itching, affecting both children and adolescents. Conventional treatments do not always provide adequate symptom control, which has led to the investigation of new therapies, such as dupilumab, a biologic drug.

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate to severe AD compared to placebo.

**Materials and methods:** A systematic review was performed following PRISMA guidelines. Phase 2 and 3 randomized clinical trials were included, evaluating the efficacy of Dupilumab administered for 16 weeks. The primary outcomes were Eczema Area and Severity Index (EASI) score and Investigator's Global Assessment (IGA). Quality of life (CDLQI) and pruritus intensity (NRS) were also measured.

**Results:** Dupilumab showed significant improvements in the EASI and IGA indices, reducing the severity of eczema and improving patients' quality of life. Adverse effects were minimal, mainly nasopharyngitis and conjunctivitis.

**Conclusion:** Dupilumab is an effective and safe therapeutic option for adolescents with moderate to severe AD, offering significant improvements in symptomatology and quality of life.

**Keywords:** Dermatitis, atopic, adolescent, dupilumab, randomized controlled trial.

## I. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) se trata de una condición dermatológica crónica que se destaca por la inflamación dérmica persistente, con periodos de remisión y recaída, que se debe a la interacción compleja y diversa entre elementos ambientales y la predisposición genética de los individuos afectados (1). Cada año son diagnosticados en la población adulta un 17.1%, mientras que, en la población pediátrica la cifra llega hasta un 22.6% (2).

Al tener la predisposición genética como componente de heredabilidad fuerte, está estrechamente relacionada con otras enfermedades de origen atópico como lo son el asma y la rinitis alérgica. La DA se caracteriza por picazón intensa, lesiones eccematosas que son recurrentes y tienen un curso fluctuante, teniendo una prevalencia a lo largo de la vida de hasta el 20%, lo cual afecta considerablemente la calidad de vida de quienes sufren de DA (3).

Para tratar la dermatitis atópica se recurría a tratamientos de forma tópica y tratamientos sistémicos que podían ser ineficaces o causar efectos secundarios que afectan negativamente la calidad de vida; sin embargo, actualmente se han introducido nuevos medicamentos biológicos y de moléculas pequeñas que ofrecen a los pacientes opciones terapéuticas que pueden lograr una resolución completa o casi completa de las lesiones cutáneas y a una mejoría importante respecto a la calidad de vida (4).

En consecuencia, se planteó el siguiente **problema de investigación**: ¿cuál es la eficacia de dupilumab en comparación con el placebo en el tratamiento de dermatitis atópica moderada a grave en adolescentes?

En el manejo en la infancia de la dermatitis atópica existe una gran necesidad insatisfecha para tratar la enfermedad a través de medicamentos tópicos ya que no se logra controlar de forma adecuada toda la sintomatología presente. Al introducir medicamentos como lo es el dupilumab, se ha demostrado por medio de ensayos clínicos que los síntomas y calidad de vida mejoran significativamente tanto en adultos como adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave con un perfil de seguridad aceptable (5).

De los ensayos clínicos aleatorizados publicados donde se hace el uso de dupilumab en pacientes de 6 meses hasta 18 años, se demostró que el 38 a 70% de los niños que recibieron dupilumab obtuvieron una reducción del 75% en su puntuación del Índice de Gravedad y Área de Eczema (EASI-75) desde el inicio hasta la semana 16, a comparación de los que solo recibieron corticosteroides tópicos de potencia leve. Sin embargo, los datos reales sobre el uso del dupilumab en la infancia son limitados (6). Por lo que, existe aún la necesidad de seguir ampliando el conocimiento acerca del uso del dupilumab en dermatitis atópica moderada a severa en adolescentes mediante un metaanálisis.

Por lo tanto, el **objetivo general** del estudio fue evaluar la eficacia de dupilumab en comparación con placebo en el tratamiento de dermatitis atópica moderada a grave en adolescentes. Simultáneamente los **objetivos específicos** fueron: Establecer la seguridad farmacológica del dupilumab en comparación con placebo. Identificar la eficacia del dupilumab a través del índice de gravedad y área del eccema y la evaluación global del investigador.

Por consiguiente, la siguiente fue la **hipótesis de investigación**: El dupilumab es eficaz en comparación con placebo en el tratamiento de dermatitis atópica moderada a grave en adolescentes.

Cather J. et al. presentaron que en los ensayos de fase 3 de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica han arrojado hallazgos estadísticamente significativos que respaldan su eficacia en pacientes de todas las edades. Se observó una reducción del picor en un 50% en tan solo 2 días después del inicio del tratamiento, lo que indica una rápida mejoría en los síntomas molestos asociados con la enfermedad. Además, se registraron mejoras significativas en los trastornos del sueño, con una disminución del tiempo de vigilia nocturna y una mayor calidad del sueño ya en la primera semana de tratamiento. En cuanto al efecto en la vida cotidiana de los pacientes, se evidenció una reducción del ausentismo laboral/escolar del 30%, lo que sugiere un progreso de la capacidad funcional y en la participación en actividades cotidianas. Asimismo, se evidenció mejoría en la calidad de vida hasta un 40%, lo que

refleja un impacto positivo en el bienestar general de los pacientes. Estos hallazgos respaldan de manera contundente la eficacia estadísticamente significativa de Dupilumab como una opción terapéutica efectiva y segura para el manejo de la dermatitis atópica moderada a grave, brindando beneficios tangibles en la sintomatología, la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes afectados por esta enfermedad cutánea (7).

Simpson E. et al. presentan el estudio PROSE, que se realizó durante un período de 2 años, evaluó la eficacia y seguridad del dupilumab en pacientes con DA moderada a grave. De los 764 pacientes incluidos en el estudio, el 83% (632 pacientes) permanecieron en el estudio en el momento del análisis provisional. Se observaron mejoras significativas en los signos, síntomas y calidad de vida de los pacientes tratados con dupilumab. Los resultados mostraron que el dupilumab demostró ser efectivo en el tratamiento de la DA, con mejoras rápidas y sostenidas en la gravedad de la enfermedad. Además, se destacó que el tratamiento con dupilumab fue bien tolerado, con un perfil de seguridad aceptable a lo largo de 2 años de seguimiento. Estos hallazgos avalan la viabilidad del uso a largo plazo de dupilumab en pacientes adolescentes y adultos con AD moderada a grave. La eficacia y seguridad observadas en el estudio sugieren que el dupilumab es una alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento de la dermatitis atópica, brindando beneficios significativos a los pacientes que padecen esta afección crónica de la piel. En resumen, el estudio PROSE proporciona evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad del dupilumab en el manejo de la dermatitis atópica, respaldando su uso continuado a largo plazo como una opción terapéutica efectiva para mejorar la calidad de vida de quienes padecen esta enfermedad cutánea (8).

En un estudio que incluyó a 139 adolescentes con dermatitis atópica tratados con dupilumab, se evidenció una mejora significativa en los puntajes clínicos después de 16 semanas de tratamiento. Se evidenció reducciones notables en el Índice de Área y Severidad del Eczema (EASI) de 26.2 a 5.3, en el Índice de Calidad de Vida Dermatológica en Niños (CDLQI) de 14.4 a 3.9, y en la Escala Numérica de Pérdida de Sueño (NRS) de 6.6 a 1.6. Además, se registraron

mejoras en la Escala Numérica de Picazón (NRS) y en la calidad de vida. Se reportaron efectos adversos leves en el 20.1% de los pacientes, principalmente conjuntivitis. Se observó que el tratamiento con dupilumab fue más efectivo en mujeres y en pacientes con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial menor a 25. Estos hallazgos resaltan la eficacia de dupilumab en el manejo de la dermatitis atópica en adolescentes, brindando resultados alentadores en la mejora de la sintomatología y calidad de vida de los pacientes afectados (9).

El estudio LIBERTY AD PED-OLE, que contó con la participación de 294 pacientes adolescentes con dermatitis atópica moderada a grave, proporcionó datos significativos sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de Dupilumab en esta población. Los resultados mostraron que el 70.9% de los pacientes necesitaron up-titulación de dosis, mientras que solo dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos, lo que respalda un perfil de seguridad consistente con estudios previos en adultos. Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar investigando con estudios a largo plazo para comprender mejor los efectos y beneficios de Dupilumab en adolescentes con dermatitis atópica, lo que podría tener implicaciones significativas en el manejo de esta condición dermatológica en esta población (10).

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno múltiple que tiene una morfología lesional variable, puede cursar con eritema, liquenificación, erosiones, descamación, supuración y prurigo nodular (11). Tiene una etiología multifactorial, que involucra desregulación del sistema inmunológico y disfunción de la barrera epidérmica, ambas influenciadas por factores genéticos y ambientales (12).

El picor o prurito, se describe como una sensación desagradable que hace que uno quiera rascarse, es una característica importante y uno de los síntomas más incapacitantes de las enfermedades alérgicas y atópicas. La calidad de vida de las personas con DA puede verse significativamente afectada por el prurito, una característica clave del diagnóstico. Es ampliamente reconocido que el rascado nocturno tiene un impacto significativo en el sueño y puede causar fatiga e irritabilidad (13).

