

Efectividad, seguridad y calidad de vida de dupilumab en la dermatitis atópica

PALOMO PALOMO C¹, GUERRA ESTÉVEZ D¹, GANFORNINA ANDRADES A^{1,2}, PARRADO GONZÁLEZ A³, ROMERO ALONSO MM¹, REYES MALIA M¹

1. Servicio Farmacia. Hospital Infanta Elena. Huelva. España

2. Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud. Huelva. España

3. Departamento de Psicología Social, Evolutiva y de la Educación. Universidad de Huelva. Huelva. España.

Fecha de recepción: 18/05/2023 - Fecha de aceptación: 14/06/2023

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2025000400014>

RESUMEN

Objetivos: Analizar la efectividad y la seguridad de dupilumab en pacientes con dermatitis atópica moderada-grave, así como valorar el efecto del fármaco en la calidad de vida. **Métodos:** Estudio experimental prospectivo de pacientes diagnosticados de dermatitis atópica moderada-grave realizado entre julio-2022 y enero-2023. La selección se llevó a cabo mediante un muestreo no probabilístico intencional y se utilizó un diseño experimental de un caso único. Para evaluar la efectividad se registró la evolución de las variables relacionadas con la gravedad de la enfermedad (EASI, SCORAD, POEM y número de áreas corporales afectadas) en dos fases: antes y durante el tratamiento, hasta la semana 24. Además, se emplearon cuestionarios para medir la calidad de vida. La seguridad se evaluó mediante el perfil de efectos adversos. **Resultados:** Se incluyó un único paciente diagnosticado

de dermatitis atópica grave. La puntuación media de las variables relacionadas con la gravedad, antes y durante el tratamiento fueron, respectivamente: EASI= 23,53 vs. 3,93; SCORAD= 70,80 vs. 28,39; POEM= 2,04 vs. 0,47; número de áreas corporales afectadas= 20,66 vs. 6,17. El análisis visual de criterio dual mostró un efecto favorable del tratamiento a partir de la semana 16. El valor NAP mostró un efecto alto del tratamiento para las puntuaciones EASI, SCORAD, POEM (NAP=1.00, p<0.001, 95%IC:1.00-100) y número de áreas corporales afectadas (NAP=0.98, p<0.001, 95% IC:0.64-100). El paciente presentó como único efecto adverso conjuntivitis leve. **Conclusiones:** Dupilumab puede considerarse un fármaco efectivo en la dermatitis atópica moderada-grave a partir de la semana 16, mejorando notablemente la calidad de vida de los pacientes y con un perfil de efectos adversos leve.

Palabras clave: **dupilumab, dermatitis atópica, EASI, calidad de vida, conjuntivitis.**

Effectiveness, safety and quality of life of dupilumab in atopic dermatitis

SUMMARY:

Objectives: To analyze the effectiveness and safety of dupilumab in patients with moderate-severe atopic dermatitis, as well as to assess the effect on the quality of life of patients. **Methods:** A prospective experimental study was carried out including patients with moderate-severe atopic dermatitis between July 2022-January 2023. For the selection of patients, an intentional non-probabilistic sampling was used. This study is a single case experimental design. To assess the effectiveness of the treatment, the evolution of the variables related to the severity

of the disease (EASI, SCORAD, POEM and number of affected body areas) was recorded in two phases: before treatment and during treatment up to week 24. In addition, questionnaires were used to measure the quality of life. Safety was evaluated through the adverse effect profile. **Results:** A single patient diagnosed with severe atopic dermatitis was included. The average score of the variables used to assess the severity of the disease before and during treatment were, respectively: EASI= 23.53 vs. 3.93; SCORAD= 70.80 vs. 28.39; POEM=

2.04 vs. 0.47; number of affected body areas = 20.66 vs. 6.17. Dual criteria visual analysis showed a favorable treatment effect that was maintained from week 16. The NAP value showed a high treatment effect for EASI, SCORAD, POEM scores (NAP=1.00, p<0.001, 95% CI:1.00-100) and number of affected body areas (NAP=0.98, p<0.001, 95% CI:0.64-100). The patient presented mild conjunctivitis as the only adverse effect. **Conclusions:** Dupilumab can be considered effective for the treatment of moderate-severe atopic dermatitis from week 16, significantly improving the quality of life of patients. The adverse effects registered were mild and already known.

