

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i5.6911>

Prurigo nodular: a propósito de un caso tratado con dupilumab

Prurigo nodularis: a case report treated with dupilumab.

Diana Libertad Ortega-Núñez,¹ Ofelia Marisol González-Salas,² Cinthia Liliana Benites-Gutiérrez,¹ Araceli Barrera-Jácome,³ Catalina Rincón-Pérez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El prurigo nodular es una dermatosis inflamatoria, crónica e intensamente pruriginosa, poco frecuente y de difícil tratamiento. Se caracteriza clínicamente por pápulas y nódulos hiperqueratósicos secundarios al rascado repetitivo, que pueden estar localizados a un segmento corporal o generalizados con distribución simétrica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 68 años con antecedente de tabaquismo, hipertensión arterial sistémica y carcinoma de pene en remisión completa. Inició seguimiento por el servicio de Dermatología desde 2014 por prurigo nodular severo confirmado por biopsia y con afectación grave a la calidad de vida en los últimos años, sin respuesta a las distintas modalidades de tratamiento que existen contra el padecimiento y con contraindicación para el inicio de inmunosupresores, por lo que decidió iniciarse tratamiento con dupilumab con la dosis establecida para el tratamiento contra la dermatitis atópica de 600 mg subcutánea en la fase de inducción y después dosis de 300 mg cada dos semanas en la fase de mantenimiento. Se dio seguimiento mensual encontrando significativa respuesta clínica y sintomática en los primeros tres meses, sin efectos secundarios a la terapia.

CONCLUSIONES: El dupilumab es una buena alternativa en pacientes con prurigo nodular grave con falla a tratamientos previos o que tengan contraindicación a la administración de inmunosupresores.

PALABRAS CLAVE: Prurigo nodular; dupilumab; prurito.

Abstract

BACKGROUND: Prurigo nodularis is an inflammatory, chronic and intensely pruritic dermatosis, rare and difficult to treat. It is characterized clinically by hyperkeratotic nodules and papules secondary to repetitive scratching, it can be localized to a body segment or generalized with symmetric distribution.

CLINICAL CASE: A 68-year-old male patient with a history of smoking, systemic arterial hypertension and penile carcinoma in complete remission, who had been following up by dermatologists since 2014 for severe prurigo nodularis confirmed by biopsy and with serious quality of life impairment in recent years, without response to the various treatment modalities that exist for the condition and which was contraindicated for immunosuppressant medication. Therefore, it was decided to start therapy with dupilumab using the established dose for the treatment of atopic dermatitis of 600mg subcutaneous induction phase and then doses of 300mg every 2 weeks in the maintenance phase. Monthly follow-up was given finding significant clinical and symptomatic response in the first 3 months, without presenting adverse effects to therapy.

CONCLUSIONS: Dupilumab is a good alternative in patients with severe prurigo nodularis with failure of previous treatments or who have contraindications to the use of immunosuppressants.

KEYWORDS: Prurigo nodularis; Dupilumab; Pruritus.

¹ Residente de primer año de Dermatología, SEDENA, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Servicio de Dermatología. Estado de México, México.

² Dermatóloga adscrita.

³ Dermatopatóloga adscrita.

⁴ Dermatóloga-Inmunóloga. Jefa del Servicio.

Servicio de Dermatología, SEDENA Unidad de Especialidades Médicas, Estado de México, México.

Recibido: noviembre 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia

Catalina Rincón Pérez
dermatologia.medica.avanzada@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ortega-Núñez DL, González-Salas OM, Benites-Gutiérrez CL, Barrera-Jácome A, Rincón-Pérez C. Prurigo nodular: a propósito de un caso tratado con dupilumab. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (5): 787-797.