La DA generalmente comienza durante la infancia o la niñez temprano pero suele mejorar o desaparecer con la edad; sin embargo, alrededor del 10% de los pacientes continúan experimentando síntomas hasta que se vuelven adultos, si es que la enfermedad persiste hasta la adolescencia o edad adulta suele clasificarse como dermatitis atópica grave (14).

Los antecedentes familiares de enfermedades atópicas son el factor de riesgo más importante, especialmente si un familiar ha padecido de DA. Si uno de los padres sufre cualquier enfermedad atópica, el riesgo de que un niño desarrolle DA aumenta 1.5 veces; y si uno o ambos padres tienen dermatitis atópica, el riesgo aumenta 3 a 5 veces (15).

La fisiopatología compleja de la dermatitis atópica se traduce en una presentación clínica heterogénea (fenotipo), que varía según la edad, la localización, la gravedad, los perfiles de sensibilización, la persistencia de la enfermedad, la presencia de condiciones atópicas y no atópicas comórbidas y las trayectorias longitudinales de progresión (12).

Se ha sugerido que la disfunción de la barrera cutánea y la desregulación inmunitaria son dos mecanismos fisiopatológicos importantes que contribuyen al desarrollo de la DA, y los conceptos actuales sugieren que la función defectuosa de la barrera cutánea es un proceso primario que impulsa la DA, no una consecuencia de la enfermedad (16).

El debilitamiento de la barrera epidérmica es el primer paso en la patogénesis del eczema atópico y es necesario para que se produzca una desregulación inmunitaria. Las anomalías comienzan con el sistema inmunológico innato, el cual actúa como el primer recurso de protección del organismo y responsable de proporcionar una protección rápida e inespecífica contra factores externos que pueden resultar patógenos (17).

Se han identificado muchas mutaciones genéticas relacionadas con la dermatitis atópica, que involucran la función de la barrera cutánea, la detección ambiental, la regulación inmunitaria innata y adaptativa y las respuestas de los tejidos. Sin embargo, dado que la función de la filagrina (FLG) es fundamental para el mantenimiento de la barrera cutánea, la mutación de pérdida de función

en la FLG representa el factor de riesgo genético más importante. La FLG incorpora filamentos de queratina en las células epiteliales y se han encontrado al menos veinte mutaciones en FLG en pacientes con DA (16).

La IL-4 e IL-13 son dos de las principales citocinas T2 asociadas con la patogénesis de la dermatitis atópica. Además de promover respuestas T2 y reclutar eosinófilos, dañan la barrera cutánea al regular negativamente la expresión de proteínas estructurales como filagrina, loricrina y lípidos, mientras que al mismo tiempo aumentan la disposición de colágeno, lo que resulta en remodelación y liquenificación de la piel; además, contribuyen al picor neurogénico al estimular directamente las neuronas sensoriales. También estimulan la expresión de  $3\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa-1 y andrógenos, que resulta en una disminución de los niveles de concentración de triglicéridos en los sebocitos y queratinocitos dentro de la epidermis, dañando aún más la piel atópica. La inducción de IL-13 por los mastocitos cutáneos en respuesta a la piel dañada inhibe directamente la Th1 asociada a IL-12 y el subsiguiente IFN- $\gamma$  liberación de células T CD4+, suprimiendo Th1-respuesta inmune mediada por antígenos cutáneos encontrados en la DA (18).

La dermatitis atópica es tan compleja y diversa que las respuestas inmunitarias varían entre los pacientes. Por lo tanto, estos mecanismos moleculares específicos que subyacen a la enfermedad se han denominado endotipos de enfermedad, cuyo conjunto y constelaciones variables dan lugar a un fenotipo específico. Las citocinas de los ejes Th2 y Th22 y, en menor medida, de Th17 aumentan en las lesiones agudas. Con el desarrollo del proceso de la enfermedad, aumentan los biomarcadores de respuesta Th1, las respuestas Th2 y Th22 se intensifican. Además de la típica respuesta dependiente de Th2 en la población pediátrica, es evidente un aumento específico de las citocinas Th17 y Th22, así como un nivel bajo de citocinas Th1 (17).

La dermatitis atópica se diagnostica en base a la clínica, el paciente debe cumplir tres criterios independientemente de la gravedad, tales como son: 1) Prurito, 2) morfología y distribución típicas, ya sean simétricas en áreas de predilección (área frontal, peri orbitaria, peri oral, labios y zona peri auricular,

cuello, áreas articulares de las extremidades y tronco), o según las características que están vinculadas con la edad, 3) curso crónico o con recaída crónica, donde generalmente las lesiones nuevas y antiguas coexisten (más de dos meses si es en la infancia y más de seis meses durante la niñez, adolescencia y edad adulta) (19).

La dermatitis atópica tiene diferentes patrones clínicos según la edad, de forma clásica existen tres fases descritas: fase de primera infancia, infantil y adulto (4).

En la fase de primera infancia, que consiste desde el nacimiento hasta los 2 años, las pápulas y placas eritematosas comienzan a menudo en mejillas, mentón, frente, cuero cabelludo y pueden llegar a extenderse al tronco. Las lesiones son pruriginosas y con un edema significativo que conduce a supuración (4). Con la progresión de la enfermedad, el enrojecimiento se vuelve más severo y se asocia con la aparición de picazón, por lo que las erupciones empeoran al rascarse y pueden provocar la formación de eccema y costras (19).

Durante la fase infantil, implica desde los 2 años hasta la pubertad, en lugar de lesiones exudativas, lo que se observa son pápulas y placas liquenificadas que reflejan la cronicidad de la DA (4). Típicamente las erupciones se observan en muñeca, tobillo, cuello, axila, fosa cubital, fosa poplítea y área inguinal. En situaciones graves, las erupciones llegan a extenderse a las extremidades y el rostro, mientras que, el rascado repetido causa costras de sangre y erosiones repetidas. Se pueden desarrollar liquen, pápula y prurigo nodular en los codos, las rodillas, las manos y las piernas. Se pueden observar pápulas foliculares con piel seca o piel de gallina en el tronco y las extremidades (19). La linfadenopatía puede ser una característica destacada en los niños debido a la infección local y la inflamación de la piel debido a la DA crónica (4).

En la fase adulta, que consiste desde la pubertad hasta la edad adulta, las lesiones son clásicamente pápulas y placas eritematosas, escamosas y secas. Tienden a tener una picazón que empeora debido a la sudoración, hay formación de costras y exudados por infecciones estafilocócicas (4). Es más



probable que se desarrollen erupciones en la parte superior del cuerpo, incluyendo cara, cuello, pecho y espalda; además, una erupción de tipo facial que se desarrolla marcadamente en la cara y el cuello puede convertirse en una erupción de tipo prurigo en la que aparecen pápulas con fuerte picazón en el tronco y las extremidades. En casos graves, las erupciones se extienden por todo el cuerpo y provocan eritrodermia (19).

Actualmente, la dermatitis atópica no tiene un solo tratamiento, sino que se utilizan diferentes terapias según las etapas de la enfermedad, que al ser combinadas con la educación del paciente forman el plan de intervención ideal (20).

La prevención y el tratamiento diario de la dermatitis atópica incluyen el uso de emolientes (humectantes) sin fragancia. Deben usarse como terapia primaria para los brotes y el mantenimiento porque ayudan a retener y reponer la humedad epidérmica, reduciendo la gravedad de la enfermedad y prolongando el intervalo entre los brotes. Debido a su capacidad para retener la humedad de la piel, se recomiendan emolientes con un alto contenido de lípidos (aceite) y un bajo contenido de agua. Los ungüentos tienen la mayor proporción de lípidos, seguidos de las cremas y luego las lociones. La elección del emoliente debe basarse en las preferencias del paciente y generalmente se aplica una o dos veces al día. Pueden usarse como primer tratamiento para bebés con riesgo de desarrollar dermatitis atópica, especialmente aquellos con antecedentes de atopia (21).

Controlar la inflamación mediante terapia farmacológica reducirá los factores que exacerban la dermatitis atópica. Los antiinflamatorios tópicos proporcionan una atenuación adecuada de la inflamación. Dentro de los cuales los corticosteroides tópicos (TCS) se usan a menudo como primera línea de tratamiento tanto para niños como para adultos (19). Los medicamentos que se usan como segunda línea suele ser el tacrolimus tópico (22).

La aplicación de corticosteroides reduce la liberación de mediadores inflamatorios en el área aplicada al provocar vasoconstricción de los vasos sanguíneos que se encuentran en la dermis superior. Los corticosteroides

producen lipocortinas, que son proteínas inhibidoras de la fosfolipasa y controlan aún más la biosíntesis de mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y los leucotrienos. Además, los corticosteroides inhiben el ácido araquidónico, que es un precursor común de la inflamación (23).