Keywords: **dupilumab, atopic dermatitis, EASI, quality of life, conjunctivitis.**

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA), también llamada eccema tóxico, es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, caracterizada por la presencia de lesiones ecematosas, xerosis y prurito intenso. Cursa alternando periodos de brotes, de duración e intensidad variables, con periodos de remisión y, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Las manifestaciones clínicas asociadas a la DA pueden repercutir en la vida diaria de quienes la padecen, produciendo trastornos del sueño, ansiedad, depresión y baja autoestima. Todo ello afecta directamente a la calidad de vida de los pacientes y sus familiares¹.

Se trata de una de las enfermedades de la piel más comunes, con una prevalencia del 15%-20% en niños y del 1%-3% en adultos. La prevalencia en España de la DA moderada-grave oscila entorno al 0,08%. El curso clínico y la presentación son heterogéneos. Mientras que el 85% de los pacientes desarrollan la enfermedad por primera vez antes de los cinco años, resolviéndose de manera espontánea durante la niñez, algunas revisiones señalan que hasta el 40% de los casos puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta. Esto se conoce con el nombre de "marcha atópica", caracterizada por una secuencia típica de enfermedades atópicas (dermatitis atópica, asma bronquial y/o rinoconjuntivitis alérgica) que se inician en la infancia y pueden culminar en la edad adulta¹⁻⁴.

La gravedad de la enfermedad puede valorarse según diferentes escalas que analizan la extensión de las áreas corporales afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Entre ellas se encuentran: la escala SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*), que evalúa signos y síntomas subjetivos; la escala EASI (*Eczema Area and Severity Index*), centrada en los signos; y la escala POEM (*Patient Oriented Eczema Measure*) orientada a la sintomatología. Según estas escalas la DA moderada se define como SCORAD 25-50 o EASI 7-21 o POEM 8-16, y la DA grave como SCORAD >50 o EASI 21-72 (>50 muy grave) o POEM 17-28 (>25 muy grave)¹. Además, existen escalas de calidad de vida, como la DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). Esta escala tiene una puntuación de 0 a 30 y analiza el impacto de la enfermedad durante la última semana en seis aspectos de la vida del paciente (sensación, actividades diarias, ocio, vida laboral, relaciones interpersonales y tratamiento)⁵.

La fisiopatología de la DA es multifactorial. La disposición genética y los factores ambientales coexisten con una marcada disfunción de la barrera cutánea y una disregulación inmunitaria tipo 2. Durante la enfermedad, los linfocitos T Helper 2 secretan varias citoquinas, entre ellas la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13), las cuales juegan un papel clave en proceso proinflamatorio, disminuyendo la expresión de proteínas estructurales de la epidermis, y dando lugar a la formación de lesiones inflamatorias muy pruriginosas⁶.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal indicado en adultos y niños mayores de 12 años candidatos a tratamiento sistémico para tratar la DA moderada-grave, y en niños de 6 a 11 años, también candidatos a tratamiento sistémico, diagnosticados de DA grave. Este fármaco actúa inhibiendo la señalización de dos interleucinas implicadas en la enfermedad, la IL-4 y la IL-13, reduciendo la inflamación de la piel y el prurito intenso^{1,7}.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con dupilumab en pacientes diagnosticados de DA moderada-grave, así como medir el impacto del mismo en la calidad de vida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental prospectivo de un caso único en un hospital de segundo nivel con el fin de evaluar la efectividad, la seguridad y la calidad de vida del tratamiento con dupilumab en la DA moderada-grave. El estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (Nº aprobación: 1556-N-21). Para seleccionar a los participantes se llevó a cabo un muestreo no probabilístico intencional. Además, se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los mismos antes de iniciar cualquier procedimiento.

