

## DERMATITIS ATÓPICA: ¿CÓMO TRATARLA?

Roser Vives Vilagut,<sup>1</sup> Montserrat Gasol Boncompte,<sup>2</sup> Manuel Carrascosa Carrillo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Farmacóloga. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica, Gerència del Medicament. Servei Català de la Salut

<sup>2</sup> Farmacèutica especialista en Farmàcia Hospitalària. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica, Servei Català de la Salut

<sup>3</sup> Dermatòleg. Servei de Dermatologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

### Resumen

*La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria, pruriginosa, de evolución crónica o recurrente. La mayoría de veces debuta poco después del nacimiento o durante la primera etapa de la infancia y puede persistir o comenzar en la edad adulta. Se caracteriza por la presencia de prurito, lesiones ecematosas con una distribución característica, xerosis y liquenificación. Su diagnóstico se basa principalmente en aspectos clínicos de la enfermedad y para determinar su gravedad se pueden utilizar diferentes escalas.*

*La base del tratamiento de la DA en las formas leves y moderadas es el uso de emolientes para combatir la xerosis, las medidas higiénico-dietéticas y la aplicación de antiinflamatorios tópicos para tratar el eccema. Los antiinflamatorios de primera elección son los corticoides tópicos. Para la DA leve y en niños se usan los corticoides de potencia baja a moderada, mientras que los de potencia alta se utilizan para la DA moderada y grave, en este último caso, como complemento de tratamientos sistémicos. A pesar de esto, en la elección de la potencia se debe tener en cuenta también la edad del paciente y la localización de las lesiones. Los inhibidores de la calcineurina tópicos (tracolímus y pimecrolímus) son una alternativa a los corticoides tópicos, con una eficacia comparable a los de potencia baja a moderada pero sin potencial atrofogénico local, y se suelen reservar para zonas sensibles como la cara. En los casos de DA en los que no se consigue controlar la enfermedad con tratamientos tópicos y/o fototerapia, y en general en casos graves, se deben utilizar inmunosupresores sistémicos. A pesar de que se utilizan diferentes inmunosupresores convencionales, la ciclosporina es el único aprobado para la DA grave. Presenta buenas propiedades antiinflamatorias a corto plazo, pero su perfil de seguridad condiciona su uso a largo plazo. Para los casos más graves que no responden a los inmunosupresores sistémicos y para pacientes que no los pueden recibir hay disponible dupilumab, un fármaco biológico que inhibe la señalización de la IL-4/IL-13.*

**Palabras clave:** dermatitis atópica, corticoides tópicos, inmunosupresores, dupilumab.

### Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica o recurrente. A pesar de que su presentación es heterogénea, se caracteriza principalmente por la presencia de piel seca, por eccema con una distribución característica y por prurito intenso que lleva al rascado de las lesiones empeorándolas (ciclo picor-rascado) y favoreciendo la infección por estafilococos. Todo esto hace que haya una interferencia en el sueño y en la capacidad de concentración en el colegio o en el trabajo y por tanto, el impacto en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias es sustancial.<sup>1</sup>

En los países industrializados, la prevalencia de DA en niños hasta los 6 años de edad es de aproximadamente un 20% y, a pesar de que los síntomas mejoran con la edad, en un porcentaje de pacientes persisten, siendo la prevalencia de un 2-5% en los adultos.<sup>2</sup>

La fisiopatología de la enfermedad es compleja y a su desarrollo contribuyen factores genéticos y ambientales.<sup>3</sup> Se caracteriza por alteraciones autoinmunes que llevan a un desequilibrio de la vía Th2 con un incremento de la producción de IgE y de mediadores de inflamación. Por otro lado, en una parte de los pacientes hay una disfunción de la barrera epidérmica debido

a una alteración del metabolismo lipídico y a deficiencias en la proteína filagrina que hace que sustancias irritantes y alérgenos puedan penetrar en la epidermis y perpetuar la inflamación. La alteración del sistema inmunológico innato, favorecido por la disfunción Th2, así como la alteración de la función barrera, favorecen la colonización por *Staphylococcus aureus*, que a la vez potencia la inflamación cutánea.<sup>2</sup> Esta disfunción del sistema inmunológico favorece la coexistencia de comorbilidades Th2 (alergia alimentaria, rinitis, conjuntivitis, asma extrínseco) así como la presencia de un incremento de IgE en muchos pacientes, a pesar de que estas no son imprescindibles para el diagnóstico de la DA.

