

ANÁLISIS DE UNA SERIE DE CASOS DE PACIENTES ADULTOS CON DERMATITIS ATÓPICA SEVERA TRATADOS CON DUPILUMAB EN ARGENTINA

ANALYSIS OF A CASE SERIES OF ADULT PATIENTS WITH SEVERE ATOPIC DERMATITIS TREATED WITH DUPILUMAB IN ARGENTINA

ANÁLISE DE UMA SÉRIE DE CASOS DE PACIENTES ADULTOS COM DERMATITE ATÓPICA GRAVE TRATADOS COM DUPILUMABE NA ARGENTINA

Jorge Máspero^{1,16}, María Valeria Angles², Ledit Arduoso³, Milagros Branciforte⁴, Carla Castro⁵, Carmen Cruz Iturrieta⁶, Ezequiel Chouela⁴, Mónica De Gennaro¹, Ramón Fernández Bussy³, María Laura Galimberti², Ricardo Luis Galimberti², Gabriel Gattolin⁷, Paula Carolina Luna⁸, Gabriel Magariños⁹, Mariano Gabriel Marini¹⁰, Matías Maskin¹¹, Romina Plafnik¹², Néida Raimondo¹³, Juan Pedro Russo¹⁴, Luis Sevinsky¹⁵, Matías Federico Stringa¹⁵.

† Dra. Néida Raimondo
In Memoriam R.I.P

Conceptos clave:

¿Qué se sabe sobre el tema? La dermatitis atópica es una enfermedad crónica, recidivante, multifactorial. El tratamiento de las formas severas es una necesidad insatisfecha, por la limitada eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos clásicos

El dupilumab bloquea las vías de señalización involucradas en la respuesta inflamatoria de la dermatitis atópica

¿Qué aporta este trabajo? En esta casuística argentina de pacientes con dermatitis atópica severa de difícil tratamiento y respuesta inadecuada a las terapias sistémicas clásicas, se confirmó la efectividad y seguridad de dupilumab a mediano plazo en el contexto de la práctica clínica cotidiana.

Resumen:

Introducción: El tratamiento de la dermatitis atópica (DA) severa es una necesidad insatisfecha, dada la limitada eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos clásicos (TSC). Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la señalización de las interleuquinas mediadoras de la respuesta inflamatoria involucrada en la DA. **Métodos:** se analizó la respuesta clínica de un grupo de pacientes de Argentina con DA severa y respuesta insuficiente y/o toxicidad a los TSC que fueron tratados con dupilumab antes de su disponibilidad comercial. Se evaluaron las escalas EASI, SCORAD, DLQI y escalas visuales analógicas de prurito y sueño, durante una mediana de 189 días de seguimiento, así como la incidencia de eventos adversos. **Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes (13 varones); mediana de edad: 37,5 años; mediana de evolución de la DA: 20 años; comorbilidad atópica: 70%. El 100% habían recibido corticoides sistémicos (complicaciones graves: 20%). Los principales motivos de suspensión de los TSC fueron falta de eficacia y aparición de eventos adversos. Los puntajes de todas las escalas se redujeron significativamente y sostenidamente, con respuesta clínica evidente al segundo mes de tratamiento. Al final del seguimiento, solo 3 pacientes requerían tratamiento inmunosupresor sistémico concomitante. Dupilumab fue bien tolerado, con eventos adversos leves y controlables. **Discusión:** el dupilumab constituye el único agente biológico con elevada eficacia demostrada en estudios clínicos y observacionales. En esta casuística, se confirmó su efectividad en pacientes con DA severa de difícil tratamiento y respuesta inadecuada a los TSC. El perfil de seguridad resultó favorable y sostenido a mediano plazo.

Palabras clave: dermatitis atópica; productos biológicos; anticuerpos monoclonales.

Abstract:

Introduction: Severe atopic dermatitis (AD) treatment is an unmet need, given the limited efficacy and safety of classical systemic treatments (CSTs). Dupilumab is a monoclonal antibody that blocks the signaling of the interleukins that mediate the inflammatory response involved in AD. **Methods:** the clinical response of a group of patients from Argentina with severe AD and insufficient response and/or toxicity to CSTs who were treated with dupilumab before commercial availability was analyzed. EASI, SCORAD, DLQI scales and analog visual scales of pruritus and sleep were evaluated, during a median follow-up of 189 days. In addition, the incidence of adverse events was analyzed. **Results:** 20 patients (13 male) were included; median age: 37.5 years; median AD evolution: 20 years; atopic comorbidity: 70%. 100% had received systemic corticosteroids (serious complications: 20%). Main reasons for discontinuation of CSTs were lack of efficacy and occurrence of adverse events. All scores were significantly and steadily reduced, with identifiable clinical response at the second month of treatment. At the end of the follow-up, only 3 patients required concomitant systemic immunosuppressive treatment. Dupilumab was well tolerated, with mild and controllable adverse events. **Discussion:** Dupilumab is the only biological agent with high efficacy demonstrated in clinical and observational studies. In this case series, its effectiveness was confirmed in difficult-to-treat patients with severe AD and inadequate response to CSTs. The safety profile was favorable and consistent.