Para seleccionar un TCS debe tenerse en cuenta la potencia de cada medicamento, dependiendo de la gravedad de las lesiones se hará la selección de TCS, a la vez deben brindarse instrucciones y educación adecuadas para mejorar la adherencia al tratamiento. Si la erupción se mantiene estable con el tratamiento adecuado, se puede esperar que la DA alcance la remisión, y para mantenerla se hace uso simultáneo de agentes humectantes. Los casos que no mejoran la erupción luego de un tratamiento de 4 semanas con medicamentos tópicos o en casos graves deben ser derivados a un dermatólogo (19).

Se usan corticoides de baja potencia si las lesiones se encuentran en la cara (principalmente párpados y peri oral), el cuello o los pliegues. Si las lesiones son severas y exudativas, se hará uso de corticoides de potencia media y en excipientes poco grasos, como emulsiones o cremas. Para placas eccematosas más persistentes, se recurrirá al uso de corticoides fuertes y excipientes más grasos, como pomadas o ungüentos (24).

Tacrolimus reduce la inflamación por un mecanismo diferente al de los corticoides, inhibe la actividad de la calcineurina intracelular. Es efectivo en el tratamiento de la erupción relacionada con la dermatitis atópica que fue complejo de tratar con TCS; sin embargo, su absorción, el sitio de aplicación y la barrera epitelial determinan su eficacia. Puede escogerse como medicamento de elección en las lesiones en cuello y rostro, no obstante, hay limitaciones para uso ya que es ineficaz y no puede usarse en superficies ulcerosas o erosivas (25).

El ungüento de tacrolimus al 0.1% fue introducido como segunda línea en 1999, y el de 0.03% fue aprobado e introducido en 2003 para su uso en niños. Se debe considerar combinar TCS y ungüentos de tacrolimus como base del tratamiento para atenuar rápida y eficazmente la inflamación en la DA (19).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) tienen un efecto antiinflamatorio muy débil, por lo cual las indicaciones para su aplicación son limitadas y no hay evidencia que respalde su eficacia en DA. Inhiben la enzima ciclooxigenasa de la cascada de ácido araquidónico y ejercen actividad antiinflamatoria al inhibir la producción de prostaglandinas. Los efectos secundarios de los AINE incluyen dermatitis de contacto y posible exacerbación del eccema (19).

El prurito puede exacerbar los síntomas cutáneos debido al rascado y sirve como desencadenante de complicaciones como infecciones de la piel, síntomas oculares y progresión de las características clínicas. Por lo tanto, controlar el prurito es un enfoque de tratamiento importante (19).

Los antihistamínicos se utilizan ampliamente en el tratamiento del prurito de la DA, se ha evaluado la eficacia de los medicamentos antihistamínicos en combinación con antiinflamatorios tópicos como TCS, ungüentos de tacrolimus y medicamentos humectantes, y se han informado efectos beneficiosos para disminuir la picazón, por lo cual se recomienda el uso de antihistamínicos como terapia adyuvante al tratamiento antiinflamatorio tópico (19). Los antihistamínicos orales con efecto sedante se recomiendan debido a la posibilidad de que ejerzan su efecto antipruriginoso sedando el sistema nervioso central (24).

Respecto a los corticosteroides orales, se han utilizado en ocasiones para inducir la remisión de una exacerbación aguda o de afecciones graves, a pesar de que son eficaces, el tratamiento a largo plazo induce diversas reacciones adversas sistémicas grave, por lo cual no se recomienda su uso a largo plazo. En caso de ser necesario, la administración debe completarse en un periodo corto (19).

Dentro de la fisiopatología de la DA, la IL-4 y la IL-13 juegan un rol importante y multifacético, por lo cual se están desarrollando productos biológicos dirigidos hacia ambas vías. Dentro de estos productos biológicos tenemos al dupilumab, el cual es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se dirige a la cadena alfa del receptor de la IL-4 que es común a ambos complejos IL-4R (tipo 1 y tipo 2) (4). Dupilumab antagoniza el IL-4R $\alpha$ , bloquea la señalización mediada

por IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo 2, lo que requiere la heterodimerización de IL-4R $\alpha$  e IL-13R $\alpha$ 1. Además, también inhibe la señalización de la IL-4 a través del receptor tipo 1 (26).

El dupilumab se une a IL-4R $\alpha$  componente de los receptores de IL-4 e IL-13 los cuales son esenciales para la transducción de señales proinflamatorias, además, al inhibir la activación de IL-4R $\alpha$  en los nervios sensoriales provoca la disminución de sensación de prurito (27).

La terapia con dupilumab también ha proporcionado información sobre la patogénesis de la EA y es una alternativa de tratamiento para la dermatitis atópica moderada a grave. La investigación con dupilumab ha demostrado que la antagonización selectiva de las citocinas Th2 es un tratamiento efectivo para la DA (28).

La FDA ha aprobado el uso de dupilumab en dermatitis atópica de moderada a grave. La primera vez que se aprobó en adultos fue en marzo del 2017, para su uso en adolescentes en marzo de 2019 y para niños de 6 a 11 años en mayo del 2020, mientras que, para niños de 6 meses a 5 años fue aprobado en junio de 2022 (4).

Al comparar los inmunosupresores sistémicos tales como el metotrexato y la ciclosporina, el dupilumab se dosifica de forma más adecuada, siendo dos inyecciones iniciales y luego una inyección cada dos semanas, proporcionando una inmunomodulación más específica (27).

La ciclosporina y el dupilumab pueden tener una mayor eficacia a corto plazo que el metotrexato y la azatioprina para el tratamiento de la EA en adultos (29).

En adultos, la dosis recomendada de dupilumab para la dermatitis atópica es de 600 mg inicialmente (dos inyecciones de 300 mg), seguida de una dosis de 300 mg cada dos semanas. En caso de los pacientes pediátricos la dosificación adecuada depende tanto de la edad como del peso (4).

El prurito puede ser muy difícil de controlar y tiene un impacto negativo en la calidad de vida. En conjunto con otros síntomas, aumenta la probabilidad de ausencias laborales, desempeño inadecuado en las tareas que realizan. Como

los pacientes suelen ser niños, los cuidadores directos suelen verse afectados, lo que impacta significativamente en el sistema de salud debido a la cantidad de consultas necesarias y la complejidad del tratamiento (20).

Para poder evaluar la calidad de vida y la afectación de la dermatitis atópica, existen diferentes escalas que podemos utilizar, dentro de ellas encontramos el Índice de Superficie e Intensidad del Eccema (EASI), considera la superficie corporal y la intensidad de la piel lesionada en una puntuación combinada. Para calcularlo, primero se debe estimar visualmente el área de afectación en cada una de las cuatro partes del cuerpo (cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores) y asignarle una puntuación de área. Después, cada región se examina por separado para encontrar cuatro signos: eritema, edema/papulación, excoriación y liquenificación. A cada región se le asigna un multiplicador adulto (para >8 años) o pediátrico que representa la contribución relativa de esa región a la superficie corporal total (BSA). La puntuación EASI final es la suma de los cuatro puntajes regionales, que oscilan entre 0 y 72. Obtener 0 es indicativo de un eccema claro o nulo, de 0.1 a 1.0 casi claro, 1.1 a 7 enfermedad leve, 7.1 a 21 moderada, 21.1 a 50 grave y >50 muy grave (30).

Dentro del EASI, podemos indicar la proporción de pacientes que presentan mejoría mayor al 50, 75 y 90% en la puntuación EASI, denominándose EASI-50, EASI-75 y EASI-90 respectivamente (31).

La herramienta de Evaluación Global del Investigador fue la reciente Evaluación Global Validada por Investigadores para la dermatitis atópica (vIGA-AD) con descriptores para ayudar a estandarizar la gravedad evaluada del eritema, induración/papulación, liquenificación, supuración/formación de costras en cada grado de gravedad. Donde 0: claro, 1: casi claro, 2: leve, 3: moderado, 4: grave. (32)

La Escala de Calificación Numérica (NRS) del Prurito Máximo permite la evaluación verbal de la intensidad del prurito. Se le pide al paciente que asigne una puntuación donde el número elegido represente la intensidad de sus síntomas, va desde el 0 que representa la ausencia de prurito hasta el 10 que sería el prurito más intenso que el paciente pueda imaginar (33).

El Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI) consta de un cuestionario de 10 preguntas, el cual se encuentra validado entre los 4 y 16 años. Se valoran seis aspectos durante la semana precedente, como síntomas de dermatosis, si es que el paciente siente vergüenza, su rendimiento escolar, relaciones personales, amistades, ropa, juego y el impacto del tratamiento que llevan. Obtener una puntuación más alta representa un mayor deterioro de la calidad de vida (34). Si se obtiene 0 a 1 significa ningún efecto en la vida del paciente; de 2 a 6, efecto pequeño; de 7 a 12, efecto moderado; 13-18, efecto muy grande y 19-30, extremadamente grande (35).

## II. METODOLOGÍA

**Tipo, enfoque y diseño de investigación:** Este estudio se trató de una revisión sistemática y metaanálisis. Para informar de esta revisión se hizo uso de los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA-2020) (36).

