

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i2.1016>

Revolución terapéutica en dermatitis atópica pediátrica: Revisión crítica del impacto de Dupilumab, Crisaborole y Ruxolitinib

*Therapeutic Revolution in Pediatric Atopic Dermatitis: A Critical Review of
Dupilumab, Crisaborole, and Ruxolitinib Impact*

Luis Carlos López Montilla

luiskar1957@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-4095-0209>

Universidad del Quindío
Armenia – Colombia

Nathalia Giraldo Salazar

nathaliagiraldo11@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-3968-8096>

Universidad del Quindío
Armenia – Colombia

Yuri Andrea Suárez Niño

andrezua8@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-2123-7982>

Universidad Militar Nueva Granada
Bogotá – Colombia

Nancy Vanessa Becerra Becerra

nancyvanessabecerra@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-0399-3208>

Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga – Colombia

Diana Marcela Hernandez Muñoz

dianitamh117@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9923-5840>

Universidad Industrial de Santander
Bucaramanga – Colombia

Artículo recibido: 10 marzo 2025

- Aceptado para publicación: 20 abril 2025

Conflictos de intereses: Ninguno que declarar

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) pediátrica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel cuyo manejo ha sido históricamente desafiante debido a opciones terapéuticas limitadas y efectos secundarios significativos. En la última década han emergido terapias dirigidas innovadoras. En la presente revisión se analiza la evidencia reciente sobre nuevos tratamientos tópicos y biológicos para la DA en niños, enfocándose en dupilumab, crisaborole y ruxolitinib. La literatura reciente demuestra que dupilumab el primer biológico aprobado para DA moderada a grave en pediatría logra mejoras sustanciales en la severidad de la enfermedad y la intensidad del prurito con un

perfil de seguridad favorable. Crisaborole, un inhibidor tópico de PDE4 para DA leve a moderada, ofrece beneficio clínico modesto con excelente seguridad sistémica, aunque con irritación local frecuente. Ruxolitinib tópico (inhibidor JAK1/2) demuestra alta eficacia en DA leve a moderada localizada, sin los efectos adversos de los corticoides tópicos, pero con restricciones de superficie corporal tratada por el riesgo de absorción sistémica acumulativa. Guías clínicas recientes respaldan el uso de dupilumab como terapia sistémica de primera línea en la DA pediátrica grave refractaria, reservando ruxolitinib y crisaborole como alternativas tópicas ahorradoras de esteroides. En conclusión, estas terapias han expandido significativamente el arsenal terapéutico en dermatología pediátrica, mejorando el control de la DA con un perfil de seguridad más favorable que los tratamientos convencionales. Se requiere, no obstante, seguimiento a largo plazo y estudios comparativos directos para definir su rol óptimo en la práctica clínica.

Palabras clave: dermatitis atópica, pediatría, dupilumab, crisaborole, Ruxolitinib

ABSTRACT

Pediatric atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with historically limited therapeutic options and significant side effects. In the past decade, novel targeted therapies have emerged. This review examines recent advances in topical and biologic treatments for pediatric AD, focusing on dupilumab, crisaborole, and ruxolitinib. Dupilumab, the first biologic approved for moderate-to-severe AD in children has produced substantial improvements in disease severity and itch with a favorable safety profile. Crisaborole, a topical PDE4 inhibitor for mild-moderate AD, offers modest efficacy with excellent systemic safety, though local application site reactions are common. Topical ruxolitinib (JAK1/2 inhibitor) demonstrates high efficacy for localized mild-moderate AD without steroid-related adverse effects, but its use is limited by treated body surface area due to systemic absorption risks. Recent clinical guidelines endorse dupilumab as a first-line systemic treatment for refractory pediatric AD, with ruxolitinib and crisaborole reserved as steroid-sparing topical alternatives. These therapies have greatly expanded the treatment landscape in pediatric dermatology, improving AD control with a more favorable safety profile than conventional agents. Ongoing long-term surveillance and head-to-head studies are needed to further delineate their optimal use in clinical practice.

Keywords: atopic dermatitis, pediatrics, dupilumab, crisaborole, ruxolitinib

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una de las enfermedades inflamatorias cutáneas más comunes en la infancia, con una prevalencia de hasta 20% en niños. Se caracteriza por eccema crónico pruriginoso que afecta la calidad de vida del paciente pediátrico y su familia. Tradicionalmente, el manejo de la DA moderada a grave en niños se basaba en corticoesteroides tópicos, inhibidores de calcineurina y, en casos refractarios, terapias sistémicas inmunosupresoras no específicas (p. ej., ciclosporina, metotrexato) usadas *off-label*, con perfiles de seguridad subóptimos a largo plazo. La necesidad de opciones terapéuticas más eficaces y seguras motivó el desarrollo de tratamientos dirigidos a dianas inmunológicas específicas en la fisiopatología de la DA durante la última década. Entre los nuevos tratamientos destacados para la DA pediátrica se encuentran dupilumab, un anticuerpo monoclonal totalmente humano que bloquea la señalización de IL-4/IL-13 (citocinas clave en la respuesta inflamatoria tipo 2 característica de la DA); crisaborole, un inhibidor tópico no esteroideo de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) que reduce la liberación de citocinas proinflamatorias en la piel; y ruxolitinib en crema, un inhibidor selectivo de las janus quinasas JAK1/JAK2 que modula vías de citoquinas implicadas en la DA. Estas terapias recibieron aprobaciones regulatorias entre 2016 y 2021 para indicaciones pediátricas específicas, transformando el abordaje de la DA refractaria. Las guías clínicas recientes han comenzado a incorporar estas opciones al algoritmo terapéutico. Por ejemplo, la Academia Americana de Dermatología actualizó en 2023 sus lineamientos, recomendando fuertemente dupilumab y otros fármacos dirigidos en niños con DA moderada-grave que no responden a la terapia convencional. Asimismo, consensos europeos (p. ej., EuroGuiDerm EADV 2018) avalan el uso de dupilumab en población pediátrica cuando los tratamientos clásicos fallan. Sin embargo, persisten interrogantes sobre la comparación de su eficacia relativa, la seguridad a largo plazo, la edad mínima de uso y el rol clínico óptimo de cada uno en pediatría. En esta revisión narrativa se sintetiza la evidencia de los últimos 10 años sobre dupilumab, crisaborole y ruxolitinib en población pediátrica con DA, realizando una evaluación crítica que busca orientar al dermatólogo pediatra en la toma de decisiones terapéuticas.

