

Eficacia abrocitinib vs dupilumab en pacientes con dermatitis atópica de moderada a severa, revisión sistemática

Carlos Arturo Sandoval Enciso¹, Alexandra Porras Ramirez², Alejandro Rico Mendoza³, Milena Velasco Martínez⁴.

1. Candidato Maestría en Epidemiología Universidad del Bosque. Grupo de Grupo de Investigación Medicina Comunitaria y Salud Colectiva. Universidad del Bosque
2. Bsc, Esp; MSc, PhD; director de salud pública de la maestría en epidemiología universidad del bosque, Grupo de Grupo de Investigación Medicina Comunitaria y Salud Colectiva. Universidad del Bosque
3. Zootecnista, sp. Epidemiología, MSc, en salud pública, Universidad del Bosque. Grupo de Grupo de Investigación Medicina Comunitaria y Salud Colectiva. Universidad del Bosque
4. Bsc, Bacterióloga Clínica Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca.

Autor para correspondencia

Nombre: Carlos Arturo Sandoval Enciso,

Dirección: carrera 145#144c -51, Suba, Bogotá, D. C., Colombia.

Teléfono: 3132189679

Correo electrónico: carsanen@gmail.com; csandovalsan@unbosque.edu.co

Resumen

Introducción. La dermatitis atópica (DA) es una de las afecciones crónicas de la piel más comunes entre los adultos. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos, entre ellos, las disfunciones de la barrera epidérmica, alteraciones en la respuesta inmunológica, factores y determinantes ambientales, fenotípicos y genéticos hacen que toda esa heterogeneidad se manifieste en su complejidad para el tratamiento. El tratamiento de la DA se puede dar de acuerdo a la severidad de las lesiones y el uso de diferentes medicamentos puede variar. Por un lado, dupilumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la síntesis de señalización de las interleucinas; en cuanto a abrocitinib una molécula oral que inhibe selectivamente la síntesis

de Janus quinasa (JAK) que modula múltiples interleucinas y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que juega un rol importante en el sistema inmunológico.

Objetivo. Evaluar la evidencia científica disponible sobre la eficacia de abrocitinib vs dupilumab en el tratamiento de dermatitis atópica de moderada a severa.

Materiales y métodos. Se utilizaron como estrategia de búsqueda los términos MeSH y en combinación los componentes de interés expresados en la pregunta PICOT mediante el conector AND en seis diferentes bases de datos electrónicas; se aplicaron tres criterios de exclusión; los estudios seleccionados se registraron de manera independiente en un formato elaborado según el Manual de revisión sistemática Cochrane donde se recopiló de cada artículo la información más relevante; de esta manera se seleccionaron los artículos finales que son objeto de esta revisión, los cuales fueron analizados en el formato CASPe donde se realizó la evaluación de la calidad de los estudios epidemiológicos y la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios.

Resultados. Se sometieron 8 estudios a revisión para evaluar la eficacia del tratamiento con abrocitinib en comparación con dupilumab para la DA de moderada a severa, los cuales muestran un balance favorable alcanzando un buen puntaje en la evaluación global del investigador y un aclaramiento cuando este fue comparado frente a placebos.

Conclusión. El inhibidor selectivo de las Janus quinasa-1 abrocitinib desde una perspectiva global es más eficaz y seguro que los placebos y en aspectos particulares como la mejoría de la escala IGA, el aclaramiento de piel y reducción del prurito frente a dupilumab un tanto superior.

Palabras clave: dermatitis atópica, eficacia, evento adverso

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una de las afecciones crónicas de la piel más comunes entre los adultos y jóvenes. Es caracterizada por una condición pruriginosa, eczema, xerosis, enrojecimiento localizado o generalizado, que puede ser debilitante y disminuye de manera significativa la calidad de vida por la modificación de las condiciones en el estilo de vida, los aspectos psicológicos y socioeconómicos de quienes la padecen (1).

La prevalencia de esta enfermedad en adultos, de acuerdo con Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, es del 8,9%, y cambia considerablemente entre niños y adolescentes quienes presentan signos y síntomas de severidad con más frecuencia entre un 27,2% y 27,8%, respectivamente, y se presenta en proporciones similares tanto en mujeres como hombres (2).

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos, entre ellos, las disfunciones de la barrera epidérmica, alteraciones en la respuesta inmunológica, factores y determinantes ambientales, fenotípicos y genéticos hacen que toda esa heterogeneidad se manifiesta en su complejidad para el tratamiento (3).

Las disfunciones de barreras epidérmicas se presentan por una alteración en las proteínas responsables de dicha función, usualmente se asocia a disrupción de la filagrina (Flg) (4), transglutaminasas, queratinas y otras proteínas intracelulares, dichas modificaciones generan fácil acceso a diferentes patógenos, causantes de infecciones recurrentes o severas.

Estas posibles interrupciones pueden generar alteraciones en la respuesta inmunológica: las personas que padecen DA, presentan una respuesta celular y humoral afuncional, facilitando así una reacción severa a diferentes agentes. Entre las alteraciones en la respuesta inmunológica se encuentra la respuesta exacerbada de IgE y, aumento de la expresión en la membrana la cual usualmente está mediada por fallos en los procesos de las interleucinas.

