

COMORBILIDADES EN LA DERMATITIS ATÓPICA: AFECTACIÓN EXTRACUTÁNEA





**CARGA SISTÉMICA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS:
FOCO EN LA DERMATITIS ATÓPICA**

Dr. Peter Schmid-Grendelmeier

**INMUNIDAD DE TIPO 2 EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA
DERMATITIS ATÓPICA Y DE OTRAS ENFERMEDADES ATÓPICAS**

Dr. Donald Y. M. Leung

**DATOS CLÍNICOS DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA
LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA Y COMORBILIDADES:
¿EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS
COMPLEJAS DEBE SER MULTIDISCIPLINARIO?**

Dr. Diamant Thaçi

CARGA SISTÉMICA DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS: FOCO EN LA DERMATITIS ATÓPICA

Dr. Peter Schmid-Grendelmeier

Departament of Dermatology, Head of Allergy Unit, University Hospital Zürich, Suiza

El siguiente caso clínico ejemplifica la naturaleza sistémica de la dermatitis atópica. Una paciente de 62 años tuvo dermatitis atópica que afectaba prácticamente toda la superficie corporal durante más de 20 años, con una evolución fluctuante, pero sin períodos de remisión completa. Además, presentaba asma alérgica grave e infecciones herpéticas recurrentes.

Su puntuación en la escala compuesta SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*)¹ era 48 puntos y en el EASI (*Eczema Area and Severity Index*),² 52 puntos. Se trataba con corticoides tópicos, a veces con ciclos de administración oral, y ciclosporina hasta 2 mg/kg/día y omalizumab (indicación no autorizada en algunos países). Aún así, presentaba un cuadro grave de dermatitis.

Los pacientes con dermatitis atópica con frecuencia sufren infecciones recurrentes (cutáneas y sistémicas), otras enfermedades atópicas, comorbilidades cardiovasculares, trastornos mentales y alteraciones del sueño. Un artículo publicado en el año 2018, resumió las comorbilidades asociadas a la dermatitis atópica.³ Este y otros estudios han descubierto diversas asociaciones antes desconocidas, lo que indicaría la posibilidad de una naturaleza sistémica de esta enfermedad.⁴

El origen de estas comorbilidades probablemente sea multifactorial, con efectos combinados de alteración de la barrera cutánea, desregulación inmunitaria, la intensa carga derivada de los síntomas y complicaciones iatrogénicas.

Muchas de estas enfermedades concomitantes están directamente relacionadas con la gravedad subyacente de la dermatitis atópica y con el control inadecuado de la enfermedad. Por lo tanto, muchas de estas comorbilidades pueden ser clínicamente relevantes y evitables o mitigables mediante la optimización del control de la dermatitis atópica; mientras que otras pueden no ser evitables. Sin embargo, siguen afectando significativamente la salud de los pacientes con dermatitis atópica, por lo que se justifica una mayor vigilancia para la detección y el manejo temprano de las mismas. **(Cuadro 1)**³

Cuadro 1. Comorbilidades asociadas a la dermatitis atópica en diversos estudios

- **Infecciones cutáneas** (incluye impétigo, celulitis e infecciones virales y fúngicas).
- **Infecciones extracutáneas y sistémicas** (incluye septicemia).
- **Alteraciones del sueño** (incluye dificultad para conciliar el sueño y para permanecer dormido, bajo rendimiento del sueño y mala calidad de vida relacionada con las alteraciones del sueño).
- **Factores de riesgo cardiovascular** (incluye obesidad, hipertensión, colesterol alto, diabetes tipo 2, hábito tabáquico, consumo de bebidas alcohólicas y vida sedentaria).
- **Enfermedad y episodios cardiovasculares** (incluye arteriopatía coronaria, angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular).

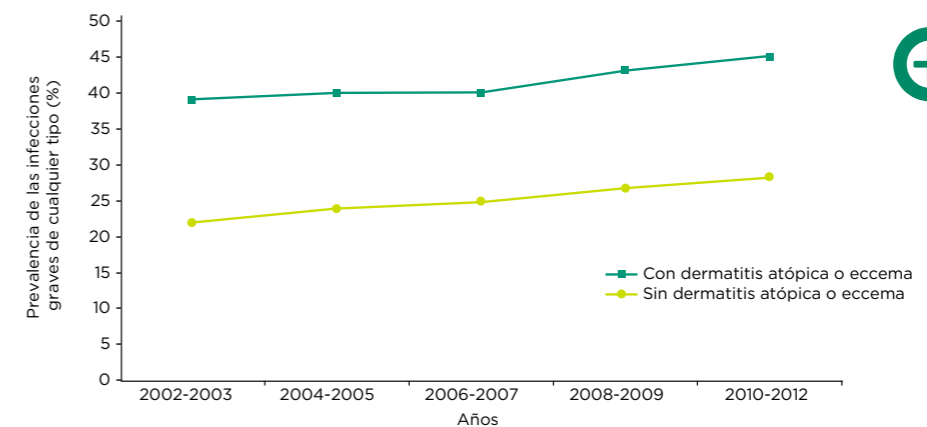
Adaptado de: Silverberg JI. *F1000Res* 2018;7:303.

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea crónica, recurrente e inflamatoria caracterizada por prurito intenso y lesiones cutáneas típicas que dependen de la edad. La mayoría de los estudios indican un aumento del riesgo de dermatitis atópica en los niños con infecciones frecuentes.

El contacto con alérgenos inhalatorios también puede provocar eccema, y el contacto cutáneo con estos alérgenos puede provocar inflamación. La alergia alimentaria por lo general afecta a los niños hasta los dos años pero no es tan importante en los adultos. Los alérgenos alimentarios pueden ayudar a desencadenar y a exacerbar la dermatitis atópica.⁵

En modelos de análisis multivariable, la dermatitis atópica y el eccema se asociaron significativamente a infecciones graves, infecciones cutáneas (el mayor tamaño del efecto incluyó eccema herpético), erisipelas y celulitis. **(Cuadro 2)**

Cuadro 2. Prevalencia de infecciones graves en los pacientes con dermatitis atópica o eccema hospitalizados comparado con aquellos sin dermatitis atópica



Adaptada de: Narla S, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Jan;120(1):66-72.e11.6.

Las infecciones extracutáneas incluyeron las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.⁶ Los niños con dermatitis atópica presentan mayores posibilidades de infecciones cutáneas, respiratorias y sistémicas, entre otras, las que se asocian a una gran carga financiera para sus familias.⁷

Los pacientes con dermatitis atópica tienden a desarrollar infecciones virales como el herpes simple, el molusco contagioso o las verrugas vulgares con mayor frecuencia que los pacientes no atópicos. Además, las infecciones virales se encuentran diseminadas en las lesiones cutáneas de la dermatitis atópica.

Aunque estas enfermedades son relativamente poco frecuentes y se conoce poco sobre su patogénesis específica, algunos pertenecen al grupo de verdaderas urgencias médicas en dermatología. El eccema herpético, infección viral diseminada de una enfermedad cutánea eczematososa con el virus del herpes simple, es la complicación viral clínicamente más importante de la dermatitis atópica.⁸

Las variantes alérgicas expresan producción local de IgE en el tejido afectado y los desencadenantes tanto alérgicos como no alérgicos tienen una función importante en la expresión de la enfermedad.

Datos científicos indican que al menos existen dos formas de dermatitis atópica; la alérgica (extrínseca) y la no alérgica (intrínseca). La variante de dermatitis atópica no mediada por IgE no está asociada a la sensibilización a alimentos o aeroalergenos, y la IgE total sérica permanece dentro de límites normales.

Pareciera que las exotoxinas estafilocócicas funcionan como superantígenos que perpetúan la respuesta inmunitaria mediante la estimulación de la proliferación de linfocitos T independiente de los mecanismos alérgicos habituales.