El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos, principalmente en los criterios de Hanifin y Rajka.<sup>1</sup> La gravedad de la enfermedad se establece mediante sistemas de puntuación validados, basados en la intensidad de los diferentes síntomas y signos y en la extensión de la enfermedad como el SCORAD (*Scoring of Atopic Dermatitis*), el EASI (*Eczema Area and Severity Score*) y en valoraciones del médico como la PGA (*Physician Global Assessment*).

La mayoría de pacientes padecen DA de intensidad baja o moderada y solo en aproximadamente un 10% de los casos las lesiones eczematosas se consideran graves. Además, la proporción de pacientes con formas graves es mayor en los adultos.<sup>4</sup>

## Tratamiento de la DA

Los objetivos del tratamiento de la DA son restablecer la barrera epidérmica y controlar la inflamación crónica y el prurito.

## Medidas generales

Las medidas básicas del manejo de la DA tienen como objetivo evitar factores desencadenantes, el mantenimiento y la restauración de la función de la barrera epidérmica.

Entre los factores desencadenantes de los brotes de eccema se han de considerar los de naturaleza física (por ejemplo algunos tipos de textiles como la lana), química (jabones) o biológica (alérgenos o microorganismos). El conocimiento de cuáles de estos factores pueden desencadenar o empeorar la dermatitis es crucial en el manejo de la enfermedad, así como la educación del paciente en los hábitos de higiene y en el vestir para evitarlos.<sup>4</sup>

Aún así, también se han de evitar los alérgenos específicos como los ácaros o el polen en aquellos pacientes sensibilizados.

En cuanto a las intervenciones sobre la dieta, se recomienda la eliminación de alimentos específicos solo a aquellos pacientes con alergias alimentarias. En cambio, no hay suficiente evidencia para recomendar dietas con probióticos.

1 Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980; 92:44-47.

Para el diagnóstico se han de cumplir tres o más criterios mayores (prurito, morfología y distribución características, carácter crónico y recidivante y historia personal o familiar de atópica) y tres o más criterios menores (como la xerosis, edad de inicio precoz o elevación de los valores séricos de IgE entre otros)

## Emolientes

La pérdida de la barrera epidérmica es un factor clave en la patogenia de la enfermedad y por tanto, su mantenimiento constituye una de las bases de su tratamiento. Se recomienda la aplicación dos veces al día de emolientes formulados con una base hidrofílica (p.ej. urea 5%), aunque también pueden ser útiles en bases lipofílicas. Su aplicación diaria proporciona una mejora en la gravedad de la DA, además de potenciar la acción de los tratamientos antiinflamatorios tópicos, reducir la frecuencia de los brotes y del uso de corticoides.<sup>2</sup>

## Tratamientos tópicos

Otro pilar del tratamiento son los antiinflamatorios tópicos. La aplicación tópica de corticosteroides (CS) y de inhibidores de la calcineurina permite reducir la inflamación y el prurito. Estos se han de utilizar para el tratamiento de los brotes de forma complementaria con el uso de emolientes. La aplicación del antiinflamatorio tópico y el emoliente se debe hacer a tiempos diferentes. Después de la remisión del brote dependiendo de la gravedad, se puede considerar el tratamiento de mantenimiento con la aplicación de antiinflamatorios tópicos (p. ej. dos veces a la semana) en las áreas previamente afectadas con la finalidad de intentar reducir las recaídas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>5</sup> La duración de este tratamiento de mantenimiento se tendría que limitar a 20 semanas en el caso de los CS tópicos ya que es la duración máxima de los ensayos clínicos, mientras que para los inhibidores de la calcineurina, se dispone de resultados de ensayos clínicos de duración hasta 52 semanas con tacrolimus. Aún así, la duración de este tratamiento se debe adaptar a la intensidad y la persistencia de la enfermedad.<sup>4</sup>

El tratamiento se debería iniciar con CS tópicos, mientras que los inhibidores de la calcineurina se tendrían que reservar para aquellos casos en que el tratamiento con corticoides tópicos no ha sido eficaz, esté contraindicado o presente problemas de seguridad. No se recomienda la aplicación conjunta de CS e inhibidores de la calcineurina tópicos, a pesar de que puede ser útil tratar las lesiones de las zonas sensibles, como la cara, con inhibidores de la calcineurina y las del resto del cuerpo con CS.

No se recomienda la utilización de antihistamínicos tópicos o anestésicos para tratar el picor por falta de evidencia y potenciales efectos adversos.

## Corticoides tópicos

Los diferentes CS tópicos disponibles para el tratamiento de la DA se presentan en la tabla 1.