METODOLOGÍA

Se efectuó una revisión crítica y narrativa estructurada conforme a la escala SANRA, enfocada en terapias dirigidas para dermatitis atópica (DA) en población pediátrica. Las fuentes incluyeron PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus y Web of Science, además de registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, EU-CTR), comunicaciones de la FDA/EMA y resúmenes de los congresos EADV y AAD. El intervalo de búsqueda comprendió de enero de 2015 al 1 de mayo de 2025, cubriendo la era de aprobación de dupilumab en niños. La estrategia de búsqueda combinó descriptores MeSH/ DeCS y términos libres en ambos idiomas; se utilizaron palabras clave relativas a “dermatitis atópica”, “dupilumab”, “crisaborole”, “ruxolitinib”, “biologic

therapy”, “JAK inhibitor”, “PDE-4 inhibitor”, “child” y “pediatric”. Se restringieron los resultados a estudios en humanos, edades de 0-18 años y publicaciones en inglés o español. Criterios de inclusión: ensayos fase II-IV, estudios de vida real con al menos 30 pacientes pediátricos, metaanálisis, guías o consensos dermatológicos publicados entre 2018-2025 y que evaluaran eficacia o seguridad de las moléculas objetivo. Criterios de exclusión: series de casos con < 30 niños, artículos no revisados por pares, estudios en adultos exclusivamente y duplicados. La gestión bibliográfica se realizó con Mendeley® v1.23. Dos autores cribaron títulos y resúmenes de manera independiente ($\kappa = 0,79$) y revisaron a texto completo los registros potencialmente elegibles. Para cada estudio se registraron datos de diseño, número de participantes, edad, dosis, comparadores, variables de eficacia (IGA 0/1, EASI-75, NRS-prurito) y eventos adversos. La certeza global de la evidencia por fármaco se valoró con un enfoque GRADE adaptado a revisiones narrativas. La síntesis cualitativa se estructuró por molécula dupilumab (anti-IL-4R α), crisaborole (inhibidor PDE-4 tópico) y ruxolitinib (inhibidor JAK1/2 tópico) describiendo mecanismo de acción, eficacia clínica, perfil de seguridad, impacto en calidad de vida y necesidades de investigación (subgrupos < 6 años, seguimiento a largo plazo, secuenciación terapéutica). Los hallazgos se organizaron en tablas comparativas. Se trató exclusivamente de una revisión de la literatura, por lo que no se requirió aprobación ética ni consentimiento informado. Los autores declararon no tener conflictos de interés con los fabricantes de los fármacos analizados.

RESULTADOS

Dupilumab en dermatitis atópica pediátrica

Mecanismo y aprobación: Dupilumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 que se dirige a la subunidad α del receptor de IL-4 (IL-4R α), bloqueando simultáneamente la señalización de las interleucinas IL-4 e IL-13, las cuales desempeñan un papel central en la inflamación tipo Th2 característica de la DA. Fue inicialmente aprobado en 2017 para adultos con DA moderada a grave, y posteriormente su indicación se amplió a adolescentes ≥ 12 años (FDA marzo 2019) y niños de 6–11 años (FDA 2020) basándose en estudios pivotaes exitosos(1,2). Más recientemente, un ensayo fase III en lactantes y preescolares demostró resultados positivos que llevaron a la aprobación de dupilumab en niños desde los 6 meses de edad (FDA junio 2022) para DA moderada-grave no controlada con terapias tópicas(3). Actualmente, dupilumab es el único biológico aprobado para DA pediátrica a partir de tan temprana edad.

Eficacia: La introducción de dupilumab ha revolucionado el control de la DA refractaria en población pediátrica. En adolescentes (12–17 años) con DA moderada-grave, el ensayo fase III LIBERTY AD ADOL demostró que 16 semanas de dupilumab en monoterapia lograron piel limpia o casi limpia (IGA 0/1) en 24% de los pacientes vs 2% con placebo, y una mejoría de al menos 75% en el índice EASI (EASI-75) en 42% vs 8% respectivamente(1). Además, un 37% de

los adolescentes tratados con dupilumab experimentó una reducción ≥ 4 puntos en la escala de prurito (NRS de picor), comparado con solo 5% en el grupo placebo(1). En niños de 6–11 años con DA grave, el ensayo fase III LIBERTY AD PEDS evaluó dupilumab añadido a corticoides tópicos (CTS) vs placebo + CTS, encontrando respuesta IGA 0/1 al cabo de 16 semanas en ~33% (dosis cada 4 semanas) y ~30% (dosis cada 2 semanas) de los pacientes tratados, frente a 11% en el grupo control(2). La tasa de EASI-75 fue notablemente alta: 67–70% con dupilumab (según régimen de dosificación) vs 27% con placebo(2). De igual forma, más de la mitad de los niños en dupilumab lograron reducciones clínicamente significativas del prurito(2). En lactantes y niños pequeños (6 meses a 5 años) con DA moderada-grave, el ensayo fase III LIBERTY AD PRESCHOOL reportó IGA 0/1 en 28% de los pacientes con dupilumab vs 4% con placebo, y EASI-75 en 53% vs 11%, tras 16 semanas de tratamiento(3). Estas mejorías, junto con la reducción del insomnio y la mejoría en la calidad de vida familiar observadas en los pacientes más pequeños, subrayan la eficacia consistente de dupilumab en todos los grupos etarios pediátricos(3). Cabe destacar que la respuesta clínica a dupilumab suele evidenciarse desde las primeras 2–4 semanas de tratamiento, con reducciones rápidas de la inflamación cutánea y el prurito(1).

Seguridad: Dupilumab presenta un perfil de seguridad muy favorable en población pediátrica, sin los riesgos sistémicos asociados a los inmunosupresores tradicionales. A diferencia de fármacos como ciclosporina o corticoides sistémicos (relacionados con efectos adversos graves a largo plazo), dupilumab no requiere monitorización laboratorial rutinaria debido a su alta especificidad diana. En los ensayos clínicos, los eventos adversos más frecuentes con dupilumab fueron reacciones locales en el sitio de inyección (eritema leve transitorio) y conjuntivitis. La conjuntivitis asociada a dupilumab, de etiología no completamente esclarecida, se reportó aproximadamente en 10–20% de los pacientes pediátricos en distintos estudios, generalmente como conjuntivitis alérgica o blefaritis leve manejable con tratamiento oftalmológico tópico, sin requerir la suspensión del biológico en la mayoría de los casos. Otros eventos descritos incluyen una eosinofilia transitoria leve y raramente síntomas tipo artralgias, que remiten espontáneamente(8). Importante, no se ha evidenciado inmunosupresión sistémica con dupilumab: un estudio específico mostró que este biológico no aumenta la incidencia de infecciones (incluyendo infecciones herpéticas diseminadas) en niños pequeños y, de hecho, permitió reducir el uso de antibióticos y antivirales en comparación con placebo(3,8). En extensiones de seguimiento a largo plazo (hasta 1–2 años), dupilumab mantuvo un perfil de seguridad consistente, sin hallazgos inesperados(8).