Los criterios de inclusión fueron los del Protocolo Farmacológico del Uso de Dupilumab en la Dermatitis Atópica Grave en Pacientes Adultos en el Sistema Nacional de Salud⁽⁸⁾: edad ≥18 años, EASI ≥21, PGA/IGA (Physician Global Assessment) ≥3, BSA (Afectación Mínima del Área de Superficie Corporal) ≥10%, ser candidato a tratamiento sistémico, refractario a medicación tópica, experiencia previa insatisfactoria con ciclosporina o contraindicación a la misma. Los participantes que cumplieron los criterios de inclusión recibieron una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida de 300mg cada dos semanas administrados mediante inyección subcutánea. Los criterios de exclusión fueron cualquier condición incapacitante para la cumplimentación de cuestionarios, como dificultades en la comprensión y expresión del idioma.

Se utilizó un Diseño Experimental de Caso Único (DECU). Los DECU son diseños experimentales destinados a probar el efecto de una intervención en un pequeño número de pacientes (típicamente de 1 a 3), utilizando registros sucesivos a lo largo del tiempo (sesiones, días, semanas, etc.), antes, durante y, en algunos casos, tras la retirada de un tratamiento. Además, incluyen el análisis de datos específicos del método, como análisis visuales y estadísticos.

Se siguió un esquema tipo A-B consistente en el registro de variables resultado a lo largo de dos fases: antes del tratamiento (fase de línea base) y durante el tratamiento (fase de tratamiento). Esto permitió cuantificar la evolución de dichas variables y, por lo tanto, los efectos del tratamiento. Se emplearon tres variables resultado para medir la gravedad de la enfermedad (EASI, SCORAD y POEM). También se incluyó una medida para evaluar el número de secciones corporales afectadas por la enfermedad. Se emplearon cuestionarios subjetivos para medir la calidad de vida de los pacientes, cuyos resultados se parametrizaron con la escala DLQI. La seguridad se evaluó a través del perfil de efectos adversos que refería el paciente en las sucesivas revisiones médicas.

En cuanto a la estrategia analítica, se calcularon las medidas estandarizadas de acuerdo con el manual de cada escala (EASI, SCORAD y POEM). Para analizar los resultados del DECU, se realizó un análisis visual de los gráficos de cada medida que, posteriormente, fueron confirmados con los análisis estadísticos⁹. El análisis visual se basó en el Método de Criterio Dual Conservativo de Fisher¹⁰, basado en la proyección de la línea de nivel (promedio) y la línea de tendencia de la línea base en la fase de intervención. Este método permite visualizar el efecto, o no, de la

intervención, al determinar la cantidad de observaciones de la fase de tratamiento que están por encima o por debajo de la línea de nivel y de tendencia de la línea base. En el presente estudio, cuantos menos puntos haya sobre estas dos líneas, más pronunciado es el efecto de la intervención. El criterio dual conservativo se calculó en el sitio web Manolov: <https://manolov.shinyapps.io/Overlap/>.

Posteriormente, para el análisis estadístico, se utilizó el Índice de No Solapamiento de todos los Pares (Non-Overlapping of All Pairs; NAP), el cual calcula el número de observaciones no superpuestas entre la fase de línea base y la fase de tratamiento¹¹. Para un resultado que es deseable disminuir, el índice NAP es la proporción de todas las comparaciones por pares en la que la observación de la fase de tratamiento no supera la observación de la fase de línea base. Los pares empatados obtienen un peso de 0.5. Cuantas menos observaciones superpuestas entre las fases, más probable es que la intervención sea efectiva. El índice NAP puede interpretarse como una estimación de la probabilidad de que una observación seleccionada al azar de la fase de tratamiento (B) mejore con respecto a una observación seleccionada al azar de la fase de línea base (A). Para un resultado que se desea una disminución, el parámetro del tamaño del efecto es: $\phi = \Pr(YB < YA) + 0.5 \times \Pr(YB = YA)$. El índice NAP se calculó como una estimación del tamaño del efecto de la intervención para complementar el método de doble criterio conservativo, el cual ofrece solo una ayuda de análisis visual. Su valor varía entre 0 y 1, categorizándose como efecto débil (0-0.65), medio (0.66-0.92) y fuerte (0.93-1). Esto se utilizó para satisfacer la recomendación del DECU de utilizar tanto un análisis visual como un cálculo del tamaño del efecto¹². El índice NAP se calculó en el sitio web Pustejovsky: <https://jepusto.shinyapps.io/SCD-effect-sizes/>. El valor de p se calculó en el sitio web Vannest et al.: <http://www.singlecaseresearch.org>.