Se dispone de diferentes principios activos con distintas formulaciones y presentaciones. Su elección viene determinada por la potencia del CS, la formulación galénica, la edad del paciente y la zona donde en la que se debe aplicar. En general, la formulación en crema se utiliza para áreas de piel fina y para las lesiones más inflamatorias y exudativas, las pomadas para aquellas áreas más liquenificadas y crónicas.

Los CS se clasifican según su potencia, de débiles (grupo I) hasta muy potentes (grupo IV). Para el tratamiento de las lesiones de la cara y, especialmente de los párpados, solo se deben utilizar

**Tabla 1. Corticosteroides tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica**

	Marcas comerciales	Formas farmacéuticas
<b>Débiles</b>		
Hidrocortisona	Calmiox® Dermosa hidrocortisona® Hidrocisdin® Lactisona®  <i>Combinaciones con antimicrobiano</i> Brentan® (+miconazol) Cortison chemicetina® (+cloranfenicol) Dermo Hubber® (+neomicina+bacitracina) Fucidine H® (+ácido fusídico) Tisuderma® (+neomicina) Terracortril® (+oxitetraciclina)  <i>Combinaciones con anestésico local</i> Detramax® (+propanocaína)	Crema, pomada, emulsión cutánea, espuma cutánea
<b>Potencia moderada</b>		
Clobetasona	Emovate®	Crema
Hidrocortisona butirato	Nutrasona®	Crema
Triamcinolona	Aldoderma® (+frameticina) Cemalyt® (+centella asiática) Interderm® (+gentamicina+nistatina) Positon® (+nistatina+neomicina)	Crema, pomada
<b>Potentes</b>		
Beclometasona	Menaderm simple®  <i>Combinaciones con antimicrobianos</i> Menaderm neomicina® (+neomicina) Menaderm clio® (+clioquinol)	Crema, ungüento, emulsión cutánea
Betametasona	Betnovate® Celecrem® Diproderm®  <i>Combinaciones con antimicrobiano</i> Celestoderm® (+gentamicina) Cuatrocrem® (+gentamicina+tolnaftato, clioquinol) Diprogenta® (+gentamicina) Fucibet® (+ácido fusídico)  <i>Combinaciones con otros corticoides</i> Alergical® (+fluocinolona)	Crema, pomada solución cutánea
Diflorasona	Murode®	Gel
Diflucortolona	Claral®	Crema
Fluocinolona acetónido	Fluocid forte® Gelidina® Synalar® Synalar forte® Synalar gamma®  <i>Combinaciones con antimicrobianos</i> Midacina® (+gramicidina+neomicina)  <i>Combinaciones con otros corticoides</i> Alergical® (+ betametasona)	Crema, pomada, espuma cutánea
Fluocinonida	Novoter®  <i>Combinaciones con antimicrobianos</i> Novoter gentamicina® (+gentamicina)	Crema
Fluocortolona	Ultralam®	Crema
Fluticasona	Flunutrac® Fluticrem®	Crema
Hidrocortisona aceponato	Suniderma®	Crema, pomada
Metilprednisolona aceponato	Adventan® LEXXEMA®	Crema, pomada, ungüento, solución cutánea
Mometasona	Elocom® Konex® Monovo® Mometasona viso farmacéutica Mometasona abamed Mometasona Kern Pharma Mometasona korhispana Mometasona mede Mometasona tarbis	Crema, pomada, solución cutánea, emulsión cutánea
Prednicarbato	Batmen® Peitel®	Crema, pomada, ungüento, solución cutánea
<b>Muy potentes</b>		
Clobetasol	Clobisdin® Clovate® Decloban®	Crema, pomada, solución cutánea

Listado elaborado a partir de los datos disponibles en el Centro de información de Medicamentos de la AEMPS, (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>); consultado en marzo 2020. Esta tabla puede requerir actualización.

CS de potencia débil. La aplicación ha de realizarse una vez al día y, cuando el brote empiece a remitir, se pueden incorporar estrategias de reducción de dosis, ya sea cambiando a un CS de menor potencia o espaciando las aplicaciones.

Los CS muy potentes no se recomiendan para el tratamiento de la DA y están contraindicados en niños.

Uno de los principales riesgos de los CS son los efectos sistémicos, en forma de supresión adrenal. Esta se debe tener en cuenta en pacientes con DA debido a la alteración de la barrera epidérmica que potencia la absorción. Los CS potentes o muy potentes son los que presentan más riesgo de supresión adrenal, a pesar de que, por su potencia, también restituyen antes la barrera y por tanto, queda limitada su absorción sistémica.