Keywords: dermatitis, atopic; biological products; antibodies, monoclonal.

Resumo

Introdução: O tratamento da dermatite atópica (DA) grave é uma necessidade não atendida, dada a limitada eficácia e segurança dos tratamentos sistémicos clássicos (TSC). O dupilumabe é um anticorpo monoclonal que bloqueia a sinalização das interleucinas mediadoras da resposta inflamatória envolvida na DA. **Métodos:** foi analisada a resposta clínica de um grupo de pacientes na Argentina com DA grave e resposta insuficiente e/ou toxicidade ao TSC que foram tratados com dupilumabe antes da disponibilidade comercial. As escalas EASI, SCORAD, DLQI e escalas visuais analógicas de prurido e sono foram avaliadas durante uma mediana de 189 dias de seguimento, bem como a incidência de eventos adversos. **Resultados:** 20 pacientes (13 homens) foram incluídos; idade mediana: 37,5 anos; evolução mediana da DA: 20 anos; comorbidade atópica: 70%. 100% haviam recebido corticosteróides sistémicos (complicações graves: 20%). Os principais motivos para a suspensão do TSC foram a falta de eficácia e a ocorrência de eventos adversos. Os escores de todas as escalas foram significativamente e constantemente reduzidos, com uma resposta clínica óbvia no segundo mês de tratamento. No final do seguimento, apenas três pacientes necessitaram de tratamento imunossupressor sistémico concomitante. O dupilumabe foi bem tolerado, com eventos adversos leves e controláveis. **Discussão:** O dupilumabe é o único agente biológico com alta eficácia demonstrada em estudos clínicos e observacionais. Nesse serie de casos, sua eficácia foi confirmada em pacientes com DA grave, de difícil tratamento e resposta inadequada aos TSC. O perfil de segurança foi favorável e sustentado no médio prazo.

- 1- Alergia e Inmunología Clínica, Fundación CIDEA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 2- Servicio de Dermatología, Hospital Italiano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 3- Servicio de Alergia e Inmunología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Provincia de Santa Fe
- 4- Centro Médico Dr. Ezequiel Chouela, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 5- Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Austral (Universidad Austral), Pilar, Provincia de Buenos Aires
- 6- Dermatología, Lomas Medicina Especializada, Salta, Provincia de Salta
- 7- Investigación Farmacoclínica, Centro Respiratorio Infantil, Rosario, Provincia de Santa Fe
- 8- Servicio de Dermatología, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 9- Psoriasis Medicina Interdisciplinaria, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 10- Servicio de Dermatología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 11- Sección Dermatología, CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 12- Servicio de Dermatología, Complejo Churrucá-Visca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 13- Servicio de Dermatología, Hospital Aeronáutico Central, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 14- Servicio de Dermatología, Hospital San Martín, La Plata, Provincia de Buenos Aires
- 15- Consultorio Particular de Dermatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires
- 16- E-mail de contacto: jorge.maspero@fundacioncidea.org.ar

Recibido: 2020-03-06 Aceptado: 2020-05-28

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n2.27845>



© Universidad Nacional de Córdoba

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria, pruriginosa, crónica y recidivante, de curso y pronóstico variable, asociada con trastornos físicos y emocionales¹. Su etiopatogenia es multifactorial y se la considera el resultado de la interacción de alteraciones en la integridad de la barrera cutánea, una disregulación inmunológica (fundamentalmente la respuesta inflamatoria tipo 2 exagerada) y ciertos factores genéticos y ambientales². El tratamiento de las formas severas de la enfermedad constituye aún una necesidad insatisfecha para los pacientes y sus médicos tratantes, debido a la limitada eficacia y seguridad de los tratamientos sistémicos clásicos³. La prevalencia global de la DA en adultos se ha estimado en 1 a 3 %⁴.