### **Variables:**

El desenlace primario fue la disminución del 75% de la puntuación obtenida en el Índice de Superficie e Intensidad del Eccema (EASI) al inicio del tratamiento con Dupilumab en comparación al puntaje en la semana 16; además, un puntaje de 0 o 1 en la Evaluación Global del Investigador (IGA) después de recibir tratamiento durante 16 semanas.

Los desenlaces secundarios fueron los cambios porcentuales en la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo (NRS), la reducción en un 50% o 90% de la puntuación inicial en comparación de la obtenida en la semana 16 usando Dupilumab en EASI (EASI-50/EASI-90) y los cambios en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI).

**Población y muestra:** La población objetivo de este estudio se concentró en los ensayos controlados aleatorizados que sean de fase 2 o 3, dado que es un estudio secundario de revisión sistemática. Estos ensayos han examinado la eficacia y seguridad del Dupilumab en comparación con placebo en adolescentes que sufren de dermatitis atópica de moderada a grave.

- **Criterios de elegibilidad:**

Los estudios se incluyeron únicamente si cumplían con los siguientes criterios:

**Criterios de inclusión:**

**Población (P):** Pacientes  $\geq 12$  a menores de 18 años con dermatitis atópica moderada a grave.

**Intervención (I):** Dupilumab SC (200 a 300mg) cada 2 a 4 semanas por 16 semanas.

**Control (C):** Placebo

**Desenlace (O):** Eficacia evaluada a través del EASI-75 e IGAs.

**Tipo de estudios (S):** Se consideraron los estudios que cumplían los criterios establecidos: Ensayos controlados aleatorizados que sean de fase 2 o 3; los cuales hayan tratado a adolescentes ( $\geq 12$  a menores de 18 años) que sufren de dermatitis atópica moderada a grave, con Dupilumab, que tuvieron como comparador a placebo.

**Criterios de exclusión:**

Se excluyeron de la investigación los resúmenes presentados en congresos, así como revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, informes, cartas al editor, series de casos y editoriales.

**Técnicas e instrumentos de recolección de datos:**

1. **Fuentes de datos:** Se emplearon bases de datos tales como Scopus, EMBASE, Pubmed y Web of Science. Con respecto a las búsquedas, se incluyeron frases claves, MESH usados en Pubmed y tesauros Emtree para SCOPUS y EMBASE. Finalmente, se implementó una estrategia de búsqueda específica para cada una de las bases de datos seleccionadas (Anexo 1). (Dupilumab) AND (Moderate-to-Severe Atopic dermatitis) AND (Adolescents) AND (Randomized Controlled Trial) fueron las frases de búsqueda principales. No se establecieron limitaciones respecto a la fecha de publicación o con el idioma. Asimismo, se llevó a cabo búsquedas de

forma manual en las listas de referencias de los artículos de revisión incluidos para identificar posibles ensayos adicionales potencialmente adecuados.

- 2. Selección de los estudios:** Tras las búsquedas electrónicas, las entradas duplicadas fueron eliminadas y se descargaron todos los títulos y resultados obtenidos de la búsqueda electrónica en Zotero.

Luego se llevó a cabo la etapa inicial del cribado, donde se evaluaron los títulos y resúmenes, además de aplicar los criterios tanto de inclusión como de exclusión a cada resultado revisado a través de la plataforma Rayyan. Después de esta etapa, se realizó una búsqueda y análisis de los textos completos de cada estudio seleccionado, fundamentando los criterios de inclusión y exclusión. La revisión sistemática abarcó todas las investigaciones resultantes y se inició la extracción de datos. Se consultó con el asesor a cargo de la revisión (JJB) para resolver desacuerdos.

- 3. Desenlaces:** El desenlace primario fue la puntuación obtenida en el Índice de Superficie e Intensidad del Eccema (EASI), puntaje de 0 o 1 en la Evaluación Global del Investigador (IGA).

Los desenlaces secundarios fueron los cambios porcentuales en la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo (NRS), los puntajes EASI-50/EASI-75/EASI-90 y los cambios en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI).

- 4. Extracción de datos:** Se utilizó un formato de hoja de cálculo Excel previamente diseñado para extraer individualmente los datos de cada estudio y en ciego. Los datos que fueron extraídos de cada estudio incluyen el autor, año en el que fue publicado, país donde fue realizado, tipo de investigación, cantidad de participantes por brazo de intervención, detalle de la intervención, criterios de selección, grupo de control, además de los resultados primarios y secundarios.

- 5. Análisis de riesgo de sesgo:** El riesgo de sesgo (RoB) se determinó de forma independiente mediante el uso de la herramienta RoB 2.0. Las



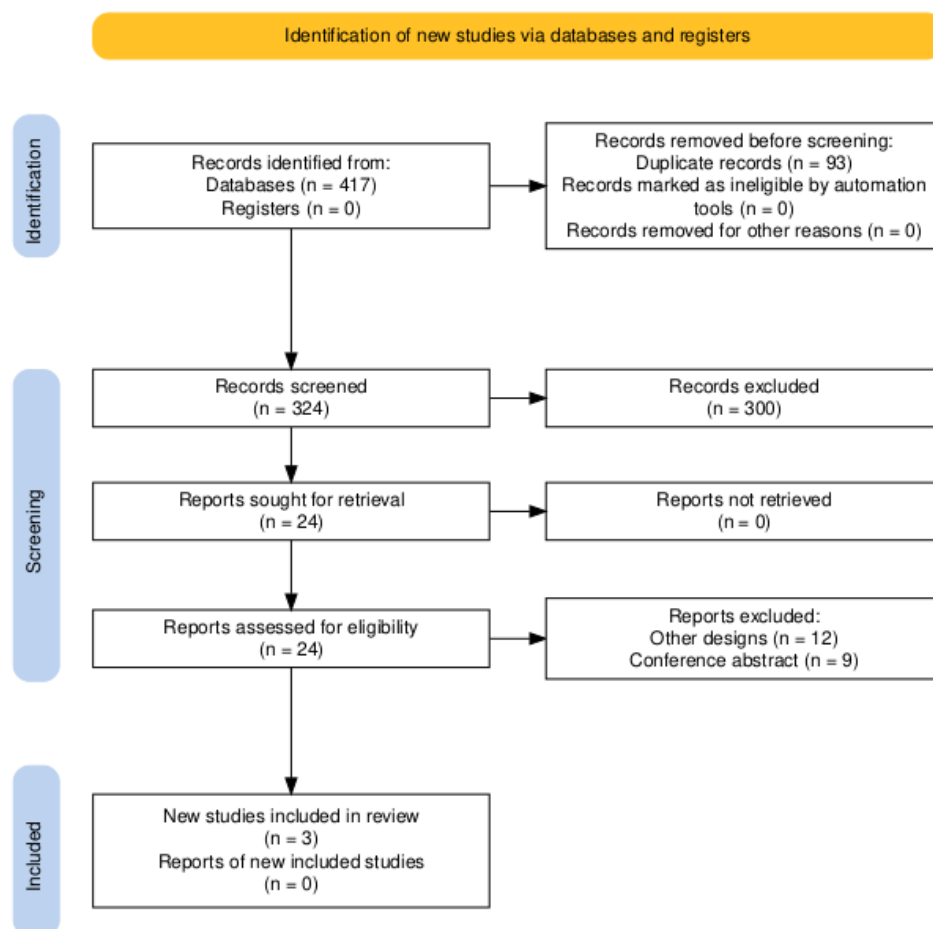
discrepancias se resolvieron conversando con el asesor (JJB). Para los ECA, el riesgo de sesgo por dominio y estudio se describe como bajo, algunas preocupaciones y alto.

**Métodos para el análisis de datos:** Dado que no se obtuvo el número de estudios necesarios para llevar a cabo el metaanálisis, se optó por realizar un resumen mediante una revisión sistemática. Esta revisión incluyó un resumen de las características de los estudios seleccionados, así como de los resultados principales y secundarios de eficacia. Los datos se presentaron en tablas para facilitar su comprensión.

**Aspectos éticos:** Es una revisión sistemática que usó datos abiertos y publicados. Se solicitó al comité de ética la aprobación expedita del protocolo ya que no se expuso a seres humanos. Sin embargo, para facilitar la disponibilidad de la metodología, el protocolo fue publicado en PROSPERO antes de llevar a cabo su ejecución y después de su publicación.

### III. RESULTADOS

Después de realizar la búsqueda en cada base de datos se identificaron 417 estudios (**Figura 1**). De estos, se eliminaron 93 por ser duplicados, dejando 324 estudios para el cribado. En la fase de cribado a través de Rayyan, se excluyeron 300 por no cumplir con los criterios necesarios, quedando 24 estudios seleccionados para ser buscados por texto completo y al evaluar la elegibilidad de estos, se excluyeron 21: 12 por tener diseños inadecuados y 9 por ser resúmenes de conferencias. Finalmente, se incluyeron 3 manuscritos en la revisión.



