



# CAMINANDO CON LOS PACIENTES CON PRURIGO CRÓNICO NODULAR

sanofi | **REGENERON**<sup>®</sup>



# ÍNDICE

<b>1. Definición de prurigo crónico nodular</b>	<b>6</b>
<b>2. Epidemiología</b>	<b>7</b>
<b>3. Inmunología y fisiopatología</b>	<b>8</b>
Ciclo picor-rascado	8
Inflamación de tipo 2	8
Alteraciones de la arquitectura neural en PCN	9
Fibrosis dérmica	9
<b>4. Impacto en la esfera vital del paciente con prurigo crónico nodular</b>	<b>10</b>
Carga multidimensional del PCN	10
Síntomas físicos y sensoriales	10
Alteración del sueño y calidad de vida	11
Salud mental	11
Comorbilidades asociadas	12
Impacto laboral	12
Estigmatización y vida diaria	13
<b>5. Etiología y diagnóstico del prurigo crónico nodular</b>	<b>14</b>
Etiología del PCN	14
Principales criterios de diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	16
Recomendaciones para la evaluación diagnóstica del PCN	17
<b>6. Dupilumab, ensayos clínicos y práctica clínica en prurigo crónico nodular</b>	<b>19</b>
Introducción y contexto terapéutico	19
Ensayos PRIME y PRIME2	19
Evidencia en práctica clínica	22
Dupilumab y la calidad del sueño en pacientes con PCN	24
<b>7. Riesgo cardiovascular y mortalidad en prurigo crónico nodular: ¿un papel para dupilumab?</b>	<b>26</b>
<b>8. Resumen</b>	<b>28</b>
<b>9. Referencias</b>	<b>29</b>



Imagen creada con inteligencia artificial.

# CAMINANDO CON LOS PACIENTES CON PRURIGO CRÓNICO NODULAR

*Hola, tengo 64 años\* y llevo más de 10 años\* sufriendo... los médicos lo llaman prurigo crónico nodular.*

- En los últimos días sufro un picor intenso insoportable (escala NRS de picor puntuación 7\*), acompañado de ardor, escozor y dolor.\**
- El médico me ha informado de que, en mi caso, el PCN podría estar relacionado con una enfermedad subyacente psicósomática o con mi diabetes.\**

\*Datos medios y/o mayoritarios obtenidos de un estudio transversal europeo (Pereira MP, et al. 2020).<sup>1</sup>

**NRS:** escala de valoración numérica; **PCN:** prurigo crónico nodular.

# 1. DEFINICIÓN DE PRURIGO CRÓNICO NODULAR

El PCN es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por lesiones papulonodulares pruriginosas y rascado repetido.<sup>2-10</sup> Se considera un subtipo 1 del prurigo crónico (CPG). En Europa se usa el término prurigo crónico para englobar varias formas clínicas (papular, nodular, en placa, umbilicadas).<sup>2,3</sup> En EE. UU., desde 2015, el PCN tiene un código específico en la CIE-10.<sup>11</sup>

El diagnóstico del PCN es clínico y requiere la presencia de 3 signos/síntomas principales.<sup>12</sup>

## PRURITO CRÓNICO $\geq 6$ SEMANAS<sup>2-4</sup>

Los pacientes suelen experimentar prurito grave con dolor y/o ardor asociados.<sup>8</sup>

## LESIONES PAPULONODULARES PRURIGINOSAS<sup>2-4\*</sup>

El tamaño de la lesión varía de unos pocos milímetros a 2-3 centímetros de diámetro y su número puede variar de unos pocos a cientos.<sup>4-7,10</sup>

## ANTECEDENTES Y/O SIGNOS DE FROTAMIENTO O RASCADO REPETIDOS<sup>2,3,13</sup>

Desarrollo de excoriaciones, costras y alteraciones pigmentarias.<sup>7,9</sup>

\*Pápulas y/o nódulos, y/o placas excoriadas, descamativas y/o costrosas, a menudo con un centro blanquecino o rosado, y un borde hiperpigmentado.

CIE-10: clasificación internacional de enfermedades-10ª edición; PCN: prurigo crónico nodular.<sup>2</sup>

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

### Prevalencia estimada:

- EE. UU: 0,19 %.<sup>14</sup>
- Europa: 0,11-0,21 %.<sup>15,16</sup>

Afecta principalmente a personas de mediana edad o avanzada (media: 56-64 años).<sup>1†,17†</sup>  
En EE. UU., la prevalencia es mayor en personas afroamericanas.<sup>17,18</sup> Está subdiagnosticada por falta de conocimiento y de criterios homogéneos.<sup>19</sup>

### Prevalencia estimada de PCN en Inglaterra<sup>20</sup>

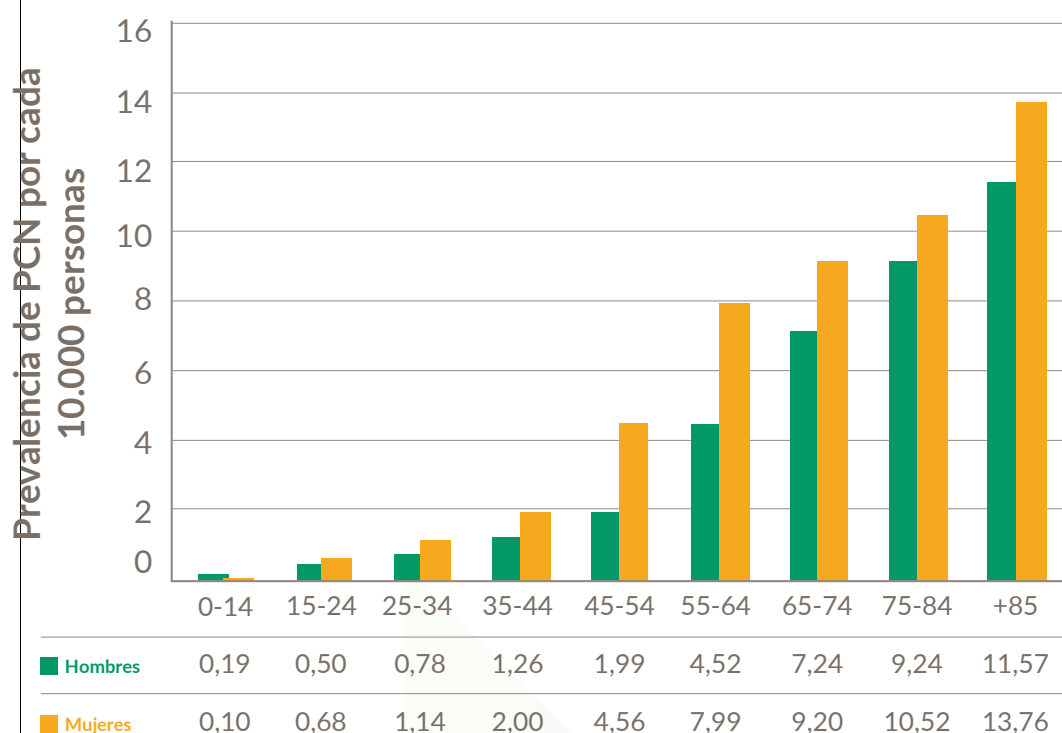


Figura de Morgan CL, et al. 2022.<sup>20</sup>

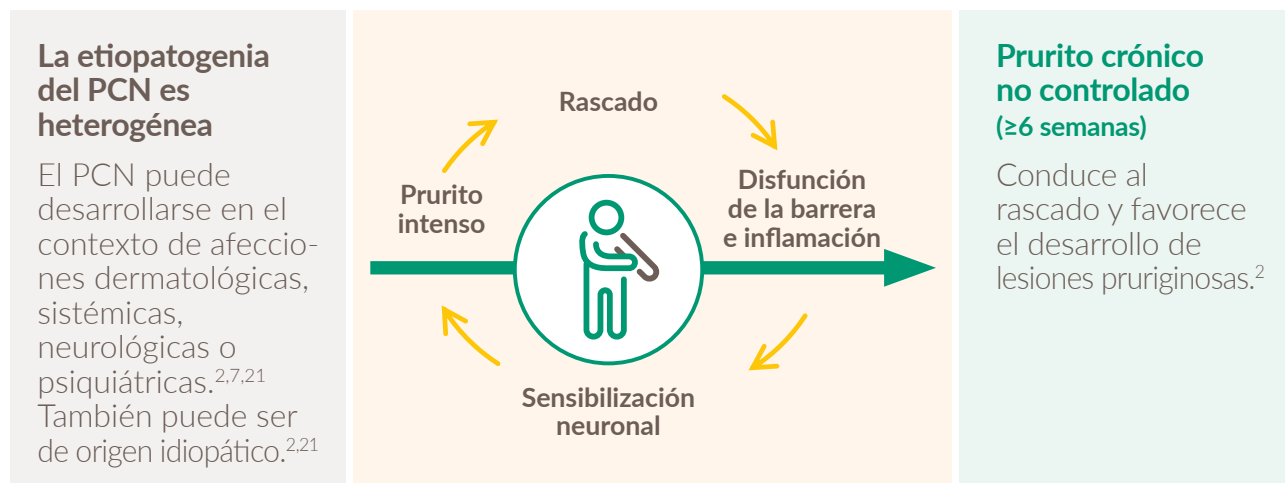
<sup>1</sup>Análisis de cohorte transversal prospectivo multicéntrico paneuropeo (15 centros en 12 países europeos) de pacientes con PCN que acudieron a cada centro en los últimos 10 años (n = 509).<sup>1</sup>

<sup>4</sup>Análisis transversal de pacientes adultos con PCN (n = 1.122), DA (n = 10.390) y psoriasis (n = 15.056) en el Sistema de Salud Johns Hopkins (EE. UU.) desde enero de 2013 hasta enero de 2019.<sup>17</sup>

DA: dermatitis atópica; PCN: prurigo crónico nodular.

# 3. INMUNOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

## CICLO PICOR-RASCADO



La etiopatogenia del PCN es heterogénea

El PCN puede desarrollarse en el contexto de afecciones dermatológicas, sistémicas, neurológicas o psiquiátricas.<sup>2,7,21</sup> También puede ser de origen idiopático.<sup>2,21</sup>

Prurito crónico no controlado (>=6 semanas)

Conduce al rascado y favorece el desarrollo de lesiones pruriginosas.<sup>2</sup>

El PCN depende de los **mediadores inflamatorios pruriginosos** liberados durante el ciclo de picor-rascado, más allá de la etiología subyacente inicial.<sup>10</sup>

## INFLAMACIÓN DE TIPO 2

Las citocinas principales involucradas en el PCN son las interleucinas IL-4, IL-13 e IL-31:

- Activan neuronas sensoriales.<sup>22,23</sup>
- Promueven inflamación dérmica.<sup>24</sup>
- Estimulan fibroblastos → fibrosis dérmica.<sup>25</sup>

La IL-31 es un potente pruritígeno, clave en la sensación de picor.<sup>26</sup>

### El prurito está asociado a 2 vías neuronales principales:<sup>24,27,28</sup>

- **Vía histaminérgica:** la histamina liberada por los mastocitos se une a receptores específicos para activar las fibras nerviosas sensoriales del prurito.
- **Vía no histaminérgica:** un conjunto de citocinas, incluidas IL-4, IL-13 e IL-31, se une a los pruriceptores para promover el prurito.