Uso clínico: Dupilumab se administra por vía subcutánea (dosis según peso, habitualmente cada 2 a 4 semanas) y está indicado en DA moderada a grave que no responde adecuadamente a terapias tópicas optimizadas. Dada su eficacia sostenida y seguridad, las guías actuales lo recomiendan como terapia sistémica de primera línea en niños con DA grave(9), por encima de

inmunosupresores tradicionales. Suele emplearse en combinación con medidas básicas de cuidado de la piel (humectación, control de desencadenantes) y puede coadministrarse con corticoides tópicos o inhibidores de calcineurina para lesiones residuales localizadas durante brotes. Un aspecto importante es la necesidad de tratamiento prolongado: la suspensión de dupilumab tras lograr el control suele conducir a recaídas significativas en muchos pacientes en pocos meses, por lo que se recomienda mantener la terapia de mantenimiento a largo plazo en la DA crónica severa, reevaluando periódicamente la necesidad. Hasta la fecha no hay datos ni aprobación para uso en menores de 6 meses, persistiendo un vacío terapéutico en ese grupo etario. En síntesis, dupilumab ofrece una alta eficacia clínica (p. ej., ~30–40% de pacientes alcanzan IGA 0/1; ~50–70% alcanzan EASI-75) con mínima toxicidad sistémica, consolidándose como el estándar actual para la DA pediátrica refractaria.

Crisaborole en dermatitis atópica pediátrica

Mecanismo y aprobación: Crisaborole es un inhibidor no esteroideo de la enzima fosfodiesterasa-4 (PDE4) formulado como ungüento tópico al 2%. Al inhibir PDE4, crisaborole eleva los niveles de AMPc intracelular, lo que conlleva una disminución en la liberación de citocinas proinflamatorias en la piel (como IL-2, IL-12, IFN- γ y TNF- α). Fue el primer fármaco de esta clase aprobado para DA: en 2016, la FDA autorizó crisaborole para el tratamiento tópico de la DA leve a moderada en pacientes ≥ 2 años de edad, tras demostrar eficacia en dos estudios fase III pivotaes (CrisADe 301 y 302)(4). Subsecuentemente, un estudio fase IV abierto (CrisADe CARE 1) evaluó su uso en lactantes de 3 a 24 meses, evidenciando resultados favorables que llevaron a extender la aprobación de la FDA a bebés desde 3 meses de edad en 2020(5). Cabe mencionar que, a la fecha, crisaborole no cuenta con aprobación en muchos mercados fuera de EE.UU., lo cual limita su disponibilidad global.

Eficacia: Como terapia antiinflamatoria tópica, crisaborole está indicado para DA de leve a moderada severidad, generalmente en pacientes en quienes se desea evitar el uso prolongado de corticoesteroides. En los ensayos clínicos fase III, tras 28 días de tratamiento dos veces al día, crisaborole logró tasas de éxito modestas pero significativamente superiores al vehículo. En concreto, una puntuación IGA 0/1 con mejora ≥ 2 grados se alcanzó aproximadamente en 32% y 31% de los pacientes tratados con crisaborole en los estudios 301 y 302, frente a 25% y 18% con el ungüento vehículo (placebo), respectivamente(4). Aunque las diferencias absolutas fueron pequeñas, resultaron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes dentro de este subgrupo de DA leve(4). La mejoría en otros índices de severidad, como EASI o SCORAD, también favoreció a crisaborole sobre vehículo, si bien la magnitud de cambio fue modesta en comparación con terapias enfocadas a DA más severa. En el estudio abierto en infantes (3–24 meses) con DA leve-moderada, crisaborole produjo IGA 0/1 en ~30% de los casos al día 29(5), similar a lo observado en niños mayores, sugiriendo eficacia consistente en rangos de edad más bajos. Sumado a la evidencia de mejoría en las lesiones eczematosas y prurito –incluso en

regiones anatómicas delicadas– y a los reportes de mejora en calidad de vida en estos estudios, crisaborole representa una alternativa útil especialmente en sitios donde los esteroides podrían ser problemáticos (cara, pliegues) o en pacientes con “esteroidofobia”. No obstante, la eficacia absoluta de crisaborole es inferior a la de los corticoides tópicos de potencia media: por ejemplo, comparaciones indirectas sugieren que un corticoide de baja potencia podría lograr tasas de respuesta más altas a corto plazo que crisaborole(14). Por ello, se suele reservar crisaborole para uso intermitente o mantenimiento en casos leves, o bien en combinación con otras terapias.

Seguridad: Un atractivo de crisaborole es su excelente perfil de seguridad sistémica. Al ser un tratamiento tópico con mínima absorción percutánea, no se asocia a los efectos adversos sistémicos de los corticoides (supresión del eje HHA, alteraciones metabólicas) ni al riesgo de malignidad que teóricamente se ha planteado con los inhibidores de calcineurina. En los estudios pivotaes, la incidencia global de eventos adversos fue similar a placebo. Los efectos adversos locales más relevantes fueron reacciones en el sitio de aplicación: aproximadamente un 4% de los pacientes tratados refirieron ardor o escozor transitorio tras la aplicación de crisaborole, versus ~1% con el vehículo(4). Estos síntomas suelen ser leves y de corta duración, pero pueden causar incomodidad, especialmente en niños pequeños. Reportes posteriores a la comercialización sugieren que la incidencia de irritación podría estar subestimada: en la práctica clínica se ha observado irritación local en 32–45% de los pacientes, especialmente cuando se aplica en áreas de piel sensible como la cara(15). Un estudio retrospectivo indicó que crisaborole aplicado en la cara conlleva mayor probabilidad de provocar sensación de ardor o picor que cuando se aplica en tronco o extremidades(15). No se han identificado otras toxicidades cutáneas locales significativas (crisaborole no induce atrofia cutánea ni telangiectasias). Tampoco hubo evidencias de alteraciones de laboratorio clínicamente relevantes en el estudio de infantes, incluso en aquellos con >35% de superficie corporal tratada(5). A diferencia de lo observado con ruxolitinib, crisaborole no parece predisponer a infecciones cutáneas; de hecho, la incidencia de impétigo, eccema herpético u otras infecciones fue muy baja y similar a placebo en los ensayos clínicos(4). En suma, la seguridad de crisaborole es excelente, destacando la ausencia de efectos sistémicos en todas las edades. Su principal limitante en tolerancia es el ardor local, que en algunos niños puede requerir suspender el tratamiento si es intenso o persistente.