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad alfa del receptor de la interleuquina (IL) 4, bloqueando la señalización de las IL 4 y 13, las cuales son mediadores clave de la respuesta inflamatoria involucrada en la DA⁵. Dupilumab ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes adultos con DA moderada a severa en ensayos clínicos aleatorizados como los estudios SOLO 1 & 2⁶, CHRONOS⁷ y CAFÉ⁸. Asimismo, varios reportes de "mundo real" han mostrado resultados satisfactorios en pacientes de Estados Unidos, Japón y Europa⁹⁻¹⁵. Sin embargo, la disponibilidad de datos sobre el uso del dupilumab en la práctica clínica es limitada en América Latina. En este análisis, se presenta la respuesta clínica de un grupo de pacientes de Argentina con DA severa que fueron tratados con dupilumab.

Métodos

Se recolectaron de forma retrospectiva los datos obtenidos de las historias clínicas de pacientes adultos con DA severa que fueron tratados con dupilumab en forma previa a su disponibilidad comercial en el país, de acuerdo a lo autorizado por la disposición de la ANMAT que regula el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos no Registrados (RAEM-NR; Disposición 2017 -10874)¹⁶. En todos los casos se trataba de pacientes con DA severa con una respuesta insuficiente y/o desarrollo de toxicidad a los tratamientos sistémicos clásicos. Los datos se recabaron de un total de 17 centros de la Ciudad de Buenos Aires y las provincias de Buenos Aires, Santa Fe y Salta. El período de seguimiento evaluado fue desde inicio del tratamiento con dupilumab hasta el 31 de mayo de 2019, cuando se realizó el punto de corte para el presente análisis.

Cuando estuvieron disponibles en los registros de las historias clínicas, se recolectaron los datos demográficos (edad, sexo, ocupación); los antecedentes de asma bronquial y/o comorbilidades atópicas (alergias alimentarias y a fármacos, conjuntivitis, rinitis alérgica, poliposis nasal, esofagitis eosinofílica); los antecedentes de otras comorbilidades no alérgicas; la historia familiar de enfermedad atópica; el uso de tratamientos previos y concomitantes, así como sus eventuales eventos adversos; el impacto de la DA a nivel escolar, laboral y psicológico (según registro y/o valoración del médico tratante); y los puntajes basales y evolutivos de los scores EASI (*Eczema Area and Severity Index*), SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*), DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) y las escalas visuales analógicas (EVA) de 0 a 10 puntos de afectación del prurito y del sueño, utilizadas de acuerdo al criterio clínico de cada médico tratante. Dado que se trataba de casos excepcionales, era esperable la documentación de dichas escalas de manera frecuente.

Para evaluar la respuesta clínica al dupilumab se analizó el cambio en las mencionadas escalas EASI, SCORAD, DLQI y/o ambas EVA (prurito y sueño), utilizadas en diferentes momentos del período de seguimiento analizado. La seguridad se evaluó mediante la ocurrencia de eventos adversos durante el tratamiento reportadas por el médico tratante.

Las variables se tabularon mediante el cálculo de valores centrales y de estadísticos de dispersión (promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil [RIC], en función de su distribución definida mediante la prueba de Shapiro-Wilk), mientras que las variables cualitativas y dicotómicas se evaluaron mediante el cálculo de su frecuencia relativa. Se excluyeron de los análisis finales los

valores definidos como *outliers* mediante la prueba de Grubbs. Las diferencias entre los puntajes basales y evolutivos se calcularon mediante la prueba de la U de Mann-Whitney para muestras no paramétricas y la prueba T de Student para las muestras con distribución normal, con un nivel de significación de $p < 0,05$. Al tratarse de un estudio descriptivo de naturaleza retrospectiva, no fue necesario el cálculo del tamaño estimado de la muestra.

Resultados

Datos demográficos y generales

Se incluyeron los datos de 20 pacientes (sexo masculino: 13; 65 %), con una mediana de edad de 37,5 años (rango, de 18 a 74 años). El 70 % de los pacientes con DA severa tenía al menos una comorbilidad atópica, de las cuales la rinitis alérgica era la más frecuente (60 %). La comorbilidad asmática alcanzaba el 45 %, de los cuales la mitad se consideraban de intensidad moderada. Asimismo, la prevalencia de antecedentes familiares de enfermedades atópicas fue de 70 % (tabla 1)

Tabla N° 1: Datos Basales

<i>Datos demográficos</i>	
N	20
Sexo masculino, n (%)	13 (65 %)
Edad (años), mediana (rango)	37,5 (18-74)
<i>Comorbilidades atópicas, n (%)</i>	
Rinitis alérgica	12 (60 %)
Alergia alimentaria	4 (20 %)
Conjuntivitis alérgica	3 (15 %)
Alergia a fármacos	2 (10 %)
Poliposis nasal	2 (10 %)
Asma, n (%)	9 (45 %)
<i>Antecedentes familiares (%)</i>	70%

Impacto basal de la dermatitis atópica

La mediana de evolución de la DA fue de 20 años para toda la cohorte y de 12,5 años para aquellos sin antecedentes personales de enfermedad atópica. En 12 pacientes, la DA se había diagnosticado antes de los 18 años. Se resalta que 5 pacientes presentaron formas de aparición en la vida adulta. El 20 % de los pacientes había requerido al menos una hospitalización relacionada con la DA.

