

Dupilumab

en dermatitis atópica y asma

▼Dupixent® (Sanofi)

Carlos Fernández Moriano

Resumen

Dupilumab es un nuevo anticuerpo monoclonal de administración subcutánea dirigido frente a la subunidad α del receptor de la IL-4 (IL-4R α), que impide la señalización mediada por la unión de esa citocina a su receptor tipo I (IL-4R $\alpha/\gamma c$) y también por IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL4R α /IL-13R α). Puesto que IL-4 e IL-13 son los principales mediadores de la inflamación tipo 2, dupilumab ejerce interesantes efectos antiinflamatorios. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes de ≥ 12 años candidatos a tratamiento sistémico, y también como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado), en adultos y adolescentes de ≥ 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento.

El fármaco ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA tanto en pacientes que inician tratamiento sistémico tras fracaso al tratamiento tópico como en pacientes pre-tratados con ciclosporina: en monoterapia, el fármaco induce aumentos significativos en la proporción de pacientes respondedores con aclaramiento de la piel (+27-28% según escala IGA y +37-44% que alcanzan EASI-50), que también se verifican en combinación con un corticoide o inhibidor de calcineurina tópicos (+24-28% en IGA y +40-48% con EASI-50); un estudio en pacientes adolescentes confirmó resultados similares. En el tratamiento adicional del asma no controlada, evidenció una eficacia notable en pacientes con biomarcadores inflamatorios de tipo 2 elevados. Así, en presencia de altos niveles de eosinófilos en sangre y de FeNO en aire exhalado, reduce el riesgo de exacerbaciones en un 66-67% y mejora

Fernández Moriano C. Dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica y asma. Panorama Actual Med. 2020; 44(432): 346-360

la funcionalidad pulmonar (duplicando el valor de VEF1 pre-broncodilatador) en comparación con placebo. Además, los resultados de un estudio específico demuestran que dupilumab permite reducir/suprimir la dosis de corticoides orales –y, con ello, su toxicidad– en un 70% de pacientes (vs. 42% con placebo). En ambas patologías, el efecto es de inicio rápido (2 semanas) y duradero en períodos de hasta 1 año, aportando beneficio en síntomas y calidad de vida reportados por los pacientes.

A grandes rasgos, dupilumab muestra una buena tolerabilidad a corto-medio plazo, con un perfil toxicológico aceptable y manejable. En línea con la seguridad de otras proteínas terapéuticas, entre las reacciones adversas más frecuentes destacan reacciones en el lugar de la inyección (eritema, edema y prurito) e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral), en su mayoría leves-moderadas. El riesgo de desarrollo de reacciones alérgicas e inmunogenicidad parece bajo, si bien se requieren aún datos de seguridad a largo plazo que permitan esclarecer los potenciales riesgos de desarrollo de neoplasias malignas.

Dupilumab inaugura una nueva vía farmacológica en sus dos indicaciones, patologías de curso crónico-recurrente que afectan a población pediátrica y adulta y que en ciertos casos pueden resultar incapacitantes y tener un elevado impacto socio-laboral. Aporta, además, un beneficio clínico superior a placebo en casos graves-moderados, siendo quizás más relevante su indicación en dermatitis atópica, pues supone el primer avance terapéutico desde hace mucho tiempo (primer tratamiento biológico autorizado) y será una alternativa adecuada en pacientes sin respuesta o no candidatos a tratamiento con ciclosporina.

Aspectos fisiopatológicos

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es una **enfermedad inflamatoria de la piel de carácter crónico o crónicamente recurrente**, que se caracteriza fundamentalmente por la presencia de lesiones eccematosas, sequedad de la piel (xerosis) y prurito intenso. Suele cursar con brotes de duración e intensidad variable, entre los que se intercalan periodos de remisión, aunque, en algunos casos, los síntomas pueden ser continuos. Bien es sabido que el sistema inmunitario es determinante en la aparición de muchas dermatitis¹, y la dermatitis atópica, a diferencia de las dermatitis de contacto, se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad tipo I o inmediatas, pues frecuentemente se observa un incremento notable de inmunoglobulinas IgE (como también ocurre en otros trastornos como el asma o la rinitis alérgica) (Montalvo-Calvo et al., 2019).

La DA es la expresión cutánea de un estado denominado atópico o **ato-pia**, un término que se define genéricamente como la existencia de hipersensibilidad frente a proteínas heterólogas. La reacción de hipersensibilidad de tipo I se produce tras la exposición a un antígeno exógeno (polen, polvo, etc.), provocando la liberación inmediata de una amplia variedad de sustancias activas a partir de los mastocitos y células cebadas del organismo. Estas sustancias activas, tales como la histamina, prostaglandinas, factor activador de las plaquetas, leucotrienos, factor quimiotáctico de

eosinófilos, etc., junto con el aumento de la síntesis de IgE, conforman una situación típica de alergia. La eosinofilia es otro rasgo característico de este tipo de las reacciones tipo I.

La etiopatogenia subyacente justifica la notable relación existente entre los pacientes que padecen DA con los antecedentes personales o familiares de crisis asmáticas, rinitis, reacciones cutáneas desproporcionadas tras la picadura de insectos, urticaria masiva, etc. Así, epidemiológicamente, la DA se caracteriza por un **historial familiar** en el 70% de los pacientes de asma bronquial, rinitis alérgica, fiebre del heno o dermatitis.

Se trata de una de las enfermedades de la piel más comunes, que puede aparecer en cualquier época de la vida. Se ha estimado que un 15-20% de los niños que acuden al dermatólogo en los países desarrollados padecen este tipo de afección, frente a menos del 1% en los países en vías de desarrollo; la prevalencia en adultos a nivel mundial se cree que oscila entre el 1-3%. Por tanto, se trata de una patología que va muy ligada al nivel de desarrollo de los países, hasta el punto de que su prevalencia parece haberse triplicado en el último medio siglo en los países desarrollados. En España, se estima que la DA grave tiene una prevalencia del 0,08% de la población.

Puede afectar a las personas de cualquier raza, es más frecuente en el sexo femenino (1,5:1) y se presenta más a menudo en las clases socioeconómicas altas, así como en las grandes

ciudades, posiblemente por una mayor exposición a estímulos capaces de desencadenar el cuadro. La probabilidad de padecer la enfermedad es del 80% cuando ambos progenitores la sufrieron, del 55% cuando solo la padeció uno de ellos y del 60% cuando un progenitor presentaba dermatitis y el otro atopía respiratoria.

En cuanto a las **manifestaciones**, el **prurito** el síntoma predominante en todos los casos (puede dar lugar a lesiones secundarias debido al rascamiento). La inflamación epidérmica propia de las dermatitis provoca una serie de lesiones que, progresivamente, según se agrava o se hace crónico, pasan sucesivamente por las fases² de eritema, edema, vesiculación, exudación, costra, descamación y liquenificación.

No obstante, la **presentación** y el **curso clínico** de la DA varían con la edad y suelen ser heterogéneos. Una gran mayoría de pacientes (85%) desarrollan por primera vez la enfermedad antes de los 5 años, la cual se resuelve espontáneamente durante la infancia (en torno a la mitad de los casos). Es bastante frecuente que la DA debute en lactantes a los 3-6 meses de edad con aparición de placas inflamatorias y supuración, o placas con descamación en cara, cuello, superficies de extensión y en la ingle. También es relativamente frecuente su desaparición espontánea entre los 3 y los 5 años de edad, pero puede mantenerse como una condición crónica durante la edad adulta hasta para un 40% de pacientes. Cuando debutá en adultos, la DA suele presentarse como un cuadro

¹ La dermatitis supone una inflamación superficial de la piel, que cursa con enrojecimiento, edema, exudación, formación de vesículas, descamación y prurito. Dermatitis y eczema no son exactamente sinónimos, ya que todos los eczemas son dermatitis, pero no todas las dermatitis son necesariamente eczemas. El **eczema** implica una alteración de la piel caracterizada por un patrón de respuesta inflamatoria (con formación de vesículas), de evolución continua y cuyo principal síntoma es el prurito.

² Las primeras manifestaciones visibles de una dermatitis (e inflamación) son el eritema y el edema, consecuencias de una alteración en la permeabilidad de los vasos sanguíneos de la dermis, que favorece la migración de linfocitos y la extravasación vascular de líquido que inicia el edema. Además, el edema extracelular en la epidermis (espongiosis) produce una desestructuración de la arquitectura de la membrana basal, y permite que la acumulación de líquido migre hacia la superficie, donde forma vesículas. Al romperse éstas, se produce la exudación, tras la cual se desecan y aparecen unas costras amarillentas. La descamación aparece cuando se desprenden las costras, dejando una superficie rojiza que coincide con un incremento del grosor de la epidermis (hiperqueratosis) que puede cursar específicamente con acantosis (hipertrofia del estrato espinoso de la piel). Si continúa el proceso, el eritema y la exudación acaban por desaparecer y en su lugar surge un engrosamiento cutáneo, que da un aspecto de piel rugosa y con pliegues marcados (liquenificación).

eccematoso de aparición alrededor de los 20 años.

Según se ha sugerido, se estima que un 61% de los pacientes adultos con DA padecen al menos un tipo de comorbilidad atópica, como asma o rinoconjuntivitis alérgica (las tres patologías constituyen la clásica triada de la atopía). También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunitarios sistémicos o cáncer. Además, la pérdida de la barrera protectora de la piel y la disregulación del sistema inmunitario aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves. Por todo ello, y teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas producen alteraciones importantes del sueño, secuelas psicológicas y sociales, la DA –sobre todo, en sus formas moderadas y graves– representa un **importante problema sociosanitario** y tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes.

De forma general, la severidad de la DA se determina mediante el empleo de distintas **escalas de valoración** validadas que consideran la extensión de las áreas de piel afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Las más aceptadas son: **SCORAD** (Scoring Atopic Dermatitis) y **EASI** (Eczema Area and Severity Index), que no incluyen síntomas subjetivos; según estas escalas se puede definir la DA moderada a partir de una puntuación SCORAD > 14 o un EASI 7,1-21 y DA grave como SCORAD > 40 o EASI 21,1-50 (muy grave >50,1-72). Otras escalas ampliamente empleadas son la **IGA** (Investigator global assessment), escala del 0 al 5 (dermatitis aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave) que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados, y la escala **NRS** (Numerical Rating Scale), escala numérica que mide la intensidad del prurito, siendo 10 la mayor intensidad (AEMPS, 2020).