### El prurito crónico es inducido principalmente por la vía no histaminérgica<sup>24,27,28</sup>

- La activación del IL-4Rα neuronal por IL-4 e IL-13 sensibiliza a las neuronas sensoriales y otros pruritógenos.<sup>29,30</sup>

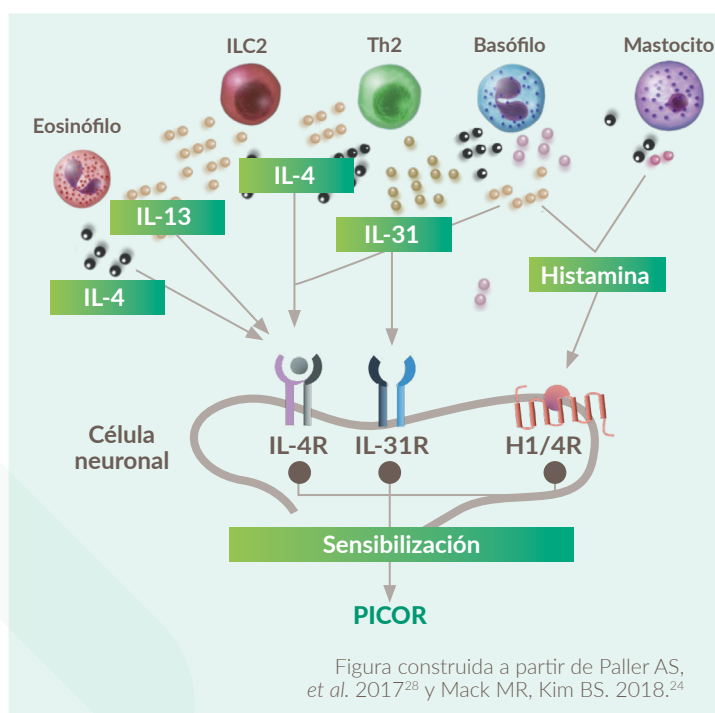


Figura construida a partir de Paller AS, et al. 2017<sup>28</sup> y Mack MR, Kim BS. 2018.<sup>24</sup>

IL: interleucina; PCN: prurigo crónico nodular.

## ALTERACIONES DE LA ARQUITECTURA NEURAL EN PCN

### EPIDERMIS

- Múltiples estudios han demostrado una reducción de la densidad de las fibras nerviosas intraepidérmicas y, tras la resolución de las lesiones pruriginosas, la densidad de las fibras nerviosas vuelve a la normalidad.<sup>31</sup>
- Disminución de las fibras nerviosas inmunorreactivas para el receptor de NGF y menos fibras nerviosas inmunoreactivas para PGP-9.5.<sup>32</sup>

### DERMIS

- Existe hiperplasia neuronal en la dermis de los pacientes diagnosticados de PCN.<sup>32</sup>
- Confirmada mediante el uso de técnicas de tinción para PGP-9.5 (marcador pan-neuronal) y el receptor de NGF en la piel con PCN lesionada.<sup>33</sup>
- Un estudio verificó que el receptor de NGF y las estructuras inmunorreactivas para PGP en la dermis de pacientes con PCN son significativamente más densas que en los controles sanos.<sup>31</sup>

## FIBROSIS DÉRMICA

La fibrosis cutánea localizada puede desarrollarse como una secuela del daño tisular y representa una respuesta desencadenada por estímulos como una lesión mecánica (p. ej., rascarse).<sup>34</sup>



En el PCN, la fibrosis de la dermis papilar es una característica histológica clave de las lesiones.<sup>10,35</sup>



Los mediadores implicados en la percepción del prurito, como los neuropéptidos y la histamina, y sus receptores, también contribuyen a la inflamación y fibrosis de la dermis.<sup>35</sup>



La hiperactividad de IL-4 e IL-13 conduce a la estimulación de las vías profibróticas que impulsan la proliferación excesiva de fibroblastos y el depósito de ECM en la fibrosis cutánea.<sup>34</sup>



**IL-4**

Tiene una acción profibrótica, induciendo la proliferación y migración de fibroblastos, y estimula la producción de proteínas de la ECM y de colágeno.<sup>34,36</sup>



**IL-13**

- Promueve la proliferación y diferenciación de fibroblastos, y estimula la producción de proteínas de la ECM y la síntesis de colágeno en la cicatrización de heridas y queloides.<sup>34</sup>
- Es una potente mediadora de la fibrosis patológica en la DA.<sup>37</sup>

DA: dermatitis atópica; ECM: matriz extracelular; IL: interleucina; NGF: factor de crecimiento nervioso; PCN: prurigo crónico nodular; PGP-9.5: producto génico proteico 9.5.

## 4. IMPACTO EN LA ESFERA VITAL DEL PACIENTE CON PRURIGO CRÓNICO NODULAR

*Mi calidad de vida y mi vida diaria se han visto bastante o muy afectadas por el prurigo crónico nodular: \* la interacción con otros, la calidad del sueño, el estado de ánimo y la alegría de vivir\* ... Además, tengo que convivir con el eccema atópico, la rinoconjuntivitis y el asma. \*\**

### CARGA MULTIDIMENSIONAL DEL PCN

El PCN afecta a múltiples esferas de la vida del paciente: física, emocional, social y funcional.<sup>1</sup>

- La mayoría de los pacientes con PCN informan de que la picazón es un síntoma agobiante, ya que experimentan un picor intenso y crónico, con una frecuencia e intensidad que aumentan con la gravedad de la enfermedad.<sup>1</sup>
- La visibilidad y el sangrado de las lesiones cutáneas suponen una carga importante para los pacientes con PCN.<sup>1</sup>
- Un número significativo de pacientes con PCN experimenta depresión y/o ansiedad.<sup>38</sup>
- El PCN está asociado a un sueño alterado.<sup>39,40</sup> El impacto del PCN está asociado a una mayor pérdida de la calidad de vida, en comparación con otras patologías debilitantes.<sup>41†</sup>

Se asocia a comorbilidades como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, depresión y artritis.<sup>1</sup>

### SÍNTOMAS FÍSICOS Y SENSORIALES

Prurito intenso y crónico: principal síntoma, con una mediana de intensidad de 7/10 en la escala NRS.<sup>1††</sup>

En dos tercios de los pacientes con PCN, el prurito afecta a la piel interlesional, así como a los nódulos visibles.<sup>8</sup>

#### Frecuencia y distribución del picor<sup>8‡</sup>

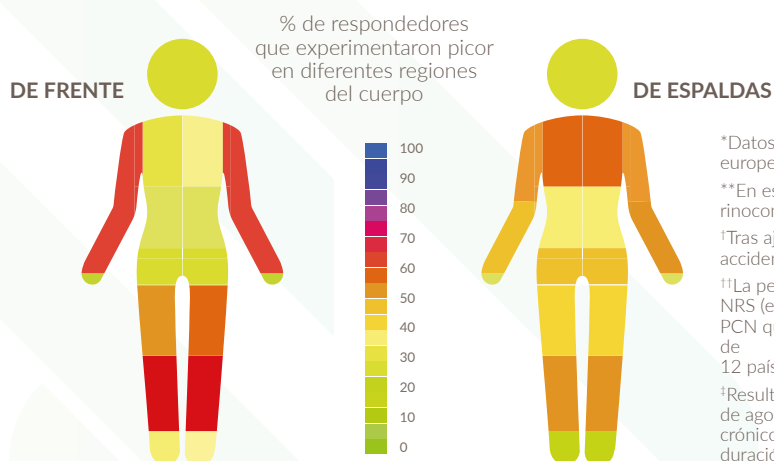


Figura de Aggarwal P, et al. 2021.<sup>8</sup>

\*Datos medios y/o mayoritarios obtenidos de un estudio transversal europeo (Pereira MP, et al. 2020).<sup>1</sup>

\*\*En este informe los pacientes informaron de eccema atópico (33 %), rinoconjuntivitis (29 %) y asma (20 %).<sup>1</sup>

†Tras ajustar por raza, sexo e historia clínica, se incluyeron: hipertensión, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, depresión y artritis.<sup>41</sup>

††La peor intensidad de prurito en las 24 horas previas evaluada por NRS (escala de 0 a 10, n = 393). Análisis de datos de 509 pacientes con PCN que se presentaron durante un período de 2 años en 15 centros de 12 países europeos.<sup>1</sup>

‡Resultados de una encuesta global en línea realizada entre el 13 de agosto y el 13 de septiembre de 2019. Para evaluar los efectos crónicos del PCN, solo se incluyó en el estudio a pacientes con una duración de PCN superior a 6 semanas (n = 171).<sup>8</sup>

**NRS:** escala de valoración numérica; **PCN:** prurigo crónico nodular.

## ALTERACIÓN DEL SUEÑO Y CALIDAD DE VIDA

El impacto del PCN en la calidad de vida (DLQI) y la calidad del sueño (PSQI) es mayor que el impacto de la DA o la psoriasis.<sup>8†</sup>

### Impacto del PCN, la DA y la psoriasis en la calidad de vida y del sueño<sup>8</sup>

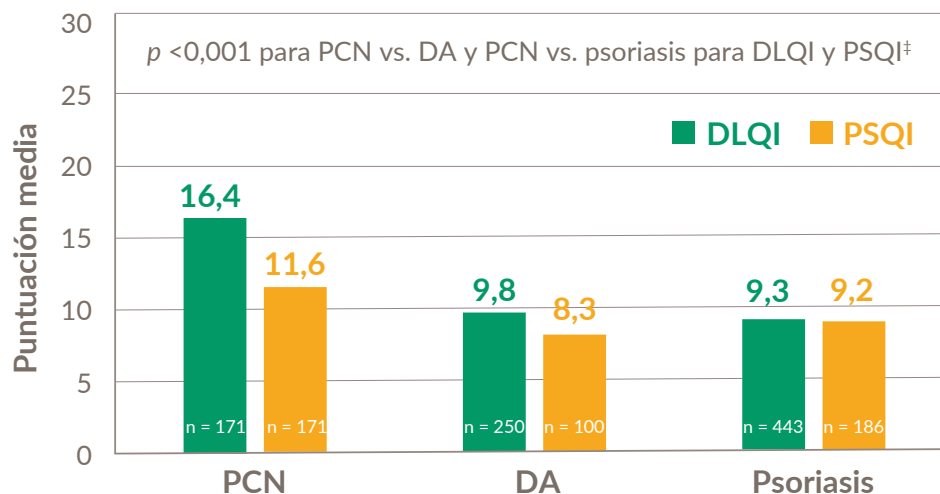


Figura de Aggarwal P, et al. 2021.<sup>8</sup>

## SALUD MENTAL

En comparación con la DA, las probabilidades de algunos trastornos de salud mental son más altas para el PCN.<sup>19#</sup>

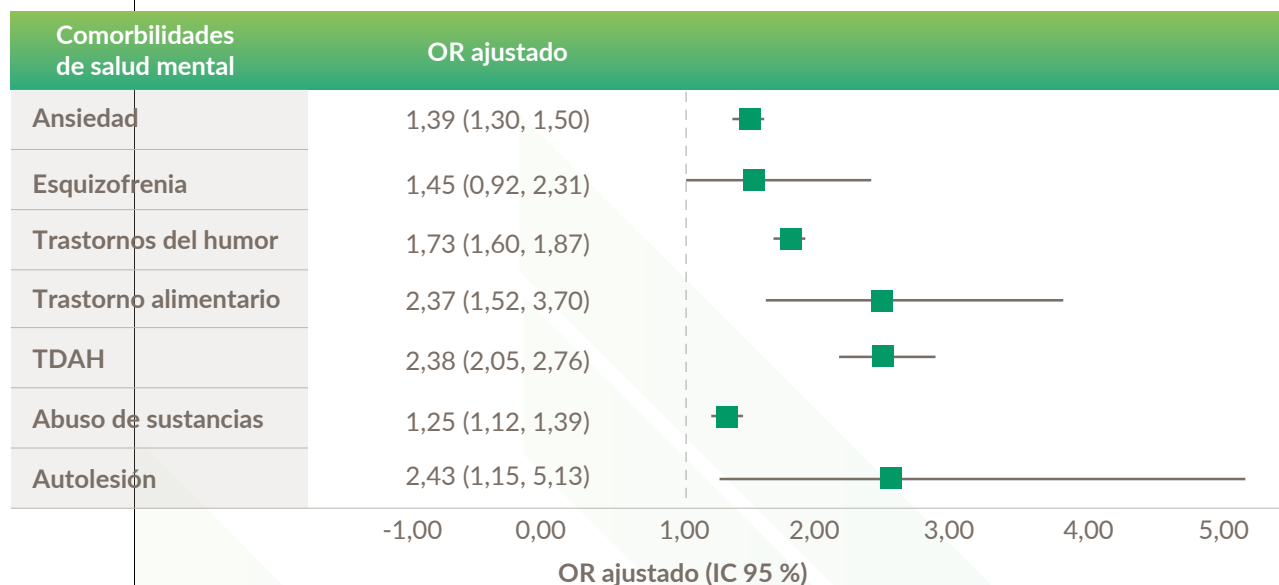


Figura de Huang AH, et al. 2020.<sup>19</sup>

<sup>†</sup>Se compararon las puntuaciones medias de DLQI y PSQI en pacientes con PCN con las medias publicadas para otras condiciones de prurito crónico (DA<sup>42,43</sup> y psoriasis<sup>44,45</sup>). El rango posible de puntuaciones de DLQI es de 0 a 30, con puntuaciones más altas que reflejan un mayor impacto negativo en la calidad de vida. El rango posible de puntuaciones de PSQI es de 0 a 21, con puntuaciones más altas que sugieren un mayor deterioro de la calidad del sueño.