Perfil de uso clínico: Crisaborole se indica en DA leve a moderada a partir de los 3 meses de edad. Se presenta como ungüento al 2% y se aplica dos veces al día sobre las lesiones eczematosas activas. Dado que no conlleva riesgo de atrofia, resulta útil para zonas delicadas (cara, cuello, pliegues) o como terapia de mantenimiento a largo plazo para prolongar periodos de remisión luego de controlar un brote con corticoides tópicos. En pacientes con brotes leves, puede emplearse como monoterapia inicial. Sin embargo, en brotes más activos suele usarse en esquemas combinados: por ejemplo, es común aplicar crisaborole en las lesiones residuales o como seguimiento tras un ciclo corto de corticoide tópico. Las guías mencionan a crisaborole

como una opción ahorradora de esteroides para dermatitis leves o como terapia adyuvante, aunque reconocen su eficacia limitada(13). En la práctica, algunos clínicos reportan adhesión limitada de los pacientes a crisaborole debido a la sensación de ardor y al costo en ciertas regiones, lo que ha frenado su uso generalizado(20). Aun así, crisaborole ocupa un nicho importante en lactantes y niños pequeños con DA extensa en quienes se desea minimizar la exposición a corticoides, y como parte de estrategias de manejo proactivo (p. ej., aplicación 2 veces por semana en áreas propensas a brotes, similar al uso intermitente de tacrolimus) para prevenir recaídas. En resumen, crisaborole aporta una opción segura desde la primera infancia para el manejo de la DA leve-moderada, aunque su eficacia modesta implica que muchos pacientes requieran terapias complementarias para un control óptimo.

Ruxolitinib tópico en dermatitis atópica pediátrica

Mecanismo y aprobación: Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las Janus quinasas (JAK) 1 y 2, enzimas intracelulares que median la señalización de múltiples citocinas implicadas en la inflamación de la DA (incluyendo IL-4, IL-13, IL-31, IFN- γ , entre otras). Originalmente desarrollado como terapia sistémica para neoplasias mieloproliferativas, en formulación tópica al 1,5% ha mostrado potente acción antiinflamatoria cutánea. Ruxolitinib en crema obtuvo aprobación de la FDA en septiembre de 2021 para el tratamiento a corto plazo (hasta 8 semanas) de la DA leve a moderada en pacientes ≥ 12 años no controlados con terapias tópicas convencionales(6). Es el primer inhibidor de JAK de uso tópico aprobado para una enfermedad dermatológica en EE.UU. Al momento actual, su indicación formal en pediatría se limita a adolescentes; sin embargo, está en curso un ensayo fase III en niños de 2–11 años (estudio TRuE-AD3) cuyos resultados podrían ampliar la aprobación a edades menores(7). Algunos países (ej. Japón) ya han aprobado formulaciones tópicas similares de inhibidores JAK (p. ej., delgocitinib) desde los 2 años de edad(7), anticipando una futura disponibilidad más amplia de esta clase terapéutica en pediatría.

Eficacia: Los ensayos pivotaes de ruxolitinib crema (TRuE-AD1 y TRuE-AD2) incluyeron pacientes de ≥ 12 años con DA leve a moderada, con afectación de hasta 20% de la superficie corporal. Tras 8 semanas de tratamiento dos veces al día, ruxolitinib mostró beneficios clínicos rápidos y pronunciados comparado con vehículo. Combinando los estudios, alrededor de 51–54% de los pacientes tratados alcanzaron IGA 0/1 (piel limpia o casi limpia) al final del tratamiento, en contraste con solo 8–15% en el grupo placebo(6). Asimismo, aproximadamente 62% de los pacientes lograron EASI-75 con ruxolitinib, vs 14–25% con vehículo(6). Estas diferencias de más de 30–40 puntos porcentuales subrayan una eficacia robusta del inhibidor JAK tópico –superior a la reportada con crisaborole y comparable a la obtenida con corticoides de potencia media–(6). Un aspecto destacado fue la velocidad de acción: mejorías en el prurito se evidenciaron dentro de las primeras 12 horas de la primera aplicación en muchos pacientes, y la reducción del picor a la semana fue significativa frente a placebo(6). La mejoría en signos

objetivos de eccema (por ejemplo, eritema e induración) también se observó desde la primera semana de uso. Estos resultados posicionan a ruxolitinib crema como una de las terapias tópicas más efectivas disponibles para DA. Si bien los datos específicos en niños <12 años aún están pendientes de publicación, la experiencia en adolescentes y adultos jóvenes sugiere que la eficacia se mantiene en poblaciones pediátricas. De hecho, en análisis agrupados de ensayos se observó que la edad no afectó la respuesta a ruxolitinib, con resultados similares en el subgrupo adolescente (12–17 años) que en adultos(16). Reportes de uso compasivo en niños indican mejorías marcadas en lesiones crónicas de difícil manejo (p. ej., eccema crónico facial) con ruxolitinib tópico, respaldando su potencial en pediatría.

Seguridad: Ruxolitinib en crema se asocia a mínimos efectos adversos locales. A diferencia de crisaborole o incluso de los inhibidores de calcineurina (tacrolimus/pimecrolimus), que suelen causar escozor inicial, en los ensayos clínicos la incidencia de irritación local con ruxolitinib fue similar a placebo(6). Los pacientes prácticamente no reportaron ardor ni quemazón tras la aplicación del inhibidor JAK(6), lo cual representa una ventaja en términos de comodidad y adherencia. Tampoco se observaron signos de atrofia cutánea, acné o dermatitis de contacto atribuibles al tratamiento durante las 8 semanas de uso. En cuanto a eventos sistémicos, el desarrollo tópico de ruxolitinib buscó minimizar la absorción para evitar los conocidos riesgos de los JAK sistémicos (infecciones serias, trombosis, dislipidemia, etc.). En el programa clínico se restringió el área de aplicación a $\leq 20\%$ de la superficie corporal y la duración a 8 semanas para acotar la exposición sistémica(7). Bajo estas condiciones, las concentraciones plasmáticas de ruxolitinib fueron muy bajas en la mayoría de los pacientes, y no se reportaron eventos adversos sistémicos significativos(7). Sin embargo, un estudio de “uso máximo” (aplicación en áreas muy extensas) en adolescentes y adultos reveló que en pacientes con DA muy extensa (45–90% de superficie afectada), los niveles plasmáticos de ruxolitinib alcanzaron el umbral teórico de inhibición medular para JAK2(7). Si bien en dicho estudio no ocurrieron eventos hematológicos clínicos, estos hallazgos sugieren tener precaución cuando se necesita tratar áreas muy extensas con ruxolitinib crema, dado el riesgo potencial de absorción sistémica acumulativa(7). De hecho, actualmente se contraindica su uso en $>20\%$ de superficie corporal y por más de 8 semanas continuas hasta contar con más datos de seguridad a largo plazo. Respecto a infecciones cutáneas, la incidencia de impétigo fue baja y similar a placebo en los ensayos(6). Se observaron un par de casos de eccema herpético en pacientes tratados con delgocitinib (otra crema JAK) en estudios japoneses, posiblemente relacionados a la modulación inmune local; por ello, se recomienda vigilar la aparición de infecciones virales cutáneas durante terapias tópicas con inhibidores JAK. En general, ruxolitinib tópico es bien tolerado: la mayoría de pacientes no presenta reacciones adversas, y cuando éstas ocurren suelen ser leves (p. ej., foliculitis leve o erupción acneiforme en áreas de aplicación prolongada, reportado en pocos casos). Las guías resaltan su perfil de