Volviendo sobre la **etiopatogenia** de la DA, cabe destacar que no solo inter-

viene mecanismos inmunitarios, sino también genéticos, ambientales y otros desconocidos actualmente, característicos de la propia piel del individuo atópico (por ejemplo, se ha postulado el posible papel de anomalías en la sudoración y un aumento de la pérdida transepidermica de agua), así como factores externos como la dieta, la existencia de aero-alérgenos, infecciones por microorganismos (estafilococos u hongos como *Malassezia furfur*) o incluso otros factores como sequedad ambiental, disminución de la temperatura, tejidos irritantes, etc., que podrían actuar como estímulos desencadenantes o agravantes de un episodio de DA.

En una elevada proporción de los pacientes con DA –en torno al 80%– se detecta la **producción excesiva de IgE** y la disminución de la inmunidad mediada por células. De hecho, existe alteración en las subpoblaciones de linfocitos T y de las células de Langerhans (células presentadoras de抗ígenos existentes en dermis y epidermis); se produce un predominio de células T que contribuye a incrementar la presencia de reacciones inflamatorias, con un descenso asociado de linfocitos CD8+ y un aumento del cociente CD4+/CD8+; además, se ha demostrado que las células de Langerhans de los pacientes tienen en su superficie una alta expresión del receptor para IgE.

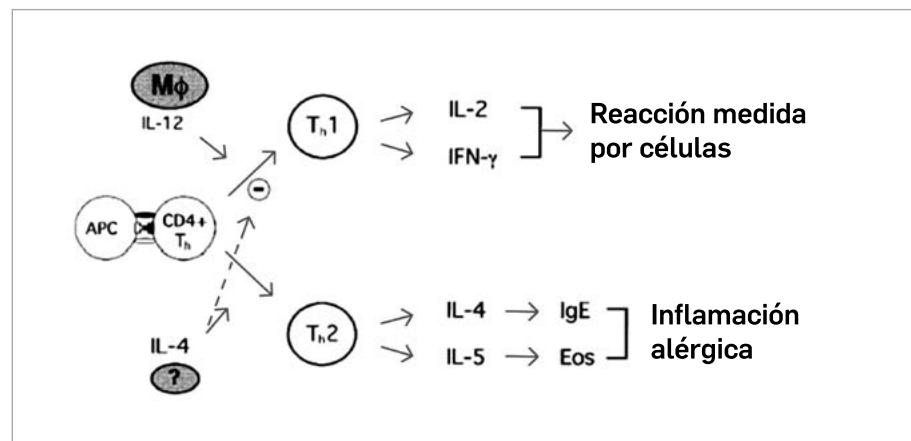
En las lesiones agudas de DA se observa un predominio de linfocitos T facilitadores (Th) de tipo Th2 (subpoblación de CD4+), mientras que en las

lesiones liquenificadas y crónicas lo que predominan son las células Th1. Los linfocitos Th2 liberan diversos factores (interleucinas IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) activadores de las células B; la producción aumentada de IL-4 estimula la producción de IgE e inhibe la de interferón (IFN) gamma, con lo que se inhibe la diferenciación de células T hacia Th1. Por su parte, las células Th1 median en la producción de IL-2, IFN- γ y factor de necrosis tumoral (TNF), activando los macrófagos y favoreciendo la reacción de hipersensibilidad retardada.

Por tanto, son las células Th2 las responsables de la producción aumentada de IL-4 e IL-13, estimuladoras de la producción de IgE, IL-5 (responsable de la activación de los eosinófilos) e IL-10 (responsable de la disminución de la inmunidad celular). Estos hallazgos son importantes ya que la IL-4 y IL-13 inducen la expresión de moléculas de adhesión involucradas en la migración de células inflamatorias en las zonas de inflamación tisular. Además, se ha descrito que la IL-4 podría inhibir la producción de IFN- γ e inhibir la diferenciación de las células T hacia Th1 (**Figura 1**).

Este conjunto de alteraciones inmunitarias condicionan, en consecuencia, la aparición frecuente de infecciones cutáneas recidivantes, tanto de origen bacteriano como vírico o fúngico. De ellas, quizás la más frecuente sea la colonización por *Staphylococcus aureus*, presente en el 90% de las lesiones cutáneas.

Figura 1. Alteración de la subpoblaciones de linfocitos T en la dermatitis atópica.



TRATAMIENTO

En base a todo lo anterior, los **objetivos** fundamentales del tratamiento de la dermatitis atópica consisten en **limitar los síntomas** (sobre todo, el prurito), **prevenir las exacerbaciones**, **evitar las infecciones dérmicas** y **minimizar los riesgos del tratamiento**.

Para ello, previamente a la farmacoterapia, en esta patología es fundamental la adopción de **medidas de higiene** a fin de prevenir todas aquellas circunstancias que desencadenen prurito. Entre otras medidas, se pueden citar las siguientes: el baño –con agua templada y jabón de pH ácido– es preferible a la ducha, se deben administrar cremas emolientes, se debe evitar la temperatura elevada y una baja humedad ambiental (la calefacción por corrientes de aire caliente puede ser perjudicial), así como el uso de ropas de abrigo excesivas y el contacto con ciertos tejidos (lana, plásticos y gomas); por el contrario, el uso de guantes y la exposición solar suelen resultar beneficiosas. En cuadros de carácter crónico, es recomendable el empleo frecuente de soluciones oleosas que limpian y humedezcan la piel.

El **tratamiento farmacológico estándar** para combatir los síntomas de la DA se basa en la administración de agentes **antiinflamatorios tópicos**, sobre todo, corticosteroides (beclometasona, betametasona, fluocinolona, metilprednisolona, etc.) e inhibidores de la calcineurina (tacrolimus o pimecrolimus) en forma de cremas; sin embargo, las preparaciones tópicas producen resultados pobres (sobre todo en casos moderados-graves), posiblemente debido a su escasa penetración cutánea. Junto a estos, suelen administrarse emolientes e hidratantes de la piel, tales como vaselina blanca, vaselina hidrófila, óxido de zinc, etc. La utilización de corticosteroides sistémicos en ciclos cortos se reserva para los casos agudos o de gran extensión corporal. Además, en caso de infección cutánea sobreañadida se usan antibióticos por vía sistémica (nunca tópica).

No es aconsejable la utilización por vía tópica de antihistamínicos, neomicina, sulfamidas ni perfumes. El tratamiento del picor asociado a la dermatitis se realiza generalmente mediante la utilización de antihistamínicos por vía oral: suele preferirse a los antiguos **antihistamínicos** (por ejemplo, dexclorfeniramina), que producen más somnolencia que los modernos, ya que aparentemente su eficacia se debe más a su efecto sedante que en su actividad antipruriginosa propiamente dicha. Cuando en las alteraciones de la epidermis predomina el edema y la exudación, es útil el empleo tópico de sulfato de cobre o permanganato potásico, por sus propiedades astringentes y desinfectantes.

Los pacientes con **enfermedad grave** o resistente a los tratamientos tópicos pueden requerir de **fototerapia** (UVA) o pueden ser candidatos para la administración de **tratamiento sistémico con inmunosupresores** convencionales: el único autorizado en la UE, y considerado de elección, es la ciclosporina, aunque también se emplean –con menor evidencia que respalde su uso– corticoides, azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo. En ciertos casos graves, según criterio del dermatólogo, se puede recurrir a los fármacos biológicos (anticuerpos monoclonales), aunque conviene recordar que, hasta ahora, cuando se han empleado en DA ha sido un uso *off label* (fuera de sus indicaciones en ficha técnica). En todo caso, la decisión de iniciar el tratamiento sistémico en los pacientes con DA grave se debe de basar en la evaluación de la severidad y la calidad de vida y, al mismo tiempo, en la consideración del estado general de salud de forma individualizada para cada paciente, valorando factores como preferencias del paciente, comorbilidades y coste del tratamiento.

A día de hoy, el tratamiento de las formas graves de DA es un reto terapéutico y sigue siendo una necesidad médica no resuelta, sobre la cual no hay consenso en las principales guías clínicas europeas y estadounidenses. Algunos estudios apuntan a que más

de la mitad de los pacientes adultos en diversos países de Europa (Reino Unido, Alemania, Francia) tienen un control clínico pobre, con altas tasas de enfermedad no controlada en las formas moderadas (56–75%) y graves (82–85%), que son sugerentes de la limitada eficacia del tratamiento hasta ahora disponible (incluyendo el inmunosupresor) y que se traducen en un mayor impacto en la calidad de vida y deterioro de las capacidades de la vida diaria.

ASMA

De forma general, el **asma** se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperreactividad bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción de fármacos o espontáneamente (Cuéllar, 2016).

Se trata de un problema de salud de elevada prevalencia y, aunque las formas graves de la enfermedad solo suponen el 10% de todos los casos, tiene importantes implicaciones en la esperanza y calidad de vida de las personas afectadas, generando un importante consumo de recursos sanitarios y notables costes sociales. Según la OMS, el asma es la séptima enfermedad más prevalente en el mundo, con cerca de 235 millones de afectados. La cifra de afectados en Europa ronda los 29 millones. Además, supone la quinta causa de muerte en países desarrollados.

En España, la prevalencia de síntomas asmáticos se ha mantenido constante en los niños de 13–14 años, mientras que ha sufrido un aumento significativo en el grupo de 6–7 años. En adultos, la prevalencia es inferior a la de países anglosajones y centroeuropeos. Se estima que en España sufren asma aproximadamente el 5% de los adultos y el 10% de niños. El Estudio Europeo del Asma (GEEEA, 1996) constató en

nuestro país unas tasas variables que van desde el 4,7% en Albacete hasta el 1% en Huelva, alcanzando en algunas zonas cifras cercanas al 14%; y lo que es más preocupante: un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y hasta un 26% de éstas, a pesar de padecer síntomas frecuentes, no seguía ningún tratamiento.