**Figura 1.** Flujo PRISMA para la selección de estudios.

#### Características de los estudios incluidos

Las características principales de los ensayos controlados aleatorizados (ECAs) que forman parte de este análisis se encuentran resumidas en la Tabla 1. Uno de los ECAs es de fase III denominado LIBERTY AD ADOL (37), los otros

estudios fueron de fase IIa y III OLE correspondiente LIBERTY AD PED-OLE (38) y de fase III denominado Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE) (10).

El número de participantes enrolados entre todos los ensayos fue de 621. En todos los estudios el grupo de exposición fue sometido a un tratamiento con dupilumab vía subcutánea, en el estudio 1 la dosis administrada fue de 300 mg cada 4 semanas, ajustado a 200 mg (<60 kg) o 300 mg ( $\geq$ 60 kg) cada 2 semanas durante 52 semanas; en el estudio 2 la dosis fue de 200 mg (<60 kg) o 300 mg ( $\geq$ 60 kg) cada 2 semanas, 300 mg cada 4 semanas durante 16 semanas; y, en el estudio 3 la dosis fue de 2 mg/kg o 4 mg/kg semanales, en la fase IIa durante 4 semanas y OLE: 52 semanas (**Tabla 2**).

Respecto a los desenlaces primarios sobre la eficacia del dupilumab en la DA moderada-grave en adolescentes, en el estudio 1 los cambios porcentuales medios en EASI mostraron una mejora sustancial desde el valor basal del estudio hasta la semana 52 con  $\pm$  DE de  $-83,5\% \pm 23,5$  y el 42.77% tuvo un IGA 0/1. En el estudio 2, en el puntaje del EASI para la semana 16 tuvo una media  $12.3 \pm 11.1$  para 300 mg y  $13 \pm 12.6$  para 200/300 mg y un cambio porcentual medio en IGA 0/1 fue de 17.9% y 24.4% para 300 mg cada 4 semanas y 200/300 mg cada 2 semanas respectivamente. En el estudio 3, en la semana 12 de la fase IIa respecto al puntaje EASI se obtuvo una media  $12 \pm 14$  para  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  y  $11 \pm 15$  para  $4 \text{ mg kg}^{-1}$  y un cambio porcentual medio en IGA 0/1 de 10% para  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  y 35% para  $4 \text{ mg kg}^{-1}$ , y en la semana 16 de la fase III OLE en puntaje EASI se obtuvo una media  $7 \pm 7$  para  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  y  $6 \pm 8$  para  $4 \text{ mg kg}^{-1}$  y un cambio porcentual medio en IGA 0/1 de 35% para  $2 \text{ mg kg}^{-1}$  y 47% para  $4 \text{ mg kg}^{-1}$  (**Tabla 3**).

En la tabla 4 se muestran los desenlaces secundarios de eficacia medidos en CDLQI y NRS, de los cuales el estudio 1 no evaluó el NRS y el estudio 3 no evaluó CDLQI. En la tabla 5 se muestran los resultados en EASI-50, EASI-75 y EASI-90 en los tres estudios.

**Tabla 1. Características de los ECAs incluidos.**

<b>Estudio</b>	<b>Autores</b>	<b>Año / País</b>	<b>Registro de ECA</b>	<b>N° participantes</b>	<b>Edad media</b>	<b>Distribución por sexo</b>	<b>Comorbilidades</b>
Estudio 1: Eficacia y seguridad a largo plazo de dupilumab	Andrew Blauvelt, Emma Guttman-Yassky, et al.	2022 Internacional	NCT02612454, NCT02407756, NCT03054428, NCT03050151	294	14.7 años	56.8% male	Alergias alimentarias, asma, rinitis alérgica, etc.
Estudio 2: Eficacia y seguridad de dupilumab en adolescentes	Eric L. Simpson, Amy S. Paller, et al.	2019 45 centros: Estados Unidos y Canadá	NCT03054428	251	14.5 años	59% male	Asma (53,6%), alergias alimentarias (60,8%), rinitis alérgica (65,6%)
Estudio 3: Dupilumab en adolescentes - Fase IIa y Fase III	M.J. Cork, D. Thaci, L.F. Eichenfield, et al.	2019 Internacional Centros en Europa y Canadá	NCT02407756, NCT02612454	40 (Phase IIa), 36 (OLE Phase III)	14-15 años	45% male	Asma, rinitis alérgica, alergias alimentarias, conjuntivitis alérgica

**Tabla 2. Características de los ECAs incluidos respecto a dupilumab.**

Estudio	Dosis y duración del tratamiento	Grupo control	IGA Score (0/1)	EASI	Reducción del prurito	Efectos adversos comunes	Reacciones en el lugar de inyección	Infecciones cutáneas no herpéticas	Seguimiento
Eficacia y seguridad a largo plazo de dupilumab	300 mg cada 4 semanas, ajustado a 200 o 300 mg cada 2 semanas si no hay mejoría clínica; durante 52 semanas	Placebo	Proporción de pacientes con IGA 0/1 al final del estudio	% de mejora en EASI-50, EASI-75, EASI-90	Cambio en la puntuación CDLQI	Nasofarinitis, dermatitis atópica, etc.	No reportado	9,8% cada 2 semanas, 9,6% cada 4 semanas	52 semanas
Eficacia y seguridad de dupilumab en adolescentes	200 mg o 300 mg cada 2 semanas, 300 mg cada 4 semanas; durante 16 semanas	Placebo	24,4% (cada 2 semanas), 17,9% (cada 4 semanas)	EASI-75: 41,5% (cada 2 semanas), 38,1% (cada 4 semanas)	Reducción significativa en ambos grupos de tratamiento	Conjuntivitis (9,8% cada 2 semanas, 10,8% cada 4 semanas)	8.5% cada 2 semanas	9,8% (cada 2 semanas), 9,6% (cada 4 semanas), 18,8% (placebo)	16 semanas más una prórroga opcional de 12 semanas
Dupilumab en adolescentes - Fase IIa y Fase III	2 mg/kg o 4 mg/kg semanales Fase IIa: 4 semanas, OLE: 52 semanas	No aplicable (estudio abierto)	38% (2 mg/kg), 44% (4 mg/kg) en la semana 52	Reducción del 85% del EASI en ambos grupos de dosis	68% (2 mg/kg) y 66% (4 mg/kg) de reducción del NRS	Nasofarinitis, exacerbación de AD, infecciones cutáneas	Leve, notificado en un 5%	15-42% de incidencia según la dosis	52 semanas (OLE)

**Tabla 3. Resumen de los resultados de eficacia primarios.**

		EASI						IGA 0/1						
	Dosis	Me	Se	Ne	Mc	Sc	Nc	Cambio % medio	Se	Ne	Cambio % medio (c)	Sc	Nc	
Estudio 1	300mg y 200/300mg	Cambio % medio: 83.50%	23.5	294	-	-	-	42.7%	-	294	-	-	-	
Estudio 2	300mg	12.3	11.1	84	24.1	5.5	85	17.90%	-	84	2.4%	-	85	
	200/300mg	13	12.6	82	24.1	5.5	85	24.4%	-	82				
Estudio 3	2 mg/kg	Phase IIa study	12	13	20	-	-	-	10%	-	20	-	-	-
		Phase III OLE	7	7	17	-	-	-	35%	-	17	-	-	-
	4 mg/kg	Phase IIa study	11	15	20	-	-	-	35%	-	20	-	-	-
		Phase III OLE	6	8	19	-	-	-	47%	-	19	-	-	-

**Tabla 4. Resumen de los resultados de eficacia secundarios: CDLQI y NRS**

		CDLQI						NRS					
	Dosis	Me	Se	Ne	Mc	Sc	Nc	Me	Se	Ne	Mc	Sc	Nc
Estudio 1	300mg y 200/300mg	Cambio % medio: -11.8	6.7	294	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estudio 2	300mg	5.2	5.1	84	7.9	6.5	85	4.0	2.7	84	6.0	2.3	85
	200/300mg	5.0	4.1	82	7.9	6.5	85	3.9	2.2	82	6.0	2.3	85
Estudio 3	2 mg/kg	Phase IIa study	-	-	-	-	-	3	2	20	-	-	-
		Phase III OLE	-	-	-	-	-	2	1	17	-	-	-
	4 mg/kg	Phase IIa study	-	-	-	-	-	4	3	20	-	-	-
		Phase III OLE	-	-	-	-	-	2	2	19	-	-	-

**Tabla 5. Resumen de los resultados de eficacia secundarios: EASI 50, EASI 75 y EASI 90.**

	Dosis	EASI 50						EASI 75						EASI 90						
		Cambio % medio	Se	Ne	Mc	Sc	Nc	Cambio % medio	Se	Ne	Mc	Sc	Nc	Cambio % medio	Se	Ne	Mc	Sc	Nc	
Estudio 1	300mg y 200/300mg	93.1%	-	-	-	-	-	81.2%	-	-	-	-	-	56.4%	-	-	-	-	-	
Estudio 2	300mg	Me: 46	54.8	84	11	12.9	85	Me: 32	38.1	84	7	8.2	85	Me: 16	19.0	84	2	2.4	85	
	200/300mg	Me: 50	61.0	82	11	12.9	85	Me: 34	41.5	82	7	8.2	85	Me: 19	23.2	82	2	2.4	85	
Estudio 3	2 mg/kg	Phase IIa study	70%	-	20	-	-	-	55%	-	20	-	-	-	20%	-	20	-	-	-
		Phase III OLE	100%	-	20	-	-	-	71%	-	17	-	-	-	35%	-	17	-	-	-
	4 mg/kg	Phase IIa study	75%	-	17	-	-	-	40%	-	20	-	-	-	25%	-	20	-	-	-
		Phase III OLE	95%	-	19	-	-	-	68%	-	19	-	-	-	53%	-	19	-	-	-

## Riesgo de sesgo

El estudio 2, al ser aleatorizado y doble ciego, presenta un bajo riesgo de sesgo general.

