

Manejo de la conjuntivitis en el paciente con dermatitis atópica bajo tratamiento con dupilumab



Manejo de la conjuntivitis en el paciente con dermatitis atópica bajo tratamiento con dupilumab

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica o recurrente con prurito intenso y lesiones maculopapulares eritematosas o vesiculares, acompañadas por formación de escamas, piel seca, costras o liquenificación.¹⁻² Su prevalencia, es del 3% al 10% en los adultos y del 10% al 20% en los niños en todo el mundo.³ En muchas ocasiones, la dermatitis atópica comienza en la niñez, aunque los casos severos pueden persistir en la edad adulta. Alrededor de un tercio de los casos en adultos se desarrolla en la adultez. La dermatitis atópica es, con frecuencia, el primer paso en el desarrollo de otras enfermedades atópicas, como rinoconjuntivitis alérgica, asma y alergia alimentaria.¹

No existe un biomarcador patognomónico de laboratorio para el diagnóstico de la dermatitis atópica. La característica más común, que es la elevación de los niveles de IgE total o específica, no está presente en todos los individuos que padecen

esta enfermedad. Otras características, además de la fuerte influencia genética, incluyen: la desviación inmunológica hacia la vía Th2 con el posterior aumento de la producción de IgE; la mayor producción de mediadores de varias células inflamatorias; la alteración de la barrera cutánea; la colonización microbiana anormal (*Staphylococcus aureus* o *Malassezia sp*) con el posterior aumento de la susceptibilidad a infecciones cutáneas y una influencia psicósomática.¹

La dermatitis atópica es moderada a severa en hasta un tercio de los pacientes, muchos de los cuales necesitan tratamiento sistémico. La gran carga sintomática, la inflamación sistémica y las comorbilidades en los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa tienen un efecto considerable en la calidad de vida de los pacientes y sus familias y además presuponen una gran carga para los sistemas sanitarios.³

Existe una asociación directa entre la severidad de la enfermedad y la disminución de la calidad de vida. Los casos severos son un desafío para los médicos, los auxiliares de la salud, los pacientes y sus familias.

Los pacientes con dermatitis atópica suelen tener otras enfermedades atópicas asociadas, como la conjuntivitis alérgica, o incluso un fenotipo más crónico y severo denominado queratoconjuntivitis atópica. Los adultos con dermatitis atópica presentan un riesgo ocho veces superior a padecer conjuntivitis alérgica cuando se los compara con individuos que no padecen esta enfermedad.² Es esencial que los médicos que atienden a estos pacientes sean conscientes de este problema y sepan cómo reconocer y tratar la conjuntivitis alérgica.

Se considera que el paso inicial en el desarrollo de la dermatitis atópica involucra la alteración de la barrera cutánea debido a defectos en la diferenciación terminal del epitelio. Los pacientes con dermatitis atópica también pueden presentar alteración del epitelio de la superficie ocular. El mayor riesgo de conjuntivitis en los adultos con dermatitis atópica puede deberse, en parte, a la presencia de conjuntivitis alérgica. Los resultados de un estudio indicaron que la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica y conjuntivitis padecían conjuntivitis alérgica, mientras que la mayoría de los pacientes sin dermatitis atópica

presentaban otras formas de conjuntivitis. La hipersensibilidad mediada por IgE, otra coincidencia en la patogénesis de la dermatitis atópica y de la conjuntivitis, puede explicar estos hallazgos. Muchos pacientes con dermatitis atópica se ven afectados por un desequilibrio sistémico de las citocinas Th1 y Th2, lo que provoca alteraciones en la inmunidad celular.²

Las opciones terapéuticas eran limitadas para los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa con una respuesta inadecuada a los tratamientos tópicos. Estos incluían únicamente la fototerapia (UVB de banda estrecha o UVA) e inmunosupresores (corticoides orales, ciclosporina A, entre otros), con eficacia variable y asociados a diversos efectos adversos ante el uso prolongado.³

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal anti-receptor alfa de la interleucina-4 (IL-4) completamente humano que inhibe la señalización IL-4/IL-13, clave para la inflamación tipo 2, acorde a lo demostrado por su eficacia en los pacientes con enfermedades atópicas y alérgicas.³ Dupilumab redujo significativamente la expresión de los genes involucrados en la inflamación de tipo 2, hiperplasia epidérmica, linfocitos T, células dendríticas, y actividad de TH17/TH22, al mismo tiempo que aumentó la expresión de la diferenciación epidérmica, la barrera y los genes del metabolismo lipídico.³