Estas interleucinas como la IL-3 IL-4, las cuales son las expresadas por los linfocitos Th2, generan factores que modulan el proceso inflamatorio tisular, y su sinergismo como coadyuvante en la síntesis de IL-31 inicia la respuesta pruriginosa de la piel y a través del rascado el compromiso de la barrera cutánea, además existen otros factores potenciales relevantes en el proceso patogénico (3,5).

El tratamiento de la DA se puede dar de acuerdo a la severidad de las lesiones y el uso de diferentes medicamentos puede variar según la puntuación en diferentes escalas de medición clínica, entre las más empleadas se encuentran el Investigator Global Assessment (IGA), el Eczema Area and Severity Index (EASI) y el Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD, las diferentes condiciones dadas por los diferentes cuadros de severidad en la dermatitis, hacen que su tratamiento sea desde lo tópico a lo sistémico (6,7).

Es por esto que es importante recalcar el tipo de moléculas y dianas terapéuticas clave en la patogenia, cuando los esquemas tópicos no son suficientes y como esfuerzo clínico para el tratamiento de esta patología se inician en medicamentos sistémicos (biológicos) como dupilumab y otros agentes inhibidores de la vía Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) como abrocitinib como medida terapéutica a los estadios moderados a severos de la enfermedad (8–11).

Por un lado, dupilumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (OHC), que inhibe la síntesis de señalización de las interleucinas IL-4, IL-13, principales moduladores e impulsores en el proceso inflamatorio tisular en la DA, y otros factores claves en el tratamiento de diferentes enfermedades como el asma, y la rinitis, los efectos adversos son poco frecuentes, y son reacciones asociadas al lugar de inyección y reacciones oculares como la conjuntivitis (12).

En cuanto a abrocitinib, se trata de una molécula oral que inhibe selectivamente la síntesis de Janus quinasa (JAK), que modula múltiples interleucinas como la iL-4, IL-13, IL-31, IL-22, y la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que juega un rol importante en el sistema inmunológico al facilitar la maduración de los linfocitos T y cuyos niveles se ven elevados en patologías como DA. Esta molécula sirve para el tratamiento de la DA refractaria de moderada a grave cuya enfermedad no se controla adecuadamente con otros productos farmacológicos sistémicos, incluidos los biológicos, o cuando el uso de esas terapias no es recomendable, y las reacciones adversas más comunes incluyen: nasofaringitis, náuseas, dolor de cabeza, mareos, y afecciones gastrointestinales (8,13–15).

Es por esto que esta revisión busca evaluar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de abrocitinib vs dupilumab para el tratamiento de la DA de moderada a severa, y así contribuir en diferentes estrategias para el tratamiento efectivo y eficaz de esta patología.

Materiales y métodos

La revisión está registrada con el número 350269 en la base de datos PROSPERO del National Institute for Health Research.

En el planteamiento de la pregunta PICOT se consideraron a pacientes adultos diagnosticados con DA de moderada a severa; intervención con el medicamento abrocitinib; comparación con la molécula dupilumab y el resultado enfocado a la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica inicial se realizó en las seis bases de datos electrónicas Medline, Embase, Cochrane, Lilacs, Clinical Trial y Scielo; como estrategia de búsqueda se utilizaron los términos MeSH y combinación en los componentes de interés expresados en la pregunta PICOT mediante el conector AND, un ejemplo de la sintaxis que se utilizó se detalla en la tabla 1.

Selección de registros

Mediante el software Zotero versión 6.0.9 (junio 23, 2022), se realizó la eliminación de los archivos duplicados para luego examinar los registros según el título y el resumen a los cuales se aplicaron tres criterios de exclusión: el primero, estudios publicados en otros idiomas diferentes al inglés y el español; el segundo, citas en las cuales se incluyeran otras patologías asociadas alteraciones de la piel y; tercera, la revisión se limitó a adultos >16 años con diagnóstico de DA de moderada a severa. La inclusión de los registros no está restringida por año de publicación, sitio de estudio ni dosis de los fármacos, fueron seleccionados estudios

clínicos aleatorizados. Cada colaborador revisó independientemente todos los archivos de las citas identificadas y el contenido relevante de los textos completos.

Obtención de datos

Los estudios seleccionados se registraron de manera independiente en un formato elaborado según el Manual de revisión sistemática Cochrane donde se recopiló de cada artículo el título, resumen, revista, autor, año de publicación, resultados y conclusiones, los cuales fueron analizados en el formato de habilidades en lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) donde se realizó la evaluación de la calidad de los estudios epidemiológicos, allí los artículos con puntuación mayor al 70% fueron incluidos, de esta manera se seleccionaron los artículos finales que son objeto de esta revisión.

Resultados

El resultado total de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos utilizadas con las diferentes estrategias se obtuvieron 187 de los cuales 96 elementos se lograron descargar ya que son open access, mediante el software Zotero se fusionaron 56 registros duplicados, los 40 archivos restantes fueron examinados según el título y el resumen, de esta manera se seleccionaron 13 que presentaban mayor concordancia con los componentes de la pregunta de investigación, luego fueron aplicados los tres criterios de exclusión para determinar los artículos finales; el proceso que se realizó para la selección bibliográfica se encuentra detallado en el diagrama de flujo PRISMA que se muestra en la figura 1.