seguridad local, aunque enfatizan seguir las indicaciones de límite de área y tiempo de uso para evitar riesgos sistémicos.

Uso clínico: En la práctica, ruxolitinib crema se posiciona como una herramienta valiosa para DA de leve a moderada en adolescentes y, prospectivamente, en niños más pequeños una vez se autorice su uso. Se aplica dos veces al día en las lesiones eczematosas activas. Debido a su potente efecto antipruriginoso rápido, es especialmente útil en brotes localizados que causan gran molestia (por ejemplo, lesiones en cara y cuello que alteran el sueño). Las guías y consensos actuales sugieren usar ruxolitinib como alternativa a corticoides tópicos en pacientes que (a) no logran control adecuado con éstos, (b) presentan efectos adversos por esteroides, o (c) tienen contraindicaciones para corticoides en ciertas áreas de la piel(9,10). Un escenario común es rotar a ruxolitinib en pacientes con DA crónica de cabeza y cuello que han usado extensivamente tacrolimus o corticoides, dado que ruxolitinib carece de las reacciones irritativas de tacrolimus y puede inducir remisión en esas zonas rebeldes. No obstante, no se recomienda su uso extendido en todo el cuerpo; en casos de DA muy extensa o generalizada, dupilumab u otros tratamientos sistémicos serían más apropiados, reservando ruxolitinib para áreas focales resistentes. Un punto crítico es el costo, que puede ser elevado, limitando su acceso en algunos sistemas de salud(20). La duración del tratamiento suele ser por brotes agudos: hasta 8 semanas continuas; si se requiere retratamiento, se descansa y reaplica en nuevos brotes según juicio clínico. En el futuro, si se demuestra seguridad en uso intermitente prolongado, podría considerarse para mantenimiento proactivo en áreas problemáticas, de forma similar al uso intermitente de inhibidores de calcineurina. En síntesis, ruxolitinib en crema ofrece una respuesta rápida y potente para controlar lesiones eczematosas difíciles, con una seguridad localizada excelente, aunque su empleo requiere adherirse a límites de extensión y duración. Constituye un complemento valioso en el manejo integral de la DA pediátrica, especialmente para minimizar la necesidad de escalar a terapias sistémicas como dupilumab en ciertos pacientes con enfermedad localizada.

A continuación se resumen comparativamente las características generales, la eficacia clínica y las consideraciones de seguridad de estas tres terapias (ver Tablas 1, 2 y 3).

Tabla 1

Comparación general de los nuevos tratamientos para dermatitis atópica pediátrica (dupilumab, crisaborole, ruxolitinib)

Fármaco	Tipo / Mecanismo	Vía de administración	Edad aprobada	Indicación en DA
Dupilumab	Anticuerpo monoclonal anti-IL-4R α (bloquea IL-4/IL-13)	Subcutánea (cada 2–4 semanas)	≥ 6 meses (FDA, 2022)(3)	DA moderada a grave refractaria (terapia sistémica de primera línea)(9,10)
Crisaborole	Inhibidor de PDE4 (no esteroideo)	Tópica (ungüento 2%, 2 $\times$ día)	≥ 3 meses (FDA, 2020)(5)	DA leve a moderada (alternativa a corticoide tópico)(11)
Ruxolitinib	Inhibidor selectivo de JAK1/2	Tópica (crema 1,5%, 2 $\times$ día)	≥ 12 años (FDA, 2021)(6)	DA leve a moderada localizada (uso $\leq 20\%$ SC, ≤ 8 sem)(7)

Fuente: Adaptado de datos de ensayos clínicos pivotaes y aprobaciones regulatorias(3–7,9–11). IL-4R α : subunidad alfa del receptor de IL-4; PDE4: fosfodiesterasa-4; JAK: Janus kinase; SC: superficie corporal.

Tabla 2

Eficacia clínica de dupilumab, crisaborole y ruxolitinib en estudios pediátricos (resultados vs. placebo/vehículo)

Fármaco (población, duración)	Tasa 0/1 (tratamiento vs placebo)	IGA vs	Tasa 75 (tratamiento vs placebo)	EASI-75 vs	Reducción de prurito significativa
Dupilumab 6–11 años, 16 sem + TCS(2)	33% vs (p<0,001)(2)	11%	67–70% vs (p<0,001)(2)	27%	Sí ($\approx 50\%$ alcanzan Δ NRS ≥ 4 vs 12% placebo)(2)
Crisaborole ≥ 2 años, 4 sem(4)	$\sim 32\%$ vs (p<0,05)(4)	$\sim 20\%$	No reportado (estudios enfocados en IGA)	(estudios enfocados en IGA)	Sí (mejoría modesta de prurito vs vehículo)(4)
Ruxolitinib ≥ 12 años, 8 sem(6)	$\sim 52\%$ vs (p<0,001)(6)	~ 8 –15%	$\sim 62\%$ vs (p<0,001)(6)	~ 14 –25%	Sí (alivio del picor desde <1 semana)(6)

Notas: IGA 0/1 = Porcentaje de pacientes con piel limpia o casi limpia al final del estudio. EASI-75 = Porcentaje de pacientes con $\geq 75\%$ de mejoría en el índice EASI (Índice de Área y Severidad del Eccema). Δ NRS ≥ 4 = Reducción de ≥ 4 puntos en la escala numérica de prurito. Las cifras corresponden a los brazos con dosis óptima de cada fármaco comparados con placebo/vehículo. Dupilumab mostró alta eficacia en niños(1–3); crisaborole alcanzó beneficios modestos pero superiores a vehículo(4); ruxolitinib evidenció la mayor eficacia tópica, comparable a un corticoide de mediana potencia(6).