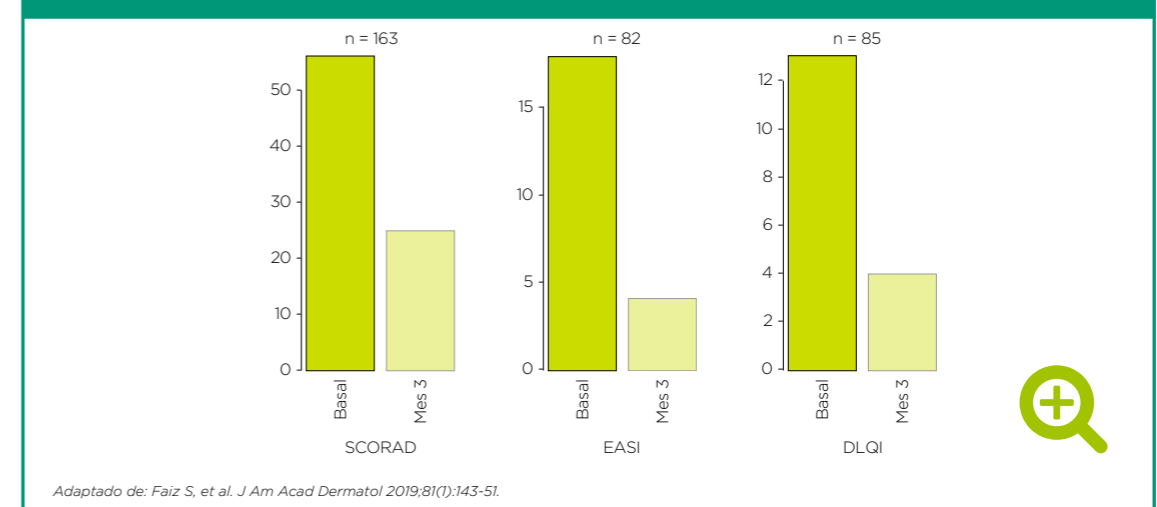
Por lo tanto, la inhibición de la señalización de la IL-4/IL-13 mediante el bloqueo del receptor de la IL-4 que provoca dupilumab, mejoró en forma significativa y progresiva la actividad de la enfermedad, suprimió los marcadores cutáneos celulares y moleculares de la inflamación y las medidas sistémicas de la inflamación de tipo 2 y revirtió las anomalías epidérmicas asociadas a la dermatitis atópica.³

En diversos estudios clínicos, dupilumab mejoró significativamente los signos y los síntomas de la dermatitis atópica, que incluyen prurito, síntomas de ansiedad, depresión y disminución de la calidad de vida en los adultos y los adolescentes con dermatitis atópica moderada a severa, con un perfil de seguridad aceptable.⁴⁻⁶ Los estudios realizados en diferentes poblaciones demostraron la misma eficacia de dupilumab que la observada en los estudios clínicos.^{7,8}

La efectividad y la seguridad de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica se evaluó en una cohorte multicéntrica de pacientes adultos de la vida real. Los criterios de valoración de la efectividad, que incluyeron los puntajes del *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD) y del *Eczema Area and Severity Index* (EASI), se obtuvieron en el basal y a los 3 meses. El 16.6% de los pacientes logró una mejora $\geq 75\%$ en el SCORAD y el 48.8%, una mejora $\geq 75\%$ en el EASI. La mediana

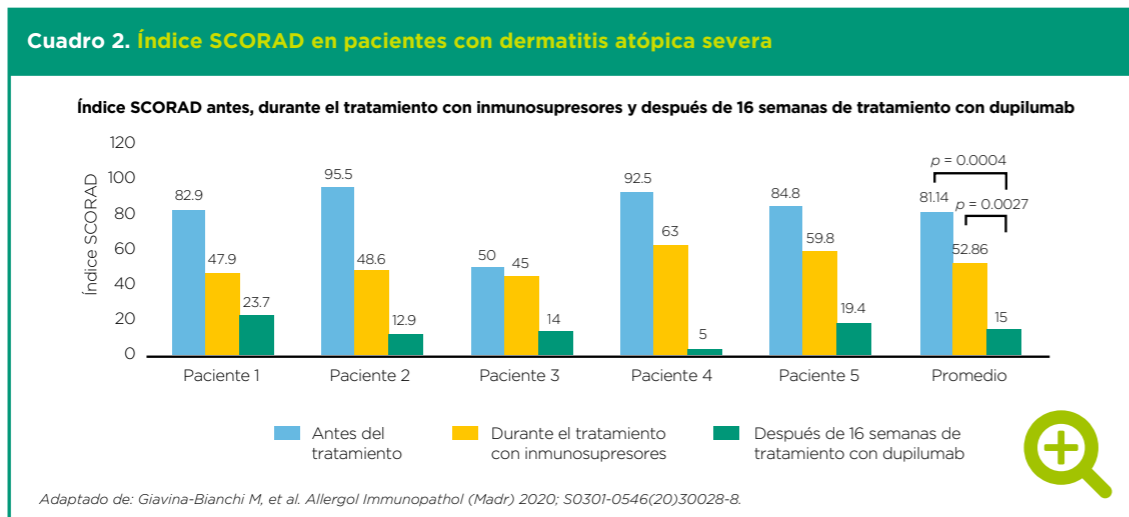
de los puntajes del SCORAD y del EASI a los 3 meses fueron significativamente inferiores que los de la evaluación basal. Este estudio confirmó la efectividad de dupilumab en condiciones de la vida real, con resultados similares a los informados en los estudios clínicos. **(Cuadro 1)**⁷