El asma en adultos suele clasificarse, según el grado de gravedad, en cuatro categorías: intermitente, persistente leve, persistente moderada y persistente grave. En los niños se definen dos patrones principales: asma episódica (ocasional o frecuente) y asma persistente (este último siempre considerado como grave). Las **manifestaciones clínicas** características del asma son:

- **Obstrucción bronquial reversible**, manifestada como episodios recurrentes de disnea, sibilancias, opresión torácica y tos (sobre todo, de noche o de madrugada); el término reversible indica que responde bien a la medicación broncodilatadora. Se considera aceptable una respuesta de volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espirometría forzada ($VEF_1 > 15\%$).
 - **Inflamación**: Las alteraciones histológicas consisten básicamente en: a) infiltración de la mucosa por eosinófilos activados que segregan diversos productos citotóxicos (anión superóxido, proteína básica mayor, proteína catiónica, peroxidasa y neurotoxina), linfocitos Th ($CD4+$) y mastocitos; b) descamación de células epiteliales; y c) engrosamiento de la membrana basal por incremento de los depósitos de colágeno de los tipos I, III y V, junto con fibronectina.
 - **Hiperreactividad bronquial**: la descamación y el daño epitelial de las vías aéreas permite la exposición directa a irritantes de las terminaciones nerviosas subepiteliales, lo cual provoca reflejos axónicos locales y reflejos vagales que pueden producir broncoconstricción, hipersecreción de moco, tos y vasodilatación
- con extravasación, lo que ocasiona edema e infiltración de células inflamatorias.

En realidad, el asma no es una enfermedad única, sino más bien un síndrome que comparte manifestaciones clínicas similares en apariencia pero ligadas a diversos mecanismos celulares y biomoleculares. Ha pasado de ser considerada una reacción de hipersensibilidad de tipo I (la relevancia se daba al episodio de broncoespasmo desencadenado por la liberación de mediadores tras la desgranulación del mastocito al producirse la reacción alérgeno-IgE específica) a ser interpretada en la actualidad como un proceso inflamatorio crónico de las vías aéreas puesto en marcha por una serie de factores desencadenantes, entre los destaca determinadas actividades profesionales, ejercicio físico, infecciones, fármacos (betabloqueantes y AINE, en particular el ácido acetilsalicílico), reflujo gastroesofágico y ciertos factores emocionales.

Sin embargo, con mucho, el factor más frecuentemente desencadenante del asma es la **alergia**. Los alérgenos más comúnmente involucrados en su patogénesis son proteínas de los reinos animal y vegetal, como los procedentes de los ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* y *D. farinae*) –los más comunes en nuestro medio–, los de polenes (gramíneas), los de árboles (*Corylus avellana*, *Olea sp.*), de hongos (*Alternaria sp.*, *Aspergillus sp.*) o de animales (epitelios y fluidos de gato, perro, etc.). El asma alérgico comienza con la sensibilización: en individuos con predisposición genética y ante determinadas condiciones ambientales (infección viral, humo de tabaco, etc.), se produce la interacción del antígeno con las células dendríticas y la posterior activación de linfocitos T, que generan citocinas inductoras de la diferenciación y activación de eosinófilos (IL-5), de la expresión de receptores de la IgE en mastocitos y eosinófilos (IL-4), de la expresión en el epitelio de receptores que atraen a los eosinófilos (IL-4) y de la producción y liberación de IgE por células B.

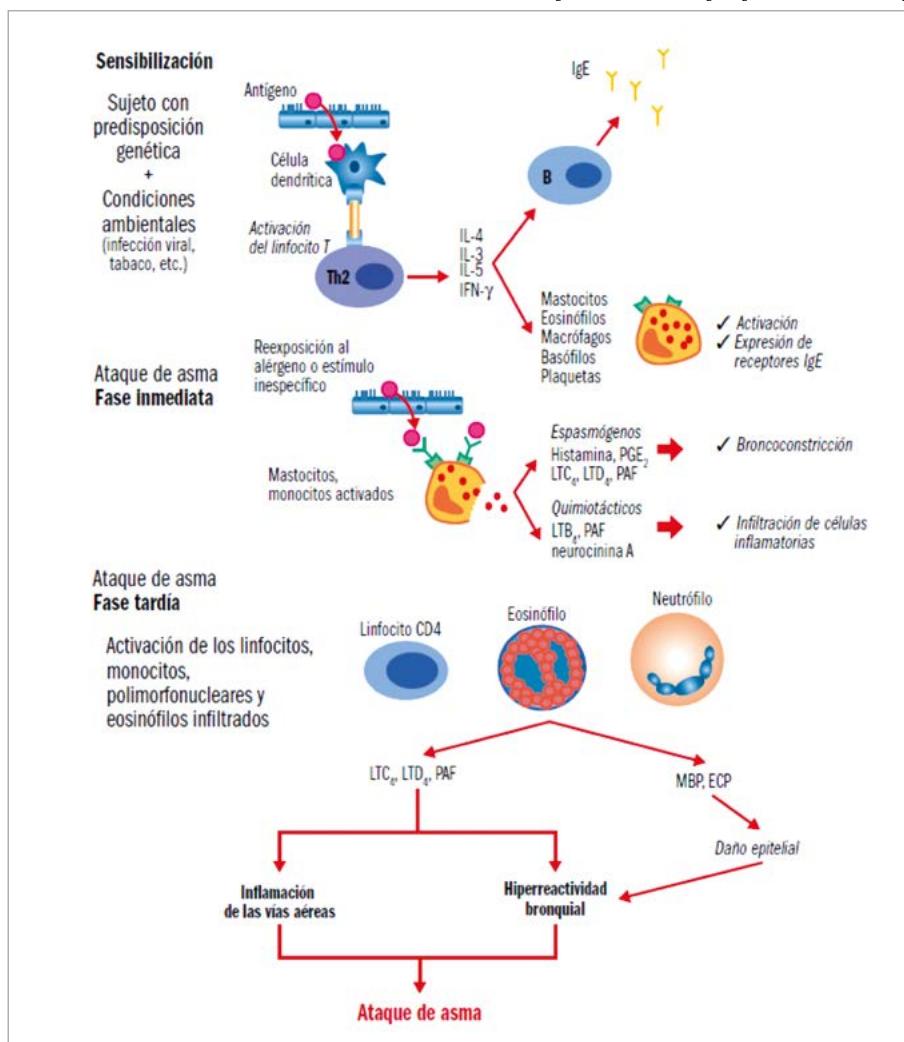
Una reexposición al alérgeno produce un episodio agudo o **ataque de asma**, que generalmente consiste en 2 fases: i) la *fase inmediata* se caracteriza por la aparición de un espasmo en el músculo liso bronquial como consecuencia de la interacción del antígeno con el mastocito que había expresado y fijado la IgE a sus receptores en la sensibilización, liberando principalmente histamina y leucotrienos C_4 y D_4 (LTC_4 y LTD_4), responsables del broncoespasmo; también se liberan otros mediadores (prostaglandina D2, neuropeptido A, LTB_4) que provocan una migración de células inflamatorias –eosinófilos y monocitos– hacia esa zona anatómica; ii) la *fase tardía* o respuesta diferida ocurre en un tiempo variable desde la exposición inicial al antígeno (6-8 horas), suele ser nocturna, y es claramente la progresión de una reacción inflamatoria iniciada en la primera fase que conlleva un acúmulo local de eosinófilos; se piensa que los gránulos de los eosinófilos infiltrantes liberan mediadores citotóxicos que afectan al epitelio respiratorio ciliado (**Figura 2**).

En el ataque de asma se produce un desacoplamiento en la relación ventilación-perfusión con un aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno, lo cual implica la disminución de la presión parcial de O_2 en sangre y, si la ventilación alveolar no aumenta lo suficiente (el trabajo respiratorio no compensa el aumento de la resistencia y la carga elástica pulmonar ni la menor eficiencia contráctil del diafragma), un aumento de la presión parcial de CO_2 . En suma, la hipoxemia suele ser moderada y responde favorablemente al aumento de la concentración de oxígeno inspirado.

Son diversos los tipos de **células inflamatorias implicadas en el asma**, destacando entre ellas:

- **Eosinófilos**. La inflamación eosinofílica identifica un fenotipo de asma (asma eosinofílica) que representa el 40-60% de todos los casos de asma, cuyo nivel de gravedad se correlaciona con la cantidad de eosinófilos en sangre y esputo. En

Figura 2. Eventos celulares en el asma. ECP: proteína catiónica del eosinófilo; IFN- γ : interferón γ ; IgE: inmunoglobulina E; IL-3, 4, 5: interleucinas 3, 4, 5; LTB₄, LTC₄, LTD₄: leucotrienos B₄, C₄, D₄; MBP: proteína básica mayor; PAF: factor activador de plaquetas; PGE₂: prostaglandina E₂; Th₂: linfocitos T helper₂.



estos pacientes, la apoptosis de los eosinófilos activados está inhibida, y éstos disponen de receptores de tipo IgE que son capaces de internalizar los complejos antígeno-anticuerpo, liberando mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria (tienen gránulos que contienen histaminasa y arilsulfatasa, entre otras sustancias, y también son capaces de segregar leucotrienos, que provocan broncoconstricción e hipersecreción de moco). La IL-5 y su receptor específico (IL-5R) regulan el ciclo biológico completo de los eosinófilos, desde su producción en la médula ósea hasta su reclutamiento al lugar donde hay un proceso inflamatorio, su activación y su apoptosis.

• **Linfocitos T.** Están elevados en la vía aérea, con un desequilibrio en la relación de células CD4+ en compa-

ración con las CD8+. Se ha descrito el aumento de las células Th2, que secretan predominantemente IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.

• **Mastocitos.** Están aumentados tanto en el epitelio como infiltrando el músculo liso de la pared. Su activación da lugar a la liberación de mediadores con efecto broncoconstrictor y proinflamatorio. Producen citocinas que mantienen y promueven la inflamación.

Por la **relación existente entre el asma y la atopía**, se ha descrito que hasta el 35% de las personas con asma grave sufren dermatitis atópica y hasta la mitad de los afectados de DA padecen asma. Ambas patologías se engloban dentro de las llamadas **enfermedades mediadas por inflamación tipo 2**. Durante muchos años el asma fue con-

siderada como una patología mediada por una respuesta inmunitaria adaptativa, pero cada vez hay más evidencias de que la inmunidad innata también tiene un rol importante en las distintas vías que subyacen en su compleja patobiología.