Además del riesgo de efectos sistémicos, los CS tópicos producen alteraciones de la morfología de la piel en forma de adelgazamiento, aparición de telangiectasis, pseudo-cicatrices, equimosis, estrías, hipertrichosis, entre otras. La intensidad de estos efectos dependen de la potencia del CS y de la edad del paciente (la piel del anciano es más susceptible a la aparición de telangiectasis, púrpura y atrofia, mientras que niños y adolescentes presentan más frecuentemente estrías). La piel fina (pliegues, cara y genitales) también es más susceptible de sufrir estas alteraciones. En tratamientos de larga duración se ha de monitorizar al paciente para detectar la aparición de estas alteraciones de la piel.

## Inhibidores de la calcineurina tópicos

Los inhibidores de la calcineurina tópicos disponibles para el tratamiento de la DA son tacrolimus y pimecrolimus (véase tabla 2).

Se deben de aplicar dos veces al día en las áreas afectadas. No se han de administrar a niños menores de 2 años y, en el caso del tacrolimus, la dosis de 0,1% solo se debe utilizar en mayores de 16 años. Están indicados para el tratamiento de los brotes. Una vez que el brote ha remitido o ha disminuido su intensidad, se puede realizar un tratamiento de mantenimiento espaciando

las administraciones o aplicando dosis más bajas (en el caso del tacrolimus, la concentración del 0,03%). Ambos han mostrado una eficacia similar a los CS tópicos de potencia baja y moderada.

La reacción adversa más frecuente de estos fármacos es la sensación de quemazón y hormigueo que aparece a los pocos minutos de la aplicación y que puede durar hasta 1 hora, que en la mayoría de casos desaparece a los pocos días. Además, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento transitorio de las lesiones.

## Tratamiento sistémico

En los pacientes con DA moderada a grave, las medidas generales y los tratamientos tópicos pueden no ser suficientes para alcanzar un control adecuado de la enfermedad. Antes de pasar a otros escalones de tratamiento, hay que asegurarse de que el paciente cumple correctamente tanto con los tratamientos con emolientes como con los fármacos tópicos.

La fototerapia – particularmente con luz ultravioleta B de banda estrecha– se considera una opción terapéutica adecuada para pacientes con formas moderadas de DA que no responden al tratamiento tópico.

Si la fototerapia no funciona, no se considera adecuada o no está disponible, se puede iniciar el tratamiento con inmunosupresores como la ciclosporina, el metotrexato, la azatioprina o el micofenolato de mofetilo. Solo el uso de ciclosporina está aprobado para el tratamiento de la DA y se considera el tratamiento sistémico de primera elección. Por su perfil de seguridad, la administración de estos fármacos queda limitada a ciertos pacientes y con un estrecho monitoraje.

El uso de antihistamínicos orales para tratar el picor no se recomienda por falta de evidencia, a pesar de que los antihistamínicos de primera generación pueden ser útiles por su efecto sedante en algunos pacientes.

**Tabla 2. Inhibidores de la calcineurina tópicos para el tratamiento de la dermatitis atópica**

	Marcas comerciales	Formas farmacéuticas
Tacrolimus	Cellmune 1 mg/g Protopic 0,03% Protopic 0,1% Takrozem 1 mg/g	Pomada
Pimecrolimus	Elidel 10 mg/g	Crema

Listado elaborado a partir de los datos disponibles en el Centro de información de Medicamentos de la AEMPS, (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>); consultado en marzo 2020. Esta tabla puede requerir actualización.

## Ciclosporina A

La ciclosporina se considera actualmente el tratamiento de primera línea para aquellos pacientes que requieren un tratamiento inmunosupresor sistémico, tanto en adultos como en niños.<sup>6</sup> Ha demostrado ser más eficaz que el placebo a pesar de que su eficacia desaparece rápidamente cuando se interrumpe el tratamiento. Se recomiendan dosis iniciales de 5 mg/Kg/día e ir reduciendo las dosis una vez se haya alcanzado la respuesta (reducción de 0,5 – 1 mg/Kg/día cada 2 semanas).

Debido a sus efectos adversos (nefrotoxicidad, hipertensión), se recomiendan ciclos de tratamiento cortos, de 3 a 6 meses y el tratamiento continuo no debería superar los dos años. Aún así, tanto las dosis como la duración del tratamiento se han de individualizar considerando la eficacia alcanzada y la tolerabilidad.