En promedio, los pacientes habían recibido 3 tratamientos sistémicos durante la evolución de su enfermedad antes de recibir dupilumab (tabla 2). El 100% había sido tratado con corticoides sistémicos en alguna etapa de la DA, con una dosis mayor a 20 mg/día de prednisona o su equivalente (información sólo disponible en el 40 % de los casos). El 20 % de los participantes había experimentado al menos una complicación grave de la terapia esteroide. Entre los motivos reportados por los cuales los tratamientos sistémicos fueron suspendidos o discontinuados sobresalen la falta de eficacia (14 casos) y la aparición de eventos adversos (7 pacientes) (Tabla 3). Por otra parte, en este grupo de pacientes, la DA se asoció con un alto impacto en la esfera psicosocial, incluyendo la necesidad de asistencia psicológica (15 casos), la afectación de la esfera sexual (8 pacientes), el uso de psicofármacos (8 casos), la ansiedad (7 pacientes) y la depresión (6 casos), de acuerdo a lo registrado en las historias clínicas por los médicos tratantes.

Tabla N° 2: Tratamientos sistémicos previos de la DA

	Pacientes que la emplearon, n (%)	Duración del tratamiento, mediana (rango)
Fototerapia	14 (70 %)	20 sesiones (10-80)
Corticoides sistémicos	20 (100 %)	6 meses (1-60)
Ciclosporina	15 (75 %)	8 meses (3-108)
Metotrexato	14 (70 %)	6,5 meses (3-12)
Azatioprina	3 (15 %)	10 meses (8-12)
Micofenolato mofetil	2 (10 %)	4 meses (*)
Inmunoglobulinas intravenosas	1 (5 %)	5 meses(**)
Agentes biológicos (<i>off label</i>)	7 (35 %)	6 meses (2-12)

(*) 2 pacientes con igual duración de tratamiento

(**) Dato disponible para un único paciente

Tabla N° 3: Motivos de suspensión de las terapias sistémicas clásicas (*)

Causa	N
Falta de eficacia	14
Eventos adversos	7
Pérdida de eficacia	6
Decisión del paciente	5
Costos	2
Búsqueda de embarazo	1

(*) La suma de casos excede el total de 20 pacientes ya que algunos participantes manifestaron más de una causa de suspensión.

El puntaje basal de las escalas EASI (mediana: 29; RIC: 22,22-34,6) y SCORAD (mediana: 67,2; RIC: 51,3-83,1) se correspondía con una afección severa, a pesar de que la mayoría de los pacientes se encontraba recibiendo tratamientos sistémicos y tópicos antes de iniciar dupilumab (tabla 4). Al momento de comenzar el tratamiento con dupilumab, todos los pacientes utilizaban al menos una terapia tópica (emolientes, corticoides o inhibidores de la calcineurina) y el 35 % empleaban al menos un tratamiento inmunosupresor sistémico concomitante (corticoides, ciclosporina o metotrexato).

Tabla N° 4: Valores iniciales de los puntajes de severidad de la DA

Escala	Mediana	Rango intercuartilo
EASI	29	22,2-34,6
SCORAD	67,2	51,3-83,1
EVA (prurito)	8	7,5-9
EVA (sueño)	6,75	5-8
DLQI	17	11,75-21,25

Tratamiento con dupilumab

En todos los casos, el tratamiento con dupilumab fue utilizado por vía subcutánea en una dosis de carga de 600 mg (2 inyecciones de 300 mg), seguido de una aplicación de 300 mg cada 2 semanas de allí en adelante, de acuerdo a lo sugerido por las agencias regulatorias de Europa y Estados Unidos.

Seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 189 días (RIC: 186-201 días) desde el inicio del tratamiento con dupilumab hasta el punto de corte establecido para este análisis. Durante el mismo, los puntajes de las escalas EASI, SCORAD, DLQI y de ambas EVA se redujeron de forma significativa y sostenida (figura 1). Al final del seguimiento analizado, 17 participantes continuaban empleando alguna terapia tópica, pero solamente 3 pacientes (15 %) requerían un tratamiento inmunosupresor sistémico concomitante. La mejoría del compromiso clínico puede observarse en el ejemplo de la figura 2.