Los estudios 1 y 3 debido a su diseño abierto, presentan un alto riesgo de sesgo en la aleatorización y un riesgo medio en la medición de los resultados. Aun así, los resultados de estos estudios son consistentes con los ensayos previos controlados, lo que sugiere que el sesgo no afecta de manera crítica las conclusiones sobre la eficacia y seguridad del tratamiento.

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Andrew Blauvelt et. al., 2022	-	+	+	!	+	+	Low risk
Eric L. Simpson et. al., 2020	+	+	+	+	+	+	Some concerns
M.J. Cork et. al., 2020	-	!	+	-	!	-	High risk

D1	Randomisation process
D2	Deviations from the intended interventions
D3	Missing outcome data
D4	Measurement of the outcome
D5	Selection of the reported result



#### IV. DISCUSIÓN

En la revisión sistemática realizada, los resultados obtenidos muestran que dupilumab es una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-severa en adolescentes. En los estudios revisados, como el LIBERTY AD PED-OLE, se observó una mejora significativa en el Índice de Superficie e Intensidad del Eccema (EASI), con una reducción media del 83.5%. Además, el 42.7% de los pacientes lograron un IGA 0/1, lo que indica que alcanzaron una piel clara o casi clara después de 52 semanas de tratamiento (10). Estos resultados son consistentes con los obtenidos en el estudio de Simpson et al., donde el 41.5% de los pacientes que recibieron 200/300 mg de Dupilumab lograron EASI-75, y el 24.4% obtuvo un IGA 0/1 a las 16 semanas (37).

En términos de los desenlaces secundarios, los resultados en el cambio de la Escala de Calificación Numérica del Prurito (NRS) fueron igualmente alentadores. En el estudio 2, se reportó una reducción significativa en la puntuación del NRS, lo que refleja una mejora considerable en la intensidad del prurito. Además, los cambios en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI) también fueron relevantes, con una disminución media significativa en el impacto de la dermatitis atópica en la vida diaria de los adolescentes (37). Estos hallazgos coinciden con el estudio de Stingeni et al. donde los adolescentes tratados con Dupilumab mostraron una mejora en el EASI-75 del 68% y una disminución en el prurito (9). En general, la eficacia de dupilumab se mantuvo consistente en los diferentes ensayos clínicos revisados y se respaldó con evidencia adicional de estudios observacionales.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática también mostraron que dupilumab presenta un perfil de seguridad favorable. Entre los efectos adversos más comúnmente reportados en los ensayos, se destacan la nasofaringitis y la conjuntivitis, en el estudio 1 la nasofaringitis fue reportada en aproximadamente el 10% de los pacientes (10) y en el estudio 2 la incidencia de conjuntivitis fue del 9.8% en los pacientes que recibieron 200/300 mg cada 2 semanas (37).

El perfil de seguridad a largo plazo de Dupilumab también fue evaluado en el LIBERTY AD PED-OLE, donde se observó que solo dos pacientes interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos, lo que sugiere que el tratamiento es bien tolerado durante períodos prolongados. Estos hallazgos respaldan el uso de dupilumab como una opción terapéutica segura en adolescentes, incluso en tratamientos de larga duración (10). Aunque las tasas de efectos adversos, como la conjuntivitis, pueden variar ligeramente según la población estudiada y la duración del seguimiento.

Los hallazgos de esta revisión sistemática tienen implicaciones importantes para la práctica clínica. Dupilumab ha demostrado ser un tratamiento altamente eficaz para la dermatitis atópica moderada-severa en adolescentes, con resultados consistentes en la reducción del EASI, el prurito y la mejora de la calidad de vida. Estos hallazgos son particularmente relevantes para los dermatólogos que buscan opciones terapéuticas efectivas para adolescentes que no han respondido bien a tratamientos convencionales como corticosteroides tópicos o inhibidores de calcineurina. El hecho de que una proporción significativa de los pacientes lograra un IGA 0/1 y reducciones significativas en el NRS de prurito sugiere que dupilumab puede mejorar significativamente la calidad de vida de los adolescentes, aliviando uno de los síntomas más molestos de la dermatitis atópica que es el prurito persistente.

Además, la capacidad de dupilumab para reducir las tasas de recaídas a largo plazo, como lo demuestra el estudio LIBERTY AD PED-OLE, es crucial para el manejo crónico de esta enfermedad. Los pacientes que recibieron tratamiento durante 52 semanas mantuvieron una respuesta sostenida, lo que indica que dupilumab no solo es eficaz a corto plazo, sino también en el manejo crónico de la dermatitis atópica, por lo cual, el tratamiento con dupilumab debe ser considerada como una opción viable para el manejo crónico de la dermatitis atópica en adolescentes.

Una de las principales fortalezas de esta revisión sistemática es la inclusión de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que son el estándar de oro en investigación clínica. Estos estudios, como el LIBERTY AD PED-OLE, el

ensayo de Simpson et al. (37) y el de Cork et al. (38), proporcionan evidencia sólida y confiable sobre la eficacia y seguridad de dupilumab en adolescentes con dermatitis atópica moderada-severa. La inclusión de estos ensayos aleatorizados refuerza la validez interna de la revisión, dado que los ECAs minimizan el riesgo de sesgo y proporcionan resultados comparables entre diferentes grupos de intervención y control.

Otra fortaleza importante es la variedad de desenlaces clínicos evaluados. Se incluyeron desenlaces ampliamente reconocidos como el EASI-50, EASI-75, y EASI-90, que son medidas estándar para evaluar la reducción en la severidad del eccema. Asimismo, se evaluaron otros desenlaces clínicos cruciales como el Investigator's Global Assessment (IGA), la Escala de Calificación Numérica del Prurito (NRS), y el Índice de Calidad de Vida en Dermatología para Niños (CDLQI). Esto permitió una visión más integral del impacto de Dupilumab en la mejora clínica y en la calidad de vida de los adolescentes tratados, lo que añade robustez a los resultados.

Se utilizaron criterios de inclusión claros y herramientas estandarizadas, como RoB 2.0, para evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio. Esto garantiza que los estudios incluidos no solo eran de alta calidad, sino que también se evaluaron de manera sistemática, lo que aumenta la credibilidad de los hallazgos. El análisis de riesgo de sesgo permitió identificar las áreas de debilidad metodológica en los estudios y minimizó la influencia de datos potencialmente sesgados en los resultados generales de la revisión.

Aunque la mayoría de los estudios incluidos fueron ensayos aleatorizados y cegados, la falta de cegamiento en ciertos ensayos podría haber influido en la evaluación de los desenlaces, especialmente aquellos que dependen de la interpretación subjetiva, como la calificación del prurito o la calidad de vida.

Una de las principales limitaciones es el número limitado de participantes en algunos de los estudios incluidos, particularmente en los ensayos de fase IIa como el de Cork et al. (38), donde el número de participantes fue relativamente bajo en comparación con estudios de fase III. Esto reduce la potencia

estadística de algunos desenlaces y puede limitar la generalización de los hallazgos a la población general de adolescentes con dermatitis atópica.

Otra limitación es la variabilidad en las dosis de dupilumab utilizadas en los diferentes estudios. Por ejemplo, algunos estudios evaluaron dosis fijas de 200 mg o 300 mg cada dos semanas, mientras que otros utilizaron dosis basadas en el peso corporal, como en el estudio 3 (38). Esta heterogeneidad en las dosis dificulta la comparación directa entre estudios y podría influir en la variabilidad de los resultados, particularmente en cuanto a la eficacia y los efectos adversos observados.

Aunque la revisión sistemática proporciona evidencia sobre la eficacia y seguridad de dupilumab aún existen áreas clave que requieren investigación adicional. Una de las principales áreas pendientes es la evaluación de la eficacia a largo plazo de dupilumab, así como el uso de dupilumab en combinación con otros tratamientos tópicos o sistémicos.

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han evaluado dupilumab como monoterapia o en combinación con corticosteroides tópicos. Se requiere ensayos clínicos que evalúen el beneficio adicional y la seguridad de dupilumab cuando se combina con otros inmunomoduladores o tratamientos sistémicos, como los inhibidores de JAK (Janus quinasa) upadacitinib y baricitinib, que han demostrado eficacia en el tratamiento de esta enfermedad (39).