Tabla 3

Principales consideraciones de seguridad de dupilumab, crisaborole y ruxolitinib en niños con DA

Aspecto de seguridad	Dupilumab (SC sistémico)	Crisaborole (tópico)	Ruxolitinib (tópico)
Reacciones locales	Reacción en sitio de inyección (eritema leve, transitorio)(1).	Ardor/escozor en aplicación en ~4–10% de pacientes (hasta ~30% en cara)(15).	Irritación local mínima, similar a placebo(6).
Efectos sistémicos	Sin inmunosupresión general; no requiere laboratorios de rutina. Conjuntivitis en 10–20% (manejo tópico)(8). Rara eosinofilia transitoria(8).	Absorción sistémica despreciable; sin efectos sistémicos relevantes(5).	Absorción limitada si área $\leq 20\%$ SC. Áreas $>20\text{--}40\%$ pueden elevar niveles plasmáticos (precaución)(7).
Riesgo de infecciones	No aumenta infecciones; mejor control de DA podría reducir infecciones cutáneas asociadas(3).	No incrementa infecciones; incidencia de impétigo ~1,2% similar a placebo(4).	Incidencia de infecciones cutáneas baja; raros casos de eccema herpético reportados (con otros JAK tópicos)(7).
Otros	No se han asociado malignidades; vigilancia a largo plazo continúa (datos hasta 2–3 años sin señales alarmantes)(8).	No causa atrofia, despigmentación ni fotosensibilidad. Bien tolerado incluso en <2 años(5).	Sin atrofia ni alteración de la barrera cutánea. Evitar uso >8 semanas continuas hasta más datos(7). Costo elevado puede limitar acceso(20).

Fuente: Datos de perfiles de seguridad informados en ensayos clínicos pediátricos y guías clínicas(3–5,7,8,20). SC: superficie corporal. *Dupilumab* = excelente seguridad sistémica; vigilar conjuntivitis. *Crisaborole* = seguro sistémicamente; ardor local posible. *Ruxolitinib* = muy bien tolerado a nivel local; limitar extensión y tiempo de uso por posible absorción sistémica.

DISCUSIÓN

La introducción de terapias dirigidas en la última década ha modificado sustancialmente el paradigma de manejo de la dermatitis atópica pediátrica. Dupilumab, al atacar la vía central Th2 (IL-4/IL-13), ha demostrado una eficacia sin precedentes en DA severa, logrando controlar la enfermedad sin los efectos adversos de la inmunosupresión sistémica convencional. Esto ha permitido que niños con DA grave, antes dependientes de ciclosporina u otros tratamientos sistémicos *off-label* de alto riesgo, ahora puedan recibir un biológico seguro para uso prolongado, mejorando no solo la piel sino también comorbilidades atópicas (asma, alergias alimentarias) y la calidad de vida global de pacientes y cuidadores. Las guías clínicas de Estados Unidos y Europa

rápidamente incorporaron a dupilumab: las guías conjuntas AAAAI/ACAAI de 2023 recomiendan su uso incluso en lactantes ≥ 6 meses con DA moderada-grave no controlada, con un alto nivel de evidencia y grado de recomendación fuerte(9). De igual forma, la AAD en 2023 posiciona a dupilumab como tratamiento sistémico de primera elección en DA severa, por encima de opciones tradicionales como metotrexato o fototerapia(10). Este consenso general refuerza la confianza en el favorable perfil beneficio-riesgo de dupilumab en pediatría. Un aspecto debatido es el manejo de la conjuntivitis asociada al fármaco; idealmente, oftalmólogos pediátricos deben integrarse al equipo para abordar este efecto secundario cuando aparezca, aunque suele manejarse con colirios antiinflamatorios sin mayores complicaciones.

Crisaborole ejemplifica la búsqueda de alternativas antiinflamatorias tópicas no esteroideas en DA leve. Si bien su eficacia es modesta, su seguridad lo hace atractivo para uso prolongado y en pacientes muy jóvenes. Las guías europeas de 2018 mencionaron a los inhibidores PDE4 tópicos como una opción emergente, aunque señalando la necesidad de más evidencia en ese entonces. Hoy, con varios años de experiencia poscomercialización, se ha evidenciado que crisaborole es útil como terapia de mantenimiento proactivo: aplicándolo 2–3 veces por semana en zonas propensas a brotes, puede reducir la frecuencia de recaídas (estrategia similar a la recomendada con tacrolimus). También desempeña un rol importante en el “primer escalón” del tratamiento: en DA leve, junto con emolientes y medidas para evitar desencadenantes, crisaborole puede ayudar a demorar o evitar el inicio temprano de corticoides. No obstante, su limitación principal es la tolerabilidad local. La sensación de ardor puede ser especialmente problemática en niños pequeños, dificultando la adherencia. Algunos clínicos reportan que las familias abandonan el tratamiento al no notar una mejoría rápida pero sí notar la molestia del ungüento. Por tanto, es crucial educar a los padres sobre qué esperar: explicar que crisaborole puede demorar varias semanas en mostrar beneficio tangible y que el ardor inicial suele ceder tras pocos días de uso continuado. En casos de intolerancia persistente, se puede alternar con emolientes antes de la aplicación o suspender el fármaco y optar por otro antiinflamatorio tópico (p. ej., tacrolimus). En suma, crisaborole complementa las opciones tópicas existentes pero no las sustituye; su lugar está junto a los corticoides de baja potencia y los inhibidores de calcineurina en el manejo de la DA leve-moderada, cada uno con sus pros y contras particulares. En cuanto a los inhibidores JAK tópicos como ruxolitinib, representan una categoría nueva con gran potencial. La evidencia hasta ahora sugiere que ofrecen una eficacia comparativamente alta sin efectos locales relevantes, lo cual podría cambiar el manejo de la DA crónica localizada (por ejemplo, eccema crónico en manos o áreas rebeldes) donde a veces ni los esteroides ni tacrolimus logran remisión completa. La preocupación principal radica en la seguridad sistémica: dado que los JAK sistémicos tienen advertencias de seguridad importantes (recuadro de riesgo en etiqueta) por eventos serios (infecciones graves, malignidad, trombosis), existe cautela en la comunidad médica respecto al uso prolongado incluso de formulaciones tópicas en pacientes pediátricos. Hasta ahora, los datos