Cuadro 1. Puntajes SCORAD, EASU y DLQI en la evaluación basal y en el mes 3



En una serie de casos de cinco pacientes con dermatitis atópica severa que estaban bajo tratamiento con inmunosupresores con efectos adversos significativos y control parcial de la dermatitis atópica, se compararon los síntomas, el índice SCORAD, los regímenes de tratamiento, la IgE total y específica y los hemogramas antes y después de iniciar tratamiento con dupilumab.

El índice SCORAD y el uso diario de corticoides tópicos disminuyeron significativamente después de 16 semanas de tratamiento con dupilumab. (Cuadro 2)⁸



Los efectos adversos fueron leves: conjuntivitis, reacción local y dermatosis regional. Todos los pacientes con dermatitis atópica severa lograron un mejor control de la enfermedad con dupilumab comparado con los inmunosupresores. Se observó una gran reducción de los efectos adversos, las infecciones secundarias y los niveles de IgE total y específica.⁸

Conjuntamente con los beneficios observados en los pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab, su uso permite un gran aprendizaje de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Este fármaco demostró ser eficaz y seguro.

Sin embargo, se han observado con dupilumab tres reacciones adversas a destacar:

1. Mayor frecuencia de conjuntivitis.⁷
2. Dermatitis facial (*red face*), caracterizada por placas eritematosas asintomáticas en cara y cuello que mejoró con el uso de hidrocortisona tópica según lo informado en las publicaciones, pero que todavía se desconoce el mecanismo patológico.⁸
3. Eosinofilia transitoria, sin repercusión clínica, según lo publicado en estudios de la vida real sobre el uso de dupilumab en el tratamiento de la dermatitis atópica.⁸

“ La gran carga sintomática, la inflamación sistémica y las comorbilidades en los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa tienen un efecto considerable en la calidad de vida de los pacientes y sus familias y además presuponen una gran carga para los sistemas sanitarios.³ ”

Se ha observado conjuntivitis en los pacientes con dermatitis atópica. La conjuntivitis hace referencia a la inflamación de la conjuntiva, una membrana delgada y transparente que recubre la parte anterior de la esclerótica y la parte interna de los párpados. Los síntomas de la conjuntivitis incluyen hiperemia y edema de la conjuntiva. La conjuntivitis también puede presentarse con prurito y secreción ocular que varía en función de la causa. La conjuntivitis puede presentar una etiología alérgica, infecciosa, tóxica y autoinmunitaria.²

El epitelio de la superficie ocular es una vía de entrada directa de patógenos y alérgenos ambientales que entran en contacto con el ojo. Algunos estudios indican que los pacientes con dermatitis atópica también pueden padecer alteración del epitelio de la superficie ocular y que aquellos con esta alteración son más susceptibles a desarrollar conjuntivitis. Por lo tanto, debido a la alteración de la barrera ocular, los pacientes con dermatitis atópica pueden ser más propensos a desarrollar conjuntivitis.²

En los estudios pivotaes de dupilumab, la conjuntivitis fue una de las reacciones adversas más prevalentes (8.6%-22.1%), con una incidencia estadísticamente superior en comparación con el grupo bajo placebo (2.1%-11.1%).⁴⁻⁶

En un estudio de la vida real, se informó conjuntivitis en el 38.2% de los pacientes. El desarrollo de conjuntivitis se asoció a antecedentes médicos de conjuntivitis alérgica (57.3% en los pacientes que habían desarrollado conjuntivitis comparado con el 35.7% en los pacientes que no habían desarrollado conjuntivitis, $p < 0.003$).⁷ Solo en el 4% de los casos, la conjuntivitis fue el motivo para suspender la medicación. Por lo tanto, los médicos que prescriben dupilumab deben ser conscientes de los signos, síntomas y opciones de tratamiento para los casos de conjuntivitis que puedan presentarse.