<sup>#</sup>Los datos de la base de datos de peticiones comerciales y visitas de IBM MarketScan (EE. UU.) entre octubre de 2015 y diciembre de 2016 se analizaron utilizando códigos estándar ICD-10-CM. Los adultos con PCN (n = 7.095) tenían entre 18 y 64 años con  $\geq 2$  peticiones médicas por PCN (ICD-10-CM: L28.1). OR ajustados por edad y sexo.<sup>19</sup>

DA: dermatitis atópica; DLQI: índice de calidad de vida en dermatología; IC: intervalo de confianza; ICD-10-CM: *International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification*; OR: odds ratio; PCN: prurito crónico nodular; PSQI: índice de Pittsburgh de calidad del sueño; TDAH: trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

## COMORBILIDADES ASOCIADAS

### ATÓPICAS:

Los pacientes con PCN suelen tener antecedentes actuales o previos de comorbilidad atópica, como DA (19-46 %), urticaria, rinitis alérgica, asma y alergias alimentarias.<sup>1,4,19,21</sup>

### NO ATÓPICAS:

Las asociaciones comunes de enfermedades sistémicas no atópicas que pueden contribuir o impulsar el picor en el PCN incluyen:<sup>1,19</sup>

- Enfermedades infecciosas (VIH y hepatitis C).
- Trastornos endocrinos y metabólicos.
- Tumores.
- Trastornos de la salud mental.
- Hipertensión.
- Enfermedad neurológica.
- Enfermedad cardio y cerebrovascular.
- Enfermedad renal y hepática.

El PCN también puede surgir sin ninguna asociación identificable con otra enfermedad.<sup>11</sup>

## IMPACTO LABORAL

### Impacto del PCN en la actividad laboral<sup>46†</sup>

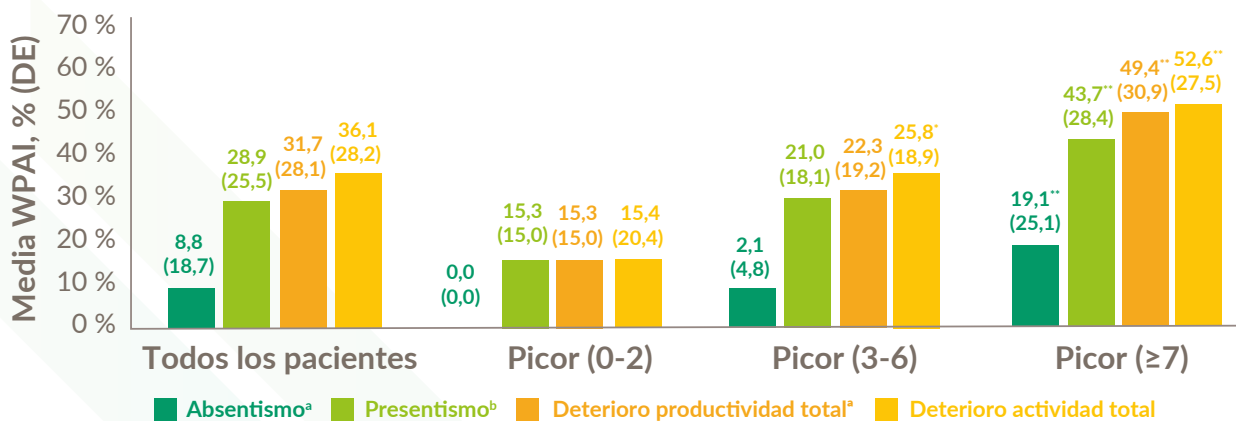


Figura de Kwatra SG, et al. AAD 2024.<sup>46</sup>

\* $p < 0,05$  vs. WI-NRS. \*\* $p < 0,01$  vs. WI-NRS 0-2.

<sup>a</sup>El absentismo y el deterioro total de la productividad se calcularon solo para 66 pacientes que se identificaron como autónomos, empleados remunerados a tiempo completo o empleados remunerados a tiempo parcial (temporales o estacionales) y trabajaron más de 0 horas o faltaron más de 0 horas debido a problemas de salud durante los últimos 7 días. <sup>b</sup>El presentismo se calculó solo para 65 pacientes que se identificaron como autónomos, empleados remunerados a tiempo completo o empleados remunerados a tiempo parcial (temporales o estacionales) y trabajaron más de 0 horas durante los últimos 7 días.

<sup>†</sup>Resultados del estudio PCN-TREK, un estudio transversal de encuestas, realizado en pacientes adultos con un diagnóstico autoinformado de PCN durante  $\geq 3$  meses con lesiones activas de PCN (presencia de  $\geq 6$  nódulos, prurito de cualquier nivel en los 7 días anteriores a la encuesta y antecedentes/signos de rascado, hurgarse o frotarse repetidamente). Se excluyó a los pacientes que se inscribieron en un ensayo clínico o que recibieron tratamiento con dupilumab para cualquier afección en los últimos 6 meses.<sup>46</sup>

DA: dermatitis atópica; PCN: prurigo crónico nodular; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; WI-NRS: escala de valoración numérica del peor prurito; WPAI: deterioro de la productividad y la actividad laboral.

## ESTIGMATIZACIÓN Y VIDA DIARIA

El PCN afecta profundamente al bienestar emocional y social. El estudio PUSH-D muestra que la estigmatización se asocia a peor calidad de vida y mayor impacto en el sueño, ocio y trabajo.<sup>47</sup>

### Asociación entre la calidad de vida y el estigma, el estado general de salud, el impacto en la vida diaria y el sueño<sup>47\*</sup>

Impacto sobre las actividades	Enfermedad leve (DLQI <7)		Enfermedad moderada a grave (DLQI ≥7)		p		
	N	%	N	%			
Absentismo	0	0	15	28,85	0,01		
Rechazo a una actividad	3	16,67	48	92,31	<0,0001		
Rechazo a una invitación	1	5,56	43	82,69	<0,0001		
Puntuaciones	N	Media	DE	N	Media	DE	p
Epworth	18	8,33	5,18	52	9,33	4,28	NS
EQ-5D utilidad	18	0,78	0,24	52	0,43	0,32	<0,0001
EQ-5D_EVA	18	69,28	16,81	52	41,37	16,59	<0,0001
PUSH	17 <sup>a</sup>	8,18	9,81	51 <sup>a</sup>	30,90	10,13	<0,0001

<sup>a</sup>2 pacientes (1 en cada grupo) no respondieron al cuestionario.

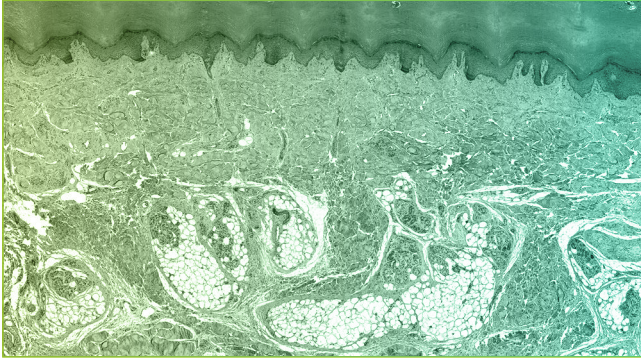
Tabla de Misery L, et al. 2023.<sup>47</sup>

\*Se distribuyó un cuestionario a los miembros de la Association France Prurigo Nodulaire, y a los pacientes ambulatorios con PCN de 2 departamentos de dermatología. Se utilizaron los instrumentos validados: índice de calidad de vida en dermatología (DLQI; puntuación de 0 a 30), herramienta holística de estigmatización única en dermatología (PUSH-D; puntuación de 0 a 88), EuroQol-5 Dimensiones-3 Niveles (EQ-5D-3L) utilidades (puntuación de -1 a 1), escala visual analógica (EVA; puntuación de 0 a 100) y escala de somnolencia de Epworth (puntuación de 0 a 24). n = 70 pacientes, 61,4 % mujeres, edad media 46,7±16,2 años.<sup>47</sup>

**DE:** desviación estándar; **DLQI:** índice de calidad de vida en dermatología; **EQ-5D-3L:** calidad de vida europea 5 dimensiones-3 niveles; **EVA:** escala visual analógica; **NS:** no significativo; **PCN:** prurigo crónico nodular; **PUSH-D:** herramienta holística de estigmatización única en dermatología.

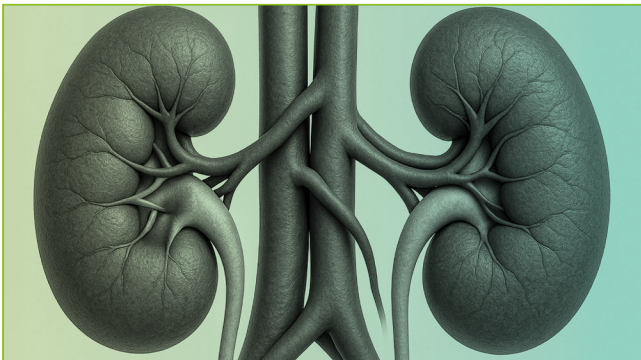
# 5. ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DEL PRURIGO CRÓNICO NODULAR

## ETIOLOGÍA DEL PCN



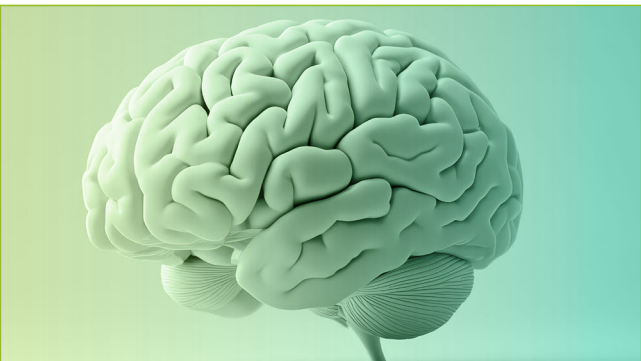
### PCN asociado a enfermedad dermatológica

(la más frecuente DA y, menos frecuentemente, psoriasis, liquen plano o lupus hipertrófico).<sup>12</sup>



### PCN asociado a enfermedad sistémica/metabólica

(DM, ERC, enfermedad hematológica, hepatobiliar, prurito farmacológico).<sup>12</sup>



### PCN asociado a enfermedad psiquiátrica

(TOC, TI, trastorno ansioso-depresivo).<sup>12</sup>






### PCN idiopático

Entendido como el PCN con la presencia de lesiones de prurigo sin asociación a otra enfermedad. Representa un porcentaje muy reducido de los diagnósticos confirmados de PCN.<sup>12</sup>

DA: dermatitis atópica; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; PCN: prurigo crónico nodular; TI: trastorno del impulso; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo.