## Nuevas terapias

Durante los últimos años, el conocimiento de la fisiopatología inmunitaria de la DA ha permitido la búsqueda y desarrollo de terapias que actúan directamente sobre las citocinas o mediadores implicados en la patogenia de la enfermedad. Recientemente se ha comercializado dupilumab, el primer fármaco biológico para el tratamiento de la DA moderada a grave. Así mismo, crisaborole, un nuevo fármaco de administración tópica ha obtenido la opinión positiva de la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la DA leve a moderada (actualmente no se encuentra comercializado en España).

## Dupilumab

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a la subunidad alfa del receptor de la interleuquina 4 (IL-4R $\alpha$ ). Como consecuencia, se inhibe la señalización de IL-4 a través del receptor tipo I (IL-4R $\alpha$ / $\gamma$ c), presente en células hematopoyéticas como los linfocitos T, y la señalización de IL-4 y IL-13 a través del receptor de tipo II (IL4R $\alpha$ /IL-13R $\alpha$ ) que se expresa mayoritariamente en células como los queratinocitos. Ambas citocinas están implicadas en las respuestas inmunes de tipo 2 de manera que, al bloquear la ruta IL-4/IL-13, producirán una disminución de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y IgE.<sup>7,8</sup> Dupilumab está indicado en el tratamiento de la DA de moderada a grave en pacientes adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años) que son candidatos a tratamiento sistémico. Se administra por vía subcutánea en una dosis de 300 mg cada dos semanas (con una dosis de inducción de 600 mg).<sup>7</sup>

Los datos de eficacia y seguridad de dupilumab provienen principalmente de cuatro ensayos clínicos, tres pivotaes (SOLO1, SOLO 2 y CHRONOS)<sup>9,10</sup> y uno considerado de soporte (CAFE)<sup>11</sup>. Todos son aleatorizados, fase 3, multicéntricos, de doble ciego, de grupos paralelos y comparativos con placebo e incluyeron pacientes con DA moderada a grave que no respondían adecuadamente al tratamiento tópico. Adicionalmente, en el estudio CAFE los pacientes incluidos tenían que presentar respuesta inadecuada o intolerancia a ciclosporina o no ser candidatos a ésta. En los estudios SOLO 1 y SOLO 2 dupilumab se administró en monoterapia, mientras que en los estudios CHRONOS y CAFE se administró combinado con tratamiento tópico (CS tó-

picos de potencia media o baja o inhibidores de calcineurina en zonas sensibles). Dupilumab no se ha comparado con otros tratamientos sistémicos utilizados en la DA.

Los estudios pivotaes SOLO 1 y 2 tienen una duración de 16 semanas, mientras que el CHRONOS tiene una duración de 52 semanas, aún así, el objetivo primario se evaluó en la semana 16. La variable principal de los estudios pivotaes es una variable co-primaria de gravedad que incluye la proporción de pacientes con un IGA de 0 (blanqueamiento total) o 1 (blanqueamiento casi total) y una reducción  $\geq 2$  puntos respecto al basal y la proporción de pacientes con una reducción al menos de un 75% en la EASI (EASI-75) en la semana 16. Las variables secundarias incluyen la intensidad del prurito, la gravedad medida en la semana 52, los síntomas y la calidad de vida, entre otras.<sup>9,10</sup>

Dupilumab ha demostrado reducir la gravedad de la enfermedad en la semana 16 comparado con placebo, con diferencias que se observan también hasta la semana 52. Adicionalmente, ha demostrado aliviar el prurito, mejorar los síntomas y la calidad de vida de manera estadística y clínicamente relevante.<sup>9,10</sup> Los resultados del estudio de soporte CAFE en la semana 16, en que todos los pacientes incluidos habían recibido ciclosporina o no eran candidatos, fueron consistentes con los de los estudios pivotaes.<sup>11</sup> (Véase tabla 3).

Las reacciones adversas más frecuentes son las relacionadas con el lugar de inyección, seguido del herpes oral, la eosinofilia, la cefalea, la conjuntivitis alérgica, el prurito ocular y la blefaritis. La mayoría de las conjuntivitis se consideraron de gravedad leve a moderada y se resolvieron con tratamiento tópico durante el estudio. La incidencia de infecciones oportunistas y de exacerbaciones de la DA fue mayor con placebo que con dupilumab.<sup>12,13</sup> Las infecciones mucocutáneas por el virus del herpes fueron mayores en el grupo dupilumab, así mismo, las formas más graves de infección por el virus del herpes tales como el eccema herpético se produjeron con una incidencia mayor en el grupo placebo.<sup>12,14</sup> En general, dupilumab fue muy bien tolerado en los estudios y menos de un 2% de los pacientes suspendió el tratamiento por acontecimientos adversos.<sup>7,9,10,11</sup> La incidencia de efectos adversos graves fue inferior en el grupo de dupilumab comparado con el grupo placebo.<sup>12</sup> Se desconoce la seguridad a largo plazo, dado que se disponen de datos limitados provenientes de algunas de las extensiones abiertas y de series clínicas.