Las respuestas inflamatorias tipo 2 en el asma –predominantes en la mayoría de casos– son iniciadas por citocinas como la IL-25 o IL-33, llamadas alarminas, secretadas tras la exposición a contaminantes, infecciones o alérgenos. Esas citocinas derivadas del epitelio activan a las células presentadoras de antígenos (dendríticas y NK) para inducir la respuesta inmunitaria adaptativa Th2. Una vez activas, las células Th2 migran hacia el epitelio y la mucosa subepitelial de la vía aérea, donde secretan las citocinas tipo 2, IL-5 e IL-13, que ejercen un papel crucial en patogénesis y el desarrollo de muchas características de la enfermedad. Además, las alarminas también activan directamente a las células linfoides innatas pulmonares tipo 2 (CLL-2) para que secreten una gran cantidad de IL-5 e IL-13. Una vez estimuladas, esas CLL-2 pulmonares producen pequeñas cantidades de IL-4, aunque no está claro si esto representa una interacción entre los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos.

En consecuencia, las citocinas tipo 2 promueven el reclutamiento de células efectoras (mastocitos, basófilos y eosinófilos) y median la producción de IgE por las células B, un aumento de los niveles de óxido nítrico (FeNO) en la fracción exhalada y un incremento de los niveles séricos de periostina. La inflamación eosinofílica en las vías aéreas y la síntesis de IgE son, pues, eventos centrales en el asma tipo 2 y en la patogénesis de las exacerbaciones (Robinson et al., 2017).

TRATAMIENTO

El **objetivo** principal del tratamiento del asma es **lograr y mantener el control de la enfermedad** lo antes posible, además de **prevenir las exacerbaciones**.

nes y la obstrucción crónica al flujo aéreo, para reducir al máximo su mortalidad.

Los ataques o crisis de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (VEF₁). Según la rapidez de instauración, existen dos tipos: las crisis de instauración lenta (normalmente en días o semanas, por una infección respiratoria o mal control de la enfermedad) y las de instauración rápida (en menos de 3 horas, por un broncoespasmo causado por inhalación de alérgenos, fármacos, alimentos o estrés emocional), que deben identificarse por tener causas, patogenia y pronóstico diferentes. La intensidad de las exacerbaciones es variable, cursando en ocasiones con síntomas leves e indetectables por el paciente y en otras con episodios muy graves que ponen en peligro su vida.

El objetivo inmediato del **tratamiento de una crisis** es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia (si está presente) de la forma más rápida posible, y posteriormente instaurar o revisar el plan terapéutico para prevenir nuevas crisis. El tratamiento en la exacerbación leve debe incluir la administración de **broncodilatadores agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta (SABA)**, glucocorticoides orales y oxígeno (si es necesario).

Los SABA inhalados son los fármacos broncodilatadores más eficaces y rápidos en el tratamiento de la crisis asmática. Si en las primeras 2 horas del tratamiento se constata una evolución favorable (desaparición de síntomas, VEF₁ > 80% del teórico o del mejor valor personal del paciente) y ésta se mantiene durante 3-4 horas, no son necesarios más tratamientos.

³ La falta de control se determina por cualquiera de estas características: a) inadecuado control de los síntomas: test de control del asma (ACT) <20 puntos o cuestionario de control del asma (ACQ) >1,5 puntos; b) exacerbaciones graves frecuentes: ≥ 2 exacerbaciones graves o haber recibido ≥ 2 ciclos de CSO de ≥ 3 días cada uno en el año anterior; c) ≥ 1 hospitalización por exacerbación grave, ingreso en UCI o ventilación mecánica en el año anterior; d) limitación crónica al flujo aéreo: VEF₁<80% tras el uso de un broncodilatador.

No obstante, en pacientes no controlados con combinaciones inhaladas de corticosteroides y SABA administradas a demanda, puede recurrirse a combinaciones similares con **agonistas β_2 de acción prolongada (LABA)**, como salmeterol, formoterol, vilanterol, etc.

En el **tratamiento de mantenimiento a largo plazo del asma** se distinguen varios escalones terapéuticos de complejidad creciente, que deben individualizarse en base a la respuesta y el nivel de control que manifieste el paciente, siendo necesaria una evaluación clínica periódica para determinar si se cumplen los objetivos clínicos.

En todos los escalones de tratamiento, los **corticosteroides inhalados (CSI)** son de elección para el control a largo plazo del asma, a dosis crecientes según la gravedad del cuadro asmático, y empleándose junto con un LABA en los casos más graves. Además, a estos puede asociarse tiotropio (anticolinérgico) y/o un antagonista de los receptores de leucotrienos (montelukast) y/o administrar **corticosteroides orales (CSO)** si la gravedad de la patología así lo recomienda (GEMA, 2018). En todos los escalones se pueden administrar a demanda agonistas β_2 -adrenérgicos de acción corta.

El uso de glucocorticoides sistémicos (CSO) acelera la resolución de las exacerbaciones. Excepto en crisis muy leves, deben administrarse siempre, especialmente si: a) no se consigue una reversión de la obstrucción de las vías respiratorias con SABA; b) el paciente estaba tomando ya CSO; c) el paciente no controlado ha probado sin éxito otras opciones terapéuticas; d) existen antecedentes de exacerbaciones previas que requirieron CSO. Aunque son moderadamente eficaces para el control de la mayoría de los casos de enfermedad moderada-grave, es importante señalar que el uso prolongado de corticoides sistémicos suele asociarse con efectos adversos

en diversos órganos, en ocasiones severos, por lo que existe una necesidad de desarrollar tratamientos que puedan emplearse con anterioridad en pacientes cuya patología no es tan grave como para requerir corticoterapia sistémica, previniendo los riesgos de ésta.

En esa línea, los **anticuerpos monoclonales** han abierto recientemente un importante capítulo en el tratamiento de mantenimiento del asma grave. Básicamente, los fármacos biológicos ya autorizados contemplan las siguientes vías inmunofarmacológicas:

- El bloqueo de la producción o actividad de citocinas proinflamatorias como la IL-5 (que también juega un papel relevante en la inflamación de tipo 2, sobre todo promoviendo la liberación de eosinófilos desde la médula ósea): **benralizumab, mepolizumab y reslizumab**. Están autorizados como tratamiento adicional en pacientes adultos con asma grave no controlada eosinofílica.
- Impedir la unión de la IgE a sus receptores en los mastocitos y basófilos (inhibiendo la reacción de hipersensibilidad y la cascada inflamatoria): **omalizumab**. Ha sido autorizado como tratamiento adicional en asma alérgica persistente grave mediada por IgE.

Cabe recordar que el *asma grave no controlada* se define como aquella que persiste mal controlada³ a pesar de recibir tratamiento con una combinación de CSI a dosis elevadas junto con un LABA en el último año, o bien CSO durante al menos 6 meses del mismo periodo. En nuestro medio, la prevalencia de pacientes con asma grave no controlada es aproximadamente del 4% del total de la población asmática (algunos autores hablan de falta de control en hasta el 45% de pacientes con asma grave). Entre ellos, el *asma*

eosinofílica –caracterizada por la presencia de altos niveles de eosinófilos en biopsias bronquiales y esputo a pesar de dosis altas de corticosteroides– representa aproximadamente el 25% de los casos (y el 40-60% de todos los casos de asma).

Finalmente, la **inmunoterapia con alérgenos específicos** es un tratamiento de mantenimiento indicado en el asma alérgica bien controlada, siempre que se haya demostrado una sensibilización mediada por la inmunoglobulina E frente a aeroalérgenos

comunes, y se utilicen extractos bien estandarizados.

Acción y mecanismo

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido de forma específica frente a la subunidad α del receptor de la interleucina 4 (IL-4R α). Impide, por tanto, la señalización molecular mediada por la IL-4 a través de su unión al receptor tipo I (IL-4R $\alpha/\gamma c$) y también la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor de Tipo II (IL-4R $\alpha/IL-13R\alpha$). Teniendo en cuenta que IL-4 e IL-13 son los principales mediadores de la inflamación tipo 2, mediada por linfocitos Th2 y mayoritaria en las patologías relacionadas con la atopia, dupilumab bloquea esta ruta de señalización y ejerce efectos antiinflamatorios (Shirley, 2017).

En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico, y también como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado), en adultos y adolescentes a partir de 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento.

La IL-4 es una citocina reguladora que se une a su receptor IL-4R α , ampliamente expresado sobre las células Th (contribuye a su diferenciación a Th2), eosinófilos, mastocitos, células B, epitelio bronquial, endotelio y células

de la musculatura lisa de la vía aérea. Induce la producción de las llamadas citocinas de tipo 2 (IL-5, IL-9, IL-13, TARC⁴ y eotaxinas-3) por las células Th2, el cambio de isotipo de células B a células plasmáticas productoras de IgE y el reclutamiento de eosinófilos y otras células inflamatorias. Para activar la señalización bioquímica, el receptor IL-4R α necesita formar un heterodímero con uno de los dos receptores de superficie adicionales (IL-2 γc o IL-13R $\alpha 1$): la heterodimerización con el complejo IL-2 γc produce una señal reguladora (tipo 1) que modula la diferenciación Th0 a Th2 y Treg, mientras que la heterodimerización con el IL-13R $\alpha 1$ induce la misma señal (reguladora tipo 2) que se produce con la unión de la IL-13 a este receptor, fundamentalmente expresado en la musculatura lisa y células epiteliales de la vía aérea.

Se ha descrito que la IL-13 es una citocina efectora que ejerce acciones pleiotrópicas sobre la inflamación tipo 2, tales como el cambio de isotipo de las células B, el reclutamiento de eosinófilos, la hipersecreción mucosa, la hiperplasia de las células caliciformes, la fibrosis subepitelial y la hiperreactividad bronquial. Por tanto, la IL-4 y la IL-13 comparten muchas actividades que se superponen; la principal diferencia radica en que la IL-13 no se une a las células T y tiene funciones predominantemente estimuladoras de tejidos, mientras que la IL-4 es una citocina básicamente reguladora que dirige la respuesta inmunitaria a Th2.

Ambas interleucinas juegan un rol multifactorial en la patogénesis de la dermatitis atópica y el asma, por lo que se comprende que la inhibición de esa ruta de señalización por dupilumab –al unirse al receptor IL-4R α – permite un control de las manifestaciones clínicas. Dupilumab inhibe tanto las vías de la inflamación tipo 1 (mediadas por la formación del dímero IL-4R $\alpha/\gamma c$) como de tipo 2 (mediada por el dímero IL-4R $\alpha/IL-13R\alpha$), siendo la acción sobre esta última la más importante en su efecto terapéutico.