## PRINCIPALES CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

De acuerdo con las recomendaciones de la UE y los EE. UU., el PCN se diagnostica clínicamente en función de la presencia de 3 síntomas principales<sup>2,3,11,48</sup>

PCN 	PN 
 <p>Prurito crónico que dura <math>\geq 6</math> semanas.<sup>2,3,11,48</sup></p>	
 <p>Presencia localizada o generalizada de múltiples lesiones pruriginosas.<sup>2*</sup></p>	 <p>Lesiones nodulares.<sup>11</sup></p>
 <p>Antecedentes y/o signos de rascado repetido (p. ej., excoriaciones y cicatrices).<sup>2</sup></p>	 <p>Antecedentes y/o signos de rascarse, pellizcarse o frotarse repetidamente.<sup>11</sup></p>

\*Las lesiones pruriginosas se definen como "pápulas y/o nódulos y/o placas excoriadas, escamosas y/o costrosas, a menudo con un centro blanquecino cruzado y borde hiperpigmentado".<sup>2,48</sup>

**PCN:** prurigo crónico nodular; **PN:** prurigo nodular.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del PCN incluye varias dermatosis y condiciones sistémicas:

Enfermedad	Características diferenciales
<b>Dermatosis perforantes<sup>3,11</sup></b>	La biopsia de piel con H&E o tinciones especiales puede confirmar la perforación de colágeno, la infiltración inmunitaria y los signos de infección.
<b>Penfigoide nodular<sup>4</sup></b>	Comparte características de PCN y penfigoide ampoloso. Se caracteriza, frecuentemente, por placas más grandes, a menudo con grandes áreas de erosión central, ulceración y/o ampollas. La biopsia muestra evidencia de hendidura subepidérmica, la DIF muestra depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal.
<b>Prurigo actínico<sup>4</sup></b>	Erupciones agudas de pápulas o nódulos pruriginosos graves, a menudo acompañadas de queilitis y conjuntivitis. Se presenta con fotosensibilidad extrema a los rayos UVA y UVB.
<b>Epidermiolisis bullosa<sup>4</sup></b>	Múltiples variantes (p. ej., EB pruriginosa y adquirida): algunas pueden presentarse con lesiones liquenificadas nodulares similares al prurigo. La inmunofluorescencia muestra anticuerpos contra el colágeno tipo VII en la sublámina densa.
<b>Liquen plano hipertrófico<sup>3,4,11</sup></b>	Placas y nódulos hiperqueratósicos que afectan con mayor frecuencia a las espinillas y los tobillos. La histopatología puede ayudar a diferenciar el PCN del liquen plano hipertrófico y el liquen amiloide. La histopatología puede ser muy similar al PCN, pero a menudo hay inflamación liquenoide, a diferencia del PCN.
<b>Excoriaciones neuróticas/ trastorno de pellizcado de la piel<sup>4</sup></b>	Afección psiquiátrica caracterizada por pellizcarse excesivamente la piel; puede dar lugar a excoriaciones con áreas ligeramente elevadas que se asemejan a lesiones del PCN. La evaluación psiquiátrica puede ayudar a la identificación.
<b>Sarna/infecciones fúngicas<sup>4,11</sup></b>	Se puede distinguir en función de los hallazgos de raspado de la piel.
<b>Picaduras de artrópodos/ urticaria papular<sup>4,49-51</sup></b>	Considerar el diagnóstico diferencial de las picaduras de artrópodos/insectos, que se presentan con infiltración eosinofílica. Reacción alérgica/de hipersensibilidad a las picaduras de insectos, que causan múltiples nódulos pruriginosos intensos; posibilidad de pigmentaciones residuales hipo o hipercrómicas en la piel, infecciones secundarias graves y cicatrices.

DIF: inmunofluorescencia directa; H&E: hematoxilina y eosina; Ig: inmunoglobulina; PCN: prurigo crónico nodular; UVA: ultravioleta A; UVB: ultravioleta B.

## RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DEL PCN

El diagnóstico recomendado es muy similar en los EE. UU. y la UE, las directrices japonesas son menos detalladas<sup>11,48,52</sup>

<b>Evaluación clínica</b>	<b>Historia de PCN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración del PCN y prurito asociado (EE. UU., UE).</li> <li>• Localización y estado clínico de la piel al inicio y durante el curso (UE).</li> <li>• Gravedad de la enfermedad, prestando especial atención al número y distribución de las lesiones pruriginosas (EE. UU., UE).</li> <li>• Enfermedades asociadas/ingesta de fármacos (EE. UU., UE, Japón).</li> <li>• Intensidad del prurito: NRS, IGA, PRO (EE. UU., UE).</li> </ul>	
<b>Test de laboratorio</b>	<b>Todos los pacientes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de sangre estándar (EE. UU., UE, Japón).</li> <li>• Velocidad de sedimentación globular (UE).</li> <li>• Hemograma completo (con diferencial) (EE. UU., UE).</li> <li>• Ferritina, lactato deshidrogenasa (UE).</li> <li>• Pruebas de función renal (EE. UU., UE).</li> <li>• Pruebas de función hepática (EE. UU., UE).</li> <li>• Serología VHB/VHC (EE. UU., UE).</li> <li>• Prueba de función tiroidea (TSH) (EE. UU., UE).</li> <li>• Glucosa en ayunas o HbA1c (UE).</li> </ul>	<b>En caso de sospecha:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atopia: IgE total (UE).</li> <li>• VIH: serología del VIH (EE. UU., UE).</li> <li>• Enfermedades autoinmunes de la piel: inmunofluorescencia indirecta y directa, ELISA BP-180/-230 (EE. UU., UE).</li> <li>• Neoplasia maligna: exámenes de detección dirigidos adicionales si existe un problema de malignidad específico (EE. UU.).</li> </ul>
<b>Test adicionales</b>	Biopsia: en caso de PCN clínicamente atípico o refractario, signos clínicos de afecciones dermatológicas que requieren biopsia para el diagnóstico (EE. UU., UE).	

**ELISA:** ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IGA:** evaluación global del investigador; **PCN:** prurigo crónico nodular; **PRO:** resultados informados por el paciente; **NRS:** escala de valoración numérica; **TSH:** hormona estimulante de la tiroides; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

## Consenso español sobre el algoritmo diagnóstico del PCN<sup>12</sup>

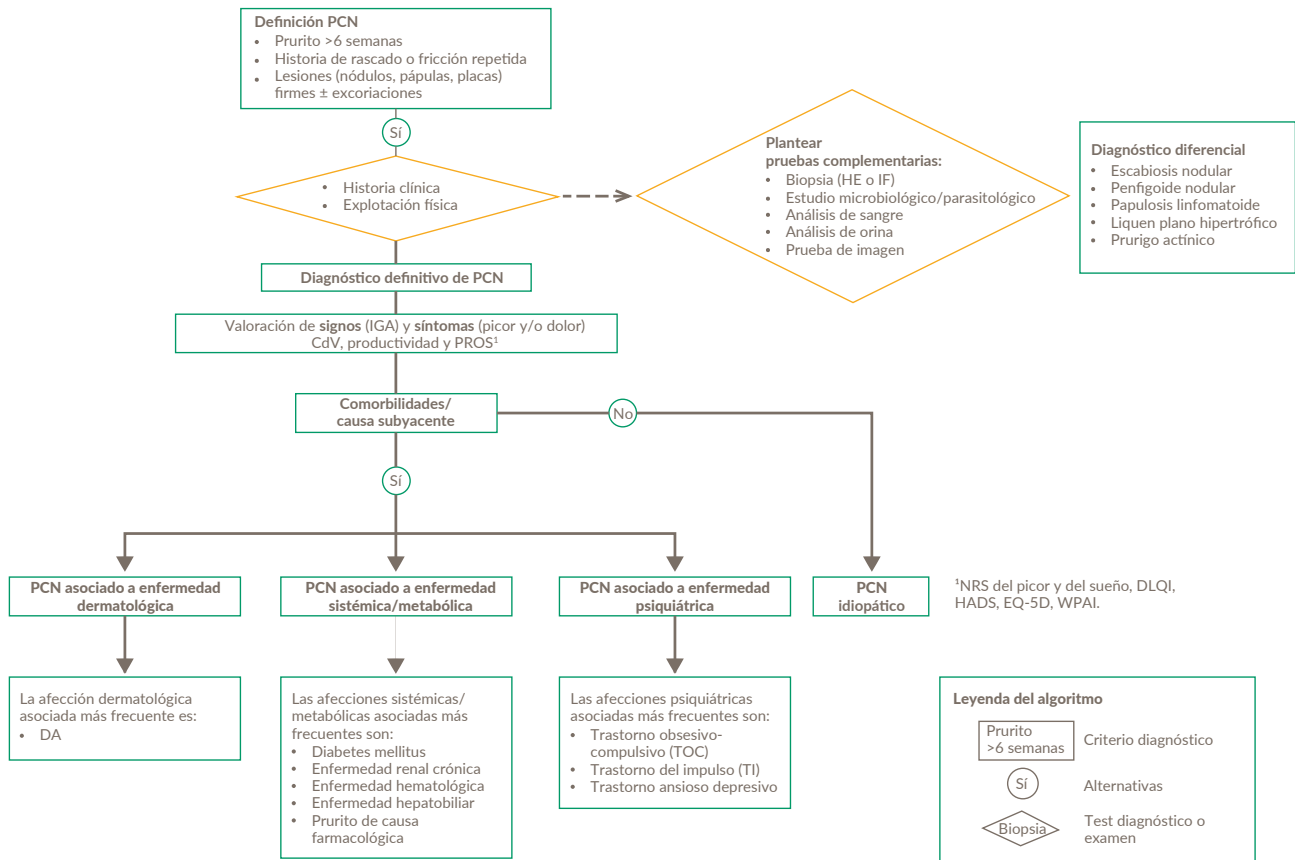


Figura de Ortiz de Frutos J, et al. 2024.<sup>12</sup>

**CdV:** calidad de vida; **DLQI:** índice de calidad de vida dermatológica; **EQ-5D:** EuroQol-5 Dimensiones; **HADS:** escala de ansiedad y depresión hospitalaria; **HE:** hematoxilina y eosina; **IF:** inmunofluorescencia; **IGA:** evaluación global del investigador; **NRS:** escala de valoración numérica; **PCN:** prurigo crónico nodular; **PROS:** resultados informados por el paciente; **WPAI:** deterioro de la productividad y actividad laboral.

# 6. DUPILUMAB, ENSAYOS CLÍNICOS Y PRÁCTICA CLÍNICA EN PRURIGO CRÓNICO NODULAR

## INTRODUCCIÓN Y CONTEXTO TERAPÉUTICO

El PCN ha sido, históricamente, una enfermedad con opciones terapéuticas limitadas. La aprobación de dupilumab en 2022 para PCN moderado a grave marcó un hito importante.<sup>53</sup> Otros tratamientos como nemolizumab han sido aprobados en EE. UU.<sup>54</sup> y Japón.<sup>55</sup>

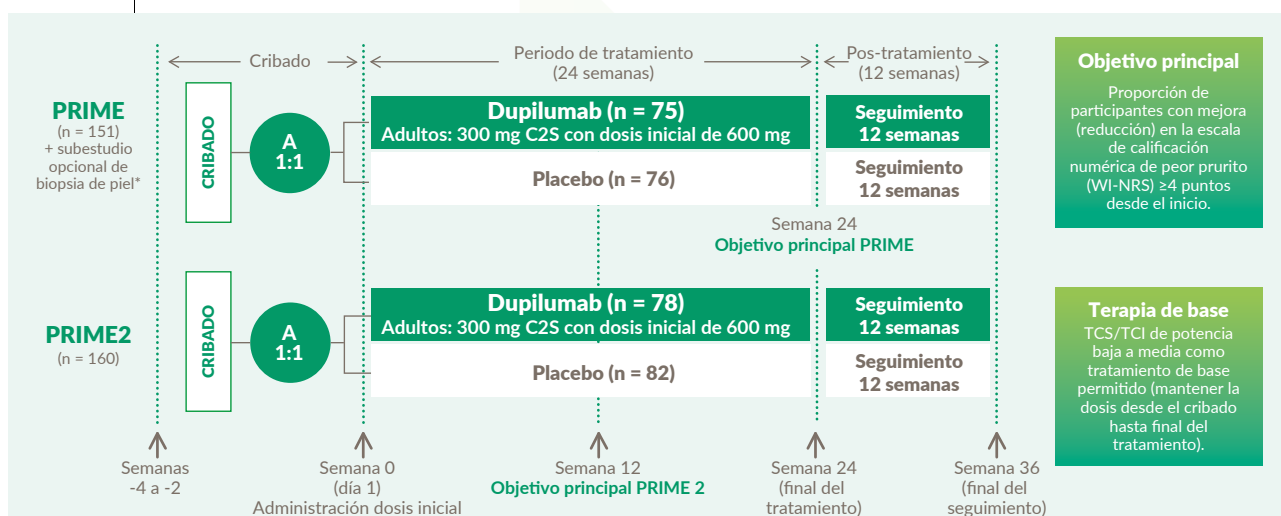
## ENSAYOS PRIME Y PRIME2

Los estudios PRIME y PRIME2 son ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de dupilumab en pacientes con PCN no controlado con tratamientos tópicos.<sup>56</sup>