RESULTADOS

El presente estudio incluyó un único paciente varón de 28 años de edad que presentaba un cuadro cutáneo de larga evolución (aproximadamente 6 años), motivo por el cual fue atendido en las consultas de Dermatología. En la primera exploración, el paciente presentaba placas eritematosas y descamativas distribuidas ampliamente por el tronco y ambas extremidades, así como pápulas hipertróficas excoriadas por rascado; siendo diagnosticado de DA severa. Se indicó inicio de tratamiento con ciclosporina, antihistamínicos y corticoides orales y tópicos. Debido a la escasa mejoría observada, en la siguiente revisión, se añadió metotrexato al tratamiento. Sin embargo, tras siete meses de tratamientos sistémicos y tópicos, el paciente no presentó mejoría clínica significativa, por lo que fue propuesto para iniciar tratamiento con dupilumab.

El examen dermatológico previo al inicio del tratamiento con dupilumab evidenció que el paciente presentaba un extenso eccema que comprometía principalmente las extremidades inferiores, superiores y el tronco. En cuanto a las escalas de valoración de la gravedad de la enfermedad, el paciente presentaba: EASI = 26, SCORAD = 72 y PGA=4. Por todo ello, el paciente cumplía con los criterios establecidos para iniciar tratamiento con dupilumab y participar en el estudio.

Se realizaron tres medidas semanales previas al inicio del tratamiento (línea base). Estas medidas de línea base presentaron un nivel de estabilidad alto, sin tendencia de mejoría espontánea del eccema. El tratamiento con dupilumab se inició una semana después de la última medida de línea base y, una semana después de la primera administración, se estableció la primera medida de la fase de intervención. Se incluyeron un total de 23 medidas semanales, con una desviación de ± 3 días. Las medias y desviaciones típicas para cada variable en la fase de tratamiento se muestran en la Tabla 1. El análisis de criterio dual mostró un efecto favorable y pronunciado del tratamiento (Figura 1), observándose una disminución en las puntuaciones de las 4 medidas de resultado establecidas, que se mantienen a partir de la semana 16 de tratamiento. Sin embargo, se observó un ligero aumento en la severidad del eccema en las semanas 7 y 8, coincidiendo con la recomendación del dermatólogo responsable de interrumpir la administración del tratamiento debido a la vacunación del paciente frente a la COVID-19. Las puntuaciones volvieron a disminuir tras la continuación del tratamiento. El valor NAP coincidió con el criterio dual, con un efecto alto del tratamiento para las puntuaciones EASI (NAP=1.00, $p < 0.001$, 95% [IC] (1.00-100)); SCORAD (NAP=1.00, $p < 0.001$, 95% IC (1.00-100)); POEM (NAP=1.00, $p < 0.001$, 95% IC (1.00-100)) y número de áreas corporales afectadas (NAP=0.98, $p < 0.001$, 95% IC 0.64-100)).

En cuanto a la calidad de vida, se llevaron a cabo semanalmente, durante 25 semanas desde el inicio del tratamiento, cuestionarios para valorar el impacto en la misma producido por la enfermedad, referida de manera subjetiva por el propio paciente. Se logró un DLQI= 0 tras 5 semanas de tratamiento. Aunque en la semana 8 se observó un empeoramiento coincidiendo con la recomendación del clínico de suspender temporalmente el tratamiento por vacunación frente a la COVID-19, la calidad de vida mejoró sustancialmente con el empleo de dupilumab y se mantuvo a partir de la semana 10 (Figura 2).

En relación con la seguridad, el paciente presentó como único efecto adverso conjuntivitis leves y transitorias que fueron resueltas satisfactoriamente con tratamiento tópico/ofltálmico.

Tabla 1. Puntuación media y desviación típica de las variables incluidas para evaluar la dermatitis atópica en las fases de línea base y de tratamiento.

Escalas de Gravedad	Fase de línea base M (DT)	Fase de tratamiento M (DT)
EASI	23,53 (3,60)	3,93 (4,35)
SCORAD	70,80 (1,51)	28,39 (10,53)
POEM	2,04 (0,13)	0,47 (0,22)
Nº Áreas corporales afectadas	20,66 (2,51)	6,17 (5,77)

Figura 1. Evolución de la puntuación EASI (A), SCORAD (B), POEM (C) y número de áreas corporales afectadas (D) en la fase de línea base y la fase de tratamiento.