ANTECEDENTES

El prurigo crónico fue definido por la *European Task Force Pruritus* como una enfermedad aparte, caracterizada por prurito crónico (más de 6 semanas) y la existencia de múltiples lesiones dermatológicas pruriginosas, localizadas o generalizadas. El prurigo crónico puede ser desencadenado por enfermedades dermatológicas, sistémicas, neurológicas, psiquiátricas-psicosomáticas o ser indeterminado.¹ El prurigo crónico incluye los subtipos clínicos: papular, nodular, umbilicado, en placa y linear. Se define de acuerdo con la lesión dermatológica predominante observada durante el examen físico.² Sin embargo, se considera suficiente usar el término prurigo crónico debido a que pueden manifestarse todas las variedades clínicas en un mismo paciente. En la bibliografía se ha usado también el término prurigo nodular para nombrar a la variedad papular.¹

El prurigo nodular es el subtipo clínico del prurigo crónico más frecuente.¹ Se caracteriza por una dermatosis crónica altamente pruriginosa, definida clínicamente por la existencia de múltiples pápulas o nódulos hiperqueratósicos y excoriados con bordes hiperpigmentados de 2-3 cm. Puede manifestarse en áreas circunscritas, pero generalmente es diseminado y de distribución simétrica, afecta las superficies extensoras de las extremidades y el tronco. En la espalda puede observarse el signo de la mariposa, que son áreas libres de lesiones debido a la incapacidad de alcanzar esa zona para rascarse.³

El prurigo nodular es una dermatosis inflamatoria primaria. Los últimos reportes de la bibliografía lo han equiparado a una forma clínica de la dermatitis atópica del adulto. Esto lo sostiene el hecho de que el 50% de los pacientes tengan antecedentes de atopia y la sobreexpresión del ARN mensajero de la IL-31 en las lesiones de prurigo,

aunado a la buena respuesta a los tratamientos de primera línea contra la dermatitis atópica.^{3,4}

El prurigo nodular se ha encontrado en pacientes que padecen enfermedad renal crónica y en padecimientos que generan lesiones en la inervación cutánea o extracutánea (por ejemplo, neuralgia postherpética).^{3,5}

Los trastornos psiquiátricos que con más frecuencia se asocian son depresión y ansiedad que inducen un prurito psicogénico, otros son los trastornos obsesivos compulsivos y las alucinaciones táctiles.⁵

En un 13% no existe una enfermedad identificable o condición predisponente como desencadenante del prurigo nodular.⁶

En México existen muy pocos casos reportados de prurigo nodular.⁷ Ésta es una afección relativamente rara, con prevalencia de 72 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos, es diagnosticado con más frecuencia en mujeres que en hombres. La mayoría de los pacientes con prurigo nodular tienen entre 51 y 65 años. Estudios demográficos determinaron que las personas de raza negra y los afroamericanos tienen 3.4 veces más riesgo de padecerlo.⁸

En la patogenia del prurigo nodular influyen factores neuronales, entre ellos el aumento del grosor y del número de fibras nerviosas en la dermis. Los neuropéptidos-neurotrofinas, principalmente sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el factor de crecimiento nervioso (NGF) son liberados por los mastocitos y, al igual que algunos de los receptores tirosina cinasa (Trk) y neurotrofina p75, están incrementados en las fibras nerviosas en este padecimiento.⁹

Otro factor que influye en la patogenia es la cronicidad de la inflamación mediada por linfocitos

T, eosinófilos y mastocitos. Estos últimos están incrementados y muestran alteraciones en su morfología, además de liberar histamina, triptasa y prostaglandinas que contribuyen al prurito intenso que caracteriza esta enfermedad.¹⁰ La IL-31 también participa en la patogenia del prurigo nodular.¹¹

Para el diagnóstico de esta enfermedad se inicia con una revisión completa del paciente considerando enfermedades sistémicas. Deben enviarse estudios de laboratorio que incluyan una biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático y renal, estudios de función tiroidea, cribado para diabetes y causas infecciosas que incluyen VIH, hepatitis B y C.¹²