### Objetivos de los estudios<sup>56</sup>

<b>OBJETIVO PRIMARIO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demostrar la eficacia de dupilumab en la respuesta al prurito en pacientes con PCN que no están adecuadamente controlados con tratamientos tópicos de prescripción o cuando estos no son aconsejables.</li> </ul>
<b>OBJETIVOS SECUNDARIOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demostrar la eficacia de dupilumab en criterios de valoración adicionales para el prurito.</li> <li>Demostrar la eficacia de dupilumab en las lesiones cutáneas del PCN.</li> <li>Demostrar la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.</li> <li>Evaluar los resultados de seguridad.</li> <li>Evaluar la inmunogenicidad de dupilumab.</li> </ul>
<b>OBJETIVOS TERCIARIOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Demostrar una reducción en el uso de medicamentos de rescate e inmunosupresores sistémicos.</li> <li>Evaluar las medidas de resultado exploratorias.</li> <li>Evaluar la eficacia de dupilumab en lesiones cutáneas mediante un cuestionario PAS modificado de 5 ítems.</li> <li>Evaluar la eficacia de dupilumab en otros criterios de valoración del PCN.</li> </ul>

### Diseño de los estudios<sup>56</sup>



\*Estudio que utiliza biopsias por punción de piel lesionada y no lesionada para investigar la respuesta al tratamiento, la actividad de la enfermedad y la inflamación de tipo 2 mediante análisis de expresión génica e inmunohistoquímico.

Figura de Yosipovitch G, et al. 2023.<sup>56</sup>

**C2S:** cada 2 semanas; **PAS:** puntuación de la actividad del prurigo; **PCN:** prurigo crónico nodular; **TCl:** inhibidor de la calcineurina tópico; **TCS:** corticosteroide tópico; **WI-NRS:** escala de valoración numérica del peor prurito.

## Criterios de inclusión y exclusión: PRIME y PRIME2<sup>56</sup>

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<b>Diagnóstico clínico de PCN, definido como:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Realizado por un dermatólogo al menos 3 meses antes de la visita de cribado.</li><li>Puntuación promedio de peor prurito <math>\geq 7</math> en los 7 días anteriores al día 1 (WI-NRS que oscila entre 0 y 10).</li><li>Mínimo de 20 lesiones de PCN en total en ambas piernas y/o ambos brazos y/o tronco en la visita de cribado y en el día 1.</li><li>Antecedentes de fracaso en un curso de 2 semanas de TCS de potencia media a superpotente o cuando los TCS no son médicamente aconsejables.</li><li>Haber aplicado una dosis estable de emoliente tópico (humectante) 1 o 2 veces al día durante al menos 5 días de los 7 días consecutivos previos al día 1.</li></ul>	<b>Diagnóstico clínico de afecciones médicas distintas de PCN y DA leve</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Infección crónica o aguda activa (excepto infección por VIH).</li><li>Morbilidades cutáneas como, entre otras, sarna, picadura de insecto, liquen simple crónico, psoriasis, acné, folliculitis, pellizco habitual, papulosis linfomatoide, dermatitis actínica crónica, dermatitis herpetiforme, esporotricosis, enfermedad ampollosa.</li><li>PCN secundario a neuropatía o enfermedad psiquiátrica (p. ej., nostalgia parestésica).</li><li>Pacientes con una gravedad documentada de DA de moderada a grave dentro de los 6 meses anteriores a la visita de detección o con un diagnóstico documentado de DA de moderada a grave desde la visita de detección hasta la visita de aleatorización.</li></ul>

## Resultados de eficacia y seguridad

En ambos estudios, dupilumab mostró una eficacia significativamente superior a placebo:

### Mayor proporción de pacientes con reducción $\geq 4$ puntos en WI-NRS en la semana 24:<sup>56</sup>

- PRIME: dupilumab 60 % vs. placebo 18 %;  $p < 0,001$  (objetivo principal).
- PRIME2: dupilumab 58 % vs. placebo 20 %  $p < 0,001$  (objetivo secundario).

### Mayor proporción de pacientes con IGA PN-S 0/1 (aclaramiento o casi aclaramiento):<sup>56</sup>

- PRIME: dupilumab 48 % vs. placebo 18 %;  $p < 0,001$  (objetivo secundario).
- PRIME2: dupilumab 45 % vs. placebo 16 %;  $p < 0,001$  (objetivo secundario).

### Subanálisis en pacientes atópicos vs. pacientes no atópicos

- La reducción de WI-NRS  $\geq 4$  puntos en la semana 24 fue similar** entre ambos grupos tratados con dupilumab en PRIME y PRIME2, y significativamente superior a placebo.<sup>56</sup>
- La eficacia en la puntuación 0/1 del IGA PN-S en la semana 24 fue similar** entre ambos grupos tratados con dupilumab en PRIME y PRIME2, y significativamente superior a placebo.<sup>56</sup>

### Dupilumab: perfil de seguridad demostrado en PCN.<sup>56</sup>

Ningún paciente tratado con dupilumab interrumpió el tratamiento.<sup>56</sup>

La incidencia de conjuntivitis fue similar en los grupos de dupilumab y placebo en el estudio PRIME (2 [2,7 %] en cada grupo) y fue más frecuente con dupilumab en el estudio PRIME2 (3 [3,9 %] vs. 0).<sup>56</sup>

DA: dermatitis atópica; IGA PN-S: evaluación global del investigador para la valoración del prurigo nodular; PCN: prurigo crónico nodular; TCS: corticosteroide tópico; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; WI-NRS: escala de valoración numérica del peor prurito.

EAET, n (%)	PRIME		PRIME2	
	Placebo (n = 75)	Dupilumab (n = 75)	Placebo (n = 82)	Dupilumab (n = 77)
Pacientes con ≥1 EAET	42 (56,0)	49 (65,3)	38 (46,3)	42 (54,5)
Pacientes con cualquier EA grave <sup>a</sup>	5 (6,7)	3 (4,0)	1 (1,2)	2 (2,6)
Pacientes con cualquier EAET severo	6 (8,0)	5 (6,7)	2 (2,4)	2 (2,6)
Muertes	0	0	0	0
Pacientes con EAET que condujo a la discontinuación del tratamiento <sup>b</sup>	2 (2,7)	0	1 (1,2)	0
<b>EAET informados en ≥5 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento (TP MedRA), n (%)</b>				
Nasofaringitis	3 (4,0)	4 (5,3)	0	2 (2,6)
Dolor de cabeza	4 (5,3)	4 (5,3)	5 (6,1)	4 (5,2)
COVID-19	4 (5,3)	0	1 (1,2)	1 (1,3)
Neurodermatitis	6 (8,0)	1 (1,3)	3 (3,7)	2 (2,6)
<b>EAET por grupo de interés, n (%)</b>				
Infecciones víricas herpéticas (TNA) <sup>c</sup>	0	0	0	4 (5,2)
Infecciones cutáneas (excluyendo infecciones herpéticas) <sup>d</sup>	7 (9,3)	2 (2,7)	5 (6,1)	4 (5,2)
Conjuntivitis (término estricto) <sup>e</sup>	2 (2,7)	2 (2,7)	0	3 (3,9)
Infecciones por coronavirus (TNA) <sup>f</sup>	4 (5,3)	1 (1,3)	3 (3,7)	1 (1,3)
COVID-19	4 (5,3)	0	1 (1,2)	1 (1,3)
COVID-19 asintomática	0	0	2 (2,4)	
Neumonía por COVID-19	0	1 (1,3)	0	0

Tabla de Yosipovitch G, et al. 2023.<sup>56</sup>

Se incluyó en el análisis a todos los pacientes del conjunto de análisis de seguridad, que incluía la totalidad de los pacientes aleatorizados que recibieron ≥1 dosis de dupilumab o placebo. Los pacientes se enumeran de acuerdo con el fármaco del estudio recibido, que puede diferir del grupo aleatorizado. Se presentan los resultados para las 24 semanas de tratamiento. <sup>a</sup>Considerados no relacionados con la intervención del estudio, excepto 2 eventos de sepsis y mesenteritis, experimentados por un paciente tratado con placebo en el estudio PRIME. <sup>b</sup>En el estudio PRIME, un evento de enfermedad de Hodgkin y una neurodermatitis (TP) considerados no relacionados con el fármaco del estudio. En el estudio PRIME2, un evento de urticaria. <sup>c</sup>Las infecciones virales por herpes (TNA) incluyen herpes oral, herpes zóster, herpes zóster oftálmico y herpes simple genital. Ninguno de estos EAET fue grave y todos los pacientes se recuperaron con tratamiento correctivo mientras continuaban con dupilumab. <sup>d</sup>Los EAET de infecciones cutáneas (excluidas las infecciones herpéticas) se identificaron en base a una revisión médica enmascarada de todos los EAET notificados identificados como posibles infecciones cutáneas mediante CMQ30067. Esta búsqueda incluyó TP de MedDRA bajo los términos agrupados de nivel alto infecciones de piel y tejido subcutáneo, todos los TP de MedDRA bajo términos agrupados de nivel alto infecciones de estructuras cutáneas y de tejidos blandos, todos los TP de MedDRA de infección de heridas y TP chalazión, orzuelo y papiloma cutáneo. <sup>e</sup>Conjuntivitis (término estricto) incluye los TP de MedDRA conjuntivitis, conjuntivitis bacteriana, conjuntivitis vírica, conjuntivitis adenovírica, conjuntivitis alérgica y queratoconjuntivitis atópica. <sup>f</sup>Las infecciones por coronavirus (TNA) incluyen los TP de MedDRA COVID-19, COVID-19 asintomática y neumonía por COVID-19.

**EA:** eventos adversos; **EAET:** eventos adversos emergentes con el tratamiento; **MedDRA:** diccionario médico para actividades reguladoras; **TNA:** término de nivel alto; **TP:** término preferente.

## EVIDENCIA EN PRÁCTICA CLÍNICA

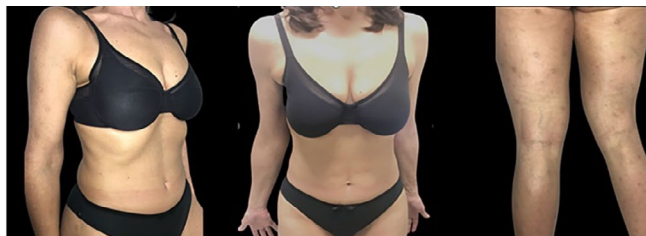
Respuesta clínica a dupilumab en una paciente con PCN tratada en la Unidad de Dermatología de Spedali Civili di Brescia, mostrando una mejora notable a las 16 semanas<sup>57</sup>

Resultado terapéutico a las 16 semanas tras el tratamiento con dupilumab en una paciente con PCN<sup>57</sup>

Basal



Semana 16



Imágenes de Licata G, et al. 2025.<sup>57</sup>

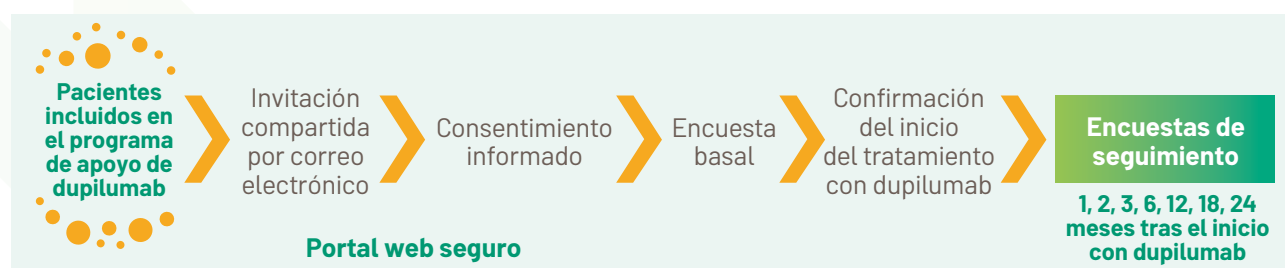
Las imágenes clínicas demuestran una reducción sustancial en el número de nódulos, eritema y excoriaciones, acompañada de una mejora notable en el prurito y en la condición general de la piel.<sup>57</sup>

La posología para el tratamiento de PCN con dupilumab fue una dosis inicial de 600 mg (2 inyecciones de 300 mg), seguida de 300 mg cada 2 semanas.