Además, es necesario llevar a cabo ensayos clínicos más amplios y multicéntricos que incluyan una mayor diversidad de poblaciones, tanto en términos de edad, origen étnico y diferentes grados de severidad de la dermatitis atópica. La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión se centraron en poblaciones relativamente homogéneas, y el número de participantes adolescentes fue limitado en algunos casos.

Finalmente, también sería útil investigar la recurrencia de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento con Dupilumab. A pesar de los resultados prometedores durante el uso continuado del fármaco, se sabe poco sobre cómo se comporta la dermatitis atópica tras la interrupción del tratamiento, y este aspecto es crucial para el manejo a largo plazo de la enfermedad.

Otro tratamiento emergente es el lebrikizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la interleucina-13 (IL-13), una citoquina clave en la inflamación de tipo 2 que subyace a la dermatitis atópica. Los ensayos clínicos iniciales con lebrikizumab han mostrado una mejora significativa en los índices de EASI y en la calidad de vida de los pacientes, similar a los resultados observados con dupilumab. Dado que lebrikizumab actúa de manera más selectiva en las vías de la IL-13, podría ser una opción terapéutica eficaz para aquellos pacientes que no respondan de manera adecuada a Dupilumab o que experimenten efectos adversos (40,41).

En resumen, dupilumab es una opción de tratamiento eficaz y segura para adolescentes con dermatitis atópica moderada a severa, ofreciendo una mejora significativa en los síntomas clínicos y la calidad de vida. Su perfil de seguridad favorable y su capacidad para proporcionar resultados consistentes a corto y largo plazo lo posicionan como una opción de primera línea en el manejo de esta enfermedad debilitante.

## **V. CONCLUSIONES**

Los estudios revisados mostraron mejoras significativas en los índices de severidad del eccema, como el EASI-50, EASI-75 y EASI-90, junto con una reducción del prurito medido por la NRS. Además, una proporción considerable de pacientes alcanzó puntuaciones de IGA 0/1, lo que indica piel clara o casi clara, lo que se traduce en una mejoría clínica significativa y una reducción considerable en la carga de la enfermedad. Estas mejoras no solo fueron consistentes en estudios controlados, sino que también se reflejaron en los estudios de vida real, lo que refuerza la generalización de los resultados obtenidos.

Además de su alta eficacia, dupilumab ha demostrado un perfil de seguridad favorable, lo que es crucial para su uso en adolescentes, una población que necesita tratamientos efectivos y seguros para el manejo a largo plazo de la dermatitis atópica. Los efectos adversos más comunes, como la nasofaringitis y la conjuntivitis, fueron leves y manejables, lo que permitió que la mayoría de los pacientes continuaran el tratamiento sin interrupciones.

## **VI. RECOMENDACIONES**

Se recomienda que los próximos estudios sobre la eficacia del dupilumab en adolescentes con dermatitis atópica incluyan un mayor número de participantes para mejorar la potencia estadística y la capacidad de generalización de los resultados obtenidos. Los estudios deben considerar incluir poblaciones diversas tanto en edad como en características sociodemográficas para abordar mejor las diferencias individuales en la respuesta al tratamiento. Asimismo, es importante realizar seguimientos más prolongados para evaluar los efectos a largo plazo y el perfil de seguridad del Dupilumab.

En futuros ensayos clínicos, se sugiere estandarizar las dosis de dupilumab en los distintos grupos de estudio, considerando criterios como el peso corporal y la gravedad de la dermatitis atópica. Esto permitirá una comparación más precisa entre estudios. Además, se debería emplear un diseño doble ciego en la mayor cantidad posible de estudios para reducir el riesgo de sesgo y asegurar una evaluación objetiva de los resultados.

Las instituciones de salud y los profesionales médicos deberían considerar la introducción de dupilumab como parte de su estrategia terapéutica para el manejo de la dermatitis atópica en adolescentes, basándose en los resultados positivos obtenidos en estudios recientes. Se sugiere que el tratamiento con dupilumab sea evaluado en combinación con otras terapias, como los corticosteroides tópicos u otros anticuerpos monoclonales, para optimizar el manejo clínico (42).

## REFERENCIAS

1. Ferrucci SM, Tavecchio S, Marzano AV, Buffon S. Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis. *Dermatol Ther* [Internet]. mayo de 2023 [citado 29 de febrero de 2024];13(5):1071-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10149421/>
2. Bylund S, Kobyletzki LB von, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 9 de junio de 2020 [citado 29 de febrero de 2024];100(12):320-9. Disponible en: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/1691>
3. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 21 de junio de 2018 [citado 29 de febrero de 2024];4(1):1-20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0001-z>
4. Choo ZY, Mehlis SL, Joyce JC. Updates in atopic dermatitis for the primary care physician: A review of advances in the understanding and treatment of atopic dermatitis. *Dis Mon* [Internet]. 25 de enero de 2024 [citado 29 de febrero de 2024];101687. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011502924000130>
5. Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, Wollenberg A, Cork MJ, Arkwright PD, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 29 de febrero de 2024];83(5):1282-93. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)31152-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)31152-X/fulltext)
6. Real world outcomes of children treated with dupilumab for moderate-to severe atopic dermatitis: A single centre retrospective observational UK study | *Clinical and Experimental Dermatology* | Oxford Academic [Internet]. [citado 29 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ced/advance-article/doi/10.1093/ced/llae013/7512767?login=false>



7. Cather J, Young M, DiRuggiero DC, Tofte S, Williams L, Gonzalez T. A Review of Phase 3 Trials of Dupilumab for the Treatment of Atopic Dermatitis in Adults, Adolescents, and Children Aged 6 and Up. *Dermatol Ther* [Internet]. 26 de agosto de 2022 [citado 17 de marzo de 2024];12(9):2013-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464283/>
8. Simpson EL, Lockshin B, Lee LW, Chen Z, Daoud M, Korotzer A. Real-World Effectiveness of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Atopic Dermatitis: 2-Year Interim Data from the PROSE Registry. *Dermatol Ther* [Internet]. enero de 2024;14(1):261-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01061-4>
9. Stingeni L, Bianchi L, Antonelli E, Caroppo ES, Ferrucci SM, Ortoncelli M, et al. Moderate-to-severe atopic dermatitis in adolescents treated with dupilumab: A multicentre Italian real-world experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* [Internet]. agosto de 2022;36(8):1292-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9542087/>
10. Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, Simpson EL, Cork MJ, Weisman J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Results Through Week 52 from a Phase III Open-Label Extension Trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol*. mayo de 2022;23(3):365-83.
11. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. agosto de 2019 [citado 29 de febrero de 2024];123(2):144-51. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1081120619303199>
12. Irvine AD, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de noviembre de 2019 [citado 1 de marzo de 2024];181(5):895-906. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bjd.17766>

13. Đurović MR, Janković J, Spirić VT, Relić M, Timotijević ZS, Ćirković A, et al. Does age influence the quality of life in children with atopic dermatitis? PLOS ONE [Internet]. 14 de noviembre de 2019 [citado 1 de marzo de 2024];14(11):e0224618. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0224618>
14. Yang G, Seok JK, Kang HC, Cho YY, Lee HS, Lee JY. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci [Internet]. enero de 2020 [citado 29 de febrero de 2024];21(8):2867. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2867>
15. Brown SJ, Elias MS, Bradley M. Genetics in Atopic Dermatitis: Historical Perspective and Future Prospects. Acta Derm Venereol [Internet]. 9 de junio de 2020 [citado 29 de febrero de 2024];100(12):349-57. Disponible en: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/1694>
16. Shim JS, Yang MS. Identification of oral symptoms associated with atopic dermatitis in adolescents: Results from the Korea national representative survey 2009–2017. Sci Rep [Internet]. 10 de noviembre de 2020 [citado 1 de marzo de 2024];10(1):19461. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76532-1>
17. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. Int J Mol Sci [Internet]. enero de 2021 [citado 29 de febrero de 2024];22(8):4130. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4130>
18. Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, Katsarou S, Papapostolou N, Makris M, et al. Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. Front Biosci-Landmark [Internet]. 22 de febrero de 2024 [citado 1 de marzo de 2024];29(2):84. Disponible en: <https://www.imrpress.com/journal/FBL/29/2/10.31083/j.fbl2902084>
19. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. J Dermatol

- [Internet]. 2019 [citado 1 de marzo de 2024];46(12):1053-101. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1346-8138.15090>
20. Cuervo MM, Sanclemente G, Barrera LM. Caracterización clínica, sociodemográfica y determinación del impacto en la calidad de vida de pacientes con dermatitis atópica de la ciudad de Medellín y su área metropolitana. *Biomédica* [Internet]. 15 de diciembre de 2021 [citado 1 de marzo de 2024];41(4):676-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8765345/>
  21. Frazier W, Bhardwaj N. Atopic Dermatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* [Internet]. 15 de mayo de 2020 [citado 2 de marzo de 2024];101(10):590-8. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2020/0515/p590.html>
  22. Machado-Alba JE, Machado-Duque M, Gaviria-Mendoza A. Patterns of pharmacological treatment in adult patients with atopic dermatitis. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [Internet]. junio de 2021;29(2):102-13. Disponible en: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1542>
  23. Sharma K, Tharmatt A, Salooria S, Sharma R, Bedi N. Topical Corticosteroids in Treatment of Atopic Dermatitis: An Overview of Their Current Status. *J Pharm Res Int* [Internet]. 2020 [citado 2 de marzo de 2024];1-20. Disponible en: <https://journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/1858>
  24. Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, Hernández Fernández M, Alonso González M, Ricardo Alonso OE, Rodríguez Sánchez MB, et al. Aspectos de interés sobre dermatitis atópica, su diagnóstico y tratamiento. *Rev Médica Electrónica* [Internet]. abril de 2019 [citado 2 de marzo de 2024];41(2):496-507. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1684-18242019000200496&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1684-18242019000200496&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  25. Catota A, Gutierrez G, Cabrera E, Parra N, Alban L, Muñoz K. Diagnóstico y Tratamiento de la Dermatitis Atópica en Niños: Una Revisión Integral de las Estrategias Clínicas. *Tesla Rev Científica* [Internet]. 7 de diciembre de

2023;3:e279.