De hecho, en los ensayos clínicos de DA, el tratamiento con dupilumab se asoció a descensos, respecto al nivel basal, de las concentraciones de biomarcadores de la inmunidad de tipo 2 (tales como TARC), de IgE total en suero y de IgE específica de alérgenos en suero; se observó también una disminución de la lactato deshidrogenasa (un biomarcador asociado a la actividad y gravedad de la DA). En ensayos clínicos de asma, el tratamiento con dupilumab redujo significativamente en comparación con placebo los niveles de FeNO y la concentración circulante de eotaxina-3, de IgE total, de IgE alérgeno-específica, de TARC y de periostina; la supresión máxima de estos marcadores se produjo a las 2 semanas de tratamiento (excepto la IgE, que disminuyó más lentamente), y el efecto se mantuvo a largo plazo (AEMPS, 2017).

Aspectos moleculares

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de tipo IgG₄, que se produce por técnicas de ingeniería genética (ADN recombinante) en células de ovario de hámster chino (CHO).

Entre sus especificidades moleculares, dupilumab –que tiene un peso molecular predicho de 146,9 kDa– contiene un sitio de N-glicosilación conservado en el residuo de asparagina en posición 302 de la región Fc de cada una de las

subunidades de las cadenas pesadas. Dichas cadenas pesadas contienen, además, una mutación en el aminoácido en posición 233 (que pasa de serina a prolina), localizada en la región bisagra del dominio Fc.

Eficacia y seguridad clínicas

DERMATITIS ATÓPICA

La eficacia y la seguridad clínicas de dupilumab por vía subcutánea han sido adecuadamente contrastadas en **pacientes adultos** a la dosis autorizada mediante tres ensayos clínicos pivotales de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), multicéntricos, doblemente ciegos, aleatorizados y controlados con placebo, de 16 a 52 semanas de duración. Estos estudios (SOLO1, SOLO2 y CHRONOS) tuvieron diseños similares e incluyeron un total de 2.119 pacientes de >18 años, con DA moderada grave –definida según puntuaciones IGA≥ 3, EASI≥ 16 y una afectación mínima de la superficie corporal (BSA)≥ 10%– y respuesta insuficiente a la farmacoterapia tópica previa.

Las características basales de los pacientes eran similares y estuvieron bien equilibradas en los distintos brazos experimentales. En los estudios SOLO (1 y 2), la media de edad de los pacientes fue de 38,3 años, el 58% eran hombres y el 68% de raza blanca; con respecto a la patología, el 52% tenían una puntuación de 3 en la escala IGA (severidad moderada) y el 48% de 4 puntos (grave), el 32% habían recibido tratamiento sistémico inmunosupresor, la puntuación media en la escala EASI fue de 33, la media en la NRS del prurito fue de 7,4 puntos por semana y, en la escala SCORAD, la puntuación media basal fue de 67,8. Por su parte, el

estudio CHRONOS incluyó una población de pacientes con una edad media de 37,1 años, el 60% eran hombres y el 66% de raza blanca; además, la puntuación media basal de la escala IGA fue de 3 y 4 puntos, respectivamente, en el 53% y 47% de los pacientes, el 34% habían recibido tratamiento previo con inmunosupresores sistémicos, la puntuación media basal del EASI fue de 32,5 puntos, de 7,3 puntos cada semana en la escala NRS, y la puntuación media basal de la escala SCORAD fue de 66,4.

Los tres estudios evaluaron los mismos regímenes posológicos de dupilumab y placebo, pudiéndose administrar tratamiento de rescate (inmunosupresores sistémicos o esteroides tópicos de mayor potencia) a criterio del investigador según la gravedad de los síntomas de DA; en tal caso, los pacientes se consideraron no-respondedores. También emplearon las mismas variables co-primarias: proporción de pacientes que alcanzó un IGA de 0 o 1 (aclaramiento total o casi total de la piel) con una reducción de al menos 2 puntos y proporción de pacientes con una mejora de al menos el 75% en la EASI (EASI-75) desde el momento basal hasta la semana 16. Otras variables secundarias fueron la proporción de pacientes con EASI-50 y EASI-90 (mejoras ≥ 50% y ≥ 90% en la escala EASI), el porcentaje de cambio en la escala SCORAD o la proporción de pacientes con una reducción de ≥4 puntos en la escala NRS del prurito.

Los principales resultados de eficacia divulgados para cada uno de los tres ensayos clínicos con dupilumab en adultos, referentes al total de pacientes aleatorizados, se recogen en la **Tabla 1**. Se observa una clara superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA, sin diferencias significativas de eficacia entre los dos regímenes posológicos del fármaco (300 mg cada semana o cada dos semanas). La eficacia se verificó en todos los subgrupos de pacientes evaluados (peso, edad, sexo, raza y tratamiento de base, incluidos los inmunosupresores), siendo los resultados coherentes con los de la población global. Aunque no se muestran en la tabla, también se observaron mejorías significativas respecto a placebo en la calidad de vida (escala DLQI), síntomas de depresión y ansiedad (escala HADS) y síntomas referidos por el paciente (escala POEM).

Uno de los subgrupos de especial interés analizados en el estudio CHRONOS es el de **pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a ciclosporina o en los que dicho fármaco no fuera aconsejable**. En la semana 16, estos pacientes mostraron una mejoría de signos y síntomas de la DA consistentes con los de la población general, alcanzándose un EASI-75 en el 69,6% de los pacientes tratados con dupilumab 300 mg/2 semanas frente al 18,0% de pacientes tratadas con placebo; el cambio porcentual medio –respecto al valor basal– de la NRS del prurito fue de -51,4% con dupilu-

Tabla 1. Principales resultados de eficacia de los ensayos clínicos que investigaron el tratamiento con dupilumab en adultos con dermatitis atópica.

ENSAYO CLÍNICO	SOLO1			SOLO2			CHRONOS*					
Aleatorización	1:1:1			1:1:1			3:1:3					
Total de pacientes incluidos	671			708			740					
Periodo de tratamiento (semanas)	Semana 16			Semana 16			Semana 16			Semana 52		
Tratamiento	DUP 300 mg/sem	DUP 300 mg/2 sem	Placebo	DUP 300 mg/sem	DUP 300 mg/2 sem	Placebo	DUP 300 mg/sem	DUP 300 mg/2 sem	Placebo	DUP 300 mg/sem	DUP 300 mg/2 sem	Placebo
Número de pacientes (N)	224	223	224	239	233	236	319	106	315	319	106	315
VARIABLES CO-PRIMARIAS												
IGA de 0 a 1 y cambio de ≥2 puntos (% pacientes)	37,2%*	37,9%*	10,3%	36,4%*	36,1%*	8,5%	39,2%*	38,7%*	12,4%	40,0%*	36,0%*	12,5%
EASI-50 (% pacientes respondedores)	61,0%*	68,8%*	24,6%	61,1%*	65,2%*	22,0%	78,1%*	80,2%*	37,5%	70,0%*	78,7%*	29,9%
VARIABLES SECUNDARIAS												
EASI-75 (% pacientes respondedores)	52,5%*	51,3%*	14,7%	48,1%*	44,2%*	11,9%	63,9%*	68,9%*	23,2%	64,1%*	65,2%*	21,6%
EASI-75 (% pacientes respondedores)	33,2%*	35,7%*	7,6%	30,5%*	30,0%*	7,2%	43,3%*	39,6%*	11,1%	50,7%*	50,6%*	15,5%
Puntuación SCORAD (cambio medio porcentual desde el momento basal)	-57,0%*	-57,7%*	-29,0%	-53,5%*	-51,1%*	-19,7%	-65,9%*	-63,9%*	-36,2%	-70,4%*	-69,7%*	-47,3%
Puntuación NRS del prurito (cambio medio porcentual desde el momento basal)	-48,9%*	-51,0%*	-26,1%	-48,3%*	-44,3%*	-15,4%	-57,1%*	-56,6%*	-30,3%	-56,5%*	-57,0%*	-31,7%
Mejora de ≥4 puntos en la escala NRS del prurito (% pacientes respondedores)	40,3%*	40,8%*	12,3%	39,0%*	36,0%*	9,5%	50,8%*	58,8%*	19,7%	39,0%*	51,2%*	12,9%
REFERENCIAS	Simpson <i>et al.</i> 2016						Blauvelt <i>et al.</i> 2017					

* Significación estadística: p<0,0001.

En el ensayo CHRONOS, todos los pacientes recibieron, además del tratamiento asignado según la aleatorización, un corticosteroide tópico, y también se les permitió utilizar inhibidores tópicos de calcineurina.

mab 300 mg/2 semanas vs. -30,2% en el grupo placebo (EMA, 2017). Estos resultados están en línea y fueron corroborados por los obtenidos en el estudio de soporte CAFE: en una población de pacientes con similares características, el tratamiento con dupilumab 300 mg/2 semanas y 300 mg/semana permitió que, a la semana 16, un 62,6% y un 59,1% de pacientes, respectivamente, alcanzara un EASI-75, frente al 29,6% con placebo (de Bruin-Weller *et al.*, 2018).

Adicionalmente a los datos del ensayo CHRONOS, la evaluación de la duración de la respuesta clínica fue objeto de un estudio de extensión (SOLO CONTINUO) en que se enrolaron aquellos pacientes clasificados como respondedores en los estudios SOLO1 y SOLO2,

quienes fueron aleatorizados a recibir un tratamiento adicional con dupilumab en distintas pautas o placebo por 36 semanas más, hasta el total de 52 semanas. Los resultados (Worm *et al.*, 2019) confirman que las pautas de 300 mg cada 1 o 2 semanas son óptimas para mantener la respuesta, mientras que las más espaciadas (una dosis mensual o bimensual) tenían menor eficacia. De los respondedores (EASI-75) en el momento basal, una proporción significativamente mayor –en comparación con placebo– de pacientes en los grupos de dupilumab seguía en respuesta EASI-75 al final del estudio (72% de pacientes en pautas de 1-2 semanas vs. 30% en el grupo placebo).