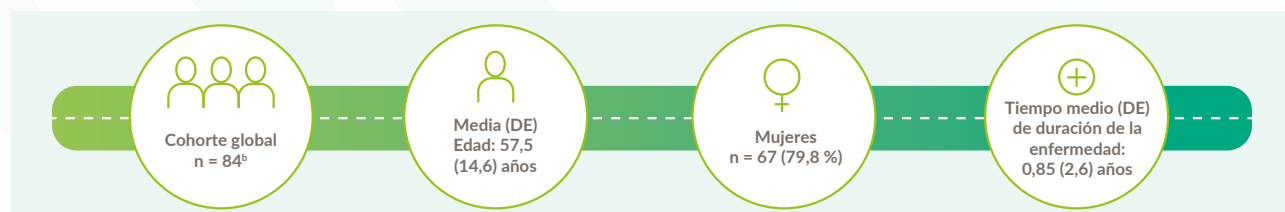
## Dupilumab mejora el control de la enfermedad al mes de tratamiento en adultos con PCN en la práctica clínica: resultados iniciales del estudio RELIEVE-PN<sup>58</sup>

Se reclutó a adultos con PCN a través del programa de apoyo al paciente con dupilumab de EE. UU. y se realizó una encuesta antes (inicial) y 1 mes después del inicio del tratamiento con dupilumab. Se evaluó el prurito y el control de la enfermedad durante las últimas 2 semanas utilizando la escala de prurito 5-D (rango de 5 a 25; las puntuaciones  $\leq 11$  indican ausencia de prurito o prurito leve) y la herramienta de control del prurigo (PCT; rango de 0 a 20; las puntuaciones  $\geq 10$  indican prurigo crónico controlado), respectivamente. La satisfacción con el tratamiento actual se evaluó utilizando una escala Likert de 7 puntos desde “extremadamente satisfecho” a “extremadamente insatisfecho”.<sup>58</sup>

## Diseño del estudio RELIEVE-PN<sup>58</sup>



## Características basales<sup>a</sup>



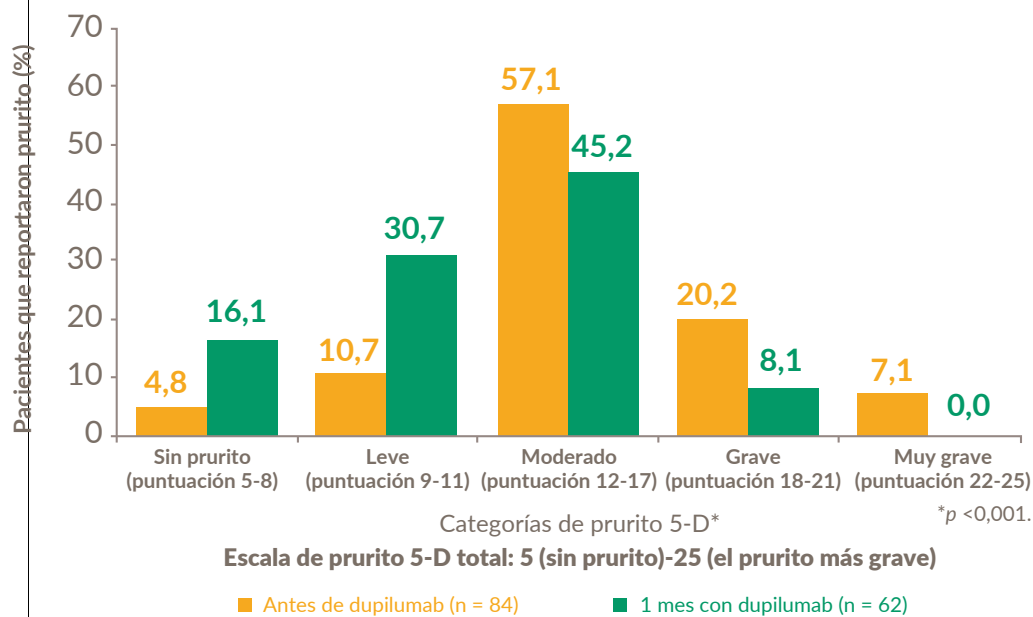
<sup>a</sup>Las características basales demográficas completas han sido publicadas por Kwatra S, et al. 2024.<sup>59</sup>

<sup>b</sup>Un total de 62 pacientes completaron la encuesta a 1 mes.

DE: desviación estándar; PCN: prurigo crónico nodular.

## Resultados

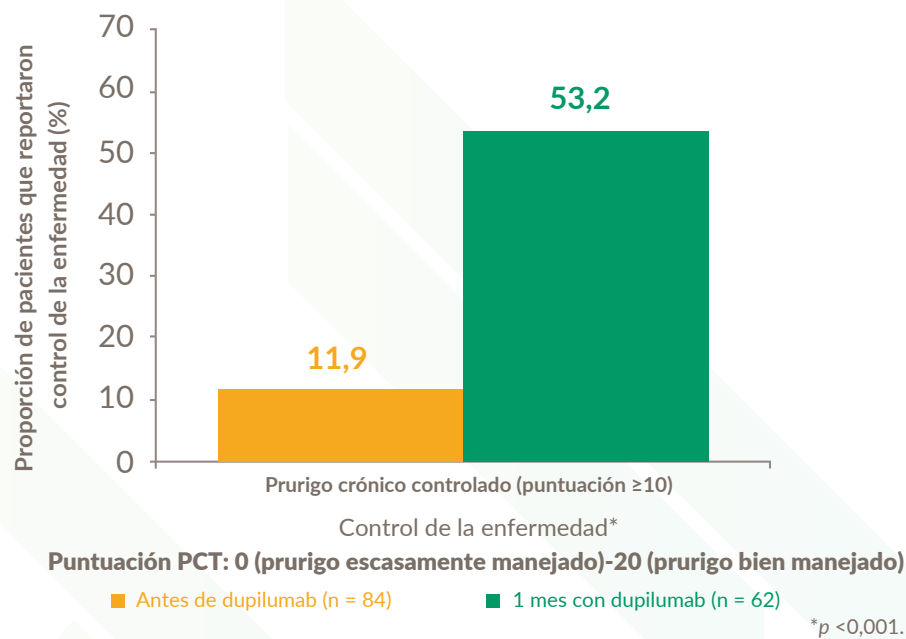
La proporción de pacientes con prurito leve o nulo aumentó significativamente ( $p < 0,001$ ) desde el inicio hasta 1 mes después iniciar el tratamiento con dupilumab.<sup>58</sup>



	Antes de dupilumab (n = 84)	1 mes con dupilumab (n = 62)
Sin prurito o prurito leve	15,5 %	46,8 %

Figura de Thomas RB, et al. 2025.<sup>58</sup>

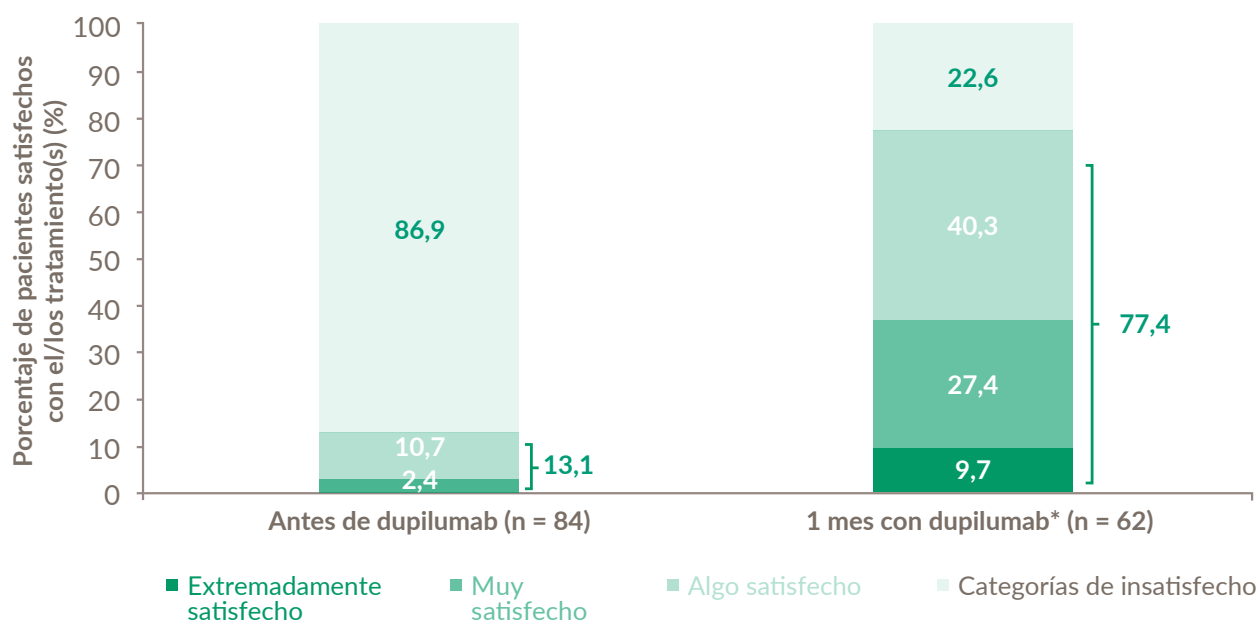
Significativamente más pacientes presentaron PCN bien controlado ( $p < 0,001$ ) al mes del inicio con dupilumab que antes del inicio con dupilumab.<sup>58</sup>



PCN: prurigo crónico nodular; PCT: herramienta de control del prurigo.

Figura de Thomas RB, et al. 2025.<sup>58</sup>

## Casi el 80 % de los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento 1 mes después del inicio con dupilumab<sup>58</sup>



\* $p < 0,001$ . Categorías de insatisfecho: 'Ni satisfecho ni insatisfecho', 'Algo insatisfecho', 'Muy insatisfecho' y 'Extremadamente insatisfecho'.

Figura de Thomas RB, et al. 2025.<sup>58</sup>

## DUPILUMAB Y LA CALIDAD DEL SUEÑO EN PACIENTES CON PCN

Una revisión sistemática según las directrices PRISMA y registrada en PROSPERO evaluó la eficacia de dupilumab en la mejora de la calidad del sueño en personas con PCN.<sup>60</sup>

- Se incluyó 8 estudios con 236 pacientes, el 58,1 % de los cuales eran varones, con una edad media de 51,8 años.<sup>60</sup>
- La duración media de la enfermedad desde el diagnóstico inicial del PCN era de 6,43 años y los tratamientos previos más habituales incluían corticosteroides tópicos (80,9 %) y antihistamínicos (48,8 %).<sup>60</sup>

PCN: prurigo crónico nodular.