Estas supertoxinas antigénicas también intervendrían en la inflamación cutánea de los pacientes con síndrome de eccema/dermatitis atópica no alérgico mediante la activación de los linfocitos T y la producción de citocinas inflamatorias.⁹

Malassezia spp. produce una variedad de proteínas inmunogénicas que desencadenan la producción de anticuerpos IgE específicos y pueden inducir la liberación de citocinas proinflamatorias.

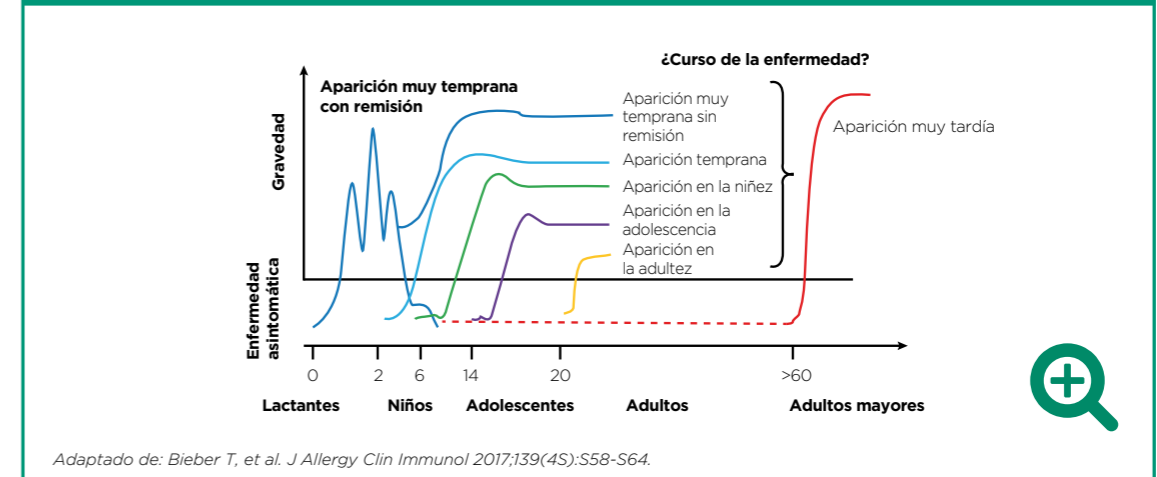
La flora fúngica de la piel sana consta casi exclusivamente de *Malassezia spp.* e interactúa habitualmente con el sistema inmunitario.

Por lo tanto, se pueden detectar anticuerpos IgM e IgG específicos para *Malassezia spp.* en los individuos sanos. Sin embargo, aunque los individuos sanos no están sensibilizados a *Malassezia spp.*, una gran proporción de pacientes con dermatitis atópica sí lo están. El motivo todavía no es claro, pero se lo atribuye a una combinación de la alteración de la barrera cutánea, los antecedentes genéticos y los factores ambientales.¹⁰

La IgE antiestafilocócica también es más frecuente en los pacientes con dermatitis atópica que en los no atópicos, lo que sugiere un papel del *Staphylococcus aureus* en la patogénesis de la dermatitis atópica.¹¹

En los últimos años avanzó mucho el conocimiento de esta enfermedad, principalmente debido a los considerables avances en epidemiología y genética, lo que respalda más el concepto de marcha atópica, pero también revela aspectos nuevos en relación a la evolución natural y a la persistencia de la dermatitis atópica durante toda la vida. Estudios de seguimiento de pacientes y análisis retrospectivos identificaron al menos 6 tipos de inicio de la dermatitis atópica: inicio muy temprano (entre los 3 meses y los 2 años); inicio temprano (entre los 2 y los 6 años); inicio en la niñez (entre los 6 y los 14 años); inicio en la adolescencia (entre los 14 y los 18 años); inicio adulto (entre los 20 y los 60 años); inicio muy tardío (>60 años). **(Cuadro 3)**¹²

Cuadro 3. Fenotipo clínico: estratificación de acuerdo con la edad de aparición (las curvas indican la edad de aparición y la posible evolución natural)



Esto es concordante con la noción de que tales fenotipos podrían representar subentidades diferentes influenciadas por diferentes exposiciones ambientales efectivas en distintas edades. La dermatitis atópica de inicio temprano se considerara el primer paso en el desarrollo de otras enfermedades atópicas, como la rinitis alérgica, el asma y las alergias alimentarias, es decir, el punto de inicio de la marcha atópica.¹²

La filagrina es una proteína estructural que es fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de la barrera cutánea. La función de la filagrina y su participación en varias enfermedades cutáneas y extracutáneas han tenido una considerable investigación en los últimos años.

Se ha demostrado que las mutaciones en *FLG*, el gen que codifica la filagrina, provoca ictiosis vulgar, aumenta el riesgo de dermatitis atópica y de otras enfermedades atópicas y exacerba determinadas afecciones.^{13,14}

En un estudio clínico con pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave, se observó una prevalencia aproximada del 40% de asma, 51% de rinitis alérgica, 24% de conjuntivitis alérgica y 60% de otras enfermedades alérgicas.¹⁵

Por otra parte, en los pacientes con asma grave, la prevalencia de la dermatitis atópica también es mayor,¹⁶ lo que indica que los dermatólogos deberían investigar la presencia de asma en los pacientes con dermatitis atópica, así como los pediatras, los médicos generalistas y los neumólogos deberían investigar la presencia de dermatitis atópica en los pacientes con asma.

La comorbilidad significativa entre la dermatitis atópica, la alergia alimentaria, el asma y la rinitis alérgica indica que la ruptura de la barrera epitelial en los pacientes con dermatitis atópica es un factor de riesgo importante para la sensibilización epicutánea a alérgenos. En una cohorte de niños con dermatitis atópica moderada a grave, la comorbilidad alérgica fue significativa.

La prevalencia de asma y de rinitis alérgica aumentó con la edad, a diferencia de la prevalencia de alergia alimentaria, que disminuyó. Esto refleja la evolución de la marcha alérgica, en la que el eccema y la alergia alimentaria alcanzan su punto máximo antes que el asma y la rinitis alérgica.

A diferencia de la sensibilización alimentaria que alcanza su nivel máximo a los 2 años y luego disminuye ininterrumpidamente, la sensibilización a aeroalérgenos surge después de los 2 años. Como la sensibilización a aeroalérgenos puede ocurrir por la vía epicutánea en los niños con dermatitis atópica, la restauración rápida y efectiva de la barrera cutánea podría reducir las enfermedades asociadas a los aeroalérgenos.¹⁷

En una encuesta realizada a niños con asma en la ciudad de Ilesa, Nigeria, la dermatitis atópica fue una de las comorbilidades más comunes.¹⁸

El uso de productos tópicos para tratar la piel xerótica e inflamada en la dermatitis atópica por lo general provoca una mayor prevalencia de sensibilización a, por ejemplo, fragancias y otros componentes hallados en los emolientes empleados por los pacientes.¹⁹ S

e ha indicado que un mecanismo autoinmunitario está involucrado en la patogénesis de la dermatitis atópica ya que los pacientes con dermatitis atópica con frecuencia presentan autorreactividad de la IgE a una variedad de proteínas humanas y la presencia de autoanticuerpos contra la IgE pareciera estar asociada a la gravedad y a la cronicidad de la enfermedad.²⁰ En otro estudio se indicó que la enteropatía inflamatoria se asoció a mayor riesgo de dermatopatías inflamatorias que incluyen la psoriasis, la rosácea y la dermatitis atópica.²¹

Las comorbilidades con trastornos mentales también parecen ser más frecuentes en los pacientes con dermatitis atópica en comparación con la población general. En un estudio realizado en niños con dermatitis atópica en Estados Unidos se observaron mayores probabilidades de trastornos por déficit de aten-

ción e hiperactividad, depresión, ansiedad, trastornos de la conducta y trastornos del espectro autista en esta población, y la prevalencia de esos trastornos aumentó con la gravedad de la dermatitis atópica.²²

Las alteraciones del sueño, que se pueden predecir con el uso del índice SCORAD, también son comunes en los pacientes con dermatitis atópica y tienen una fuerte asociación con la gravedad de la enfermedad. Los factores que podrían intervenir en la alteración del sueño incluyen la menor secreción nocturna de melatonina, el prurito, los movimientos por rascado, mayores niveles séricos de IgE total y sensibilización alérgica a los ácaros del polvo y a las enterotoxinas estafilocócicas.²³ Por lo tanto, debe investigarse la presencia de trastornos psíquicos y alteraciones del sueño en estos pacientes, aunque ellos no los manifiesten en forma espontánea.