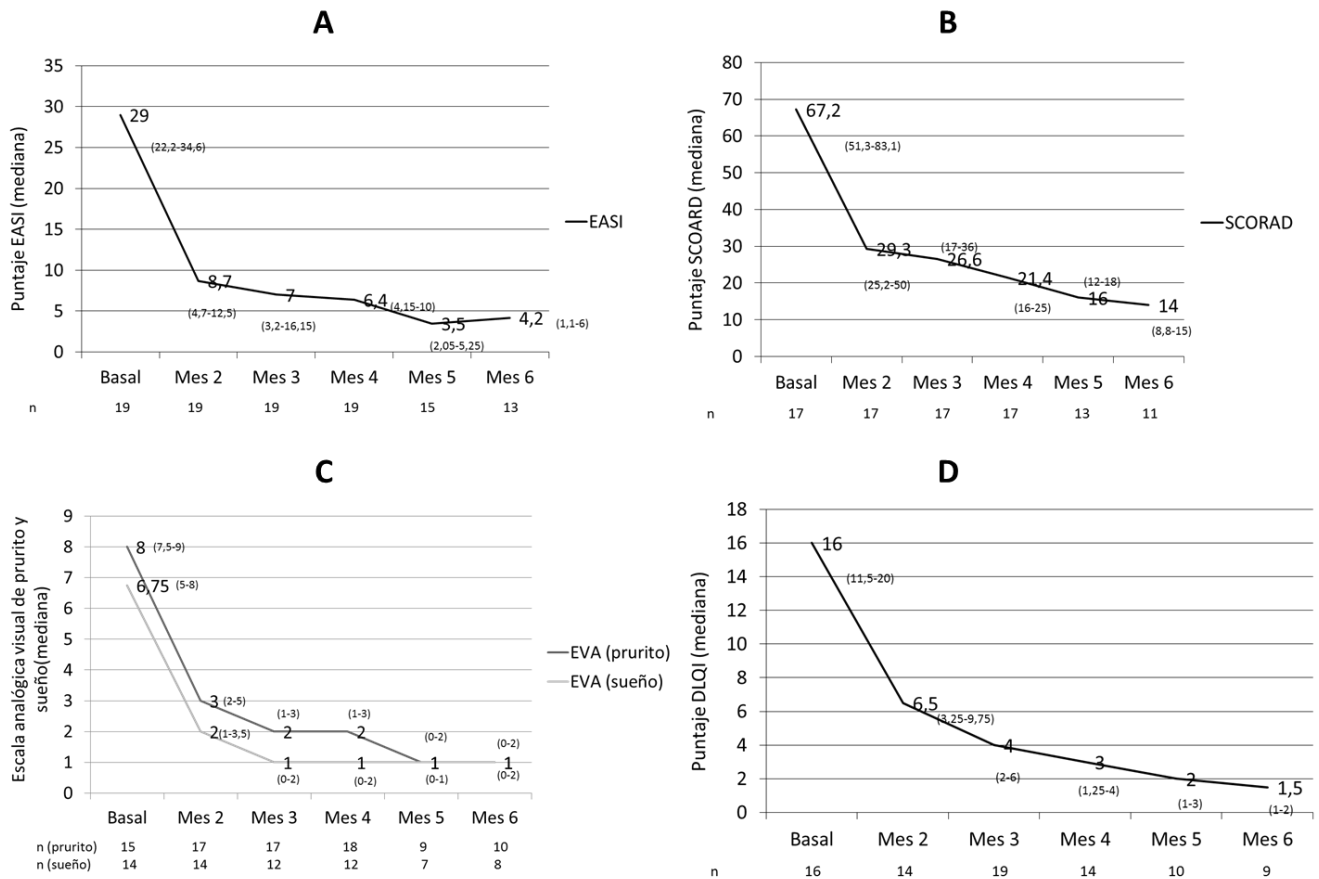


Figura N° 1. Reducción de la mediana de los puntajes con el tratamiento con dupilumab: [A] puntaje EASI ($p < 0,01$); [B] puntaje SCORAD $p = 0,02$; [C] puntajes de las EVA ($p < 0,05$); [D] puntaje DLQI ($p < 0,01$).