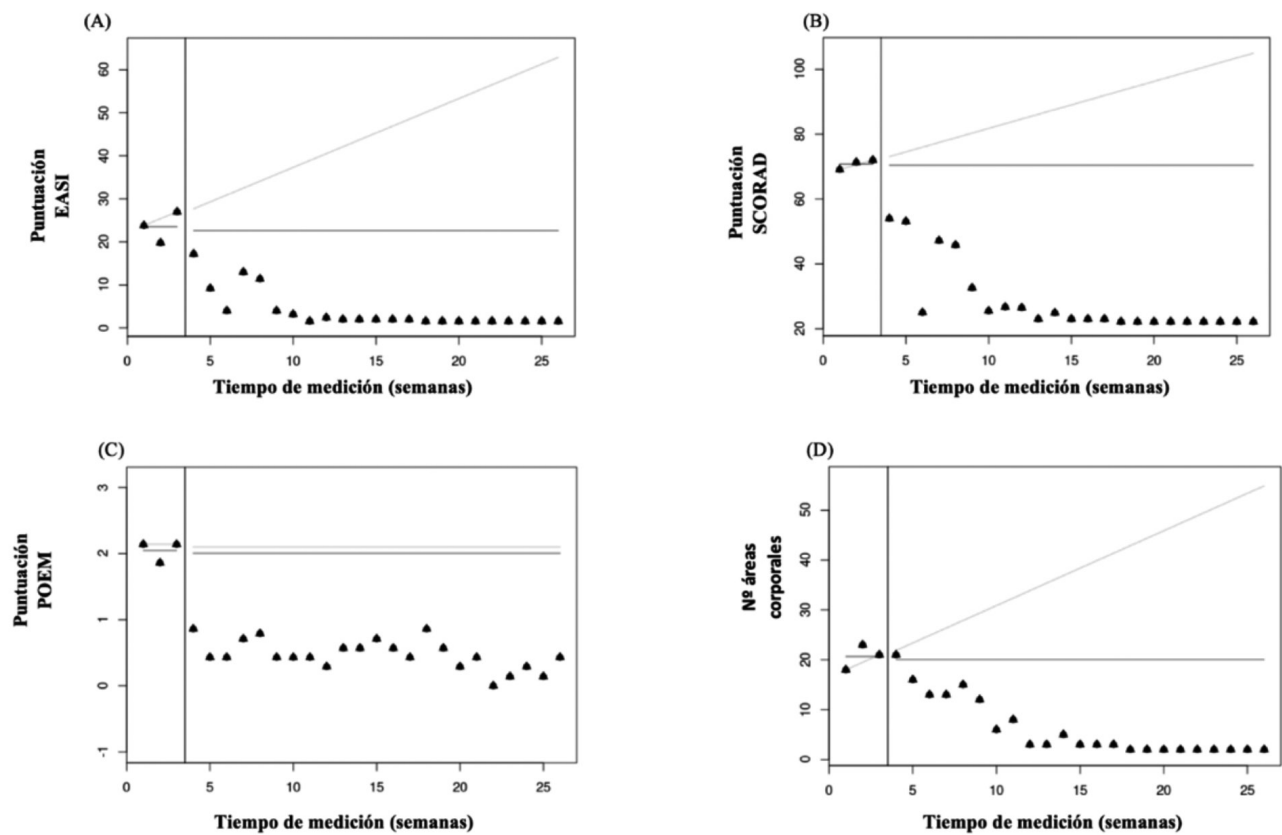
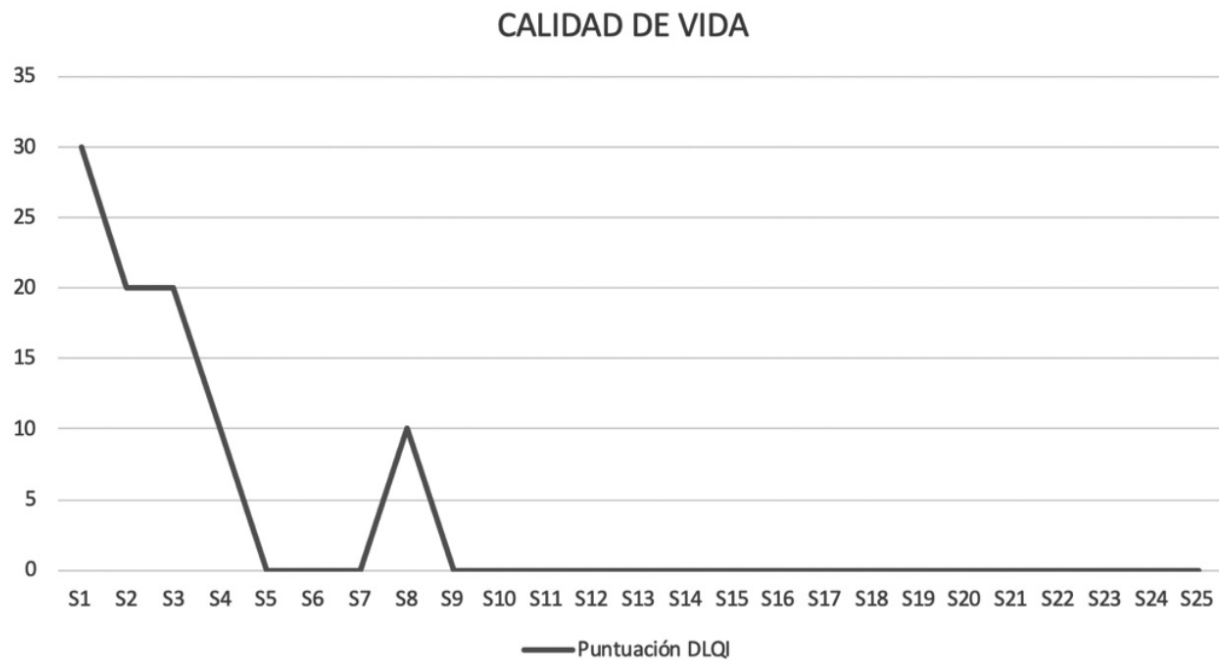