En cuanto a la evaluación de calidad, de los 13 estudios seleccionados se recopilaron los datos de mayor relevancia para ser analizados en la matriz CASPe (Tabla 2), en la cual 8

artículos presentaron una puntuación mayor al 70% los cuales fueron utilizados para realizar la revisión sistemática.

El análisis de sesgo se basó en el capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en un ensayo aleatorizado del manual de revisión sistemática Cochrane versión 6.3,2022, se utilizó la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para ensayos aleatorios versión 2 (RoB 2), cuyos resultados se detallan en la figura 2, donde se observa en los artículos seleccionados un bajo riesgo de sesgo frente a cada criterio de evaluación.

Eficacia dupilumab como monoterapia para el tratamiento DA moderada a severa

Simpson, et al. (2016) refiere que los ensayos (SOLO1 – SOLO2) fase III mostraron mejores resultados en un 38% para dupilumab a una dosis de 300 mg/semana de por medio, en comparación con el placebo administrado con un 10% para la evaluación de los resultados primarios: puntuación 0 a 1 en la escala de evaluación global del investigador y una reducción de 2 puntos en esa misma escala durante las 16 semanas de tratamiento con un $P < 0,001$ para todas las comparaciones. Se observae una disminución en los signos y síntomas característicos de la DA, alivio en las áreas de prurito, disminución de la gravedad clínica, y en otros aspectos importantes en la calidad de vida como la mejoría en la salud mental, estados de ansiedad, y depresión (17).

Diamant Thaçia, y, Eric L. Simpson, et al. en el 2019 en 2 estudios clínicos conjuntos fase III con diseño idéntico LIBERTY AD SOLO 1 y LIBERTY AD SOLO 2, confirmaron la eficacia y seguridad del tratamiento de dupilumab en comparación con el placebo para el tratamiento de DA de moderada a severa, indicó buena significancia para los resultados primarios, se refiere que una proporción de pacientes mostró mejoría en la escala de

evaluación global del investigador y una reducción de 2 puntos en esa misma escala como se observó en los ensayos SOLO 1 y SOLO 2 previamente reportado $P < 0.0001$. Adicionalmente dupilumab mejoró significativamente otras medidas de gravedad clínica, incluyendo el cambio porcentual desde la línea de base hasta la semana 16 en las puntuaciones de las escalas por sus siglas en inglés BSA (superficie corporal), puntuación global de signos individuales (GISS) y la puntuación de la dermatitis atópica (SCORAD) todas con un $P < 0,0001$ (18).

Eficacia abrocitinib como monoterapia para el tratamiento DA moderada a severa

En tres estudios clínicos aleatorizados, se evaluó la eficacia de abrocitinib versus placebo con un análisis por intención de tratar, Gooderham, et al. (2019) en un estudio fase 2b de 12 semanas con dosis de abrocitinib (200 mg, 100 mg, 30 mg, y 10 mg) o placebo una vez al día por 12 semanas, indicó una eficacia y seguridad aceptable en el tratamiento de la DA de moderada a grave en dosis superiores del medicamento, lo que sugiere que la inhibición de JAK1 puede ser suficiente por sí solo para ayudar a la enfermedad de DA, por otro lado, fue descontinuado 30 mg abrocitinib y 10 mg abrocitinib, debido a una respuesta clínica insuficiente y al uso de medicamentos prohibidos (19).

En el 2020 en un ensayo, la monoterapia con abrocitinib oral una vez al día fue efectiva y bien tolerada en adolescentes y adultos con DA de moderada a grave de acuerdo con Eric L Simpson, Rodney Sinclair y colaboradores en el estudio de eficacia y seguridad de abrocitinib (JADE MONO-1) en adultos y adolescentes con DA de moderada a grave, los pacientes elegibles tenían un diagnóstico confirmado de DA durante al menos 1 año antes de la aleatorización (según los criterios de diagnóstico de Hanifin y Rajka) (Puntaje 3 de IGA,

puntaje 16 de la EASI, porcentaje de superficie corporal afectada del 10% y puntaje 4 de la Escala de Calificación Numérica del Prurito Máximo [PP-NRS]) en la visita de referencia (20).

La diferencia en la tasa de respuesta global de IGA entre el grupo placebo y abrocitinib 100 mg fue de 15,8% (IC del 95% 6,8 a 24,8; $p=0,0037$) y 36% (IC del 95% 26,2 a 45,7; $p<0,0001$) para el grupo abrocitinib 200 mg (20).

Los pacientes que recibieron abrocitinib 200 mg o 100 mg una vez al día durante 12 semanas tuvieron una mejoría significativa en los signos y síntomas de la DA en comparación con el placebo. La IGA y las respuestas observadas en los grupos abrocitinib desde la segunda semana del tratamiento continuaron aumentando hasta la semana 12. Este estudio muestra una completa relación con los datos previamente informados en el estudio fase 2b (20).