Disponible

en:

<https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/279>

26. Understanding the immune landscape in atopic dermatitis: The era of biologics and emerging therapeutic approaches - Moyle - 2019 - Experimental Dermatology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13911>
27. New and Emerging Systemic Treatments for Atopic Dermatitis | Drugs [Internet]. [citado 2 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01335-7>
28. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 2 de marzo de 2024];124(1):28-35. Disponible en: [https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(19\)31286-4/fulltext](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(19)31286-4/fulltext)
29. Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, Mashayekhi S, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic Immunomodulatory Treatments for Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 1 de junio de 2020 [citado 1 de marzo de 2024];156(6):659-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0796>
30. Hanifin JM, Baghoomian W, Grinich E, Leshem YA, Jacobson M, Simpson EL. The Eczema Area and Severity Index—A Practical Guide. *Dermatitis* [Internet]. 2022 [citado 24 de marzo de 2024];33(3):187-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9154300/>
31. Zhou B, Peng C, Li L, Liu R, Zhu L, Chen X, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Chinese Patients With Atopic Dermatitis: A Real-World Study. *Front Med* [Internet]. 23 de marzo de 2022 [citado 24 de marzo de 2024];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.838030>
32. Suh TP, Ramachandran D, Patel V, Jackson KL, Rangel SM, Fishbein AB, et al. Product of Investigator Global Assessment and Body Surface Area (IGAxBSA): A practice-friendly alternative to the Eczema Area and Severity Index to assess

atopic dermatitis severity in children. J Am Acad Dermatol [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 24 de marzo de 2024];82(5):1187-94. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30074-8/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30074-8/fulltext)

33. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of Pruritus Intensity: Prospective Study on Validity and Reliability of the Visual Analogue Scale, Numerical Rating Scale and Verbal Rating Scale in 471 Patients with Chronic Pruritus. Acta Derm Venereol [Internet]. 2012 [citado 24 de marzo de 2024];92(5):502-7. Disponible en: <https://medicaljournalssweden.se/actadv/article/view/8924>
34. Campos-Muñoz L, Belmar Madrid C, Conde-Taboada A, Iglesias Puzas A, Gonzalez Guerra E, López-Bran E. Estudio de la calidad de vida en Dermatología Pediátrica: un ejemplo de la población española. An Pediatría [Internet]. 1 de septiembre de 2023 [citado 24 de marzo de 2024];99(3):170-5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403323001492>
35. Cardiff University [Internet]. 2018 [citado 24 de marzo de 2024]. Children's Dermatology Life Quality Index. Disponible en: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/childrens-dermatology-life-quality-index>
36. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. Rev Esp Cardiol [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [citado 16 de marzo de 2024];74(9):790-9. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
37. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial - PubMed [Internet]. [citado 11 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31693077/>

38. Cork MJ, Thaçi D, Eichenfield LF, Arkwright PD, Hultsch T, Davis JD, et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *Br J Dermatol* [Internet]. enero de 2020 [citado 11 de octubre de 2024];182(1):85-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6972638/>
39. Inhibidores de JAK en dermatitis atópica, nuevas perspectivas | Actas Dermo-Sifiliográficas [Internet]. [citado 14 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-inhibidores-jak-dermatitis-atopica-nuevas-articulo-S000173102300323X>
40. Hebert AA, Flohr C, Hong HC ho, Irvine AD, Pierce E, Elmaraghy H, et al. Efficacy of lebrikizumab in adolescent patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: 16-week results from three randomized phase 3 clinical trials. *J Dermatol Treat* [Internet]. 31 de diciembre de 2024 [citado 14 de octubre de 2024]; Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09546634.2024.2324833>
41. Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol* [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 14 de octubre de 2024];188(6):740-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad022>
42. Gisondi P, Maurelli M, Costanzo A, Esposito M, Girolomoni G. The Combination of Dupilumab with Other Monoclonal Antibodies. *Dermatol Ther* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 14 de octubre de 2024];13(1):7-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00851-6>

**ANEXOS**

**Anexo 1. Estrategia de búsqueda**

<p><b>PUBMED</b></p>	<p>#1: (“Dermatitis, Atopic“ OR “Atopic Dermatitis“ OR “Eczema, Atopic“ OR “Atopic Eczema“ OR “Eczema, Infantile“ OR “Infantile Eczema“)                  #2: ("Adolescent" OR "Adolescents" OR "Adolescence" OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager" OR "Youth" OR "Youths")                  #3: ("Dupilumab" OR "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR "REGN668" OR "REGN-668")                  #4: (“Randomized Crontolled Trial” OR “Randomised Controlled Trial” OR “Clinical Trials, Randomized” OR “Trials, Randomized Clinical” OR “Controlled Clinical Trials, Randomized” OR “controlled clinical trial” OR “clinical trial”)                   #1 AND #2 AND #3 AND #4</p>	<p>35</p>
<p><b>SCOPUS</b></p>	<p>TITLE-ABS-KEY ("atopic dermatitis" OR "atopic eczema" OR "infantile eczema") AND TITLE-ABS-KEY ("adolescent" OR "adolescents" OR "adolescence" OR "teens" OR "teen" OR "teenagers" OR "teenager" OR "youth" OR "youths") AND TITLE-ABS-KEY ("dupilumab" OR "sar231893" OR "sar-231893" OR "dupixent" OR "regn668" OR "regn-668") AND TITLE-ABS-KEY (“Randomized Crontolled Trial” OR “Randomised Controlled Trial” OR “Clinical Trials, Randomized” OR “Trials, Randomized Clinical” OR “Controlled Clinical Trials, Randomized” OR “controlled clinical trial” OR “clinical trial”)</p>	<p>143</p>
<p><b>EMBASE</b></p>	<p>#1: ('dermatitis, atopic'/exp OR 'dermatitis, atopic' OR 'atopic dermatitis'/exp OR 'atopic dermatitis' OR 'eczema, atopic' OR 'atopic eczema'/exp OR 'atopic eczema' OR 'eczema, infantile'/exp OR 'eczema, infantile' OR 'infantile eczema'/exp OR 'infantile eczema') AND ('adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'adolescents'/exp OR 'adolescents' OR 'adolescence'/exp OR 'adolescence' OR 'teens' OR 'teen' OR 'teenagers' OR 'teenager'/exp OR 'teenager' OR 'youth'/exp OR 'youth' OR 'youths') AND ('dupilumab'/exp OR 'dupilumab' OR 'sar231893'/exp OR 'sar231893' OR 'sar-231893'/exp OR 'sar-231893' OR 'dupixent'/exp OR 'dupixent' OR 'regn668'/exp OR 'regn668' OR 'regn-668'/exp OR 'regn-668')                  #2: randomized controlled trial                   #1 AND #2</p>	<p>208</p>
<p><b>WEB OF SCIENCE</b></p>	<p>((ALL=((“Dermatitis, Atopic“ OR “Atopic Dermatitis“ OR “Eczema, Atopic“ OR “Atopic Eczema“ OR “Eczema,</p>	<p>31</p>

	<p>Infantile“ OR “Infantile Eczema“))) AND  ALL=(("Adolescent" OR "Adolescents" OR "Adolescence"  OR "Teens" OR "Teen" OR "Teenagers" OR "Teenager"  OR "Youth" OR "Youths")) AND ALL=(("Dupilumab" OR  "SAR231893" OR "SAR-231893" OR "Dupixent" OR  "REGN668" OR "REGN-668")) AND ALL=(("Randomized  Crontolled Trial" OR “Randomised Controlled Trial” OR  “Clinical Trials, Randomized” OR “Trials, Randomized  Clinical” OR “Controlled Clinical Trials, Randomized” OR  “controlled clinical trial” OR “clinical trial”))</p>	
<b>TOTAL SEARCH</b>		417