INMUNIDAD DE TIPO 2 EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DERMATITIS ATÓPICA Y DE OTRAS ENFERMEDADES ATÓPICAS

Dr. Donald Y. M. Leung

Head, Division of Pediatric Allergy & Immunology, Department of Pediatrics, National Jewish Health, Denver, Colorado, Estados Unidos

Las interleucinas IL-4 e IL-13 son citocinas Th2 pleiotrópicas producidas por una gran variedad de diferentes tipos celulares y responsables de una diversidad de funciones. Desde el punto de vista fisiológico, se sabe que las citocinas Th2 median la defensa del huésped contra los parásitos pero, si su actividad está desregulada, también pueden desencadenar enfermedades como el asma, la dermatitis atópica, la rinitis alérgica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el cáncer, la enteropatía inflamatoria y las enfermedades autoinmunitarias y fibróticas.²⁴

En los pacientes con dermatitis atópica y piel lesional, la TARC (*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*) se encuentra expresada en los queratinocitos de la epider-

mis, las células endoteliales vasculares, los linfocitos T y las células dendríticas. El nivel sérico de la TARC se relaciona estrechamente con la actividad clínica de la dermatitis atópica.²⁵ Además, la IL-4 y la IL-13 parecen alterar las células epiteliales de los tejidos afectados, lo que causa hiperplasia, engrosamiento de la membrana basal y alteración de la función de la barrera.²⁴

Las citocinas Th2 desempeñan funciones importantes y parcialmente superpuestas en la patogénesis de la dermatitis atópica, las alergias respiratorias y los pólipos nasales, con acciones como la diferenciación de los linfocitos Th2, la alteración de la barrera cutánea en la dermatitis atópica, la infiltración eosinofílica, la producción de IgE, la remodelación de tejidos,

la producción de mucosidad en los pólipos nasales y el asma, la activación de macrófagos y mastocitos y la hiperplasia del músculo liso en el asma. **(Cuadro 4)** ^{24,26}

Cuadro 4. Participación de las citocinas Th2 en las enfermedades atópicas

● = IL-4, ● = IL-5, ● = IL-13

	Dermatitis atópica	Alergias respiratorias	Poliposis nasal
Diferenciación de los linfocitos Th2	●	●	●
Alteración de la barrera cutánea	● ● ●		
Infiltración de eosinófilos	● ● ● ●	● ● ● ●	●
Producción de IgE	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ●
Remodelación tisular	●	● ● ● ●	● ● ● ●
Aumento de la producción mucosa		● ● ● ●	● ● ● ●
Activación de los macrófagos		● ● ● ●	● ● ● ●
Hiperplasia del músculo liso		● ● ● ●	
Activación de mastocitos	● ●	● ● ● ●	

Adaptado de: May RD, et al. Cytokine 2015;75(1):89-116; Bachert C, et al. J Allergy Clin Immunol 2015;136(6):1431-40.

En el desarrollo de nuevos tratamientos para estas enfermedades, es importante considerar que varios tipos de células producen las mismas citocinas. Inicialmente se consideró que las citocinas implicadas en las enfermedades atópicas (llamadas citocinas Th2) solo eran producidas por los linfocitos Th2, pero estudios recientes indicaron la presencia de actividad en otras vías de la inmunidad innata. Tres ensayos fundamentales confirmaron la presencia de linfocitos innatos que producen energicamente citocinas Th2, denominadas en conjunto células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2) las que constituyen un importante factor de contribución en los modelos de enfermedades. En esta enfermedad, por lo tanto, la propia citocina sería un mejor objetivo terapéutico que la Th2.²⁷

Bajo condiciones normales, la piel representa la principal superficie de contacto del organismo con el medioambiente, que normalmente lo protege contra varios agentes externos. En los pacientes con dermatitis atópica, sin embargo, la disminución de las ceramidas, la deficiencia de filagrina y otros defectos cutáneos provocan el daño en la barrera epidérmica.²⁸ La genética también cumple una función significativa en el funcionamiento adecuado de la barrera cutánea. La mutación de *FLG* actualmente se considera el inductor primario del cambio atópico.

Los factores ambientales también afectan la barrera cutánea ya que la exposición prolongada a una humedad ambiental reducida acelera la pérdida de agua transepidérmica en la dermatitis atópica y amplifica los defectos de la barrera.²⁹ Ningún factor de riesgo individual explica en forma suficiente estas alteraciones en la prevalencia global de la enfermedad atópica.³⁰

La dermatitis atópica alterna períodos de exacerbaciones o brotes y períodos de remisión, los que pueden ser espontáneos o producto de los tratamientos instaurados. Los datos actuales sobre la dermatitis atópica indican la presencia de alteraciones en la barrera cutánea (físicas y químicas), en la barrera inmunitaria y, más recientemente, en la barrera microbiana o microbiota.³¹⁻³³

Los pacientes se rascan y le provocan un daño mecánico a las células, lo que induce la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y posteriormente, el reclutamiento de leucocitos patógenos en la piel.³⁴

En los últimos diez años, han surgido pruebas de anomalías en la piel no lesional de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave.²⁸

La citocinas clásicas Th2 como la IL-4, la IL-5 y la IL-13 se encuentran expresadas en las lesiones eccematosas agudas, mientras que en las lesiones crónicas predominan las células Th1 que producen IFN- γ . Además de las citocinas clásicas Th2, se ha indicado que las nuevas citocinas TSLP e IL-33 tienen una función significativa en la dermatitis atópica. En las lesiones cutáneas, las señales de la alteración de la barrera, los alérgenos y la colonización microbiana se encuentran integrados y se transmiten a diversas células inmunitarias, que inician y mantienen la inflamación cutánea.³⁵

La diversidad microbiana de la microbiota humana está determinada por varios factores y presenta variaciones interpersonales. La composición de la microbiota en la piel lesional de un paciente con dermatitis atópica es diferente a la que se encuentra en la piel normal. La modulación de la composi-

ción de la microbiota de la piel, para restablecer la homeostasis entre el huésped y la microbiota, puede formar parte de futuras estrategias para el tratamiento o la prevención de esta enfermedad.³⁶

Los pacientes con dermatitis atópica y colonización cutánea por *Staphylococcus aureus* presentan una enfermedad más grave y mayores niveles de biomarcadores de tipo 2 (número de eosinófilos, IgE sérica total, CCL17 y periostina). Además, mayor sensibilización a alérgenos, alteración de la barrera de la piel (pérdida de agua transepidérmica e integridad del estrato córneo) y niveles más altos de lactato deshidrogenasa comparado con los pacientes con dermatitis atópica sin colonización de *Staphylococcus aureus* y con individuos no atópicos. Las mutaciones en el gen *FLG* no se han asociado a la colonización por *Staphylococcus aureus*.³⁷

En modelos animales se ha demostrado que la unión inicial del *Staphylococcus aureus* a la piel, un paso necesario para la colonización, se ve favorecida por el entorno inflamatorio de tipo Th2, y que la IL-4 inhibe la diferenciación terminal de los queratinocitos.^{38,39} Además, la inducción de los péptidos antimicrobianos, que incluyen las defensinas, mediante el estímulo proinflamatorio en la piel de los pacientes con dermatitis atópica se encuentra inhibida por la IL-4 y la IL-13.⁴⁰