Figura 1. La línea verde representa la línea de tendencia de la línea base, la línea roja representa la línea de nivel (promedio) de la línea base. Estas dos líneas proyectadas en la fase de intervención permiten realizar el análisis visual a partir del Método de Criterio Dual Conservativo de Fisher. Cuantos más puntos por debajo de ambas líneas en la fase de intervención, más pronunciado será el efecto del tratamiento.

Figura 2. Evolución de la puntuación DLQI durante las primeras 25 semanas de tratamiento.



DISCUSIÓN

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal indicado para tratar la DA moderada-grave. Actúa inhibiendo la señalización de dos interleucinas implicadas en la enfermedad, la IL-4 y IL-13, reduciendo así la inflamación de la piel y el prurito intenso¹³.

En nuestro estudio, el paciente presentó tras 16 semanas de tratamiento una disminución de todas las variables relacionadas con la extensión y gravedad de la enfermedad: EASI, SCORAD, POEM y número de áreas corporales afectadas, que se mantuvieron hasta la semana 24 de tratamiento; tal y como se describe en los ensayos clínicos que permitieron la aprobación del fármaco¹⁴⁻¹⁶. Existen estudios en vida real y meta-análisis publicados¹⁷ que evidencian la mejoría clínica que experimentan los pacientes en tratamiento con dupilumab. Así, Armario-Hita et al.⁶ describen una serie de casos de 70 pacientes diagnosticados de DA moderada-grave. Todos ellos habían recibido tratamiento previo con corticoides, el 97% con ciclosporina, el 67% con fototerapia y el 31% con terapias biológicas off-label. La gravedad de la enfermedad fue evaluada en la semana 24, obteniendo un EASI=6,5, un SCORAD=15 y un valor de 2,4 en la Escala Analógica Visual (EVA) del prurito; correspondientes a una reducción del 79,3%, 69,3% y 69,9% frente a los valores basales, respectivamente. También Matsutani et al.¹⁸ y Neltis et al.¹⁹ valoraron la gravedad de la enfermedad en la semana 16 del tratamiento obteniendo una reducción del valor EASI respecto al basal del 73,1% y 81,6%, respectivamente. Del mismo modo, existen estudios publicados donde los pacientes alcanzaron un EASI-75 (mejoría del 75% en la variable EASI) a partir de la semana 30 del tratamiento²⁰⁻²². No obstante, un porcentaje de pacientes incluidos en el estudio de Ribero et al.²³ y Neltis et al.²⁴ lo lograron en la semana 16. En cuanto a las escalas SCORAD, POEM y DLQI, en el estudio de Tauber et al.²⁵ los pacientes alcanzaron una disminución del 55% en el valor SCORAD en la semana 16 respecto al valor basal, mientras que Matsutani et al.¹⁸, en la semana 16, lograron una reducción del POEM del 72,1% y una mejora en la calidad de vida (DLQI) del 73,6%.