## Forest plots de las diferencias medias para DLQI (A), NRS prurito (B) y NRS trastorno de sueño (C)<sup>60</sup>

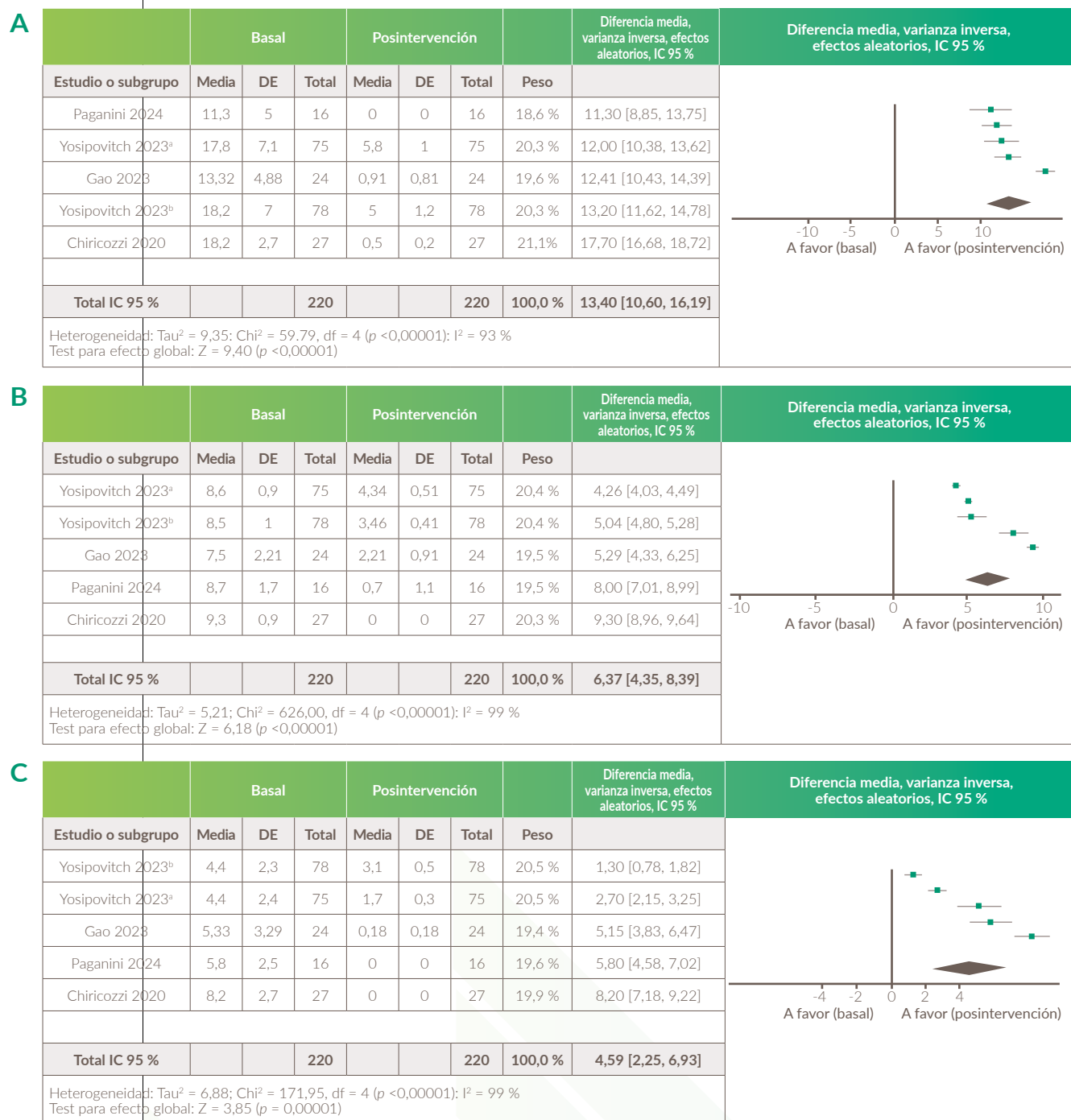


Figura de Metko D, et al. 2025.<sup>60</sup>

- **Dupilumab mejoró significativamente la calidad de vida, el prurito y el sueño** con diferencias de medias agrupadas para DLQI (14,74), prurito NRS (5,60), alteración del sueño NRS (3,10); p <0,001.<sup>60</sup>
- **Dupilumab redujo eficazmente el prurito y mejoró la calidad del sueño en pacientes afectados de PCN**, abordando necesidades no cubiertas clave en esta población.<sup>60</sup>
- Las alteraciones del sueño en esta población pueden exacerbar la inflamación activando vías proinflamatorias, favoreciendo un círculo vicioso que empeora las consecuencias de la enfermedad.<sup>60</sup>

DLQI: índice de calidad de vida en dermatología; IC: intervalo de confianza; NRS: escala de valoración numérica; PCN: prurigo crónico nodular.

# 7. RIESGO CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD EN PRURIGO CRÓNICO NODULAR: ¿UN PAPEL PARA DUPILUMAB?

Se recuperaron los registros médicos electrónicos de 64.801 pacientes con PCN (mujeres: 59,44 %) y un grupo control de similar tamaño emparejado por propensión. En estas cohortes, se determinaron los riesgos de desarrollar enfermedades cardíacas y vasculares y de mortalidad tras el diagnóstico de PCN. Los subanálisis incluyeron la estratificación por sexo, raza y tratamientos.<sup>61</sup>

- Los pacientes con **PCN** mostraron una **prevalencia más alta de factores de riesgo cardiovascular**.<sup>61</sup>
- **El PCN se asocia a una mayor mortalidad** por todas las causas, infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad arterial periférica y enfermedades venosas, y esta mortalidad es mayor en las mujeres.<sup>61</sup>

## Eventos cardiovasculares después del diagnóstico de PCN (diferencia de riesgo y HR)<sup>61</sup>

Evento	Pacientes con PN			Controles			DR		HR		Valor p (log-rank)
	Pacientes en la cohorte	Pacientes con evento	Riesgo (%)	Pacientes en la cohorte	Pacientes con evento	Riesgo (%)	DR (%)	IC 95 %	HR	IC 95 %	
Muerte	64.315	3.579	5,565 %	64.439	2435	3,779 %	1,786 %	(1,556 %, 2,016 %)	1,243	(1,18, 1,309)	<0,0001
MACE	57.394	4.666	8,130 %	58.401	3651	6,252 %	1,878 %	(1,581 %, 2,176 %)	1,117	(1,07, 1,167)	<0,0001
Insuficiencia cardíaca	59.927	3.140	5,240 %	60.963	2426	3,979 %	1,260 %	(1,024 %, 1,497 %)	1,119	(1,062, 1,181)	<0,0001
Paro cardíaco	64.406	731	1,135 %	64.486	563	0,873 %	0,262 %	(0,153 %, 0,37 %)	1,108	(0,992, 1,237)	0,0681
Infarto agudo de miocardio	61.651	2.120	3,439 %	62.076	1642	2,645 %	0,794 %	(0,602 %, 0,99 %)	1,11	(1,041, 1,184)	0,0015
Ictus isquémico	62.731	1.741	2,775 %	62.774	1342	2,138 %	0,638 %	(0,466 %, 0,809 %)	1,101	(1,025, 1,183)	0,008
Ictus hemorrágico	64.259	554	0,862 %	64.239	453	0,705 %	0,157 %	(0,061 %, 0,253 %)	1,033	(0,912, 1,17)	0,6063
Embolismo pulmonar	63.550	930	1,463 %	63.659	747	1,173 %	0,290 %	(0,165 %, 0,415 %)	1,06	(0,962, 1,167)	0,2384
Enfermedades cerebrovasculares	60.621	2.684	4,428 %	61.326	2177	3,550 %	0,878 %	(0,658 %, 1,097 %)	1,063	(1,005, 1,125)	0,034
Enfermedad arterial periférica	54.638	5.415	9,911 %	57.655	4514	7,829 %	2,081 %	(1,748 %, 2,414 %)	1,082	(1,04, 1,126)	<0,0001
Enfermedad cardíaca isquémica crónica	56.281	4.280	7,605 %	57.445	3437	5,983 %	1,622 %	(1,329 %, 1,914 %)	1,096	(1,048, 1,146)	<0,0001
Enfermedad trombótica venosa	62.202	2.455	3,947 %	64.140	1722	2,685 %	1,262 %	(1,064 %, 1,46 %)	1,26	(1,185, 1,341)	<0,0001
Enfermedades de la conducción	53.536	6.031	11,27 %	55.016	5363	9,748 %	1,517 %	(1,152 %, 1,882 %)	0,99	(0,954, 1,027)	0,5793
Trastornos de las válvulas	58.901	3.657	6,209 %	59.952	2943	4,909 %	1,300 %	(1,039 %, 1,56 %)	1,08	(1,029, 1,134)	0,0018
Carditis	63.651	716	1,125 %	64.057	532	0,831 %	0,294 %	(0,186 %, 0,402 %)	1,153	(1,03, 1,29)	0,0133
Enfermedad cardíaca reumática	62.566	1.675	2,677 %	62.923	1357	2,157 %	0,521 %	(0,351 %, 0,691 %)	1,057	(0,983, 1,135)	0,133

MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores, incluido infarto de miocardio, ictus, shock cardiogénico, paro cardíaco e insuficiencia cardíaca congestiva. Se utilizó la prueba log-rank para comparar la curva de Kaplan-Meier.

Tabla de Olbrich H, et al. 2024.<sup>61</sup>

También se estudió una cohorte de pacientes con PCN tratados con dupilumab y se compararon los riesgos cardiovasculares con los de los pacientes tratados con inmunosupresores tradicionales y agentes antipruriginosos.<sup>61</sup>

DR: diferencia de riesgo; HR: hazard ratio; PCN: prurigo crónico nodular.

Los pacientes con PCN tratados con dupilumab mostraron una menor mortalidad.<sup>61</sup>

Curvas de Kaplan-Meier<sup>61</sup>

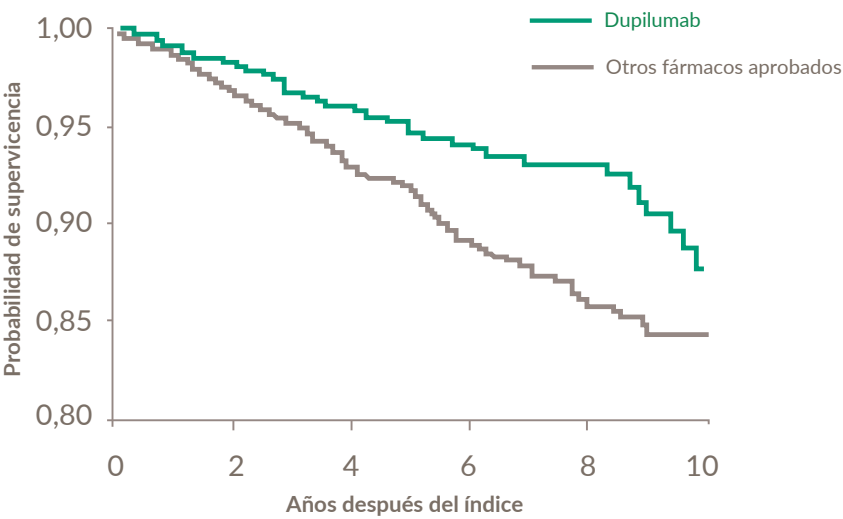


Figura de Olbrich H, et al. 2024.<sup>61</sup>

## 8. RESUMEN

El PCN es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por lesiones papulonodulares pruriginosas y rascado repetido.<sup>2-10</sup> La prevalencia estimada en Europa es del 0,11-0,21 %.<sup>15,16</sup>

En cuanto a su etiología, el PCN puede estar asociado a enfermedad dermatológica, sistémica/metabólica, psiquiátrica o ser idiopático.<sup>12</sup>

La inflamación de tipo 2 en el PCN involucra citocinas, como IL-4, IL-13 e IL-31, que activan neuronas sensoriales,<sup>22,23</sup> promueven inflamación dérmica<sup>24</sup> y estimulan los fibroblastos, llevando a la fibrosis dérmica.<sup>25</sup> Además, IL-31 es un potente pruritígeno, clave en la sensación de picor.<sup>26</sup>

El PCN afecta a múltiples esferas de la vida del paciente: física, emocional, social y funcional.<sup>1</sup> Muchos pacientes experimentan depresión y/o ansiedad,<sup>38</sup> y alteraciones del sueño.<sup>39,40</sup> El impacto del PCN en la calidad de vida y del sueño es mayor que el de la DA o la psoriasis.<sup>8</sup> El estudio PUSH-D muestra que la estigmatización se asocia a peor calidad de vida y mayor impacto en el sueño, ocio y trabajo.<sup>47</sup>

El PCN se asocia a comorbilidades atópicas,<sup>1,4,19,21</sup> y no atópicas, como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, depresión y artritis.<sup>1</sup>