El prurigo nodular es una enfermedad que se asocia con deterioro de la calidad de vida, el sueño, las relaciones interpersonales, el trabajo y el bienestar emocional del paciente. Es importante valorar la carga de la enfermedad en la calidad de vida una vez establecido el diagnóstico. El tratamiento a largo plazo es fundamental debido a que no existen terapias aprobadas específicamente contra esta enfermedad.^{13,14}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años de edad, originario y residente de Veracruz, México, jubilado, con antecedente de tabaquismo crónico actualmente suspendido. Padecía hipertensión arterial sistémica desde 2006 y se le diagnosticó carcinoma escamoso invasor de pene moderadamente diferenciado (PT3 por invasión a uretra) el 13 de marzo de 2014. Fue operado de falectomía radical total con perineostomía el 25 de marzo de 2014 y linfadenectomía inguinal bilateral el 2 de junio del mismo año, actualmente en remisión completa.

En 2014 acudió al servicio de Dermatología por prurito intenso de más de 8 semanas de

evolución con una dermatosis generalizada que afectaba el cuello, la espalda, los antebrazos y las extremidades inferiores, con tendencia a la simetría y predominio en sitios de alcance para el rascado. No afectaba las palmas ni las plantas, caracterizada por nódulos de 0.5-3 cm con bordes hiperpigmentados y excoriaciones (**Figura 1**). Con IGA (*Investigator Global Assessment*) *Prurigo Nodularis Severity Scale* grave (**Anexo A**).¹³ Acompañado de prurito intenso y alteración grave del sueño que en escala de valuación numérica del 0-10 NRS (*Numeric Rating Scale*),¹⁵ representando el 10 el peor prurito y calidad del sueño, refirió 10/10 y 9/10, respectivamente, con disminución de la calidad de vida DLQI (*Dermatology Life Quality Index* [**Anexo B**])^{16,17} de 25 y HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [**Anexo C**])¹⁸ de 10.

Los estudios de laboratorio, química sanguínea y biometría hemática mostraron resultados en parámetros normales y perfil viral negativo.

En la biopsia se observó hiperqueratosis con paraqueratosis y formación de costra, epitelio marcadamente hiperplásico con espongirosis, formación de microvesículas y exocitosis de linfocitos. La dermis mostraba un moderado infiltrado constituido por linfocitos, histiocitos y abundantes eosinófilos que rodeaban los vasos capilares dilatados y congestivos. **Figuras 2 y 3**

Fue tratado previamente con emolientes, antihistamínicos orales, inhibidores de la calcineurina, corticosteroides tópicos y orales, sin mostrar mejoría clínica. Tras falla terapéutica a tratamientos mencionados, y al no ser apto para el inicio de inmunosupresores por tiempo prolongado por el antecedente de neoplasia, se decidió iniciar tratamiento con dupilumab el 21 de enero de 2020.

Se prescribió esquema estándar indicado para tratar dermatitis atópica aplicando 600 mg vía subcutánea en la fase de inducción y posterior-



Figura 1. Fotografías del paciente antes del inicio del tratamiento con dupilumab. Se observa dermatosis en las manos (A) y los glúteos (B), caracterizada por nódulos de superficie hiperqueratósica, bordes hiperpigmentados, algunas zonas escoriadas y manchas posinflamatorias.

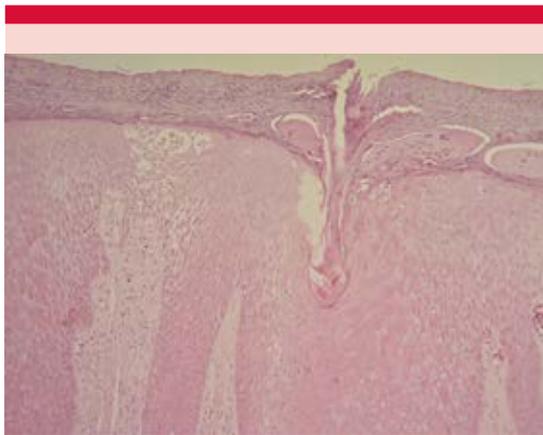


Figura 2. Biopsia de piel del paciente que muestra marcada hiperqueratosis y zonas de costra. El epitelio está francamente hiperplásico y con espongiosis (H y E 4X).