Por otra parte, la eficacia de dupilumab en adolescentes de entre 12 y

17 años ha sido caracterizada en un ensayo de fase 3 (AD-1526), multicéntrico, doblemente ciego y controlado por placebo, en el que se aleatorizaron 251 pacientes con DA de moderada a grave (mismos criterios de definición de gravedad que en adultos) y respuesta insuficiente a fármacos tópicos. La media de edad de los pacientes fue de 14,5 años, un 59% eran varones y un 63% de raza blanca; en cuanto al estado patológico al inicio, una amplia mayoría de pacientes tenía alguna comorbilidad alérgica (66% rinitis y 54% asma), el 42% habían recibido previamente inmunosupresores sistémicos, el 46% tenían puntuación de 3 en la escala IGA y el 54% de 4, y la valoración media basal de las escalas EASI, NRS y SCORAD fue, respectivamente, de 35,5, 7,6 y 70,3 puntos.

Los resultados (Simpson *et al.*, 2019) ponen de manifiesto que dupilumab (a las dosis de 200 y 300 mg cada 2 semanas, según peso) es significativamente superior en eficacia a placebo. Así, a la semana 16, un 24,4% de pacientes tratados con el fármaco alcanzó una puntuación de 0 o 1 en la escala IGA (con cambio de ≥ 2 puntos) y un 41,5% presentaba respuesta en términos de EASI-75, frente al 2,4% y 12,9% de pacientes en el grupo placebo, respectivamente ($p < 0,0001$). Se verificó también una reducción en la intensidad del picor, con un 36% de pacientes con una mejora de ≥ 4 puntos en la escala NRS (vs. 4,8% con placebo), y una reducción significativa en la escala de puntuación global SCORAD (cambio medio de -51,6% vs. -17,6% con placebo). Estos resultados se acompañaron de notables mejoras en la percepción subjetiva de los pacientes, el impacto de la DA en el sueño y en la calidad de vida (según resultados de escalas POEM y DLQA), todo lo cual condujo a que una menor proporción de adolescentes tratados con dupilumab requiriera tratamiento corticoideo o inmunosupresor de rescate (20,7% vs. 58,8% en el grupo placebo).

Por último, el **perfil toxicológico** de dupilumab en el tratamiento de la DA parece bien definido en base a datos de los más de 1.900 pacientes tratados en los estudios de su desarrollo clínico, de los cuales 305 recibieron inyecciones del fármaco durante al menos 1 año; además, el fármaco muestra una tolerabilidad similar en adolescentes y en adultos. En general, la incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco es baja, de forma que la proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento por problemas de seguridad osciló entre el 1,5% y el 1,8% con la dosis autorizada en monoterapia y combinación con corticoides tópicos, respectivamente (vs. 1,9% y 7,6% con placebo).

⁵ Asthma Control Questionnaire (ACQ). El ACQ consta de 5 preguntas relacionadas con los síntomas principales (despertarse por la noche por los síntomas, despertarse por la mañana con los síntomas, limitación de las actividades diarias, dificultad para respirar y sibilancias). Se puntuó en una escala de 6 puntos, yendo de 0 (asma totalmente controlada) a 6 (severa no controlada). Se considera que los pacientes con una puntuación $<1,0$ tienen controlado adecuadamente el asma y que solo tienen relevancia clínica variaciones de 0,5 puntos o mayores en la puntuación.

Las reacciones adversas más frecuentes –respecto a placebo– fueron: reacciones en el lugar de la inyección (9,6-10%) e infecciones, como conjuntivitis (3-6,4%), blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral (2,7-3,8%); también se describió una mayor incidencia de eosinofilia (1,7% vs. 0,4% con placebo). La mayoría de ellas fueron autolimitadas y de intensidad leve-moderada, notificándose infecciones graves solo en el 0,5-0,6% de pacientes tratados con dupilumab. Las reacciones de hipersensibilidad fueron muy raras (se reportaron casos de eccema herpetiforme en 0,2-<1% de pacientes). En términos de inmunogenicidad, la aparición de anticuerpos anti-fármaco (transitoria y con bajo título) se describió en menos del 10% de pacientes tratados, aunque su relevancia en eficacia/seguridad no ha sido determinada y se requieren datos a más largo plazo para aclarar este potencial riesgo.

ASMA

con asma persistente en tratamiento con un corticosteroide inhalado (CSI) a dosis media-alta y combinado con un segundo fármaco; se incluyeron algunos pacientes que necesitaban un tercer fármaco de control. Los pacientes eran mayoritariamente mujeres (63%), de raza blanca (83%), no fumadores (81%) y presentaban una media de duración del asma de 21 años, con 2,1 exacerbaciones de media en el año anterior. En el momento basal, mostraban una media de VEF1 pre-broncodilatador de 1,78 l (con un porcentaje previsto de VEF1 del 58,4%) y una puntuación media en las escalas ACQ-⁵⁵ y AQLQ(S)⁶ de 2,76 y 4,29 puntos, respectivamente.

Los pacientes fueron asignados al azar (2:2:1:1) a recibir dupilumab 200 mg (N= 631) o 300 mg (N= 633) cada 2 semanas (tras una dosis inicial doble), o un placebo equivalente (N= 317 y N= 321), y se evaluaron dos variables co-primarias: la tasa anualizada de exacerbaciones graves (TAEG) durante las 52 semanas del período controlado con placebo y el cambio en la semana 12 del VEF1 pre-broncodilatador.

La aprobación de la indicación en asma para dupilumab por vía subcutánea se apoyó fundamentalmente en los resultados de eficacia y seguridad clínica contrastados en dos ensayos clínicos pivotales de fase 3, estudios multicéntricos aleatorizados, de grupos paralelos, doblemente ciegos, y controlados con placebo, de 24 a 52 semanas de duración, que incluyeron un total de 2.112 pacientes adolescentes (>12 años) y adultos con asma grave, pero sin requerimientos específicos de biomarcadores de inflamación tipo 2 (eosinofilia > 150 células/ μ l o FeNO ≥ 20 ppb).

El primero de ellos, el **estudio QUEST**, comparó dupilumab frente a placebo en 107 pacientes adolescentes y 1.795 adultos (media de edad de 47,9 años)

Los resultados publicados del estudio QUEST (Castro *et al.*, 2018) tras el análisis *por intención de tratar* revelan una reducción significativa en la TAEG en comparación con placebo: tomó el valor de 0,46 eventos/año (IC_{95%} 0,39-0,53) con la dosis de dupilumab 200 mg frente a 0,87 en el grupo placebo, y de 0,52 eventos/año (IC_{95%} 0,45-0,61) con la dosis de 300 mg frente a 0,97 de su correspondiente placebo ($p < 0,0001$ en ambos casos); esos datos se traducían en una reducción del riesgo de crisis grave del 48% y del 46% con las respectivas dosis del fármaco. El número de exacerbaciones/año se redujo en todos los subgrupos de pacientes tratados con dupilumab, si bien la eficacia fue más pronunciada en los pacientes con niveles basales

⁶ Asthma Quality of Life Questionnaire Standardized (AQLQ(S)): cuestionario estandarizado de calidad de vida en pacientes con asma, en una escala de 0 a 7 puntos. Evalúa síntomas similares a los incluidos en el ACQ, si bien la interpretación de las puntuaciones se realiza en sentido contrario: a mayor puntuación, mejor calidad de vida (relacionada con un mayor control del asma).

elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2:

- Concentraciones elevadas de eosinófilos en sangre (≥ 150 células/ μl): particularmente, en el subgrupo de pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl , la TAEG se redujo hasta 0,37 eventos/año con dupilumab 200 mg (vs. 1,08 con su placebo) y 0,40 con la dosis de 300 mg (vs. 1,24 con su placebo), lo que suponía una reducción del riesgo del 66% y 67%, respectivamente.
- Niveles altos de FeNO (≥ 20 ppb): aquellos pacientes con ≥ 50 ppb de FeNO en tratamiento con dupilumab 200 y 300 mg mostraban, respectivamente, TAEG de 0,33 y 0,39 eventos/año, valores significativamente más bajos que sus correspondientes grupos placebo, con 1,06 y 1,27 eventos/año (reducción del riesgo del 69%).

En relación a la funcionalidad pulmonar, se observaron aumentos clínicamente significativos ($p < 0,0001$) en el VEF1 pre-broncodilatador en la semana 12 en los pacientes tratados con dupilumab respecto a placebo, evidentes ya desde la semana 2 y que se mantuvieron hasta la semana 52. La diferencia media respecto al estado basal a la semana 12 fue de +0,32 l con dupilumab 200 mg (vs. 0,18 l con placebo) y de +0,34 l con la dosis de 300 mg (vs. 0,13 l con placebo). De nuevo, las mayores mejoras en el VEF1 se produjeron en los subgrupos de sujetos con niveles basales de ≥ 300 eosinófilos/ μl sangre (0,43–0,47 l con dupilumab vs. 0,21–0,22 l con placebo; $p < 0,0001$) y los de FeNO ≥ 50 ppb (0,30–0,39 l con dupilumab vs. 0,19–0,23 l con placebo; $p < 0,0001$).

Además, de forma interesante, los resultados comunicados por los pacientes del control del asma y la calidad de vida a través de los cuestionarios ACQ-5 y AQLQ(S) muestran un aumento notable, rápido y duradero –desde la semana 2 y hasta la 52– de la proporción de pacientes que responden a dupilumab (70–76% con la escala ACQ-

5 y 67–71% en la AQLQ(S)) en comparación con placebo (64–67% con la escala ACQ-5 y 53–58% en la AQLQ(S)).

Por otra parte, el **estudio VENTURE** evaluó la eficacia de dupilumab 300 mg/2 semanas sobre la necesidad de corticosteroides orales (CSO) a las 24 semanas de tratamiento en 210 pacientes asmáticos que requerían a diario ese tipo de fármacos complementariamente al uso de corticoïdes inhalados a dosis altas más otro fármaco de control. Las características demográficas y basales de los pacientes eran muy similares a las del estudio QUEST: media de edad de 51,3 años, 61% mujeres, 94% de raza blanca, 81% no fumadores, duración media del asma de 20 años, 2,1 exacerbaciones de media en el año anterior, valor basal medio de VEF1 pre-broncodilatador de 1,58 l (porcentaje previsto de VEF1 del 52,1%) y puntuación media en las escalas ACQ-5 y AQLQ(S) de 2,5 y 4,35 puntos, respectivamente.