Jonathan I, Silverberg, et al. (2020) en su estudio fase 3 doble ciego con placebo controlado identificó que el inhibidor Janus quinasa 1 abrocitinib fue eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la DA de moderada a severa, allí se determinó la proporción de pacientes que obtenían una buena respuesta en IGA 0 o 1 y una mejoría de hasta 2 grados, a su vez la proporción de pacientes que lograron al menos un 75% de mejora en el índice de gravedad en el área de eczema entre las semana 2 y 12. Pacientes en el grupo de 200 mg (38,1%), en el grupo de 100 mg (28,4%), y en el grupo de placebo (9,1%) tuvieron una respuesta a la IGA favorable (21).

Eficacia abrocitinib como monoterapia para el tratamiento DA moderada a severa

Tres estudios clínicos aleatorizados publicados en 2021 y 2022, abrocitinib versus placebo o dupilumab para DA de T. Bieber, et al, eficacia y seguridad de abrocitinib versus dupilumab en adultos con DA moderada a grave, de Kristian Reich, et al, y JADE EXTENDED de Vivian Y. Shi, et al, allí compararon la eficacia de abrocitinib el cual reduce la señalización de interleucina 4 e interleucina 13 vs anticuerpos monoclonales, como dupilumab, bloqueador de los receptores de interleucina 4 (22-24).

Estos estudios mostraron prominentemente una buena respuesta IGA en la semana 12 que fue de un 48% para 200 mg/ día 36,6% en 100 mg/día y 36,5% para el grupo del biológico dupilumab 300 mg/semana de por medio ($P < 0.001$ para todas las mediciones); es importante recalcar que solo la dosis 200 mg de abrocitinib fue superior al biológico en cuanto a la respuesta del prurito en la semana 2, para los otros puntos primarios no mostró una diferencia marcada. Riech, et al refiere que en la conducción del estudio, una buena proporción de los pacientes que recibieron abrocitinib tuvieron eventos adversos en comparación con dupilumab, (268 [74%] de 362 vs 239 [65%] de 365) (22-24).

Vivian Y. Shi, et al. (2022) menciona que en este estudio los pacientes que previamente mostraron respuesta al tratamiento para DA con un biológico en este caso dupilumab, mantuvieron su mejoría en síntomas y signos clínicos característicos con el uso de abrocitinib; por otro lado, aquellos que nunca respondieron a dupilumab mostraron una sustancial y subsecuente mejoría con el uso de abrocitinib a la semana 12 de intervención, en relación al prurito y aclaramiento de la piel (24).

Seguridad abrocitinib y dupilumab

La incidencia de los eventos, definido como cualquier aparición inesperada de una reacción desfavorable de manera común o frecuente en un sujeto quien recibió un producto farmacéutico que no tiene, necesariamente, una relación causal con este, permite entender su complejidad y severidad y así poder entender o mejorar el perfil de seguridad de los mismos.

En los diferentes estudios analizados, se pudo determinar que la mayoría de eventos que se presentan con mayor regularidad se encuentran aquellos que están relacionados al mecanismo de aplicación o administración de los medicamentos, como, por ejemplo, las náuseas para abrocitinib y las reacciones en el sitio de aplicación como lo es el caso particular para dupilumab.

En adición, el perfil de seguridad observado para abrocitinib fue favorable ya que la mayoría de eventos presentados eran de baja intensidad y no condujeron a una suspensión del tratamiento, los más frecuentes son: náuseas, acné, dolor de cabeza, nasofaringitis, y conjuntivitis. La náusea fue más frecuente en abrocitinib 11,1% quienes recibieron 200 mg y en un 4,2% quienes recibieron una dosis de 100 mg en relación con los grupos en tratamiento con dupilumab con una incidencia de 2,9%; respecto a la conjuntivitis se reportó con más frecuencia en los grupos que administraron dupilumab 6,2% en comparación con abrocitinib que fue de solo 1,3% a 200 mg y 0,8% a 100 mg. Por otro lado, los porcentajes de eventos adversos serios durante los diferentes estudios fueron similares, para los dos medicamentos (17-24).

Discusión

Los resultados observados en los diferentes estudios fase 3 dan cuenta de un balance favorable para el tratamiento de la DA de moderada a severa en pacientes adultos con el uso de inhibidores de la señalización JAK-1 como abrocitinib, ya que alcanzó un buen puntaje en la IGA y un aclaramiento cuando este fue comparado con placebo, el cual puede ser comparable con otros medicamentos con mayor antigüedad con un perfil de seguridad más robusto como los biológicos y las comparaciones directas que utilicen criterios adecuados de valoración de eficacia estrictos deberían facilitar la comprensión del potencial de cada clase de fármaco para lograr el control de la enfermedad.

La proporción de pacientes que presentan una buena respuesta en los resultados primarios y que alcanzan al menos la reducción de la escala de uno o dos puntos en la evaluación global del investigador, lo posiciona como una opción terapéutica oral para aquellos que han presentado falla terapéutica a otros tratamientos y de los cuales la presencia de eventos o efecto no deseados los conduzcan al retiro del fármaco y su adherencia al tratamiento, por esto al ser una molécula pequeña puede evitar los problemas asociados a la administración subcutánea, como las reacciones en el lugar de la inyección y reduce la posibilidad de desarrollo de anticuerpos antifármacos.