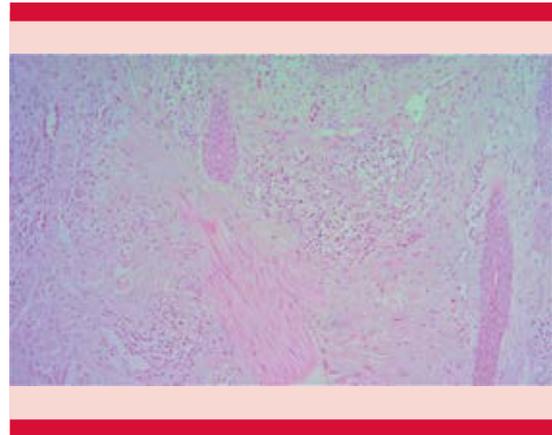


Figura 3. El infiltrado perivascular está formado de linfocitos, histiocitos y abundantes eosinófilos (H y E 40X).

mente 300 mg cada dos semanas en la fase de mantenimiento.

Se dio seguimiento mensual, observando mejoría clínica y sintomática en los primeros tres meses (**Figura 4**) con *IGA Prurigo Nodularis Severity Scale* leve, escala de valuación numérica NRS para el prurito y sueño 1/10 y 0/10, respectivamente, DLQI de 1, HADS 0. En relación con el



Figura 4. Fotografías de control tres meses después de iniciar tratamiento con dupilumab. Se observa aplanamiento de las lesiones iniciales en las manos (A) y múltiples manchas posinflamatorias en los glúteos (B).

antecedente de falectomía de nuestro paciente y por el resultado inicial de 10 puntos en el HADS se refirió al servicio de Psicología, actualmente continúa en seguimiento. Por otra parte, la mejoría clínica, en la calidad del sueño y la ausencia de prurito con la administración de dupilumab se correlacionó con la mejoría en el puntaje de estos cuestionarios.

Durante el seguimiento del paciente no se observaron efectos adversos asociados con el medicamento, como conjuntivitis o inflamación en el sitio de aplicación.

DISCUSIÓN

En la actualidad no existen terapias aprobadas específicamente contra el prurigo nodular.¹⁹ Estos esquemas se enfocan al tratamiento antipruriginoso. Pueden ser tópicos, como los emolientes, corticosteroides, agentes anestésicos e inhibidores de la calcineurina, o terapias sistémicas, como los anticonvulsivos, antidepresivos, antagonistas de los opioides, inmunomoduladores

sistémicos y fototerapia (UVA/UVB). Han surgido nuevas terapias que podrían ser de utilidad, como los antagonistas de los receptores de neuropeptidina 1, μ -opioides, IL-31 e IL-4.^{13,20}

Entre las terapias *off-label* definidas por la FDA como medicamentos aprobados que se prescriben en condiciones o padecimientos diferentes a los autorizados²¹ está el dupilumab, que es un anticuerpo monoclonal tipo IgG4, dirigido contra la subunidad del receptor alfa de la IL-4 que bloquea la señalización de la IL-4 e IL-13, aprobado actualmente para el tratamiento de la dermatitis atópica, asma de moderada a severa y rinosinusitis crónica con poliposis nasal.²²

Existe evidencia de que en el prurito crónico (de más de seis semanas) las neuronas sensoriales son activadas directamente por citocinas Th2 (IL-4 e IL-13).²²

Las lesiones papulonodulares de prurigo crónico y subagudo muestran una elevación significativa en la expresión de IL-4 mRNA e IL-31mRNA

demostrada por PCR comparada con biopsias de grupos control.⁴

Realizamos una revisión exhaustiva de la bibliografía de reportes de pacientes con prurigo nodular crónico con falla terapéutica a otros tratamientos que recibieron dupilumab, con los resultados que describimos en el **Cuadro 1**.