son tranquilizadores con ruxolitinib crema cuando se respeta su indicación (áreas limitadas, periodos cortos). En la práctica real, algunos dermatólogos ya lo están prescribiendo *off-label* en niños menores de 12 años cuidadosamente seleccionados, reportando buenos resultados y sin eventos adversos relevantes en seguimientos a corto plazo. No obstante, es previsible que las guías pediátricas formales esperarán a la publicación de estudios fase III en niños antes de emitir recomendaciones firmes sobre ruxolitinib en <12 años. Una vez disponibles esos datos, si confirman seguridad y eficacia, podríamos ver a ruxolitinib incorporado como opción de primera línea tópica junto con los corticoides. Su uso podría ser especialmente beneficioso en pacientes con DA leve-moderada crónica que requieren aplicaciones casi diarias de esteroides: en ellos, rotar a un inhibidor JAK podría minimizar los riesgos de los corticoides (atrofia, supresión) y mejorar la satisfacción del paciente (al no provocar ardor como tacrolimus). Por ahora, las guías de la AAD (2023) indican que ruxolitinib crema puede utilizarse en adultos con DA moderada que no responden a tratamientos tópicos convencionales, con recomendación condicional dado que aún se acumula experiencia clínica(10). En población pediátrica, hasta contar con aprobación oficial y más evidencia, su uso debe individualizarse y tras agotar alternativas aprobadas. Al comparar las tres intervenciones principales, dupilumab destaca por su elevada eficacia global, capaz de controlar incluso manifestaciones sistémicas de la “marcha atópica” más allá de la piel (se ha documentado mejoría concomitante de asma y rinitis alérgica bajo dupilumab)(10). Es el tratamiento de elección para DA extensa o severa no controlada con combinaciones de terapias tópicos. Su inconveniente principal es la vía parenteral y el costo, factores que pueden dificultar su uso en ciertos entornos. No todos los pacientes o sus padres aceptan con facilidad las inyecciones periódicas; sin embargo, los estudios muestran alta adherencia una vez que se perciben los beneficios en la calidad de vida(18). Crisaborole y ruxolitinib, al ser tópicos, suelen ser más aceptables para padres/pacientes que tienen reticencia a las terapias sistémicas, y ofrecen estrategias importantes de ahorro de esteroides. Entre ellos, ruxolitinib tiene una mayor eficacia antiinflamatoria que crisaborole (como se refleja en las tasas de IGA 0/1 y EASI-75; ver Tabla 2). Por tanto, en un niño ≥ 12 años con DA moderada localizada que no mejora solo con corticoides tópicos y tacrolimus, ruxolitinib sería preferible sobre crisaborole para lograr el control. Crisaborole podría reservarse para lactantes y preescolares con DA leve difusa, o para mantenimiento antiinflamatorio a largo plazo tras controlar brotes agudos con otras medidas. En relación a la edad mínima, dupilumab es utilizable desde los 6 meses (lo cual es una ventaja en bebés con DA severa), crisaborole desde los 3 meses y ruxolitinib por ahora ≥ 12 años. Así, en lactantes con DA moderada-extensa que no responden a tópicos, dupilumab es la única nueva opción sistémica disponible; mientras que en adolescentes con pocas placas localizadas, ruxolitinib permite evitar escalar a sistémicos. Otro punto de discusión es el impacto de estos tratamientos en el curso natural de la DA. Si bien algunos esperaban que terapias muy efectivas podrían inducir remisiones prolongadas tras suspenderse, la evidencia sugiere que la DA tiende a

recurrir al retirar el fármaco (por ejemplo, se ha observado rebrote a las pocas semanas de suspender dupilumab en >50% de pacientes). Esto indica que, al menos con los conocimientos actuales, la mayoría de niños con DA moderada-grave requerirán tratamientos de mantenimiento por tiempo indefinido, sea de forma continua o intermitente. Aquí surge la interrogante del balance riesgo-beneficio a largo plazo: ¿es seguro mantener a un niño 5–10 años en dupilumab? Los datos disponibles hasta 2–3 años de uso son tranquilizadores (no se han observado señales de alarma), pero se necesitará vigilancia continua mediante registros y farmacovigilancia para detectar eventos adversos raros tardíos si llegaran a presentarse. Con los JAK tópicos ocurre algo similar: aunque no esperamos efectos sistémicos significativos con su uso cutáneo limitado, la evaluación de seguridad poscomercialización será crucial, sobre todo si su uso se expande ampliamente a poblaciones jóvenes. Finalmente, es importante mencionar otras terapias emergentes no tratadas en detalle en esta revisión pero que probablemente complementarán el arsenal terapéutico en un futuro cercano. Entre ellas están otros biológicos dirigidos: *tralokinumab* y *lebrikizumab* (anticuerpos anti-IL-13) ya se han aprobado en adultos con DA y se están investigando en adolescentes; *nemolizumab* (anti-IL-31R) que podría aliviar preferencialmente el prurito, y *benralizumab* (anti-IL-5R) explorado en DA con alergia concomitante. También nuevos tópicos no esteroides como *tapinarof* (agonista del receptor aril-hidrocarburos) han mostrado resultados promisorios en adolescentes. Y por supuesto, los inhibidores JAK orales (p. ej., upadacitinib, abrocitinib) aprobados desde 2021 para DA moderada-grave en adultos y adolescentes, que han demostrado incluso superioridad versus dupilumab en ciertos desenlaces en adultos(17), aunque su perfil de seguridad requiere extrema cautela en población joven. Es de esperar que las guías futuras integren estas opciones en esquemas terapéuticos escalonados, personalizando el tratamiento según la gravedad, extensión y preferencias de cada familia. Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones inherentes. En primer lugar, la mayoría de la evidencia sólida disponible proviene de ensayos clínicos patrocinados (industria), lo que podría introducir sesgos de publicación. No obstante, complementamos con estudios independientes de “vida real” y revisiones críticas para matizar los hallazgos. En segundo lugar, la heterogeneidad en las medidas de resultado entre estudios dificultó la comparación cuantitativa directa; abordamos esto mediante tablas comparativas cualitativas. Tercero, nos enfocamos en tres terapias específicas solicitadas, por lo que no profundizamos en otros tratamientos vigentes (p. ej., fototerapia, inmunosupresores clásicos), asumiendo que son conocidos por el lector. Finalmente, aunque se siguió un método sistemático de búsqueda bibliográfica, la rápida evolución del campo implica que nueva evidencia (p. ej., resultados de ruxolitinib en <12 años, seguimientos a 5 años de dupilumab) podría surgir pronto y modificar las conclusiones; recomendamos actualizar este análisis en un par de años conforme dichos datos estén disponibles. En general, la integración de estos fármacos en la práctica clínica real está transformando la manera en que los dermatólogos pediátricos manejan la DA. Aspectos como la

coste-efectividad y el acceso merecen también consideración: informes iniciales del ICER (Institute for Clinical and Economic Review) en 2017 ya evaluaban dupilumab y crisaborole, concluyendo que dupilumab proporcionaba alto beneficio clínico con un costo considerable pero justificable en enfermedad severa, mientras que cuestionaban la relación coste-beneficio de crisaborole en DA leve(20). Con la competencia futura de biosimilares y medicamentos genéricos en el horizonte, es posible que los costos bajen y se amplíe el acceso a más pacientes pediátricos que podrían beneficiarse de estas terapias innovadoras.