Los resultados divulgados del análisis por intención de tratar (Rabe et al., 2018) demuestran que los pacientes tratados con dupilumab (N= 103) tenían, en comparación con aquellos que recibieron placebo, un cambio significativamente mayor (N= 107) en el porcentaje de reducción de la dosis de CSO respecto al estado basal –variable primaria– (70,1% vs. 41,9% con placebo; $p < 0,0001$). Así, el 80% de pacientes tratados con el fármaco consiguió una reducción a la mitad de la dosis de CSO (vs. 50% de pacientes en el grupo placebo; $p < 0,0001$), y hasta un 48% pudo suprimir por completo el uso de CSO manteniendo un buen control del asma (vs. 25% con placebo; $p < 0,0001$). La proporción de pacientes que consiguió reducir la dosis diaria hasta < 5 mg/día fue del 69% con dupilumab y del 33% con placebo (razón de probabilidades: 4,5; $p < 0,0001$).

La eficacia del fármaco fue consistente en los distintos subgrupos analizados, destacando un mayor beneficio en pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μl , y sobre todo, ≥ 300 eosinófilos/ μl (media del porcentaje de reducción de la

dosis de CSO del 80% con dupilumab vs. 43% con placebo) y con ≥ 25 ppb de FeNO (73% vs. 43%); en estas subpopulaciones, el 79–84% de pacientes pudo reducir la dosis de CSO por debajo de 5 mg/día (vs. 34–40% con placebo). Además, dupilumab también demostró superioridad frente a placebo en su efecto sobre la tasa de exacerbaciones (0,65 vs. 1,60 eventos/año; reducción del 59% del riesgo) y sobre la mejora en el VEF1 desde el momento basal (diferencia media de +0,22 l vs. placebo); no obstante, estos efectos fueron similares independientemente de los niveles basales de los biomarcadores inflamatorios de tipo 2. Los resultados percibidos por los pacientes y sobre la calidad de vida confirmaron la tendencia de las mejoras comentada en el estudio QUEST.

La **seguridad clínica** del nuevo fármaco en el tratamiento del asma moderada-grave también ha sido bien definida en base a los datos procedentes de más de 1.500 pacientes tratados en los estudios controlados con placebo (> 2.600 pacientes en todo su desarrollo clínico), la mayoría de ellos durante al menos 1 año. La incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco fue relativamente baja y estos fueron en su mayoría leves-moderados y de carácter transitorio. Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en el lugar de inyección (incidencia en torno al 20% vs. 9% con placebo), como eritema/edema y prurito; el dolor de cabeza y la eosinofilia (~1%) también se notificaron en proporción ligeramente superior que con placebo. En cambio, a diferencia de lo que ocurría en pacientes con dermatitis atópica, la incidencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupilumab y placebo. Los casos de reacción anafiláctica también fueron muy raros (2,5–3%).

En un análisis conjunto de seguridad, se observó que la proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento por eventos adversos fue baja, oscilando entre el 3,2–6% con dupilumab (vs. 4,3% con placebo); los eventos que se relacionaron con

discontinuaciones fueron fundamentalmente las reacciones en el lugar de inyección (eritema 0,5-1,5%, edema 0,1-0,9%, prurito 0,3-0,9% y dolor 0,1%-0,6%). La frecuencia de aparición de anticuerpos anti-fármaco también

fue baja (6% vs. 5% con placebo) y no se asoció con problemas concretos de seguridad ni de eficacia. Un estudio abierto de extensión, actualmente en marcha, aportará más información de seguridad a largo plazo, que permitirá

esclarecer el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas a largo plazo, ya que los datos disponibles hasta la fecha son limitados (EMA, 2019).

Aspectos innovadores

Dupilumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humano de administración por vía subcutánea que se une específicamente a la subunidad α del receptor de la interleucina 4 (IL-4Ra). Impide así la señalización molecular mediada por la unión de esa citocina a su receptor tipo I (IL-4Ra/ γ c) y también la señalización de IL-4 e IL-13 a través del receptor tipo II (IL4Ra/IL-13Ra). Puesto que IL-4 e IL-13 son los principales mediadores de la inflamación tipo 2 –regulada por linfocitos Th2–, dupilumab ejerce efectos antiinflamatorios bloqueando esta ruta de señalización, que juega un papel fundamental en patologías relacionadas con la atopia. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada-grave en pacientes adultos y adolescentes de ≥ 12 años candidatos a tratamiento sistémico, y también como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 (caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado), en adultos y adolescentes de ≥ 12 años que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados en dosis altas en combinación con otro medicamento.

Los datos conducentes a su autorización en DA derivan de tres amplios estudios pivotales de fase 3, doblemente ciegos y controlados por placebo, que incluyeron pacientes adultos con enfermedad moderada-grave y

refractarios a tratamiento tópico; la población estudiada puede considerarse representativa de la población diana a la cual se dirige el fármaco. Dos de esos estudios evaluaron el tratamiento en monoterapia y demostraron la superioridad de dupilumab frente a placebo tras 4 meses de tratamiento, con diferencias significativas en la proporción de pacientes que mejoran clínicamente: un aumento del 27-28% de respondedores según la escala IGA y del 37-44% en la proporción de los que alcanzan EASI-50 (aumentos del 23-28% para EASI-90). Un tercer estudio probó que dupilumab también es significativamente superior a placebo en combinación con un corticoide o inhibidor de calcineurina tópicos, con una eficacia que se mantiene por períodos de tratamiento de hasta 1 año (aumento de respondedores del 24-28% según escala IGA y de 40-48% en el número de pacientes con EASI-50 y de 28-36% con EASI-90).

Los resultados de un estudio controlado en adolescentes (12-17 años) corroboran la eficacia de dupilumab en este grupo etario, con aumentos frente a placebo del 22% y el 28% en la proporción de pacientes respondedores según escala IGA y que alcanzan EASI-75, respectivamente. En general, los efectos en el aclaramiento de la piel con el fármaco se acompañaron de mejorías notables del prurito (del orden del 25-30%), así como de la calidad de vida y los síntomas referi-

dos por el paciente. El beneficio que aporta el fármaco, que parece instaurarse de forma rápida (2 semanas) y se mantiene en el tiempo, se verificó en los distintos subgrupos analizados, independientemente de factores como edad, sexo, raza o tratamiento de base; de forma interesante, los datos clínicos ponen de manifiesto la consistencia de la eficacia en pacientes con respuesta inadecuada, intolerancia a ciclosporina o en los que dicho fármaco no es aconsejable: tras 4 meses de tratamiento, alcanzaron EASI-75 un 59-69% de los pacientes vs. 18-29% con placebo.

Así pues, dupilumab ha demostrado superioridad frente a placebo en el tratamiento de la DA tanto en pacientes que inician tratamiento sistémico de novo tras fracaso del tratamiento tópico como en pacientes pre-tratados con ciclosporina, el fármaco que la mayoría de guías clínicas establecen de elección para el inicio del tratamiento sistémico (por la amplia experiencia de uso) y el único con eficacia contrastada y autorización para ello en la UE. No obstante, no se dispone de comparación directa de dupilumab con este fármaco (de hecho, la principal limitación de los estudios comentados es la ausencia de comparador activo) y los datos no permiten establecer la eficacia relativa entre ellos, por lo cual, hasta no se demuestre superioridad clínica, parece que ciclosporina⁷ se mantiene como el tratamiento de elección a corto plazo –máximo de 1

7 Ciclosporina ha mostrado superioridad frente a placebo en al menos 5 ensayos clínicos aleatorizados (antiguos y de tamaño reducido) con una media de mejoría clínica de la gravedad, medida por distintas escalas, que oscila entre el 53-95% a corto plazo (10 días a 8 semanas). En la elección de un posible tratamiento a largo plazo, ya que los corticoides están limitados por riesgos de seguridad (cataratas, diabetes, osteoporosis, etc.), se ha propuesto como alternativa el uso de micofenolato o metotrexato, con un perfil toxicológico diferente.

año– en la DA moderada-grave; a largo plazo los datos son más limitados y controvertidos, por el riesgo de nefrotoxicidad irreversible.

Con respecto a su uso en **asma** grave no controlada como tratamiento adicional (a corticoides inhalados más otro fármaco), la aprobación por la EMA se basó en los resultados de dos estudios controlados y doble ciego de fase 3. Un amplio ensayo de grupos paralelos demostró la superioridad de dupilumab frente a placebo en tratamientos de 1 año de duración, con una notable reducción de la tasa de exacerbaciones graves y mejora de la funcionalidad pulmonar, que en la práctica real se puede traducir en menor incidencia de hospitalizaciones y visitas a urgencias por crisis agudas. Esa eficacia, de inicio precoz (2 semanas) y duradera, se confirmó en el conjunto de pacientes incluidos, pero fue más pronunciada en la población con niveles basales elevados de biomarcadores inflamatorios de tipo 2 (altos niveles de eosinófilos en sangre y de FeNO en el aire exhalado). Así, en pacientes con ≥ 300 eosinófilos/ μl , dupilumab redujo el riesgo de exacerbaciones en un 66–67% (tasa de 0,37–0,40 vs. 1,08–1,24 eventos/año con placebo) y duplicó el valor de VEF1 pre-broncodilatador (0,43–0,47 l vs. 0,21–0,22 l con placebo). Valores similares se observaban en pacientes con FeNO ≥ 50 ppb: tasa de 0,33–0,39 exacerbaciones/año (vs. 1,06–1,27 con placebo) y VEF1 pre-broncodilatador de 0,30–0,39 l (vs. 0,19–0,23 l con placebo).

El segundo estudio reveló que en el 70% de los pacientes tratados con dupilumab el asma mejora hasta el punto de que pueden reducir la dosis de corticoides orales (CSO), frente al 42% de los tratados con placebo; de hecho, la mayoría de quienes recibieron el fármaco pudieron reducir a la mitad la dosis de CSO (80% vs. 50% con placebo) y casi la mitad pudieron suprimir por completo el uso de CSO (48% vs. 25% con placebo), manteniendo un buen control del asma. En esta indicación la eficacia del fármaco también fue consistente en los distintos subgrupos analizados, destacando un

mayor beneficio en pacientes con ≥ 150 eosinófilos/ μl y con ≥ 25 ppb de FeNO. De forma interesante, los resultados comunicados por los pacientes del control del asma y la calidad de vida en los dos estudios –a través de los cuestionarios ACQ-5 y AQLQ(S)– muestran un aumento notable de la proporción de pacientes respondedores a dupilumab en comparación con placebo.