Abrocitinib es bien tolerado y la incidencia de eventos adversos serios es reducida en comparación con placebos, sin embargo, se presentan limitantes, en comparabilidad, vías de administración, el periodo de tratamiento, los criterios de inclusión y exclusión, la medición de los resultados primarios, los tiempos de duración del tratamiento ya que no se abordó la

eficacia y seguridad a largo plazo de abrocitinib y además no fueron diseñados para la evaluación de superioridad de los tratamientos respecto a los resultados primarios.

La DA se asocia con una carga financiera alta para los pacientes y los sistemas de salud tanto directos como indirectos, por lo que el impacto económico de abrocitinib en pacientes con DA moderado a severo debe ser tenido en cuenta para el desarrollo de próximos estudios.

Otra limitante del presente estudio fue el reducido número de artículos que cumplían los criterios de inclusión como consecuencia de la poca evidencia disponible por ser medicamentos recientes en el mercado.

En conclusión, al considerar el inhibidor selectivo de las Janus quinasa-1, abrocitinib desde una perspectiva global es más eficaz y seguro que los placebos, en aspectos particulares como la mejoría de la escala IGA, el aclaramiento de piel y reducción del prurito frente a dupilumab un tanto superior, además, su uso podría incurrir en incidencia de eventos adversos no severos como las náuseas y cefaleas, esto teniendo en cuenta que no se observaron diferencias estadísticas significativas en los resultados relacionados con la seguridad (Tabla 3). Sin embargo, para evaluar su papel más apropiado en el tratamiento de la DA, será esencial contar con datos de la vida real a largo plazo y estudios directos para diferentes inhibidores de JAK y fármacos biológicos y así saber su funcionamiento en una población abierta.

Contribución de los autores

Los autores participaron en todas las etapas del estudio.

Financiación

Este artículo fue financiado con recursos propios.

Conflicto de intereses

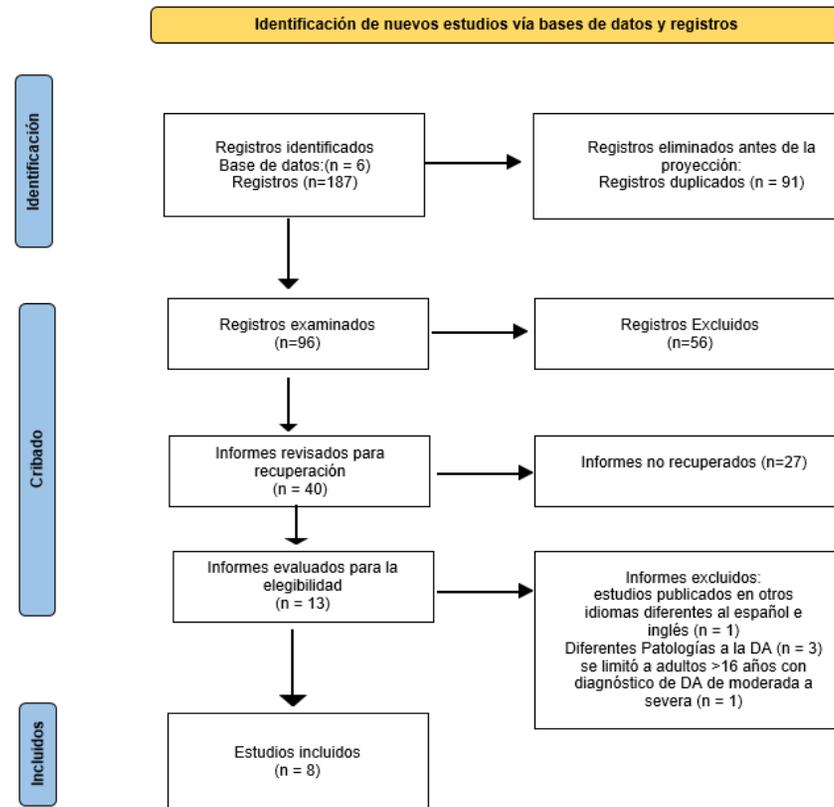
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Esta revisión sistemática se desarrolló con el apoyo académico de la Universidad El Bosque.