Los lípidos tienen una función importante en la formación de un estrato córneo totalmente funcional. En un análisis del estrato córneo mediante espectrometría de masas en los pacientes con dermatitis atópica se reveló un aumento de la proporción de lípidos de cadena corta con una disminución simultánea de las correspondientes moléculas de cadena larga en comparación con los controles sanos, incluso en la piel sin lesiones. Esto refuerza el papel patógeno de la activación inmunológica de tipo 2 en el metabolismo lipídico de la piel en la dermatitis atópica.⁴¹

En varios estudios se demostró que las neuronas sensoriales se activan directamente mediante las clásicas moléculas de señalización inmunitaria IL-4 e IL-13 en ratones; y que la IL-4 puede activar las neuronas sensoriales en humanos. Además,

el prurito crónico depende de la señalización neuronal de IL-4R α y de *JAK*, y se observó que los pacientes con prurito crónico resistente al tratamiento mejoraron cuando recibieron inhibidores de JAK. Por lo tanto, los mecanismos de señalización antes atribuidos al sistema inmunitario podrían representar nuevos objetivos terapéuticos.⁴²

En otro estudio publicado, se confirmó el predominio del perfil Th2 en sangre periférica de niños con dermatitis atópica, y se demostró una estrecha relación entre el número linfocitos T positivos para CD4 e IL-13 y la gravedad de la enfermedad.⁴³

El conjunto de los datos descriptos respaldan la función importante de las respuestas inmunitarias de tipo 2 en la fisiopatología de la dermatitis atópica.

DATOS CLÍNICOS DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA Y COMORBILIDADES: ¿EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS COMPLEJAS DEBE SER MULTIDISCIPLINARIO?

Dr. Diamant Thaçi

Director and Professor at the Comprehensive Centre for Inflammation Medicine at the University of Lübeck, Alemania

Las opciones de tratamiento para los pacientes con dermatitis atópica se amplían cada vez más. El crisaborol, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 no esteroideo, demostró su eficacia y seguridad para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica en niños y en adultos.⁴⁴ Los datos disponibles indican una relación entre la alteración de la microbiota cutánea y la evolución de la enfermedad, ya que la microbiota cutánea difiere significativamente entre los controles sanos y los pacientes con dermatitis atópica. Por este motivo, se está estudiando el trasplante de microbiota cutánea como una opción de tratamiento.⁴⁵⁻⁴⁷ Entre los medicamentos de moléculas pequeñas, los inhibidores de la *JAK* se destacan como posibles alternativas eficaces.⁴⁸

En un estudio en fase II, nemolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor α de la IL-31, mejoró significativamente el prurito, el *Eczema Area and Severity Index* (EASI) y el área de superficie corporal afectada por la enfermedad en los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave.⁴⁹

Dupilumab fue aprobado en diversos países para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave.^{50,51} Dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une a la subunidad α compartida de los receptores de la IL-4 y la IL-13, lo que inhibe esa vía de señalización compartida.⁵¹

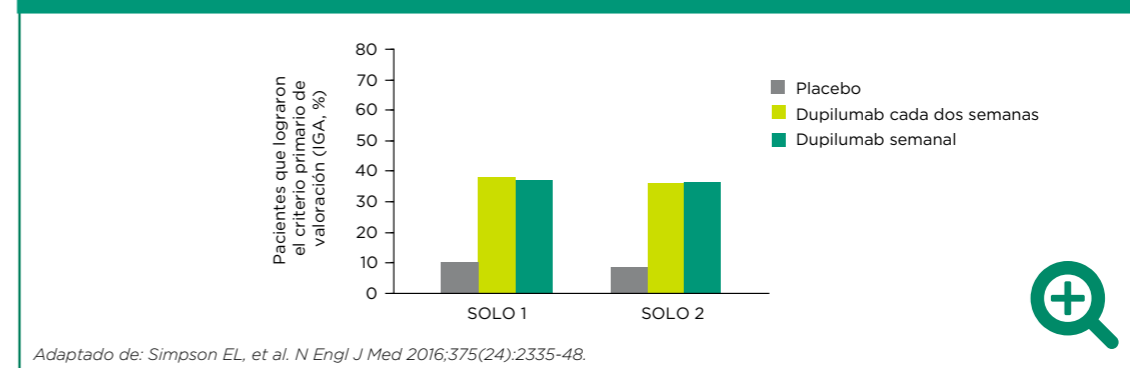
Los estudios en fase III aleatorizados y controlados con placebo SOLO 1 y SOLO 2 incluyeron un total de 1.379 pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave no controlada adecuadamente bajo tratamiento tópico. Los pacientes se asignaron aleatoriamente en proporción 1:1:1 para recibir, durante 16 semanas, inyecciones subcutáneas semanales de dupilumab 300 mg o de placebo, o de dupilumab 300 mg cada dos semanas alternado con inyecciones de placebo. El criterio primario de valoración fue la proporción de pacientes con una puntuación de 0 o 1 (limpia o casi limpia) en la escala *Investigator's Global Assessment* (IGA) y una reducción de 2 puntos o más en la misma puntuación desde el basal hasta la semana 16 de tratamiento.⁵²

En el estudio SOLO 1, el 38% de los pacientes tratados con dupilumab cada dos semanas y el 37% bajo dupilumab semanal, comparado con el 10% de quienes recibieron placebo, lograron el criterio primario de valoración ($p < 0.001$ para las dos comparaciones con placebo). En el estudio SOLO 2 se observaron resultados similares con los porcentajes respectivos del 36%, 36% y 8% ($p < 0.001$ para ambas comparaciones). **(Cuadro 5)**⁵²

En la semana 16 de los dos estudios, significativamente más pacientes que recibieron los esquemas de tratamiento con dupilumab en comparación con quienes recibieron placebo

($p < 0.001$ para todas las comparaciones) evidenciaron una mejora de al menos el 75% en el EASI (EASI-75).⁵²

Cuadro 5. Proporciones de pacientes que lograron el criterio primario de valoración de los estudios SOLO 1 y 2 (puntaje de 0 o 1 [limpia o casi limpia] en la escala IGA y reducción de ≥ 2 puntos en la misma escala a las 16 semanas, en comparación con el puntaje basal)



En un análisis de subgrupos de los estudios SOLO 1 y SOLO 2 se observó que los pacientes tratados con dupilumab, con o sin rinitis alérgica concomitante, tuvieron una mejora comparable/significativa de los signos y los síntomas de la dermatitis atópica.⁵³ Lo mismo se observó en pacientes con dermatitis atópica con o sin asma⁵⁴ y con o sin alergias alimentarias.⁵⁵

El estudio LIBERTY AD CHRONOS se llevó a cabo para evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo de dupilumab con corticoides tópicos de potencia intermedia comparado con placebo con corticoides tópicos en adultos con dermatitis atópica moderada a grave.⁵⁶

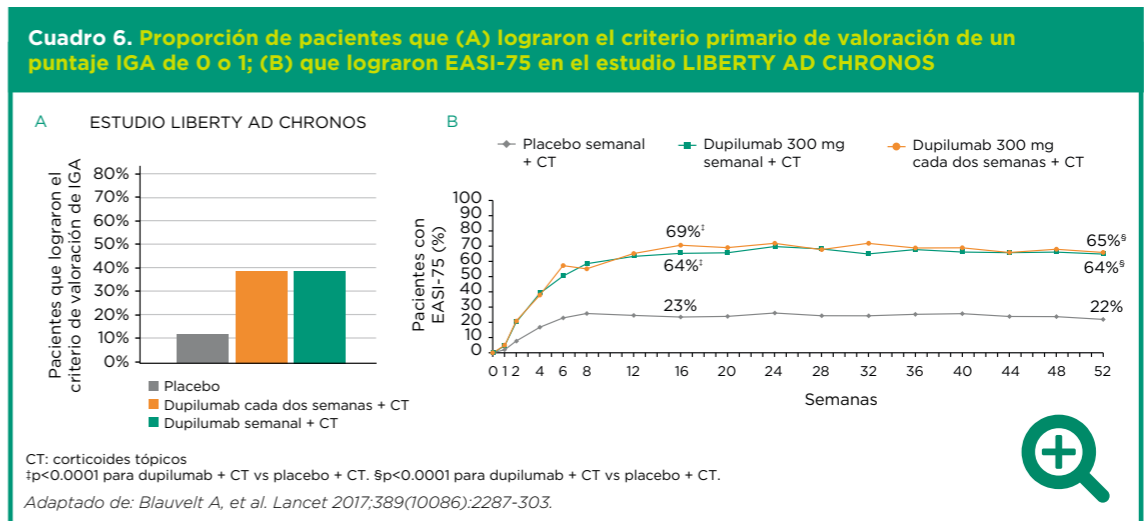
La demografía y las características basales de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento del estudio.