Los casos de prurigo nodular tratados con dupilumab descritos en el cuadro mencionan como efectos secundarios los siguientes:

- Conjuntivitis leve.
- Herpes labial.
- Falla terapéutica (ausencia de mejoría clínica después de seis meses de tratamiento)

Cuadro 1. Reportes de casos de prurigo nodular crónico con falla terapéutica tratados con dupilumab (continúa en la siguiente página)

Estudio	Beck, Yang, Sekhon, Bhutani y Liao (2019) ²³	Calugareanu y col. (2020) ²⁴	Chiricozzi y col. (2020) ¹⁹	Holm, Agner, Sand, Thomsen (2019) ²⁵
Pacientes	3 (M:2 F:1)	16 (M:7 F:9)	27 (M:11 F:16)	3
Media de edad (años)	61	56	52	49
Duración media del prurito (años)	8.6 (5-15)	6	13.7	13.2 (3.5-21)
Tratamientos previos	Corticosteroides (IL, IM, T), crioterapia, antihistamínicos, gabapentina, fototerapia (BB, NB, PUVA), talidomida, terapia Goeckerman, dronabidol, doxepina	Corticosteroides (T), fototerapia (PUVA; UVB; UVB TL01), MTX, ciclosporina, talidomida, crioterapia, dapsona, antihistamínicos, retinoides sistémicos, azatioprina, anti-IL-17, anti-TNF alfa, nemolizumab	Corticosteroides orales, ciclosporina, fototerapia, MTX, azatioprina	Corticosteroides (T), isotretinoína, antihistamínicos, tacrolimus, MTX, talidomina, tetraciclinas, metronidazol, azitromicina, fototerapia PUVA; UVB, canabidol
Tratamiento con dupilumab	Dosis de inducción 600 mg, dosis de mantenimiento 300 mg cada 2 semanas	Dosis inicial 600 mg Dosis cada 2 semanas 300 mg	Dosis inicial 600 mg Dosis cada 2 semanas 300 mg	Dosis inicial 600 mg Dosis cada 2 semanas 300 mg
Duración del tratamiento	3 meses	12 meses (9.5 meses promedio)	36 semanas	4-7 meses
Seguimiento	A las 12 semanas con disminución de las lesiones en número y tamaño, hiperpigmentación posinflamatoria. Prurito: disminuyó por NRS de 7-8 inicial a 2-0	A los 3 meses, 3 pacientes tuvieron remisión completa de las lesiones, 12 respuesta parcial. Prurito: 5 tuvieron remisión completa, 9 respuesta parcial	A la semana 16, 19 de 23 pacientes tuvieron un índice IGA de 5-4 a <2, NRS prurito de 8.9 inicial a 2.7, sueño 8.2 inicial a 1.7	A los tres meses con disminución del prurito de 10 a 6-4 y en un paciente remisión completa. Calidad del sueño mejoría 5-0. Disminución de las lesiones nodulares
Efectos secundarios	Un paciente tuvo herpes labial en la semana 9	Dos pacientes manifestaron conjuntivitis leve Un paciente con leve deterioro de la enfermedad celiaca	Ocho casos manifestaron conjuntivitis leve (3 pacientes ya tenían antecedente de conjuntivitis)	Ojos secos en un paciente

Cuadro 1. Reportes de casos de prurigo nodular crónico con falla terapéutica tratados con dupilumab (continuación)

Estudio	Beck, Yang, Sekhon, Bhutani y Liao (2019) ²³	Calugareanu y col. (2020) ²⁴	Chiricozzi y col. (2020) ¹⁹	Holm, Agner, Sand, Thomsen (2019) ²⁵
Antecedente personal de atopía	-	Siete pacientes con antecedente de dermatitis atópica	Trece pacientes con antecedente de dermatitis atópica	-
Comentarios	El tratamiento con dupilumab se adicionó a otros tratamientos	Un paciente mostró respuesta nula y se suspendió el tratamiento a los 6 meses	Cuatro pacientes abandonaron el tratamiento a la semana 4 por falla terapéutica primaria	Un paciente con tratamiento adicional con naltrexona