En los estudios PRIME y PRIME2, de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, una mayor proporción de pacientes con PCN alcanzó una reducción  $\geq 4$  puntos en WI-NRS a la semana 24 con dupilumab frente a placebo (PRIME, dupilumab 60 % vs. placebo 18 %; PRIME2, dupilumab 58 % vs. placebo 20 %, ambos  $p < 0,001$ ), bien como IGA PN-S 0/1 (PRIME, dupilumab 48 % vs. placebo 18 %; PRIME2, dupilumab 45 % vs. placebo 16 %; ambos  $p < 0,001$ ).<sup>56</sup> Ningún paciente tratado con dupilumab interrumpió el tratamiento.<sup>56</sup>

En cuanto a la evidencia en práctica clínica, los resultados iniciales del estudio RELIEVE-PN indican que, tras 1 mes de tratamiento en adultos con PCN, dupilumab mejoró el control de la enfermedad y casi el 80 % de los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento.<sup>58</sup>

Según una revisión sistemática (8 estudios, 236 pacientes), dupilumab aborda necesidades clave no cubiertas en personas con PCN al mejorar significativamente la calidad de vida, el prurito y el sueño.<sup>60</sup>

De acuerdo con los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis, los pacientes con PCN mostraron una prevalencia más alta de factores de riesgo cardiovascular.<sup>61</sup> Además, el PCN se asoció a una mayor mortalidad por todas las causas, infarto agudo de miocardio, cardiopatía isquémica crónica, enfermedad arterial periférica y enfermedades venosas, siendo más elevada en las mujeres.<sup>61</sup> Comparando una cohorte de pacientes con PCN tratados con dupilumab con pacientes tratados con inmunosupresores tradicionales y agentes antipruriginosos, los pacientes tratados con dupilumab mostraron una menor mortalidad.<sup>61</sup>

**DA:** dermatitis atópica; **IGA PN-S:** evaluación global del investigador para la valoración del prurigo nodular; **PCN:** prurigo crónico nodular; **WI-NRS:** escala de valoración numérica del peor prurito.

## 9. REFERENCIAS

1. Pereira M, *et al.* Chronic nodular prurigo: clinical profile and burden. A European cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(10):2373-2383.
2. Pereira MP, *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):1059-1065.
3. Ständer HF, *et al.* Diagnostic and treatment algorithm for chronic nodular prurigo. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(2):460-468.
4. Kwon CD, *et al.* Diagnostic Workup and Evaluation of Patients with Prurigo Nodularis. *Medicines (Basel).* 2019;6(4):97.
5. Todberg T, *et al.* Treatment and Burden of Disease in a Cohort of Patients with Prurigo Nodularis: A Survey-based Study. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(8):adv00119.
6. Calugareanu A, *et al.* Dramatic improvement of generalized prurigo nodularis with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(8):e303-e304.
7. Zeidler C, *et al.* Prurigo Nodularis and Its Management. *Dermatol Clin.* 2018;36(3):189-197.
8. Aggarwal P, *et al.* Clinical characteristics and disease burden in prurigo nodularis. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(7):1277-1284.
9. Misery L. Chronic prurigo. *Br J Dermatol.* 2022;187(4):464-471.
10. Kowalski EH, *et al.* Treatment-resistant prurigo nodularis: challenges and solutions. *Clinical Cosmetic Invest Dermatol.* 2019;12:163-172.
11. Elmariah S, *et al.* Practical approaches for diagnosis and management of prurigo nodularis: United States expert panel consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):747-760.
12. Ortiz de Frutos J, *et al.* Consenso sobre el algoritmo diagnóstico del prurigo crónico nodular. *Actas Dermosifiliogr.* 2024;115(10):T967-T973.
13. Mullins TB, *et al.* Prurigo Nodularis. 2024 Mar 1. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-.
14. Joel MS, *et al.* Prevalence and comorbidity burden of prurigo nodularis in United States adults enrolled in the All of Us research program. *J Am Acad Dermatol.* 2023;89(5):1056-1058.
15. Bahloul D, *et al.* Prevalence, incidence and treatment patterns of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *Br J Dermatol.* 2024;191(4):548-555.
16. Augustin M, *et al.* Prevalence, incidence and presence of comorbidities in patients with prurigo and pruritus in Germany: A population-based claims data analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(11):2270-2276.
17. Hughes JM, *et al.* Association between Prurigo Nodularis and Etiologies of Peripheral Neuropathy: Suggesting a Role for Neural Dysregulation in Pathogenesis. *Medicines (Basel).* 2020;7(1):4.
18. Whang KA, *et al.* Inpatient Burden of Prurigo Nodularis in the United States. *Medicines (Basel).* 2019;6(3):88.
19. Huang AH, *et al.* Real-World Prevalence of Prurigo Nodularis and Burden of Associated Diseases. *J Invest Dermatol.* 2020;140(2):480-483.e4.
20. Morgan CL, *et al.* Epidemiology of prurigo nodularis in England: a retrospective database analysis. *Br J Dermatol.* 2022;187(2):188-195.
21. Iking A, *et al.* Prurigo as a symptom of atopic and non-atopic diseases: aetiological survey in a consecutive cohort of 108 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):550-557.
22. Oetjen LK, *et al.* Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell.* 2017;171(1):217-228.
23. Furue M, *et al.* Emerging role of interleukin-31 and interleukin-31 receptor in pruritus in atopic dermatitis. *Allergy.* 2018;73(1):29-36.
24. Mack MR, Kim BS. The Itch-Scratch Cycle: A Neuroimmune Perspective. *Trends Immunol.* 2018;39(12):980-991.
25. Hashimoto T, *et al.* Dermal Periostin: A New Player in Itch of Prurigo Nodularis. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(1):adv00375.
26. Girolomoni G, *et al.* The emerging role of the neuroimmune cytokine interleukin-31 in chronic inflammatory skin diseases. *Ital J Dermatol Venereol.* 2022;157(4):306-312.
27. Yang TLB, Kim BS. Pruritus in allergy and immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(2):353-360.
28. Paller AS, *et al.* Therapeutic pipeline for atopic dermatitis: End of the drought? *Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):633-643.
29. Wang F, *et al.* Itch: A Paradigm of Neuroimmune Crosstalk. *Immunity.* 2020;52(5):753-766.
30. Garcovich S, *et al.* Pruritus as a Distinctive Feature of Type 2 Inflammation. *Vaccines (Basel).* 2021;9(3):303.
31. Bobko S, *et al.* Intraepidermal Nerve Fibre Density is Decreased in Lesional and Inter-lesional Prurigo Nodularis and Reconstitutes on Healing of Lesions. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):404-406.

32. Yook HJ, Lee JH. Prurigo Nodularis: Pathogenesis and the Horizon of Potential Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2024;25(10):5164.
33. Agelopoulou K, *et al.* Transcriptomic, Epigenomic, and Neuroanatomic Signatures Differ in Chronic Prurigo, Atopic Dermatitis, and Brachioradial Pruritus. *J Invest Dermatol.* 2023;143(2):264-272.e3.
34. Nguyen JK, *et al.* The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. *Arch Dermatologic Res.* 2020;312(2):81-92.
35. Weigelt N, *et al.* Prurigo nodularis: systematic analysis of 58 histological criteria in 136 patients. *J Cutan Pathol.* 2010;37 (5):578-586.
36. Atamas SP, *et al.* Synergy between CD40 ligation and IL-4 on fibroblast proliferation involves IL-4 receptor signaling. *J Immunol.* 2002;168(3):1139-1145.
37. Oh MH, *et al.* IL-13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol.* 2011;186(12):7232-7242.
38. Jørgensen KM, *et al.* Anxiety, depression and suicide in patients with prurigo nodularis. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(2):e106-e107.
39. Joel MS, *et al.* Risk of incident sleep disorders in patients with prurigo nodularis: A population-level analysis using The Health Improvement Network. *J Am Acad Dermatol Int.* 2023;13:39-45.
40. Gwillim EC, *et al.* Impact of Itch on Sleep Disturbance in Patients with Prurigo Nodularis. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(3):adv00424.
41. Whang K, *et al.* Health-related quality of life and economic burden of prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):573-580.
42. Holm JG, *et al.* Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(10):1760-1767.
43. Kaaz K, *et al.* Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Atopic Dermatitis and Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2019;99(2):175-180.
44. Ekelund M, *et al.* A higher score on the dermatology life quality index, being on systemic treatment and having a diagnosis of psoriatic arthritis is associated with increased costs in patients with plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2013;93(6):684-688.
45. Henry AL, *et al.* A cross-sectional survey of the nature and correlates of sleep disturbance in people with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;177(4):1052-1059.
46. Kwatra SG, *et al.* Póster 53510 presentado en: 82nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD 2024). 8-12 de marzo, 2024. San Diego, CA, EE. UU.
47. Misery L, *et al.* Impact of chronic prurigo nodularis on daily life and stigmatization. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(7):e908-e909.
48. Ständer S, *et al.* IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch.* 2020;5(4):e42.
49. Peckruhn M, *et al.* Eosinophilic dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(10):1039-1051.
50. Shepard Z, *et al.* Common Dermatologic Conditions in Returning Travelers. *Curr Trop Med Rep.* 2021;8(2):104-111.
51. Caraballo L, *et al.* Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:20.
52. Satoh T, *et al.* 2020 guidelines for the diagnosis and treatment of prurigo. *J Dermatol.* 2021;48(9):e414-e431.
53. Müller S, *et al.* Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(1):15-33.
54. 2024 New Drug Therapy Approvals Annual Report - U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/184967/download>. Último acceso: julio 2025.
55. Keam SJ. Nemolizumab: First Approval. *Drugs.* 2022;82(10):1143-1150.
56. Yosipovitch, G, *et al.* Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Nat Med.* 2023;29:1180-1190.
57. Licata G, *et al.* Emerging Therapies in the Treatment of Prurigo Nodularis: Biological Therapy and Systematic Review of Literature. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2025;15(7):1705-1718.
58. Thomas RB, *et al.* Dupilumab Improves Disease Control as Early as 1 Month in Adults With Prurigo Nodularis in Clinical Practice: Initial Results From the RELIEVE-PN Study. Póster 64375 presentado en: American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting 2025; 7-11 de marzo, 2025. Orlando, FL, EE. UU.
59. Kwatra S, *et al.* Dupilumab Improves Patient-Reported Outcomes as Early as 1 Month among Adults with Prurigo Nodularis in Clinical Practice: Initial Results from the RELIEVE-PN Study. *J of Skin.* 2024;8(6):s506.
60. Metko D, *et al.* The impact of dupilumab on sleep disruptions in patients with prurigo nodularis: A systematic review and meta analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2025;39(6):e541-e543.
61. Olbrich H, *et al.* Increased cardiovascular risks and mortality in prurigo nodularis: a global cohort study. *EBioMedicine.* 2024;103:105123.



**DUPIXENT®**  
(dupilumab)

## PRESENTACIÓN, PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:

- » **DUPIXENT® 200 mg solución inyectable en jeringa precargada** – 2 jeringas precargadas de 1,14 ml (CN 727309.7) con protector de aguja.
- » **DUPIXENT® 200 mg solución inyectable en pluma precargada** – 2 plumas precargadas de 1,14 ml (CN 758027.0).
- » **DUPIXENT® 300 mg solución inyectable en jeringa precargada** – 2 jeringas precargadas de 2 ml con protector de aguja (CN 718735.6).
- » **DUPIXENT® 300 mg solución inyectable en pluma precargada** – 2 plumas precargadas de 2 ml (CN 758028.7).
- » **PVP notificado:** 1.267,45 €, **PVP IVA notificado:** 1.318,15 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por el SNS. Dispensación hospitalaria sin cupón precinto. Puedes acceder a información detallada y actualizada sobre este medicamento escaneando con tu teléfono móvil (*smartphone*) el código QR.

### CONSULTA LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR ESTE MEDICAMENTO:



DUPIXENT®  
200 mg jeringa



DUPIXENT®  
200 mg pluma



DUPIXENT®  
300 mg jeringa



DUPIXENT®  
300 mg pluma

DUPIXENT® está financiado en España de acuerdo con los criterios establecidos por el SNS.

SNS: Sistema Nacional de Salud.