El 39% de los pacientes que recibieron dupilumab semanal más corticoides tópicos, el 39% de quienes recibieron dupilumab cada dos semanas más corticoides tópicos y el 12%, placebo más corticoides tópicos lograron uno de los criterios coprimarios de valoración de un puntaje de la IGA de 0 o 1 y una mejora de ≥ 2 puntos en la IGA desde el basal hasta la semana 16 ($p < 0.0001$ para las dos comparaciones con placebo).

Para el otro criterio coprimario de valoración de una respuesta EASI-75 a las 16 semanas, los porcentajes correspondientes fueron 64%, 69% y 23% ($p < 0.0001$ para las dos comparaciones con placebo). Se observó una eficacia similar a las 52 semanas: para la IGA de 0/1 y una mejora ≥ 2 puntos en la IGA desde la puntuación basal hasta las 52 semanas, las proporciones fueron del 40% y 36% frente al 13% con placebo ($p < 0.0001$, para las dos comparaciones con placebo); y para EASI-75 a las 52 semanas: 64% y 65% frente al 22% ($p < 0.0001$, para las dos comparaciones con placebo). **(Cuadro 6)** ⁵⁶

Las tasas globales de eventos adversos fueron similares en los grupos de tratamiento durante el período de tratamien-

to de 52 semanas. En el grupo placebo más corticoides tópicos, se observaron mayores tasas globales de eventos adversos serios y de discontinuaciones debido a eventos adversos.⁵⁶



En un metaanálisis que incluyó todos los esquemas de administración y todos los tiempos de seguimiento del tratamiento con dupilumab, se demostró que el tratamiento con dupilumab provocó una reducción del 46% en el riesgo de infecciones cutáneas y del 66% en el riesgo de eccema herpético en adultos con dermatitis atópica moderada a grave.⁵⁷ El tratamiento con dupilumab también redujo la colonización por *Staphylococcus aureus* en la piel lesional y no lesional de los pacientes con dermatitis atópica.⁵⁸

De esta manera, se pueden observar cambios importantes en el tratamiento de la dermatitis atópica debido al desarrollo y a la comercialización de varios fármacos nuevos, los cuales ejercen su acción sobre las vías de señalización inmunitarias de tipo 2.^{24,26,27,43-48,44-46}

En tres estudios en fase III, dupilumab redujo los signos y los síntomas de la enfermedad en los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave,⁵⁵ con mejoras en el prurito, el sueño y la calidad de vida, con o sin comorbilidades alérgicas.⁴⁴⁻⁴⁶

Estos resultados, observados con el uso de dupilumab a las 16 semanas, se confirmaron a largo plazo (52 semanas).⁵⁶ También se demostró una reducción del riesgo de infecciones en general y de eccema herpético,⁵⁶ así como de la colonización por *Staphylococcus aureus* en la piel de los pacientes con dermatitis atópica.⁵⁷

Los datos disponibles indican efectos beneficiosos de las intervenciones multidisciplinarias para mejorar la gravedad de la dermatitis atópica y la calidad de vida, especialmente para los pacientes con enfermedad moderada a grave.⁵⁹

Referencias

1. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis [No authors listed]. *Dermatology* 1993;186(1):23-31.
2. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001;10(1):11-8.
3. Silverberg JI. Associations between atopic dermatitis and other disorders. *F1000Res* 2018;7:303.
4. Brunner PM, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al.; Councilors of the International Eczema Council. Increasing Comorbidities Suggest that Atopic Dermatitis Is a Systemic Disorder. *J Invest Dermatol* 2017;137(1):18-25.
5. Oszukowska M, Michalak I, Gutfreund K, et al. Role of primary and secondary prevention in atopic dermatitis. *Postepy Dermatol Alergol* 2015;32(6):409-20.
6. Narla S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis and serious cutaneous, multiorgan and systemic infections in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(1):66-72.e11.
7. Narla S, et al. Association between childhood atopic dermatitis and cutaneous, extracutaneous and systemic infections. *Br J Dermatol* 2018;178(6):1467-8.
8. Wollenberg A. Eczema herpeticum. *Chem Immunol Allergy* 2012;96:89-95.
9. Bardana EJ Jr. Immunoglobulin E- (IgE) and non-IgE-mediated reactions in the pathogenesis of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Allergy* 2004;59 Suppl 78:25-9.
10. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, et al. The Role of Malassezia spp. in Atopic Dermatitis. *J Clin Med* 2015;4(6):1217-28.
11. de Wit J, Totté JEE, van Buchem FJM, et al. The prevalence of antibody responses against Staphylococcus aureus antigens in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178(6):1263-71.
12. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(4S):S58-S64.
13. Armengot-Carbo M, Hernández-Martín A, Torrelo A. The role of filaggrin in the skin barrier and disease development. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106(2):86-95.
14. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int* 2011;60(1):1-9.
15. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(3):491-8.
16. Lee JK, Han D. Atopic dermatitis is an important comorbidity in severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120(6):661-62.

17. Gray CL, Levin ME, du Toit G. Respiratory comorbidity in South African children with atopic dermatitis. *S Afr Med J* 2017;107(10):904-9.
18. Kuti BP, Omole KO. Epidemiology, triggers, and severity of childhood asthma in Ilesa, Nigeria: Implications for management and control. *Niger Med J* 2017;58(1):13-20.
19. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014;69(1):28-36.
20. Cipriani F, Marzatico A, Ricci G. Autoimmune diseases involving skin and intestinal mucosa are more frequent in adolescents and young adults suffering from atopic dermatitis. *J Dermatol* 2017;44(12):1341-8.
21. Kim M, Choi KH, Hwang SW, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of inflammatory skin diseases: A population-based cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):40-8.
22. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(2):428-33.
23. Chang YS, Chou YT, Lee JH, et al. Atopic dermatitis, melatonin, and sleep disturbance. *Pediatrics* 2014;134(2):e397-405.
24. May RD, Fung M. Strategies targeting the IL-4/IL-13 axes in disease. *Cytokine* 2015;75(1):89-116.
25. Kataoka Y. Thymus and activation-regulated chemokine as a clinical biomarker in atopic dermatitis. *J Dermatol* 2014;41(3):221-9.
26. Bachert C, Zhang L, Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: Focus on nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1431-40.
27. Doherty TA. At the bench: understanding group 2 innate lymphoid cells in disease. *J Leukoc Biol* 2015;97(3):455-67.
28. De Marchi F, Piacentini GL, Piazza M, et al. Correlation of skin barrier impairment in atopic dermatitis with aeroallergen sensitization. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):e127-33.
29. David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB, et al. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. *Adv Exp Med Biol* 2017;1027:21-37.
30. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105(2):99-106;quiz 107-9, 117.
31. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen* 2017;37:14.
32. Seite S, et al. Barrier function and microbiotic dysbiosis in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2015;8:479-83.
33. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347(15):1151-60.
34. Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, et al. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118(1):178-89.
35. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol* 2012;132(5):1392-400.