La efectividad de dupilumab a largo plazo ha sido evaluada en la práctica clínica real mediante serie de casos. Los resultados a 156 semanas en 30 pacientes con DA moderada-grave muestran un 88% de reducción del SCORAD, un 77% de reducción del prurito medido por la escala EVA y una disminución del 88% del DLQI²⁶. También se analizó la efectividad del fármaco en 62 pacientes a las 120 semanas desde el inicio del tratamiento. Más de la mitad alcanzaron el EASI-75 en la semana 16, con mantenimiento en la semana 120. Estos pacientes mostraron del mismo modo una evolución favorable del prurito y de la calidad de vida a lo largo de las semanas²⁷.

No obstante, aunque los resultados de los ensayos clínicos y de los estudios realizados en vida real muestran que dupilumab es efectivo en la mayoría de los pacientes con DA moderada-grave, tanto a corto como a largo plazo, existe un número considerable de pacientes (entorno a un 30%) refractarios al tratamiento. Esto es debido a que ciertas características clínicas de la micosis fungoide, la dermatitis alérgica de contacto y la psoriasis son similares a la DA, por lo que aquellos pacientes mal diagnosticados, en tratamiento con dupilumab, podrían ser evaluados como

no respondedores. Además, existen una serie de factores que intervienen en el desarrollo y exacerbación de la DA, y que pueden afectar a la respuesta del tratamiento con dupilumab, como son: la heterogeneidad asociada a la raza, la genética, los factores ambientales, los biomarcadores que intervienen en la enfermedad, la gravedad del picor, las lesiones cutáneas y los tratamientos previos recibidos¹⁷.

En cuanto a la seguridad del fármaco, nuestro paciente presentó como único efecto adverso conjuntivitis leve, coincidiendo con el perfil de seguridad ya conocido para dupilumab^{1,13,17}. En la literatura científica publicada se ha evaluado la seguridad de dupilumab como variable primaria centrada en la aparición de conjuntivitis. De 2.677 pacientes incluidos en un ensayo, 536 presentaron al menos una conjuntivitis (20%): 248 leve (9,3%), 262 moderada (9,8%) y 26 grave (1,0%). La conjuntivitis fue solucionada en el 86% de los pacientes y solo se suspendió el tratamiento por este efecto adverso en 14 pacientes (0,5%)²⁸.

La limitación de nuestro estudio es el corto período de seguimiento, este debería ser mayor para confirmar que se mantienen los resultados. El hecho de tratarse de un fármaco que está sujeto a determinados criterios clínicos para su uso justificaría los pocos pacientes que suelen incluir los estudios publicados en la práctica clínica real. Idealmente, los ensayos futuros deberían evaluar la respuesta de dupilumab en la práctica clínica habitual en una población más amplia, con períodos de seguimiento más prolongados y no solo en la enfermedad grave. Además, sería interesante indagar acerca de los diferentes patrones de respuesta al tratamiento según diferentes fenotipos, ya que la DA presenta una patología muy heterogénea.

CONCLUSIONES

En este DECU, dupilumab mostró un perfil de eficacia favorable a partir de la semana 16 en el tratamiento de la DA moderada-grave en una población de larga evolución, mult fracasado y difícil de tratar. Dupilumab mejoró notablemente la calidad de vida de los pacientes, con un perfil de efectos adversos leve y manejable.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf>.
- Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
- Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Sánchez L, Sastre J. Prevalence of severe atopic dermatitis in adults in three areas of Spain. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2018;28(3):195-7.
- Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: a US population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1132-8.
- Jones-Caballero M, Peñas PF. Calidad de vida (II). Calidad de vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2022;93(8):481-9.
- Armario-Hita JC, Pereyra-Rodríguez J, Silvestre JF, Ruiz-Villaverde R, Valero A, Izu-Belloso R, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):1072-4.
- BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Dupilumab. [Internet]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=buscarMedicamentos>.