Hasta ahora no se han observado problemas de eficacia o de seguridad derivados del desarrollo de anticuerpos anti dupilumab en los estudios. El potencial inmunogénico se considera bajo pero será necesario que sea confirmado en estudios de más larga duración.

A pesar del beneficio demostrado por dupilumab en la mejora de la gravedad de la DA, el prurito, los síntomas y la calidad de vida y su perfil favorable a corto y medio plazo, la falta de datos comparados con otros tratamientos sistémicos, de información de seguridad a largo plazo y su elevado coste, condicionan que se reserve su prescripción para los pacientes más graves y con pocas alternativas de tratamiento. Estos pacientes serían los que presenten una DA grave, definida como un EASI  $> 21$  y una PGA  $\geq 3$ , priorizando aquellos con una elevada intensidad del prurito, una baja calidad de vida y que hayan sido previamente tratados con fármacos sistémicos convencionales o que no sean candidatos a recibirlos (en particular ciclosporina).



**Tabla 3. Resultados principales de los ensayos clínicos de dupilumab en dosis de 300 mg/2 semanas frente a placebo<sup>9-11</sup>**

Estudio	SOLO 1		SOLO 2		CHRONOS		CAFÉ	
Diseño	ECA, fase 3, multicéntrico, DC, grupos paralelos, controlados con PBO, en monoterapia Duración 16 semanas		ECA, fase 3, multicéntrico, DC, grupos paralelos, controlados con PBO, en monoterapia Duración 16 semanas		ECA, fase 3, multicéntrico, DC, grupos paralelos, controlado con PBO, en combinación con CT Duración 52 semanas		ECA, fase 3, multicéntrico, DC, grupos paralelos, controlado con PBO, en combinación con CT. Pacientes no respondedores o no candidatos a CSA Duración 16 semanas	
Variables	DUPI N=224	PBO N=224	DUPI N=233	PBO N=236	DUPI+CT N=106	PBO+CT N=315	DUPI+CT N=107	PBO+CT N=108
IGA 0 o 1 y reducción $\geq 2$ puntos respecto al basal (sem. 16), n (%)	85 (37,9)	23 (10,3)	84 (36,1)	20(8,5)	41 (38,7)	39 (12,4)	43 (40,2)	15 (13,9)
Diferencia (IC 95%)	27,7 (20,2 a 35,2)*		27,6 (20,5 a 34,7)*		26,3 (16,3 a 36,3)*		26,3(nd)*	
EASI-75 (sem. 16), n (%)	115 (51,3)	33 (14,7)	103 (44,2)	28 (11,9)	73 (68,9)	73 (23,3)	67 (62,6)	32 (29,6)
Diferencia (IC 95%)	36,6 (28,6 a 44,6)*		32,3 (24,8 a 39,9)*		45,7 (35,7 a 55,7)*		33 (nd)*	
Reducción $\geq 4$ en la escala numérica del prurito (sem. 16), n (%)	87 (40,8)	26 (12,3)	81 (36)	21 (9,5)	60 (58,8)	59(19,7)	43 (45,7)	13 (14,3)
Diferencia (IC 95%)	28,5 (nd)*		26,5 (nd)*		39,1 (28,5 a 49,7)*		31,4 (nd)*	
IGA 0 o 1 y reducción $\geq 2$ puntos respecto al basal (sem. 52), n (%)	nd	nd	nd	nd	37 (34,9)	39 (12,4)	nd	nd
Diferencia (IC 95%)	-		-		22,5 (12,8 a 32,3)*		-	
EASI-75 (sem 52), n (%)	nd	nd	nd	nd	66 (62,3)	69 (21,9)	nd	nd
Diferencia (IC 95%)	-		-		40,4 (30,1 a 50,7)*		-	

ECA: ensayo clínico aleatorizado; DUPI: dupilumab; DC: doble ciego; CSA: ciclosporina A; CT: corticoides tópicos; EASI: Eccema Area and Severity Index; IGA: Investigator's Global Assessment; nd=no disponible; sem.: semana; PBO: placebo