36. Zeeuwen PLJM, Boekhorst J, van den Bogaard E, et al. Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol* 2012;13(11):R101.
37. Simpson EL, Villarreal M, Jepson B, et al. Patients with Atopic Dermatitis Colonized with *Staphylococcus aureus* Have a Distinct Phenotype and Endotype. *J Invest Dermatol* 2018; pii:S0022-202X(18)31812-8.
38. Cho SH, Strickland I, Tomkinson A, et al. Preferential binding of *Staphylococcus aureus* to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. *J Invest Dermatol* 2001;116(5):658-63.
39. Omori-Miyake M, Yamashita M, Tsunemi Y; et al. In vitro assessment of IL-4- or IL-13-mediated changes in the structural components of keratinocytes in mice and humans. *J Invest Dermatol* 2014;134(5):1342-50.
40. Kisich KO, Carspecken CW, Fiéve S, et al. Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(1):62-8.
41. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight* 2018;3(4). pii: 98006.
42. Oetjen LK, Mack MR; Feng J, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell* 2017;171(1):217-228.e13.
43. La Grutta S, Richiusa P, Pizzolanti G, et al. CD4(+)IL-13(+) cells in peripheral blood well correlates with the severity of atopic dermatitis in children. *Allergy* 2005;60(3):391-5.
44. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG, et al. Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(3):494-503.e6.
45. Wollina U. Microbiome in atopic dermatitis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2017;10:51-6.
46. Myles IA, Williams KW, Reckhow JD, et al. Transplantation of human skin microbiota in models of atopic dermatitis. *JCI Insight* 2016;1(10). pii:e86955.
47. Kyburz A, Müller A. The Gastrointestinal Tract Microbiota and Allergic Diseases. *Dig Dis* 2016;34(3):230-43.
48. Cotter DG, Schairer D, Eichenfield L. Emerging therapies for atopic dermatitis: JAK inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3S1):S53-S62.
49. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al.; XCIMA Study Group. Anti-Interleukin-31 Receptor A Antibody for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376(9):826-35.
50. Lee DE, Clark AK, Tran KA, et al. New and emerging targeted systemic therapies: a new era for atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat* 2018;29(4):364-74.
51. Gooderham MJ, Hong HCH, Eshtiaghi P, et al. Dupilumab: A review of its use in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3S1):S28-36.

52. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
53. Thaçi D, Bieber TRM, Graham NMH, et al. Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With or Without Comorbid Allergic Rhinitis: Pooled Analysis of 2 Randomized Phase 3 Trials (LIBERTY AD SOLO 1 & 2). Presentado en el 2018 *American Academy of Allergy Asthma & Immunology / World Allergy Organization Joint Congress*. San Francisco, Estados Unidos (Abstract 430). Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)32333-3/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)32333-3/pdf)
54. Deleuran M, Guttman-Yassky E, Kingo K, et al. Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With or Without Comorbid Asthma: Pooled Analysis of 2 Randomized Phase 3 Trials (LIBERTY AD SOLO 1 & 2). Presentado en el 2018 *American Academy of Allergy Asthma & Immunology / World Allergy Organization Joint Congress*. San Francisco, Estados Unidos (Abstract 417) Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)32320-5/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)32320-5/pdf)
55. Simpson EL, Lacour JP, Silverberg JI, et al. Dupilumab in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis With or Without Comorbid Food Allergy: Pooled Analysis of 2 Randomized Phase 3 Trials (LIBERTY AD SOLO 1 & 2). Presentado en el 2018 *American Academy of Allergy Asthma & Immunology / World Allergy Organization Joint Congress*. San Francisco, Estados Unidos (Abstract 415). Disponible en: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)32318-7/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)32318-7/pdf)
56. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.
57. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(1):62-69.e1.
58. Guttman-Yassky E, Hamilton J, Bissonnette R, et al. Dupilumab improves clinical atopic dermatitis parameters and modulates specific IgEs and Staphylococcus aureus abundance. Presentado en el 2016 *46th Annual European Society of Dermatological Research Meeting, Munich*, Estados Unidos (Abstract 373). Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(16\)31745-6/pdf](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(16)31745-6/pdf)
59. LeBovidge JS, Elverson W, Timmons KG, et al. Multidisciplinary interventions in the management of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(2):325-34.



SANOFI GENZYME

INFORMACIÓN DESTINADA A LOS PROFESIONALES FACULTADOS PARA PRESCRIBIR O DISPENSAR MEDICAMENTOS. Mayor información disponible a petición.

Genzyme de Argentina S.A. - Av. Fondo de la Legua 161 - C.P. BJEB1609
Boulogne, Prov. de Buenos Aires, Argentina -Tel: (011) 4708-6900 - www.sanofi.com.ar

Para visualizar el prospecto aprobado escanee el siguiente código:

Para más información sobre el producto dirigirse a la página web de ANMAT
<http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar>



MAT-AR-2000969 v1 - 10/2020

Los datos y resultados presentados en esta crónica fueron obtenidos en una conferencia médica y la información resumida puede ser preliminar y estar sujeta a cambios; se muestra sólo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos.

La información tiene fines exclusivamente educativos. Las opiniones expresadas en esta crónica pertenecen a los autores y no necesariamente reflejan las opiniones y recomendaciones del Laboratorio.

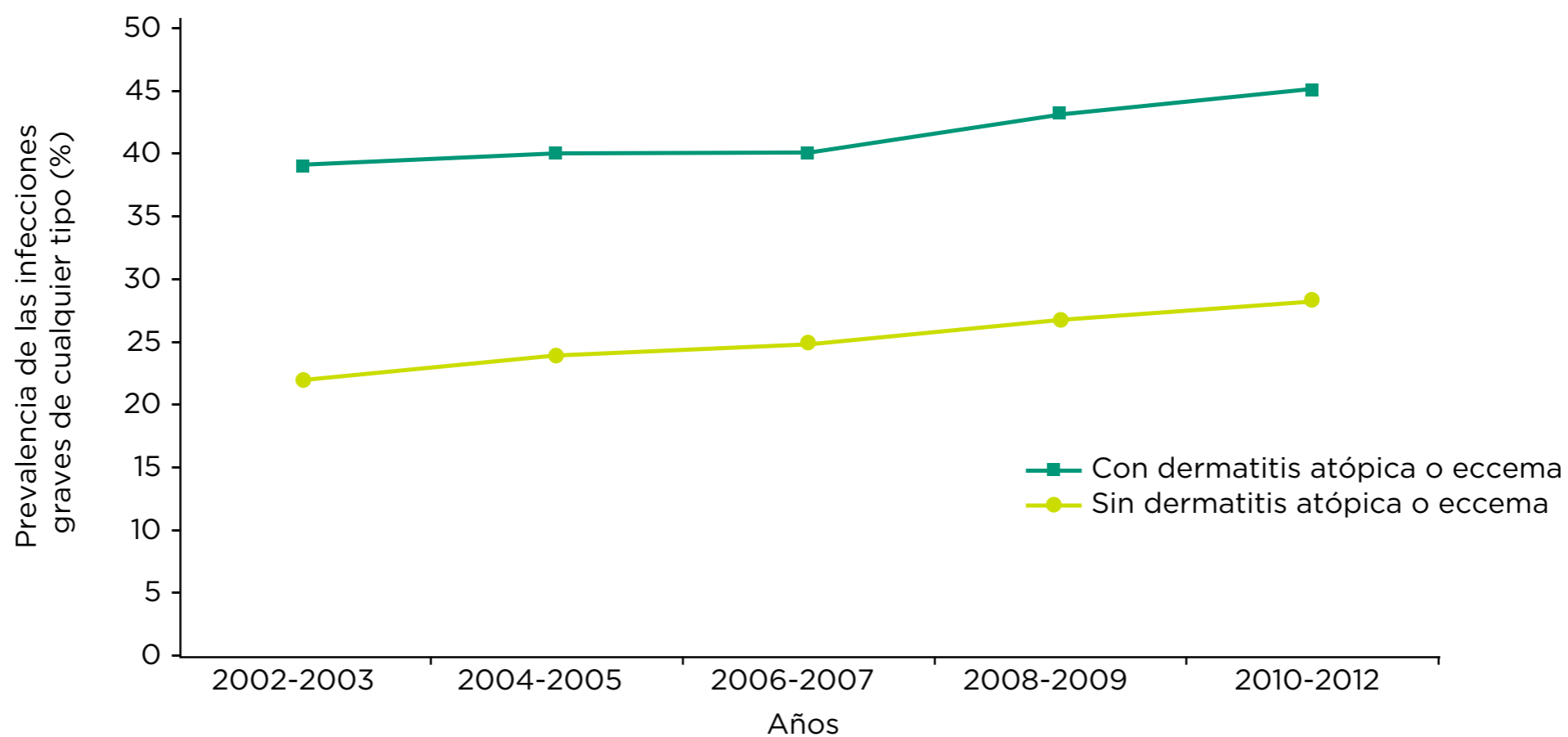
Resumen elaborado por el Staff Médico de Europa Press.