8. Protocolo Farmacoclínico del Uso de Dupilumab en la Dermatitis Atópica Grave en Pacientes Adultos en el Sistema Nacional de Salud. [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_der [Internet]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica_grave_adultos.pdf
9. Kratochwill TR, Hitchcock JH, Horner RH, Levin JR, Odom SL, Rindskopf DM, et al. Single-case intervention research design standards. *Remedial Spec Educ.* 2013;34(1):26–38.
10. Fisher WW, Kelley ME, Lomas JE. Visual aids and structured criteria for improving visual inspection and interpretation of single-case designs. *J Appl Behav Anal.* 2003;36(3):387–406.
11. Parker RI, Vannest K. An improved effect size for single-case research: non overlap of all pairs. *Behav Ther.* 2009;40(4):357–67.
12. Krasny-Pacini A, Evans J. Single-case experimental designs to assess intervention effectiveness in rehabilitation: a practical guide. *Ann Phys Rehab Med.* 2018;61(3):164–79.
13. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de dupilumab (Dupixent®) [Internet]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html.
14. Blauvelt A, De Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. 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;389(10086):2287–303.
15. De Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. 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, randomised phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1083–101.
16. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–48.
17. Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov.* 2021;1(3):100042.
18. Matsutani M, Imai Y, Inoue Y, Hosotani Y, Kusakabe M, Natsuaki M, et al. Real-world use of dupilumab for 53 patients with atopic dermatitis in Japan. *J Cutan Immunol Allergy.* 2020;3(2):35–6.
19. Nettis E, Patella V, Lombardo C, Detoraki A, Macchia L, Leo E Di, et al. Efficacy of dupilumab in atopic comorbidities associated with moderate-to-severe adult atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75(10):2653–61.
20. Fargnoli MC, Esposito M, Ferrucci S, Girolomoni G, Offidani A, Patrizi A, et al. A 48-week update of a multicentre real-life experience of dupilumab in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2022;33(2):1146–9.
21. Kreeshan FC, Al-Janabi A, Warren RB, Hunte HJA. Real-World Experience and Laboratory Monitoring of Dupilumab in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis in a Tertiary Centre. *Dermatol Ther.* 2021;11(1):149–60.
22. Tavecchio S, Angileri L, Giuffrida FP, Germiniasi F, Marzano AV, Ferrucci S. Efficacy of Dupilumab on Different Phenotypes of Atopic Dermatitis: One-Year Experience of 221 Patients. *J Clin Med.* 2020;9(9):2684.
23. Ribero S, Giura MT, Viola R, Ramondetta A, Siliquini N, Cardone P, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adult cohort: a real-life Italian tertiary centre experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e380–383.
24. Nettis E, Ferrucci SM, Ortoncelli M, Pellacani G, Foti C, Leo E Di, et al. Use of Dupilumab in 543 Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multicenter, Retrospective Study. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2022;32(2):124–32.
25. Tauber M, Apoil PA, Richet C, Laurent J, Bonnez G De, Mouchon E, et al. Effect of dupilumab on atopic manifestations in patients treated for atopic dermatitis in real-life practice. *Br J Dermatol.* 2019;180(6):1551–2.
26. Alcántara Luna S, et al. Efectividad y seguridad a largo plazo en práctica clínica real de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave. Resultados a 156 semanas. Sección Andaluza de la AEDV; 2021. Póster 4244.
27. Tous F, et al. Experiencia del tratamiento con dupilumab en práctica clínica real: Mantenimiento de la respuesta a largo plazo. Póster: Presentado en AEDV 2022; Málaga, España; 1-4 de junio de 2022.
28. Beck LA, Deleuran M, Bissonnette R, Bruin-Weller M de, Galus R, Nakahara T, et al. Dupilumab Provides Acceptable Safety and Sustained Efficacy for up to 4 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):393–408.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.