Comparaciones versus todos los controles posteriores, prueba U de Mann Whitney. Los valores entre paréntesis corresponden al rango intercuartil

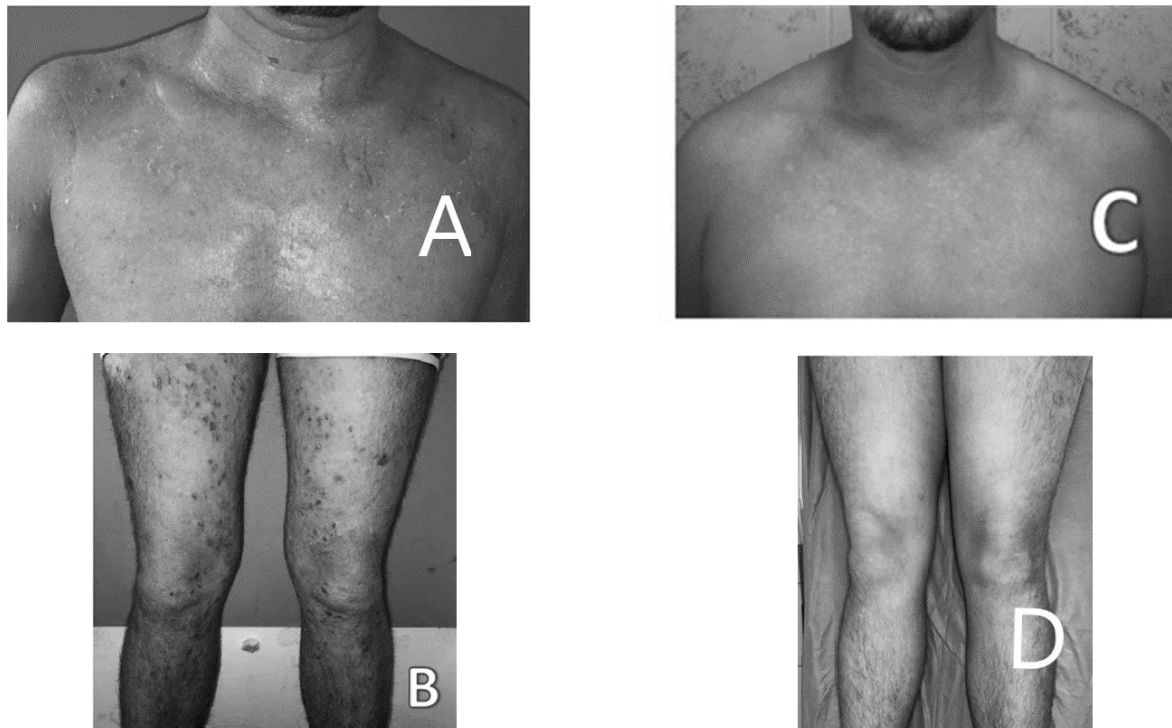


Figura N° 2. Lesiones en el tronco y las extremidades inferiores antes (paneles A y B) y después (paneles C y D) del tratamiento con dupilumab (imágenes cortesía de la Dra. Paula Luna, reproducidas con autorización escrita del paciente).

Asimismo, el dupilumab fue bien tolerado, siendo los eventos adversos reportados leves y controlables, consistentes con los reportados en la literatura. Se describieron 3 casos de conjuntivitis, dos de ellos leve y el restante de intensidad moderada, que no motivaron la interrupción de la terapia. Ningún participante

abandonó el tratamiento durante el seguimiento considerado en este análisis. En ningún caso se realizaron estudios de analítica sanguínea ni otros estudios complementarios antes ni durante el tratamiento.

Discusión

Para el tratamiento de la DA se requiere considerar la acentuada variabilidad de la expresión clínica y del sustrato patogénico de la enfermedad¹⁷. Los cuidados básicos comprenden la correcta hidratación de la piel y la evitación de los factores desencadenantes de rebrotes¹⁷. Si bien los agentes tópicos (corticoides y/o inhibidores locales de la calcineurina) pueden mejorar las manifestaciones de la DA, estos fármacos no tratan el sustrato patogénico de la enfermedad severa. Por otra parte, las terapias sistémicas disponibles, cuyo mecanismo de acción es la inmunosupresión general, suelen asociarse con una toxicidad no despreciable y muchas veces intolerable, lo que impide su utilización a largo plazo^{17,18}.