Por tanto, el nuevo fármaco representará una alternativa terapéutica interesante a otros anticuerpos que se oponen a los efectos de la IL-5 (mepolizumab, reslizumab y benralizumab) o la IgE (omalizumab), autorizados para pacientes con alto recuento de eosinófilos o demostración de asma alérgica mediada por IgE, respectivamente, pero que no han demostrado eficacia en un amplio rango de pacientes asmáticos cuya enfermedad está mediada por una compleja red de inflamación celular. No se dispone de comparaciones directas e indirectas con estos fármacos, siendo difícil el posicionamiento de su eficacia relativa por el distinto perfil de los grupos de pacientes que se benefician clínicamente de ellos, *a priori* más amplio en el caso de dupilumab. En cualquier caso, su uso como tratamiento adicional se restringe a pacientes con mal control a pesar de dosis altas de CSI (más otro fármaco), pues según las guías actuales, en pacientes tratados con dosis medias se recomienda aumentar dicha dosis antes de iniciar fármacos biológicos; en ese sentido, no implica un cambio sustancial en la terapéutica estándar. No obstante, los CSI no son capaces de normalizar los niveles de biomarcadores de inflamación tipo 2, y un 30% de pacientes con asma grave requieren tratamiento adicional con corticoides orales: en ellos, dupilumab sí puede representar una ventaja sustancial, permitiendo reducir/suprimir su dosis y, con ello, su toxicidad.

En términos de seguridad, dupilumab presenta un **perfil toxicológico** bien definido, relativamente benigno a corto-medio plazo y clínicamente manejable, que determina unas tasas

bajas de abandono del tratamiento (< 6%), y que es consistente entre las dos indicaciones y dosis autorizadas del fármaco, con independencia de la edad de los pacientes. En línea con la tolerabilidad de otros fármacos biológicos empleados en patologías con componente inflamatorio, destacan por su frecuencia reacciones adversas como reacciones en el lugar de la inyección (eritema, edema y prurito) e infecciones (conjuntivitis, blefaritis, nasofaringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis y herpes oral), que en su mayoría son leves-moderadas y autolimitadas. El riesgo de desarrollo de reacciones alérgicas e inmunogenicidad parece bajo (la aparición de anticuerpos anti-fármaco en menos del 10% de pacientes no se relacionó con problemas concretos de seguridad o eficacia), si bien los datos de uso a largo plazo del fármaco –periodos de tratamiento de >1 año– son limitados y se requieren futuros estudios para descartar riesgos potenciales de desarrollo de neoplasias malignas.

En definitiva, dupilumab inaugura una nueva vía farmacológica en el tratamiento de la dermatitis atópica y del asma (a la que previsiblemente se incorporarán otros prometedores fármacos ya en desarrollo clínico, como lebrikizumab), patologías de curso crónico-recurrente que afectan a población pediátrica y adulta y que en determinados casos pueden resultar incapacitantes y tener un elevado impacto socio-laboral. A la innovación mecanística se suma el beneficio clínico superior a placebo demostrado en casos graves-moderados, siendo quizás más relevante su indicación en dermatitis atópica, patología en la cual no se han incorporado avances terapéuticos desde hace mucho tiempo y representa el primer tratamiento biológico autorizado: emerge como una opción adecuada de tratamiento sistémico de *novo* en pacientes refractarios a medicación tópica o en aquellos pre-tratados pero en los que el uso de ciclosporina no se considere adecuado por falta de respuesta, contraindicación o intolerancia.

Valoración

Dupilumab

▼ Dupixent® (Sanofi-Aventis)

Grupo Terapéutico (ATC): D11AH05. OTROS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS.
Agentes de la dermatitis, excluyendo corticosteroides.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes a partir de 12 años que son candidatos a tratamiento sistémico. También está indicado en adultos y adolescentes a partir de 12 años como tratamiento de mantenimiento adicional para el asma grave con inflamación de tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados en sangre y/o FeNO elevado que no están adecuadamente controlados con corticosteroides inhalados (CEI) en dosis altas en combinación con otro medicamento para el tratamiento de mantenimiento.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Dupixent® (dupilmab). 2017. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229010/FT_1171229010.html#4-datos-cl-nicos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de posicionamiento terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. IPT, 03/2019. V2. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x37992>

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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.

Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF et al.

Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2018; 378(26): 2486-96. DOI: 10.1056/NEJMoa1804092.

Cuéllar Rodríguez S. Dermatitis atópica. Panorama Actual Med. 2010; 34(332): 285-89.

Cuéllar Rodríguez S. Mepolizumab (Nucala®) en asma eosinofílica. Panorama Actual Med 2016; 40(397): 916-22.

Cuéllar Rodríguez S. Reslizumab (Cinqaero®) en asma eosinofílica. Panorama Actual Med. 2017; 41(406): 756-61.

de Bruin-Weller M, Thaci 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, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). Br J Dermatol. 2018; 178(5): 1083-101. DOI: 10.1111/bjd.16156.

European Medicines Agency (EMA). Dupixent®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMEA/H/C/004390/0000. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/>

[dupixent-epar-public-assessment-report_en.pdf](#)

European Medicines Agency (EMA). Dupixent®. European Public Assessment Report (EPAR) - Extension. 2019. EMEA/H/C/004390/X/0004/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/dupixent-h-c-4390-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf

Fernández Moriano C. Benralizumab (Fasenra®) en asma grave eosinofílica. Panorama Actual Med. 2019; 43(420): 74-82.

Grupo Español del Estudio Europeo del Asma (GEEEA). Estudio Europeo del Asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Med Clin. 1996; 106: 761-7.

Montalvo Calvo A, Sols Rodríguez-Candela M, García Zamora E. Dermatitis atópica – Guía Clínica. Fisterra. 2019. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/dermatitis-atopica/>

Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S et al.

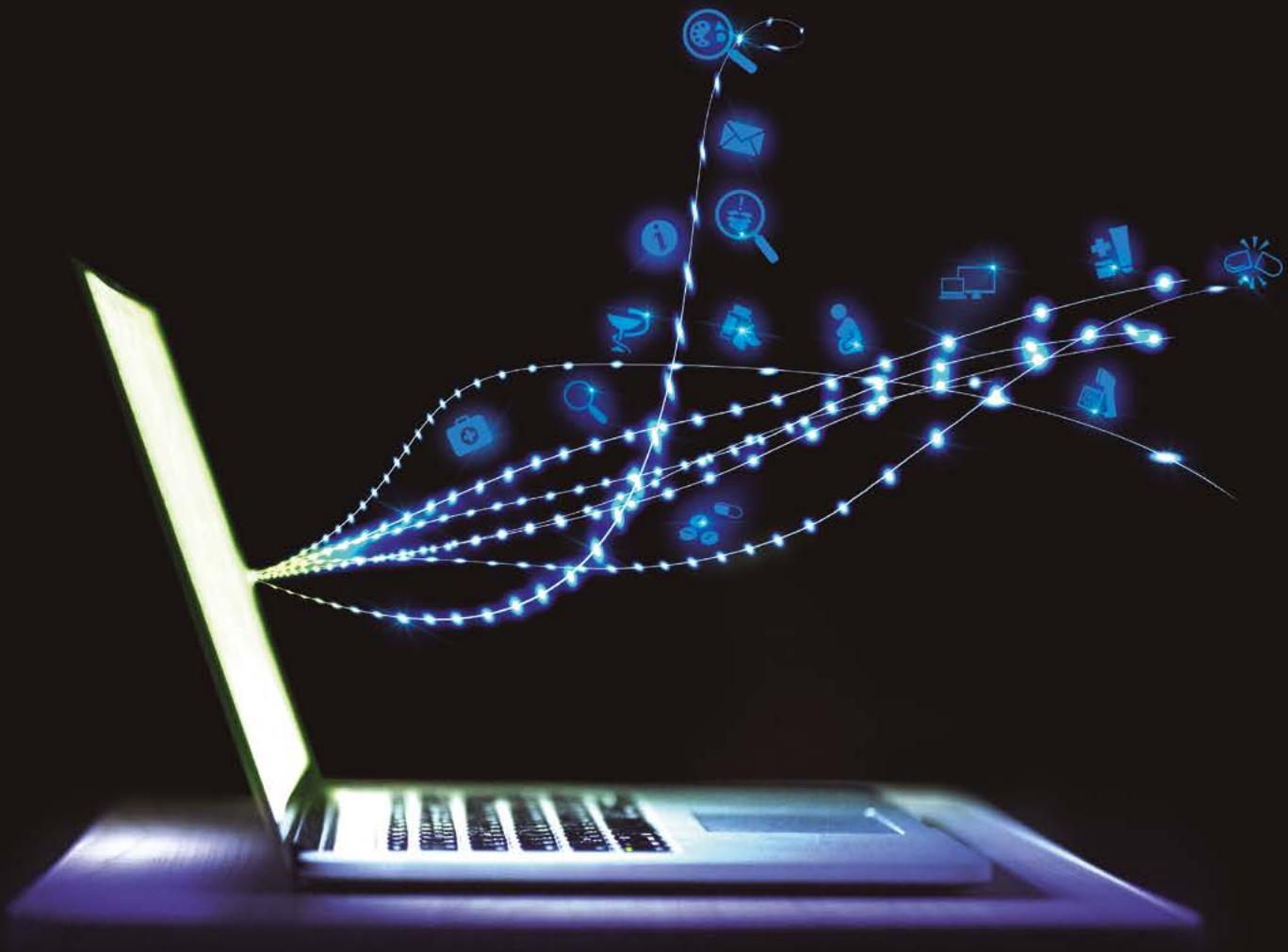
Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. Clin Exp Allergy. 2017; 47(2): 161-75. DOI: 10.1111/cea.12880.

Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. Drugs. 2017; 77(10): 1115-21. DOI: 10.1007/s40265-017-0768-3.

Simpson EL, Bieber T, Guttmann-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.

Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, Boguniewicz M, Sher L, Goodeham MJ et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Adolescents With Uncontrolled Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.

Worm M, Simpson EL, Thaci D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019; DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.3617.



BOT PLUS

AHORA, MÁS Y MEJOR

Hoy, BOT PLUS, la base de datos de información sanitaria del Consejo General de Colegios Farmacéuticos, cuenta con una nueva imagen y funcionalidades, y es, además, más digital que nunca. Ya lo verás.



Atención al Colegiado
914 312 689
902 460 902

www.portalfarma.com



Farmacéuticos
Consejo General de Colegios Farmacéuticos