IGA: Investigator Global Assessment; NRS: *Numeric Rating Scale*; IL: intralesional; IM: intramuscular; T: tópico; MTX: metotrexato.

o empeoramiento de las lesiones y síntomas en las primeras cuatro semanas).^{19,24}

El paciente con herpes labial y los que tuvieron conjuntivitis leve en los estudios mencionados no ameritaron la suspensión del tratamiento, sólo se dio tratamiento específico con antivirales en el primer caso y en el segundo requirió esteroides y lubricantes oftálmicos. Por otra parte, no se profundiza sobre la actitud terapéutica hacia el paciente con empeoramiento de la enfermedad celiaca.^{19,24,25}

Respecto a la información de los efectos adversos del tratamiento con dupilumab, en ensayos clínicos (SOLO 1 Y SOLO 2) realizados en adultos con dermatitis atópica moderada a grave comparados con grupos placebo se reportaron como efectos adversos las reacciones en el sitio de inyección y conjuntivitis. El evento adverso más grave fue la exacerbación de la dermatitis atópica en tres pacientes que recibían dupilumab y en 8 que recibían placebo. No se reportaron defunciones asociadas con el tratamiento.^{26,27} Otros ensayos clínicos realizados con dupilumab han arrojado resultados similares.²⁸

Concluimos que el dupilumab es una buena alternativa terapéutica en pacientes con prurigo

nodular grave con falla a tratamientos previos o que tengan contraindicación a la administración de inmunosupresores.

REFERENCIAS

- Pereira MP, Steinke S, Zeidler C, Forner C, Riepe C, Augustin M, et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32 (7): 1059-65. doi:10.1111/jdv.14570.
- Pereira MP, Ständer S. How to define chronic prurigo? *Exp Dermatol* 2019; 28 (12): 1455-60. doi:10.1111/exd.13972.
- Zeidler C, Tsianakas A, Pereira M, Ständer H, Yosipovitch G, Ständer S. Chronic prurigo of nodular type: A review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98 (2): 173-9. doi:10.2340/00015555-2774.
- Park K, Mori T, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 135-6. doi:10.1684/ejd.2010.1196
- Zeidler C, Yosipovitch G, Ständer S. Prurigo nodularis and its management. *Dermatol Clin* 2018; 36 (3): 189-97. doi:10.1016/j.det.2018.02.003
- Kowalski EH, Kneiber D, Valdebran M, Patel U, Amber KT. Treatment-resistant prurigo nodularis: Challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2019; 12: 163-72. doi:10.2147/CCID.S188070.
- Dermatol C. Prurigo nodular de Hyde: Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2004; 13 (2): 103-5.
- Huang AH, Williams KA, Kwatra SG. Prurigo nodularis: Epidemiology and clinical features. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1559-65. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.183