El dupilumab constituye el único agente biológico para el cual se ha demostrado un elevado nivel de eficacia en los estudios clínicos⁶⁻⁸ y en los metanálisis que incluyeron datos observacionales¹⁹. En el presente análisis, el uso de dupilumab se asoció con una mejoría acentuada en las escalas validadas para la determinación de los signos, los síntomas y el impacto en la calidad de vida de la DA; esta mejoría de las manifestaciones de la enfermedad fue sostenida a lo largo del período de seguimiento con el uso de las dosis habituales de tratamiento. La respuesta clínica fue evidente ya al segundo mes de tratamiento, mientras que el máximo efecto de dupilumab se obtuvo hacia el quinto a sexto mes de tratamiento. Esta elevada efectividad se acompañó de un adecuado perfil de tolerabilidad, con eventos adversos leves y predecibles, de los cuales la conjuntivitis fue el más frecuente. Las características basales de la población analizada y los resultados obtenidos se asemejan a los de otras cohortes del mundo real, como los informados por Ruiz-Villaverde y cols., quienes documentaron mejoría destacada en los puntajes SCORAD y DLQI en un grupo de 30 pacientes españoles con DA severa⁹. En coincidencia, la proporción de casos de conjuntivitis fue similar, todas ellas de carácter transitorio y sin necesidad de interrupción de la terapia con dupilumab⁹. Otros reportes del "mundo real" con series de pacientes más grandes de Estados Unidos¹⁰, Japón¹¹, Países Bajos^{12,13}, España¹⁴ e Italia¹⁵. También describieron mejorías clínicamente relevantes en las escalas habituales para medir el impacto de la enfermedad, en línea con la eficacia observada en los estudios clínicos de dupilumab.

Se reconocen algunas limitaciones en el presente análisis, entre las cuales se mencionan la reducida cantidad de participantes, el período breve de seguimiento y la recolección retrospectiva de los datos. Asimismo, la información sobre ciertas características clínicas (comorbilidades, impacto psicosocial) se basó sobre el reporte en las historias clínicas, sin una evaluación objetiva de las mismas, lo que puede reducir la precisión de su real ocurrencia. No obstante, se reconocen como fortalezas su naturaleza innovadora, al tratarse probablemente del primero de estas características efectuado en población argentina, así como la importancia de informar resultados de la práctica clínica real.

Conclusiones

En esta serie de casos, fue posible confirmar la efectividad del tratamiento con dupilumab en esta cohorte de pacientes con DA severa, de difícil tratamiento y con respuesta inadecuada a las terapias sistémicas convencionales. Del mismo modo, el perfil de seguridad resultó favorable y sostenido a mediano plazo, con eventos adversos predecibles y controlables sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Limitaciones de responsabilidad

La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores

Conflictos de interés

Los doctores Máspero, Castro, De Gennaro y Luna han sido investigadores, conferencistas y miembros de advisory boards para Sanofi. La Dra. Angles ha sido investigadora y miembro de advisory boards para Sanofi. El Dr.

Ardusso ha sido investigador para Sanofi. El Dr. Maskin ha sido miembro de advisory boards para Sanofi. Los doctores Gattolin y Russo se ha desempeñado como investigadores y conferencistas para Sanofi. El doctor Magariños ha recibido financiación para investigación de Sanofi. Los doctores Marini y Stringa han sido conferencistas para Sanofi. Los doctores Branciforte, Cruz Iturrieta, Chouela, Fernández Bussy, L. Galimberti, R. Galimberti, Plafnik, Raimondo y Sevinsky no manifiestan conflicto de intereses.

Fuentes de apoyo

El estudio fue realizado con un apoyo económico irrestricto de Sanofi Genzyme Argentina para el servicio de escritura

Originalidad del trabajo

El trabajo no ha sido publicado con anterioridad en forma total o en parte, ni ha sido enviado a otra revista o medio para su publicación o evaluación.

Cesión de derechos

Cedemos los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y para la traducción al inglés del manuscrito por parte de la RFCM.

Participación de los autores:

Todos los autores participaron de la recolección de datos y revisaron y aprobaron la versión final del trabajo.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso Nacional de Dermatitis Atópica, 2004 [Internet]. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; 2004 [citado 1 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/view/File/379/189>
2. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1027:21-37. doi: 10.1007/978-3-319-64804-0_3.
3. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Systemic therapies in atopic dermatitis: The pipeline. *Clin Dermatol.* 2017 Jul-Aug;35(4):387-397. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.03.012.
4. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2017;27(2):78-88. doi: 10.18176/jiaci.0138.
5. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, Graham NM, Bieber T, Rocklin R, Ming JE, Ren H, Kao R, Simpson E, Ardeleanu M, Weinstein SP, Pirozzi G, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Hager MD, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin AR. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2014 Jul 10;371(2):130-9. doi: 10.1056/NEJMoa1314768.
6. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, Silverberg JI, Deleuran M, Kataoka Y, Lacour JP, Kingo K, Worm M, Poulin Y, Wollenberg A, Soo Y, Graham NM, Pirozzi G, Akinlade B, Staudinger H, Mastey V, Eckert L, Gadkari A, Stahl N, Yancopoulos GD, Ardeleanu M; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
7. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, Simpson EL, Papp KA, Hong HC, Rubel D, Foley P, Prens E, Griffiths CEM, Etoh T, Pinto PH, Pujol RM, Szepietowski JC, Ettl K, Kemény L, Zhu X, Akinlade B, Hultsch T, Mastey V, Gadkari A, Eckert L, Amin N, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD, Shumel B. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
8. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, Zhang Q, Akinlade B, Gadkari A, Eckert L, Hultsch T, Chen Z, Pirozzi G, Graham NMH, Shumel B. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD

- CAFÉ). *Br J Dermatol*. 2018 May;178(5):1083-1101. doi: 10.1111/bjd.16156.
9. Ruiz-Villaverde R, Dominguez-Cruz J, Armario-Hita JC, Martinez-Pilar L, Alcantara-Luna S, Pereyra-Rodriguez JJ. Fifty-two week follow-up safety and effectiveness results of dupilumab treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from a retrospective, multicentric series. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12931. doi: 10.1111/dth.12931.
10. Wang C, Kraus CN, Patel KG, Ganesan AK, Grando SA. Real-world experience of dupilumab treatment for atopic dermatitis in adults: a retrospective analysis of patients' records. *Int J Dermatol*. 2020 Feb;59(2):253-256. doi: 10.1111/ijd.14573.
11. Uchida H, Kamata M, Mizukawa I, Watanabe A, Agematsu A, Nagata M, Fukaya S, Hayashi K, Fukuyasu A, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y. Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: a single-centre retrospective study. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):1083-1085. doi: 10.1111/bjd.18163.
12. Ariëns LFM, van der Schaft J, Bakker DS, Balak D, Romeijn MLE, Kouwenhoven T, Kamsteeg M, Giovannone B, Drylewicz J, van Amerongen CCA, Delemarre EM, Knol EF, van Wijk F, Nierkens S, Thijs JL, Schuttelaar MLA, de Bruin-Weller MS. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. *Allergy*. 2020 Jan;75(1):116-126. doi: 10.1111/all.14080.
13. de Wijs LEM, Bosma AL, Eler NS, Hollestein LM, Gerbens LAA, Middelkamp-Hup MA, Kunkeler ACM, Nijsten TEC, Spuls PI, Hijnen DJ. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2020 Feb;182(2):418-426. doi: 10.1111/bjd.18179.
14. Armario-Hita JC, Pereyra-Rodriguez J, Silvestre JF, Ruiz-Villaverde R, Valero A, Izu-Belloso R, Jáuregui-Presa I, Curto-Barredo L, Figueras-Nart I, Herranz-Pinto P, Herraes-Herrera L, Ortiz-de-Frutos FJ, Martinez-Pilar L, Sastre J, Serra-Baldrich E. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019 Nov;181(5):1072-1074. doi: 10.1111/bjd.18041.
15. Fagnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, Peris K, Costanzo A, Malara G, Pellacani G, Romanelli M, Amerio P, Cristaudo A, Flori ML, Motolese A, Betto P, Patruno C, Pigatto P, Sirna R, Stinco G, Zalaudek I, Bianchi L, Boccaletti V, Cannavò SP, Cusano F, Lembo S, Mozzillo R, Gallo R, Potenza C, Rongioletti F, Tiberio R, Grieco T, Micali G, Persechino S, Pettinato M, Pucci S, Savi E, Stingeni L, Romano A, Argenziano G; Dupilumab Italian National Access Program (Dup-INAP group). Real-life experience on effectiveness and safety of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2019 Oct 28:1-7. doi: 10.1080/09546634.2019.1682503.
16. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Referencia: Solicitud de importación de medicamentos bajo el régimen de acceso de excepción [Internet]. Disposición 2017-10874. Disponible en: <http://bit.ly/2kqPW7H>
17. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, Simon D, Szalai Z, Kunz B, Svensson A, Barbarot S, von Kobyletzki L, Taieb A, de Bruin-Weller M, Werfel T, Trzeciak M, Vestergard C, Ring J, Darsow U; European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):729-47. doi: 10.1111/jdv.13599.
18. Seegräber M, Srouf J, Walter A, Knop M, Wollenberg A. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 May;11(5):467-474. doi: 10.1080/17512433.2018.1449642.
19. Snast I, Reiter O, Hodak E, Friedland R, Mimouni D, Leshem YA. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Apr;19(2):145-165. doi: 10.1007/s40257-017-0324-7.