\*p<0,0001

La respuesta al tratamiento ha de valorarse cada 16 semanas y retirarlo en caso de no respuesta. Teniendo en cuenta que el dupilumab puede interferir en la respuesta inmunitaria contra las infecciones helmínticas antes de iniciarlo estas se han de tratar, así como tratar a aquellas personas que se infecten durante la administración de dupilumab. En caso de síntomas oculares que no responden al tratamiento estándar, se recomienda derivar a los pacientes a oftalmología. Por otro lado, dado que el tratamiento con dupilumab puede conducir a una rápida mejora de los síntomas de la DA, se debe tener en cuenta que no se deben retirar los tratamientos con CS tópicos de forma abrupta por el riesgo de insuficiencia adrenal especialmente por el uso prolongado de CS potentes.<sup>7</sup>

Dupilumab está comercializado desde febrero de 2020. Para su financiación en España se ha establecido un esquema de pago por resultados y se ha restringido su uso a pacientes adultos con DA grave no candidatos a ciclosporina. (Informe de posicionamiento terapéutico. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf?x3799>)

## Crisaborole

Crisaborole es un fármaco de administración tópica no corticoide que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y produce una supresión de la síntesis de ciertas citocinas inflamatorias. Se administra dos veces al día en forma de ungüento al 2%. Está indicado en el tratamiento de la DA leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos a partir de 2 años y con una superficie corporal afectada  $\leq 40\%$ . La evidencia disponible de crisaborole proviene de dos ensayos clínicos idénticos, aleatorizados de doble ciego y comparados con el vehículo (ungüento sin crisaborole), en pacientes con DA leve a moderada de 28 días de duración.<sup>15</sup> Los estudios han mostrado una mayor eficacia de crisaborole frente al ungüento, que se considera modesta. Las reacciones adversas más frecuentes fueron la sensación de quemazón y hormigueo en la zona de aplicación. Crisaborole no ha sido comparado con el tratamiento estándar (CS tópicos o inhibidores de calcineurina) y la duración del ensayo es muy corta en una patología recurrente o crónica. Hacen falta más datos para establecer su lugar en la terapéutica.

En el momento de la elaboración de este documento, crisaborole se encuentra pendiente de autorización definitiva en Europa y también de decisión de precio y financiación en el estado español.

## Nuevas dianas en el tratamiento de la dermatitis atópica

Se están investigando otras terapias dirigidas, ya sean fármacos biológicos o moléculas de síntesis, de administración sistémica o tópica, frente a diversas dianas como la IL-13, la IL-31 y inhibidores de Janus quinasas (JAK), entre otros.<sup>8</sup>

## Tratamiento de la dermatitis atópica durante el embarazo y la lactancia

Durante el embarazo más del 50% de las mujeres padece un empeoramiento de la DA, que se puede presentar en cualquier momento del embarazo.<sup>16</sup> Es especialmente importante continuar con las medidas generales, como evitar irritantes y alérgenos y mantener el cuidado de la piel, dado que las opciones terapéuticas se reducen durante este período y no se dispone de estudios específicos en esta población.

Los emolientes y la aplicación de CS tópicos de potencia baja, moderada o alta son el tratamiento de referencia de la DA de leve a moderada en mujeres embarazadas. Exceptuando los CS tópicos de muy alta potencia, el resto se pueden administrar de forma relativamente segura.<sup>4,16,17</sup> Así mismo, se debería evitar su uso durante periodos prolongados en el tiempo. El uso de anti-calcineurínicos tópicos queda reservado para aquellos casos en los que no se disponga de ningún otro tratamiento y siempre aplicado sobre áreas pequeñas y en poca cantidad para limitar la absorción sistémica.<sup>4,16,17</sup>

En caso que se requiera tratamiento sistémico, la opción más segura es la ciclosporina, a pesar de que es conveniente utilizarla durante el menor tiempo posible, realizando controles regulares de hemograma, función renal y presión arterial. No se recomienda el uso de la azatioprina ya que los datos, provenientes de su uso en otras patologías, no son concluyentes. A pesar de que no se ha relacionado con malformaciones congénitas, en algunas series se han descrito casos de abortos, partos prematuros y alteraciones hematológicas neonatales. El metotrexato y el micofenolato de mofetilo están contraindicados durante el embarazo por ser teratógenos.<sup>6,16</sup> En cuanto a dupilumab, no hay datos suficientes en mujeres embarazadas. A pesar de que la exposición del feto al fármaco es esperable dado que es una inmunoglobulina humanizada, se desconoce si ésta podría tener efectos deletéreos.<sup>7</sup>