9. Fostini AC, Girolomoni G, Tessari G. Prurigo nodularis: An update on etiopathogenesis and therapy. *J Dermatol Treat* 2013; 24 (6): 458-62. doi:10.3109/09546634.2013.814759.
10. Liang Y, Jacobi HH, Marcusson JA, Haak-Frendscho M, Johansson O. Dendritic mast cells in prurigo nodularis skin. *Eur J Dermatol* 1999; 9 (4): 297-9.
11. Zeidler C, Ständer S. The pathogenesis of Prurigo nodularis - 'Super-Itch' in exploration. *Eur J Pain* 2016; 20 (1): 37-40. doi:10.1002/ejp.767.
12. Elmariah S, Kim B, Berger T, Chisolm S, Kwatra SG, Mollanazar N, et al. Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: US expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol* 2020. doi:10.1016/j.jaad.2020.07.025.
13. Ständer HF, Elmariah S, Zeidler C, Spellman M, Ständer S. Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 460-8. doi:10.1016/j.jaad.2019.07.022.
14. Pereira MP, Hoffmann V, Weisshaar E, Wallengren J, Halvorsen JA, Garcovich S, et al. Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (10): 2373-83. doi:10.1111/jdv.16309.
15. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol* 2012; 92 (5): 502-7. doi:10.2340/00015555-1246.
16. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19 (3): 210-6. doi:10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
17. Dermatology Life Quality Index - School of Medicine - Cardiff University [Internet]. [cited 2020 Oct 5]. Available from: <https://www.cardiff.ac.uk/medicine/resources/quality-of-life-questionnaires/dermatology-life-quality-index>
18. Dalgard FJ, Svensson Å, Halvorsen JA, Gieler U, Schut C, Tomas-Aragones L, et al. Itch and mental health in dermatological patients across Europe: A cross-sectional study in 13 countries. *J Invest Dermatol* 2020; 140 (3): 568-73. doi:10.1016/j.jid.2019.05.034.
19. Chiricozzi A, Maurelli M, Gori N, Argenziano G, De Simone C, Calabrese G, et al. Dupilumab improves clinical manifestations, symptoms, and quality of life in adult patients with chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (1): 39-45. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.049.
20. Qureshi AA, Abate LE, Yosipovitch G, Friedman AJ. A systematic review of evidence-based treatments for prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol* 2019; 756-64. doi:10.1016/j.jaad.2018.09.020.
21. Understanding Unapproved Use of Approved Drugs "Off Label" | FDA [Internet]. [cited 2020 Nov 24]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label>
22. Matsunaga K, Katoh N, Fujieda S, Izuhara K, Oishi K. Dupilumab: Basic aspects and applications to allergic diseases. *Allergol Int* 2020; 69 (2): 187-96. doi:10.1016/j.alit.2020.01.002.
23. Beck KM, Yang EJ, Sekhon S, Bhutani T, Liao W. Dupilumab treatment for generalized prurigo nodularis. *JAMA Dermatol* 2019; 118-20. doi:10.1001/jamadermatol.2018.3912.
24. Calugareanu A, Jachiet M, Tauber M, Nosbaum A, Aubin F, Misery L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of prurigo nodularis in a French multicenter adult cohort of 16 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (2): e74-6. doi:10.1111/jdv.15957.
25. Holm JG, Agner T, Sand C, Thomsen SF. Dupilumab for prurigo nodularis: Case series and review of the literature. *Dermatol Ther* 2020; e13222. doi:10.1111/dth.13222.
26. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs* 2017; 77 (10): 1115-21. doi:10.1007/s40265-017-0768-3.
27. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016; 375 (24): 2335-48. doi:10.1056/nejmoa1610020.
28. 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.

ANEXOS

Anexo A. IGA (*Investigator Global Assessment*) prurigo nodularis severity scale

Category	Score	Description: Stage (IGA Prurigo Nodularis Severity)
Clear	0	No nodules (0 nodules).
Almost clear	1	Rare, flattened lesions, with no more than 5 dome-shaped palpable nodules (approximately 1-5 nodules).
Mild	2	Few, mostly flattened lesions, with small number of dome-shaped palpable nodules (approximately 6-19 nodules).
Moderate	3	Many lesions, partially flattened, and dome-shaped palpable nodules (approximately 20-100 nodules).
Severe	4	Abundant lesions, majority are dome-shaped palpable nodules (over 100 nodules).