Agradecemos a los docentes de la maestría de epidemiología y a la correctora de estilo, María Andrea Rico.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



Tomado de: Haddaway NR, Page MJAP CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. 2022;(2):e1230 For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Figura 2. Riesgo de sesgo

Unique ID	Estudio	Experimental	Comparador	Resultado	D1	D2	D3	D4	D5	Riesgo General
1	E.L. Simpson, T. Bieber 2016	Dupilumab	Placebo	NA	+	+	+	+	+	+
2	Melinda J. Gooderham, MD; Seth B. Forman. MD 2019	Abrocitinib	Placebo	NA	+	+	+	+	+	+
3	Diamant Thaçia,*, Eric L. Simpsonb, Mette Deleuranc. et all 2019	Dupilumab	Placebo	NA	+	+	+	+	!	+
4	Eric L Simpson, Rodney Sinclair, et all 2020	Abrocitinib	Placebo	NA	+	+	+	+	+	+
5	Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPH; Eric L. Simpson. MD. et all 2020	Abrocitinib	NA	NA	+	+	+	+	+	+
6	T. Bieber, E.L. Simpson, et all 2021	Abrocitinib	Placebo o Dupi	NA	+	+	+	+	+	+
7	VivianY.Shi,MD, et all 2022	Abrocitinib	Dupilumab	NA	+	+	+	+	+	+
8	Kristian Reich, et all 2022	Abrocitinib	Dupilumab	NA	+	+	+	+	+	+

	Riesgo bajo
	Algunas preocupaciones
	Alto riesgo

D1	Proceso de Aleatorización
D2	Desviaciones de las
D3	Faltan datos de resultados
D4	Medición del resultado
D5	Selección del resultado

Tomado de: Herramienta de riesgo de sesgo 2 (RoB 2) | Métodos Cochrane [Internet]. [citado 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

Tabla 1. Sintaxis utilizada para la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos electronicas

Base de Datos	Terminos de Búsqueda
MedLine	erate to Severe Atopic Dermatitis") AND ("Adult"[Mesh]) AND ("abrocitinib" [Supplementary Concept]) AND ("dupilumab" [Supplementary Concept]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh]) AND ("sa
	("Moderate to Severe Atopic Dermatitis") AND ("Adult"[Mesh]) AND ("abrocitinib" [Supplementary Concept]) AND ("dupilumab" [Supplementary Concept]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh])
	("Moderate to Severe Atopic Dermatitis") AND ("Adult"[Mesh]) AND ("abrocitinib" [Supplementary Concept]) AND ("dupilumab" [Supplementary Concept])
	("Moderate to Severe Atopic Dermatitis") AND ("Adult"[Mesh]) AND ("abrocitinib" [Supplementary Concept])
	("Moderate to Severe Atopic Dermatitis") AND ("Adult"[Mesh]) AND ("dupilumab" [Supplementary Concept])
	("abrocitinib" [Supplementary Concept]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh]) AND ("safety ") ("dupilumab" [Supplementary Concept]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh]) AND ("safety ")
Bases de Datos	Terminos de Búsqueda
EmBase, Cochrane, Lilac's, Scielo, Clinical Trials	Moderate to Severe Atopic Dermatitis AND Adult AND abrocitinib AND dupilumab AND Treatment Outcome AND safety
	Moderate to Severe Atopic Dermatitis AND Adult AND abrocitinib AND dupilumab AND Treatment Outcome
	Moderate to Severe Atopic Dermatitis AND Adult AND abrocitinib AND dupilumab
	Moderate to Severe Atopic Dermatitis AND Adult AND abrocitinib
	Moderate to Severe Atopic Dermatitis AND Adult AND dupilumab
	Abrocitinib AND Treatment Outcome AND safety
	Dupilumab AND Treatment Outcome AND safety