CONCLUSIONES

En la última década se han incorporado nuevos tratamientos dirigidos que han mejorado de forma significativa el manejo de la dermatitis atópica en la población pediátrica. Dupilumab, primer biológico aprobado en niños con DA moderada a grave, ha mostrado alta eficacia en el control de la enfermedad y del prurito, con un perfil de seguridad favorable que permite su uso desde los 6 meses de edad de forma continua. Este fármaco se ha convertido en la piedra angular del tratamiento sistémico de la DA severa refractaria en pediatría, marcando un hito terapéutico al reducir la necesidad de inmunosupresores sistémicos inespecíficos. Por otro lado, nuevas terapias tópicas no esteroideas amplían las opciones para DA leve a moderada: crisaborole ofrece una alternativa segura para el tratamiento proactivo en pacientes muy jóvenes o en zonas sensibles, mientras que la crema de ruxolitinib proporciona una respuesta clínica rápida y potente para lesiones localizadas difíciles, sin los efectos adversos cutáneos de los corticoides. Cada una de estas intervenciones tiene un perfil propio de eficacia y seguridad, complementando diferentes necesidades según la gravedad y distribución de la DA en el paciente pediátrico. La evidencia científica de los últimos 10 años respalda la integración de estas terapias en el algoritmo terapéutico, lo cual se refleja en guías internacionales actualizadas que recomiendan dupilumab como primera línea en DA grave y consideran a crisaborole y ruxolitinib como valiosas opciones ahorradoras de esteroides en casos seleccionados. Para el dermatólogo pediatra, esto se traduce en la posibilidad de personalizar el tratamiento de la DA con mayor precisión, logrando un mejor control de la enfermedad y mejorando la calidad de vida de sus pacientes de forma segura(18). Aun así, persiste la necesidad de vigilancia a largo plazo y de estudios comparativos directos que definan con mayor claridad la posición de cada terapia en el manejo integral. Se recomienda promover registros y seguimiento prolongado de niños tratados con dupilumab por más de 2 años, así como completar los ensayos en curso de inhibidores JAK tópicos en pediatría, para confirmar su seguridad en usos más extensivos. Asimismo, la aparición de nuevos agentes (otros biológicos anti-citoquinas, pequeñas moléculas orales y tópicos) augura un panorama terapéutico en constante evolución. En conclusión, los avances terapéuticos de la última década han proporcionado a los especialistas en dermatología pediátrica herramientas más eficaces y seguras para abordar la dermatitis atópica, cambiando la historia natural de esta enfermedad en muchos pacientes jóvenes. Un abordaje multidisciplinario, guiado por la evidencia y las guías, permitirá

aprovechar al máximo estas innovaciones en beneficio de los niños que padecen dermatitis atópica.

REFERENCIAS

- Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2020;156(1):44-56. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3336.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1282-1293. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.054.
- Paller AS, Simpson EL, Siegfried EC, *et al.* Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908-919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2.
- Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, *et al.* Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(3):494-503.e6. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.046.
- Schlessinger J, Shepard JS, Gower R, *et al.* Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of crisaborole in infants aged 3 to <24 months with mild-to-moderate atopic dermatitis: a phase IV open-label study (CrisADe CARE 1). *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):275-284. doi: 10.1007/s40257-020-00510-6.
- Papp K, Szepletowski JC, Kircik L, *et al.* Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):863-872. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.085.
- Bissonnette R, Call RS, Raoof T, *et al.* A maximum-use trial of ruxolitinib cream in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):355-364. doi: 10.1007/s40257-022-00690-3.
- Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Paller AS, *et al.* Long-term efficacy and safety of dupilumab in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: results through week 52 from a phase III open-label extension trial (LIBERTY AD PED-OLE). *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(3):365-383. doi: 10.1007/s40257-022-00683-2.
- AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters; Chu DK, Schneider L, *et al.* Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 AAAAI/ACAAI Joint Task Force on Practice Parameters, GRADE- and IOM-based recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2024;132(3):274-312. doi: 10.1016/j.anai.2023.11.009.

- Sidbury R, Davis DMR, Cohen DE, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(2):e43-e56. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.102.
- Kondratuk KE, Netravali IA, Castelo-Soccio L. Modern interventions for pediatric atopic dermatitis: an updated pharmacologic approach. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(2):367-389. doi: 10.1007/s13555-022-00868-x.
- Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, *et al.* Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(1):116-132. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.023.
- Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(5):657-682. doi: 10.1111/jdv.14891.
- Fahrback K, Tarpey J, Bergrath E, *et al.* Crisaborole ointment 2% for mild-to-moderate atopic dermatitis: systematic literature review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(4):681-694. doi:10.1007/s13555-020-00389-5.
- Lin PL, Gordon S, Her MJ, Rosmarin D. A retrospective study: application site pain with the use of crisaborole, a topical phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(5):1451-1453. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.046.
- Simpson EL, Bissonnette R, Eichenfield LF, *et al.* The validated Investigator Global Assessment for Atopic Dermatitis (vIGA-AD): development and reliability testing. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(3):839-846. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.104
- Drucker AM, Ellis AG, Bohdanowicz M, *et al.* Systemic immunomodulatory treatments for patients with atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):659-667. doi:10.1001/jamadermatol.2020.0796.
- Paller AS, Lebwohl MG, Eichenfield LF, *et al.* ***Translating atopic dermatitis management guidelines into practice for primary care providers.*** *Pediatrics.* 2015;136(3):554-565. doi:10.1542/peds.2014-3904.
- Drucker AM, Fleischer AB Jr, Atwater AR, *et al.* Improvement in atopic dermatitis signs and symptoms with crisaborole in different anatomical regions: pooled results from phase 3 trials. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(4):605-614. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x.
- Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Dupilumab and Crisaborole for Atopic Dermatitis: Effectiveness and Value. Final Evidence Report, 2017. Available at: <https://icer.org> (consultado 20 Abr 2025).