Anexo B. Cuestionario sobre la calidad de vida – dermatología (DLQI) (continúa en la siguiente página)

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

1.	Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ?	Muchísimo	<input type="checkbox"/>	
		Mucho	<input type="checkbox"/>	
		Un poco	<input type="checkbox"/>	
		Nada	<input type="checkbox"/>	
2.	Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?	Muchísimo	<input type="checkbox"/>	
		Mucho	<input type="checkbox"/>	
		Un poco	<input type="checkbox"/>	
		Nada	<input type="checkbox"/>	
3.	Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ?	Muchísimo	<input type="checkbox"/>	
		Mucho	<input type="checkbox"/>	
		Un poco	<input type="checkbox"/>	
		Nada	<input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4.	Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?	Muchísimo	<input type="checkbox"/>	
		Mucho	<input type="checkbox"/>	
		Un poco	<input type="checkbox"/>	
		Nada	<input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5.	Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ?	Muchísimo	<input type="checkbox"/>	
		Mucho	<input type="checkbox"/>	
		Un poco	<input type="checkbox"/>	
		Nada	<input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6.	Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?	Muchísimo	<input type="checkbox"/>	
		Mucho	<input type="checkbox"/>	
		Un poco	<input type="checkbox"/>	
		Nada	<input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
7.	Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ?	Sí	<input type="checkbox"/>	
		No	<input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>

Anexo B. Cuestionario sobre la calidad de vida – dermatología (DLQI) (continuación)

	Si la respuesta es “No”, durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ?	Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
8.	Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
9.	Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual ?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>
10.	Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?	Muchísimo Mucho Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación	<input type="checkbox"/>

Por favor verifique que ha contestado TODAS las preguntas. Muchas gracias.

<p>Cada pregunta se puntúa en una escala Likert de cuatro puntos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muchísimo = 3 • Mucho = 2 • Un poco = 1 • Nada = 0 • No relevante = 0 • Pregunta sin respuesta = 0 	<p>Significado de las puntuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 0-1 = ningún efecto en la vida del paciente. • 2-5 = pequeño efecto en la vida del paciente. • 6-10 = efecto moderado en la vida del paciente. • 11-20 = efecto muy grande en la vida del paciente. • 21-30 = efecto extremadamente grande en la vida del paciente.
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Anexo C. Hospital Anxiety and Depression Scale

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Me siento tenso o nervioso</p> <p><input type="checkbox"/> Todos los días</p> <p><input type="checkbox"/> Muchas veces</p> <p><input type="checkbox"/> A veces</p> <p><input type="checkbox"/> Nunca</p> <p>2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba</p> <p><input type="checkbox"/> Como siempre</p> <p><input type="checkbox"/> No lo bastante</p> | <p><input type="checkbox"/> Sólo un poco</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> <p>3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder</p> <p><input type="checkbox"/> Definitivamente y es muy fuerte</p> <p><input type="checkbox"/> Sí, pero no es muy fuerte</p> <p><input type="checkbox"/> Un poco, pero no me preocupa</p> <p><input type="checkbox"/> Nada</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas

- Al igual que siempre lo hice
- No tanto ahora
- Casi nunca
- Nunca
- Nada

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones

- La mayoría de las veces
- Con bastante frecuencia
- A veces, aunque no muy a menudo
- Sólo en ocasiones
- Nada

6. Me siento alegre

- Nunca
- No muy a menudo
- A veces
- Casi siempre
- Rara vez

7. Puedo estar sentado cómodamente y sentirme relajado

- Siempre
- Por lo general
- No muy a menudo
- Nunca
- Rara vez

8. Me siento como si cada día estuviera más lento

- Por lo general, en todo momento
- Muy a menudo
- A veces

9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago

- Nunca
- En ciertas ocasiones
- Con bastante frecuencia
- Muy a menudo

10. He perdido interés en mi aspecto personal

- Totalmente
- No me preocupo tanto como debiera
- Podría tener un poco más de cuidado
- Me preocupo al igual que siempre

11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme

- Mucho
- Bastante
- No mucho

12. Me siento optimista respecto al futuro

- Igual que siempre
- Menos de lo que acostumbraba
- Mucho menos de lo que acostumbraba

13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico

- Muy frecuentemente
- Bastante a menudo
- No muy a menudo

14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión

- A menudo
- A veces
- No muy a menudo