En cuanto a la lactancia, se mantienen las mismas recomendaciones que durante el embarazo en los estadios leves a moderados de la DA. Si hay dermatitis en la zona del pezón, se recomienda aplicar los CS tópicos en esta zona después de la toma y limpiar la zona antes de la siguiente. Para la DA moderada a grave, la ciclosporina podría ser utilizada en circunstancias muy estrictas. No se recomiendan los otros tratamientos sistémicos, a pesar de que hay información controvertida respecto al uso de la azatioprina<sup>17</sup>. Dupilumab es una molécula con un gran peso molecular y la cantidad que secrete en la leche materna es presumiblemente muy baja. Así mismo, se desconoce si puede tener efectos deletéreos en el lactante y hasta disponer de más información, dupilumab debe ser usado con precaución durante la lactancia.<sup>4,6,7</sup>

### Puntos clave

- Las medidas básicas del manejo de la DA tienen como objetivo evitar factores desencadenantes y el mantenimiento y restauración de la barrera epidérmica.
- Se recomienda la aplicación de emolientes al menos dos veces al día. Su aplicación diaria proporciona una mejora de la DA y reduce la frecuencia de los brotes, además de potenciar la acción de los tratamientos antiinflamatorios tópicos y reducir su uso.
- La aplicación tópica de corticosteroides (CS) y de inhibidores de la calcineurina mejora la inflamación y el prurito. Estos se deben utilizar para el tratamiento de los brotes en las áreas afectadas.
- Se dispone de diferentes CS tópicos con distintas formulaciones y presentaciones. Su elección dependerá de la potencia del CS, la formulación galénica, la edad del paciente y la zona donde se debe aplicar.
- El tratamiento se debería iniciar con CS tópicos, mientras que los inhibidores de la calcineurina se tendrían que reservar para aquellos casos en que el tratamiento con CS tópicos no ha sido eficaz o presenta problemas de seguridad así como para el tratamiento de las zonas sensibles.
- En los pacientes con DA moderada a grave, en los cuales las medidas generales y los tratamientos tópicos no son suficientes para alcanzar un control adecuado de la enfermedad, se puede iniciar el tratamiento con inmunosupresores y/o fototerapia. Ciclosporina es el único inmunosupresor sistémico aprobado para el tratamiento de la DA.
- Dupilumab es un anticuerpo humano anti IL-4 y IL-13 indicado para la DA que, debido a la falta de información sobre su uso a largo plazo y a su elevado precio en relación con otros tratamientos, se reserva para el tratamiento de los pacientes con DA más graves y con pocas alternativas de tratamiento.
- Los emolientes y la aplicación de CS tópicos de potencia baja, moderada o alta son el tratamiento de referencia de la DA de leve a moderada en el embarazo y en la lactancia.

# Bibliografía

1. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017;137:26-30.
2. Simon D, Wollenberg A, Renz H, Simon HU. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;178:207-18.
3. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:84-92.
4. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, 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;32:657-82.
5. Wollenberg A, Ehmann LM. Long term treatment concepts and proactive therapy for atopic eczema. *Ann Dermatol.* 2012;24:253-60.
6. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:850-78.
7. Fitxa tècnica de Dupixent(R) (dupilumab). Sanofi-Aventis Group. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA).
8. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75:54-62.
9. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yasky E, Beck L, Blauvelt A, Cork MJ. Two phase 3 Trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48.
10. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389:2287-303.
11. de Bruin-Weller M, Thaçi D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial. *Br J Dermatol.* 2018;178:1083-101.
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Dupixent(R) (dupilumab). EMA/512262/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA). Vol. 44. 2017.
13. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P PK. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:S28-36.
14. Fleming, Patrick; Drucker A. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2017;78:62-9.
15. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, Blumenthal RL, Boguniewicz M, Call RS, 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;75:494-503.e6.
16. Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. Eczema in pregnancy. *Br Med J.* 2007;335:152-4.
17. Vestergaard C, Wollenberg A, Barbarot S, Christen-Zaech S, Deleuran M, Spuls P, et al. European task force on atopic dermatitis position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1644-59.

Fecha de redacción: **Febrero 2020**

En el próximo número: **Cistitis no complicada en mujeres: 5 estrategias para mejorar la prescripción**  
**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Dirección:** Marta Chandre

**Subdirección:** Joaquín Delgado

**Coordinación editorial:** CedimCat

**Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comité científico:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejós, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Técnica:** Ester Saperas

**Soporte técnico:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butllet-i-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