Tabla 2: Matriz CASPe

NÚMERO	TÍTULO	REVISTA	AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
1	Eficacia y seguridad de fase 3 de abrocitinib en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave después de cambiar de dupilumab (JADE EXTEND)	Journal of the American Academy of Dermatology	Vivian Y. Shi, MD, et al.	2022	Fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con placebo (NCT03720470).	De los 223 pacientes que completaron el tratamiento en el brazo de dupilumab, 70 pacientes asignados aleatoriamente a abrocitinib 200 mg y 122 pacientes asignados aleatoriamente a abrocitinib 100 mg	Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 2:2:2:1 a 16 semanas de tratamiento con abrocitinib oral 200 mg una vez al día, abrocitinib oral 100 mg una vez al día, dupilumab subcutáneo 300 mg cada dos semanas (después de una dosis de carga de 600 mg) o placebo.	Los análisis de eficacia fueron de naturaleza descriptiva sin pruebas de hipótesis formales pero con IC del 95 % informados
2	Eficacia y seguridad de abrocitinib frente a dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave: ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego	The Lancet	Kristian Reich, et al.	2022	fase 3 de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, con control activo y de tratamiento paralelo.	362 pacientes fueron asignados al grupo de abrocitinib y 365 pacientes fueron asignados al grupo de dupilumab	El grupo de abrocitinib recibió 200 mg de abrocitinib (dos comprimidos de 100 mg) oral una vez al día. El grupo de dupilumab recibió 300 mg de dupilumab subcutánea cada 2 semanas (dosis de carga de 600 mg al inicio [dos inyecciones de 300 mg]).	Hipótesis de superioridad estadística de Cochran-Mantel-Haenszel, ajustada por la gravedad de la enfermedad inicial. La tasa general de error de tipo I se controló al nivel bilateral del 5 % mediante un procedimiento secuencial de pruebas múltiples. Se utilizó un modelo de análisis de covarianza.
3	Abrocitinib versus Placebo o Dupilumab para la Dermatitis Atópica	The New England Journal Of Medicine	T. Bieber, et al.	2021	En un ensayo doble ciego de fase 3, asig	226 pacientes fueron asignados al grupo de 200 mg de abrocitinib, 238 al grupo de 100 mg de abrocitinib, 243 al grupo de dupilumab y 131 al grupo de placebo	namos al azar a pacientes con dermatitis atópica que no respondían a los agentes tópicos o que justificaban una terapia sistémica (en una proporción de 2:2:2:1) para recibir 200 mg o 100 mg de abrocitinib por vía oral, una vez al día, 300 mg de dupilumab por vía subcutánea cada dos semanas (después de una dosis de carga de 600 mg) o placebo; todos los pacientes recibieron terapia tópica.	Cochran-Mantel-Haenszel, con ajuste por gravedad de la enfermedad basal (moderada o grave).
4	Eficacia y seguridad de abrocitinib en adultos y adolescentes con dermatitis atópica de moderada a grave (JADE MONO-1): ensayo de fase 3 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	JAMA Dermatology	Eric L Simpson, et al.	2020	En este ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado de fase 3	Un tamaño de muestra de 375 pacientes (150, 150 y 75 pacientes asignados aleatoriamente a los grupos de 100 mg, 200 mg y placebo, respectivamente)	Los pacientes fueron asignados al azar (2:2:1) para recibir abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg por vía oral o un placebo correspondiente, utilizando un esquema de aleatorización central proporcionado por un sistema de tecnología de respuesta interactiva.	los criterios de valoración se analizaron mediante la prueba CochranMantelHaenszel, ajustada para los estratos de aleatorización. También se realizaron análisis de sensibilidad, análisis por protocolo y mediante un análisis de punto de flexión basado en el conjunto de análisis completo. Todos los criterios de valoración continuos se analizaron utilizando un modelo de efectos mixtos con medidas repetidas (MMRM)
5	Eficacia y seguridad de abrocitinib en pacientes con dermatitis atópica de moderada a grave Un ensayo clínico aleatorizado	The Lancet	Jonathan I. Silverberg, et al.	2020	Este ensayo clínico de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, de grupos paralelos.	391 se aleatorizaron a grupos de tratamiento	Abrocitinib oral una vez al día en dosis de 200 mg/d o 100 mg/d o un placebo correspondiente durante 12 semanas.	El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la prueba exacta de Fisher para comparar 2 proporciones. Dos colas $P < 0,05$ indicaron significancia. Los puntos finales binarios se probaron con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Se probaron medidas continuas basadas en la distribución at.
6	Eficacia y seguridad de la monoterapia con dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave: un análisis combinado de dos ensayos aleatorizados de fase 3 (LIBERTY AD SOLO 1 y LIBERTY AD SOLO 2)	Journal of Dermatologic al Science	Diamant Thaçia, et al.	2019	Este fue un análisis combinado de dos ensayos de fase 3, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos.	1379 pacientes aleatorizados (placebo: n = 460; dupilumab q2w: n = 457; dupilumab qw: n = 462)	Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir dupilumab 300 mg por vía subcutánea una vez a la semana (qw) o q2w, alternando q2w con placebo o placebo qw.	Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajustada por estratos de aleatorización (gravedad de la enfermedad y región) para los análisis de eficacia primaria y coprimaria. El análisis primario de criterios de valoración continuos utilizó el procedimiento de imputación múltiple utilizando el algoritmo Markov Chain Monte Carlo y un modelo de regresión.
7	Eficacia y seguridad del inhibidor oral de Janus Kinasa-1 Abrocitinib para pacientes con dermatitis atópica A Fase 2 Ensayo clínico aleatorizado	JAMA Dermatology	Melinda J. Gooderham, et al.	2019	Se realizó un ensayo de fase 2b, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos del 15 de abril de 2016 al 4 de abril de 2017.	Se examinaron un total de 419 pacientes y 267 (conjunto de análisis de seguridad) recibieron tratamiento aleatorio. De estos, 157 pacientes (58,8%) completaron el estudio	Los participantes fueron asignados al azar 1:1:1:1 para recibir abrocitinib (200 mg, 100 mg, 30 mg o 10 mg) o placebo una vez al día durante 12 semanas.	Se adoptó un enfoque conservador informando valores de P bilaterales con un nivel de significación de 0,05. Debido a que el modelo mixto lineal generalizado no convergió para algunos puntos finales binarios, solo se informan los resultados de la regresión logística.
8	Dos ensayos de fase 3 de dupilumab versus placebo en dermatitis atópica	The New England Journal Of Medicine	L. Simpson, et al.	2016	dos ensayos independientes, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos de diseño idéntico para evaluar dupilumab en adultos con dermatitis atópica de moderada a grave en América del Norte, Europa y Asia.	Un total de 671 pacientes fueron aleatorizados en SOLO 1 y 708 en SOLO	dupilumab subcutáneo (300 mg) o placebo semanalmente o la misma dosis de dupilumab cada dos semanas alternando con placebo	Debido a que el modelo mixto lineal generalizado no convergió para algunos puntos finales binarios, solo se informan los resultados de la regresión logística del análisis de covarianza (ANCOVA) para evaluar los conjuntos de datos, con un modelo que incluía el tratamiento asignado, los factores de estratificación (región y gravedad de la enfermedad), y los valores de referencia pertinentes.