Cuadro 1. Comorbilidades asociadas a la dermatitis atópica en diversos estudios

- **Infecciones cutáneas** (incluye impétigo, celulitis e infecciones virales y fúngicas).
- **Infecciones extracutáneas y sistémicas** (incluye septicemia).
- **Alteraciones del sueño** (incluye dificultad para conciliar el sueño y para permanecer dormido, bajo rendimiento del sueño y mala calidad de vida relacionada con las alteraciones del sueño).
- **Factores de riesgo cardiovascular** (incluye obesidad, hipertensión, colesterol alto, diabetes tipo 2, hábito tabáquico, consumo de bebidas alcohólicas y vida sedentaria).
- **Enfermedad y episodios cardiovasculares** (incluye arteriopatía coronaria, angina, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular).

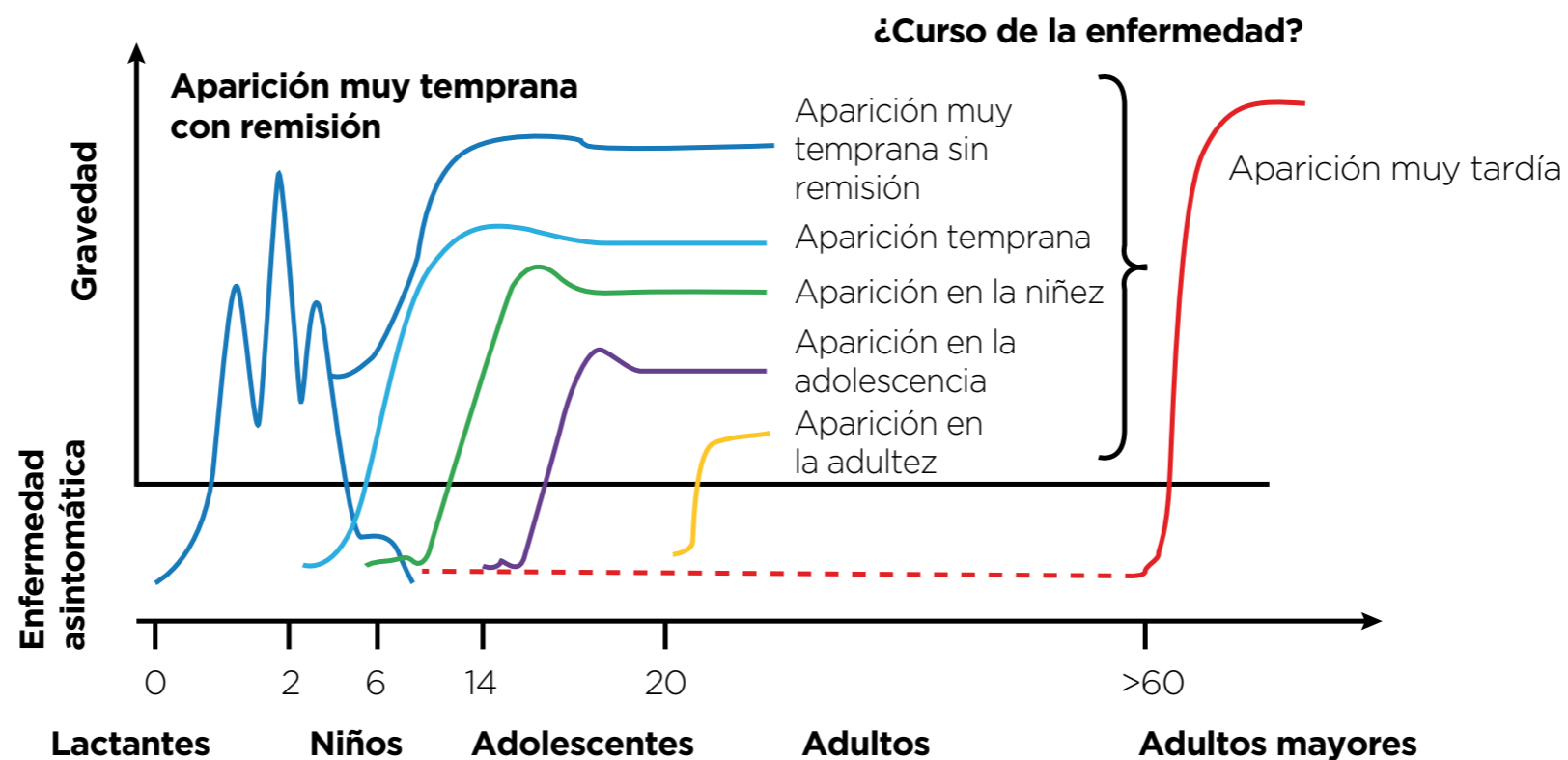
Adaptado de: Silverberg JI. F1000Res 2018;7:303.

Cuadro 2. Prevalencia de infecciones graves en los pacientes con dermatitis atópica o eccema hospitalizados comparado con aquellos sin dermatitis atópica



Adaptada de: Narla S, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Jan;120(1):66-72.e11.6.

Cuadro 3. Fenotipo clínico: estratificación de acuerdo con la edad de aparición (las curvas indican la edad de aparición y la posible evolución natural)



Adaptado de: Bieber T, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(4S):S58-S64.