Tabla 3: Resumen eventos adversos de los artículos seleccionados

	Simpson, et al. (2016)	Gooderham, et al. (2019)	Thaci, et al. (2019)	Silverberg, et al. (2020)	Simpson, et al. (2020)	Bieber, et al. (2021)		Reich, et al. (2022)		Shi, et al. (2022)	
Medicamento evaluado	Dupilumab	Abrocitinib	Dupilumab	Abrocitinib	Abrocitinib	Abrocitinib	Dupilumab	Abrocitinib	Dupilumab	Abrocitinib	Dupilumab
Eventos Adversos frecuentes	Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio superior, Conjuntivitis	Diarrea, Náuseas, Dolor de cabeza	Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio superior, Náuseas	Nasofaringitis, Infección del tracto respiratorio superior, Conjuntivitis, Náuseas, Dolor de cabeza	Nasofaringitis, Náuseas	>Náuseas, <Conjuntivitis, Nasofaringitis, >Infección del tracto respiratorio superior, Dolor de cabeza	<Náuseas, >Conjuntivitis, Nasofaringitis, <Infección del tracto respiratorio superior	>Náuseas, <Conjuntivitis, Dolor de cabeza	<Náuseas, >Conjuntivitis	Nasofaringitis, Náuseas, Acné, <Conjuntivitis, Dolor de cabeza, Infección del tracto respiratorio superior	>Conjuntivitis
Eventos Adversos Inusual	-	Neumonía, Eccema herpético, Herpes zoster	Reacciones en el lugar de la inyección	Herpangina, Neumonía	Inflamación intestinal crónica, Pancreatitis aguda	Herpes Zóster	-	Acné	Síndrome nefrótico	Infección del tracto urinario, Eccema herpético	-

Referencia Bibliográfica

1. Querol Nasarre I. Dermatitis atópica. *Pediatría Aten Primaria*. diciembre de 2009; 11:317-29.
2. Colombia presenta las guías de práctica clínica para la dermatitis atópica, únicas en Latinoamérica [Internet]. 2019 [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://consultorsalud.com/colombia-presenta-las-guias-de-practica-clinica-para-la-dermatitis-atopica-unicas-en-latinoamerica/>
3. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. abril de 2020;111(3):205-21.
4. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de marzo de 2015;106(2):86-95.
5. Abreu D, Kim BS. Innate Immune Regulation of Dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. agosto de 2021;41(3):347-59.
6. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. abril de 2021;9(4):1488-500.
7. González-Guerra E. Dermatitis atópica del adulto. *Más Dermatol*. 1 de abril de 2021;(34):15-20.

8. Chovatiya R, Paller AS. JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* octubre de 2021;148(4):927-40.
9. Garcia-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed.* julio de 2021;112(7):586-600.
10. Yang X, Kambe N, Takimoto-Ito R, Kabashima K. Advances in the pathophysiology of atopic dermatitis revealed by novel therapeutics and clinical trials. *Pharmacol Ther.* agosto de 2021;224:107830.
11. Revolutionizing Atopic Dermatitis, 13–14 December 2020. *Br J Dermatol* [Internet]. marzo de 2021 [citado 21 de junio de 2022];184(3). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19722>
12. Dupixent® | Campus Sanofi [Internet]. [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://campus.sanofi.es/es/productos/dupixent>
13. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* julio de 2020;396(10246):255-66.
14. Lio P, Boguniewicz M, Alexis A, Lebwohl M, Reich K, Pink A, et al. Depth and Rapidity of Response With Abrocitinib and Dupilumab in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis (AD) in JADE COMPARE. *J Allergy Clin Immunol.* febrero de 2021;147(2):AB34.

15. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *The Lancet*. agosto de 2021;398(10302):803-16.
16. Haddaway NR, Page MJ, APC CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. 2022;(2):e1230.
17. 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*. 15 de diciembre de 2016;375(24):2335-48.
18. Thaçi D, Simpson E, Deleuran M, Kataoka Y, Chen Z, Gadkari A, et al. Efficacy and safety of dupilumab monotherapy in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pooled analysis of two phase 3 randomized trials (LIBERTY AD SOLO 1 and LIBERTY AD SOLO 2). *J Dermatol Sci*. mayo de 2019;94(2):266-75.
19. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase 1 Inhibitor Abrocitinib for Patients With Atopic Dermatitis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 1 de diciembre de 2019;155(12):1371.
20. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. julio de 2020;396(10246):255-66.

21. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and Safety of Abrocitinib in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 1 de agosto de 2020;156(8):863.
22. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 25 de marzo de 2021;384(12):1101-12.
23. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *The Lancet.* julio de 2022;400(10348):273-82.
24. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* agosto de 2022;87(2):351-8.
25. Herramienta de riesgo de sesgo 2 (RoB 2) | Métodos Cochrane [Internet]. [citado 7 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/risk-bias-2>