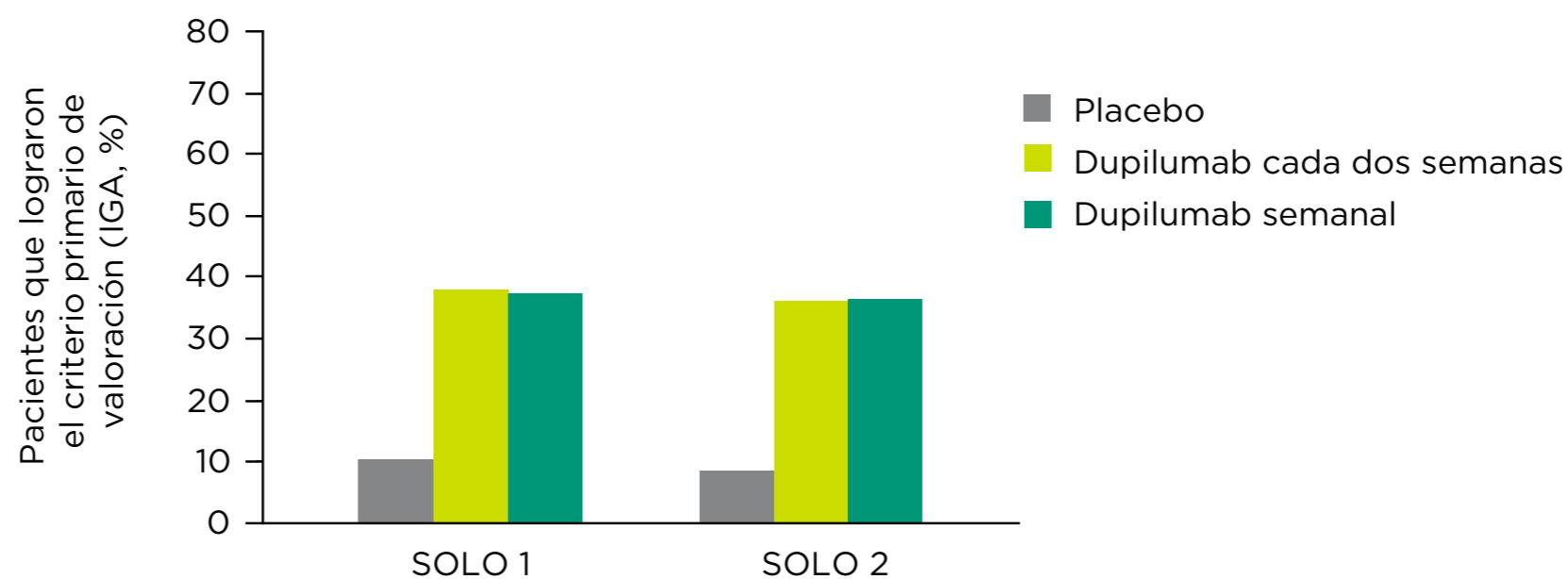
Cuadro 4. Participación de las citocinas Th2 en las enfermedades atópicas

● = IL-4, ● = IL-5, ● = IL-13

	Dermatitis atópica	Alergias respiratorias	Poliposis nasal
Diferenciación de los linfocitos Th2	●	●	●
Alteración de la barrera cutánea	● ●		
Infiltración de eosinófilos	● ● ●	● ● ●	●
Producción de IgE	● ●	● ●	● ●
Remodelación tisular	●	● ● ●	● ●
Aumento de la producción mucosa		● ●	● ●
Activación de los macrófagos		●	● ●
Hiperplasia del músculo liso		● ●	
Activación de mastocitos	● ●	● ●	

Adaptado de: May RD, et al. *Cytokine* 2015;75(1):89-116; Bachert C, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1431-40.

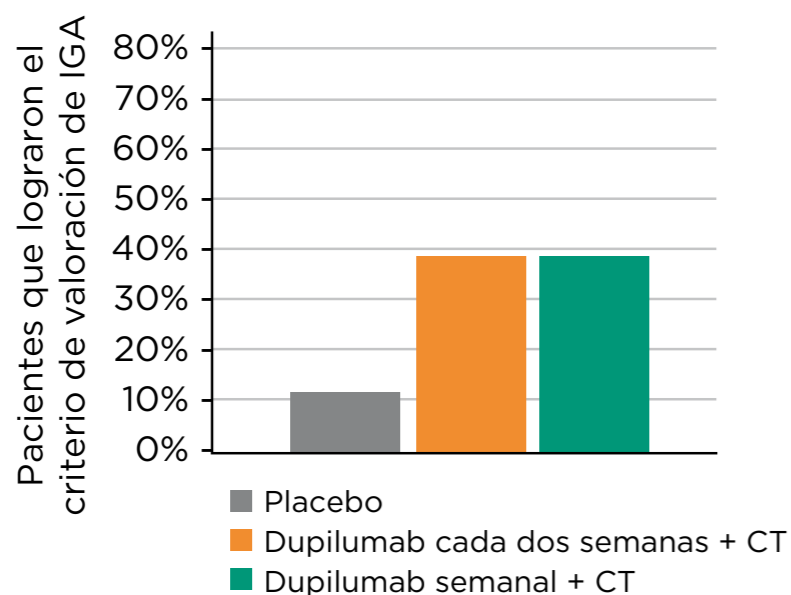
Cuadro 5. Proporciones de pacientes que lograron el criterio primario de valoración de los estudios SOLO 1 y 2 (puntaje de 0 o 1 [limpia o casi limpia] en la escala IGA y reducción de ≥ 2 puntos en la misma escala a las 16 semanas, en comparación con el puntaje basal)



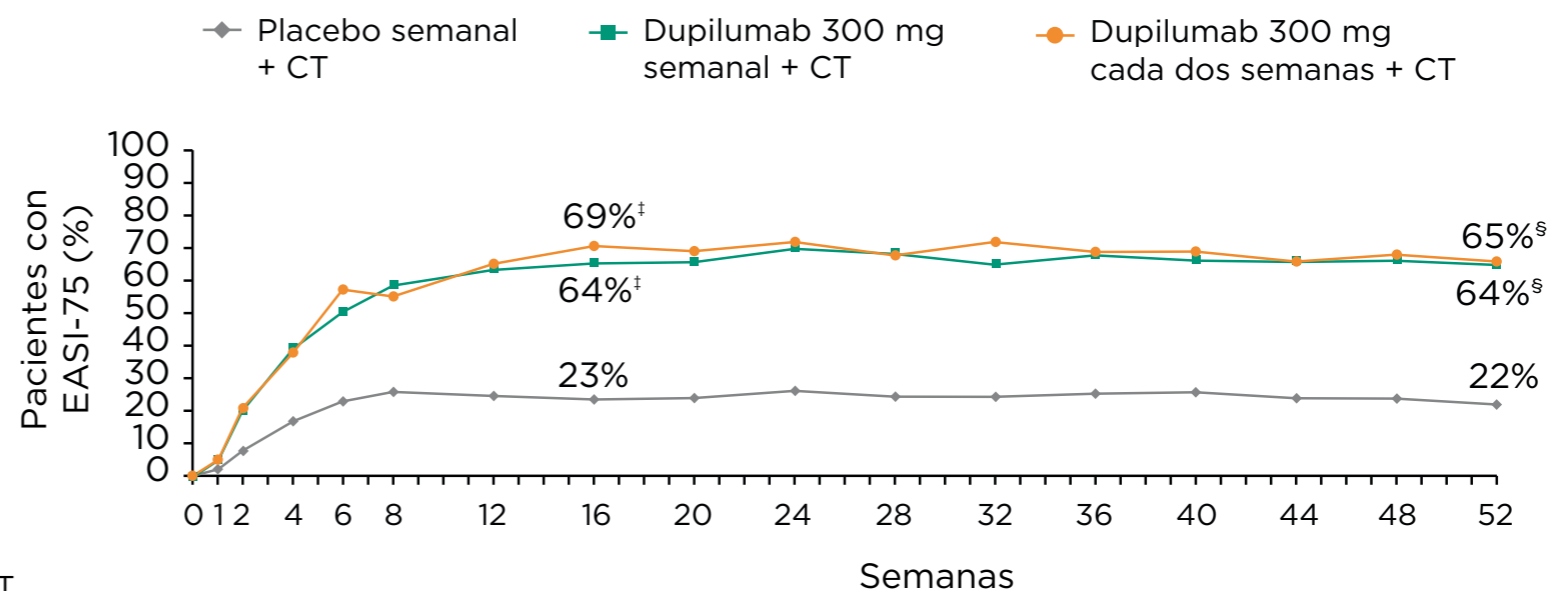
Adaptado de: Simpson EL, et al. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.

Cuadro 6. Proporción de pacientes que (A) lograron el criterio primario de valoración de un puntaje IGA de 0 o 1; (B) que lograron EASI-75 en el estudio LIBERTY AD CHRONOS

A ESTUDIO LIBERTY AD CHRONOS



B



CT: corticoides tópicos

‡p<0.0001 para dupilumab + CT vs placebo + CT. §p<0.0001 para dupilumab + CT vs placebo + CT.

Adaptado de: Blauvelt A, et al. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.