Los hallazgos más significativos de la conjuntivitis asociada al uso de dupilumab fueron la hiperemia conjuntival, el prurito, el lagrimeo, la irritación de los ojos, la sensación de cuerpo extraño y la disminución de la agudeza visual.^{9,10}

La media del tiempo hasta el desarrollo de la conjuntivitis después de la introducción del anticuerpo monoclonal varió de 2 a 8 semanas durante los estudios clínicos, y el número de nuevos casos fue aumentando con el tiempo, estabilizándose en unas 20 a 24 semanas.¹¹

La mayor incidencia de conjuntivitis en los pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab parece estar asociada

a varios factores inherentes a estas enfermedades, que incluyen la severidad basal de la dermatitis atópica y los antecedentes de conjuntivitis. El tratamiento con dupilumab no se asoció a una mayor incidencia de conjuntivitis en los estudios de asma, de rinosinusitis crónica con poliposis nasal y de esofagitis eosinofílica. En la mayoría de los casos, los eventos adversos de conjuntivitis fueron leves a moderados y se resolvieron mientras los pacientes seguían bajo tratamiento con dupilumab.^{11,12}

Los niveles de ciertos biomarcadores (TARC, IgE y eosinófilos) aumentan con la severidad de la dermatitis atópica. Por lo tanto, no es extraño que tanto la severidad basal de la dermatitis atópica como el aumento de los niveles de biomarcadores se asociaran a una mayor incidencia de conjuntivitis. Estudios indicaron que la severidad de la dermatitis atópica se asocia a una mayor incidencia de conjuntivitis y que los niveles de IgE están aumentados en los pacientes con dermatitis atópica y complicaciones oculares.¹¹

Se desconoce la patogénesis precisa de la conjuntivitis en los pacientes tratados con dupilumab, pero se han formulado varias teorías: la reducción de las citocinas oculares brindan un ambiente favorable para que se desarrollen los ácaros, lo que provoca inflamación mediada por IL-17; eosinofilia

después de la administración de dupilumab; aumento de la actividad del ligando de OX40 en el ojo; e inhibición sistémica de la IL-13 que indirectamente provoca una reducción en la producción de las células caliciformes conjuntivales y de mucinas.¹³

Durante el tratamiento con dupilumab en los pacientes con dermatitis atópica, se observó una inflamación clínicamente característica de la conjuntiva anterior e hiperemia del limbo, que se puede tratar exitosamente con colirio de fluorometolona al 0.1% o pomada oftálmica con tacrolimus al 0.03% (en algunos países no está autorizado/aprobado este tratamiento por las autoridades sanitarias).



Los hallazgos más significativos de la conjuntivitis asociada al uso de dupilumab fueron la hiperemia conjuntival, el prurito, el lagrimeo, la irritación de los ojos, la sensación de cuerpo extraño y la disminución de la agudeza visual.^{9,10}



La mayoría de los casos de conjuntivitis asociada al uso de dupilumab que se describen en la literatura son leves y solo requieren un tratamiento conservador con compresas de agua caliente, lágrimas artificiales o sus sustitutos a base de hialuronato de sodio, o colirios con antihistamínicos.

En los casos de conjuntivitis moderada a severa, o en los casos leves que no han respondido al tratamiento conservador, las opciones terapéuticas incluyen emolientes, antiinflamatorios tópicos con corticoides e inhibidores de la calcineurina, así como inmunosupresores sistémicos (en algunos países, la mayoría de estos tratamientos no está autorizados/aprobados por las autoridades sanitarias).⁹

Entre los colirios a base de corticoides, se recomienda la flurometolona porque está aprobada para la inflamación alérgica del segmento ocular anterior y porque su escasa penetración en la cavidad anterior del ojo, comparada con otros corticoides tópicos, provoca un menor riesgo de complicaciones como catarata y glaucoma.⁹

El colirio o la pomada oftálmica de tacrolimus al 0.03%-0.1% es el único inhibidor tópico de la calcineurina mencionado en las publicaciones para el tratamiento de la conjuntivitis asociada

al uso de dupilumab porque no induce glaucoma o catarata, incluso ante el uso prolongado.^{9,12,13}

El colirio con ciclosporina también se puede emplear para el tratamiento prolongado porque no ingresa en la cavidad anterior del ojo, pero puede provocar una sensación de quemazón tras su aplicación.^{9,12,14}

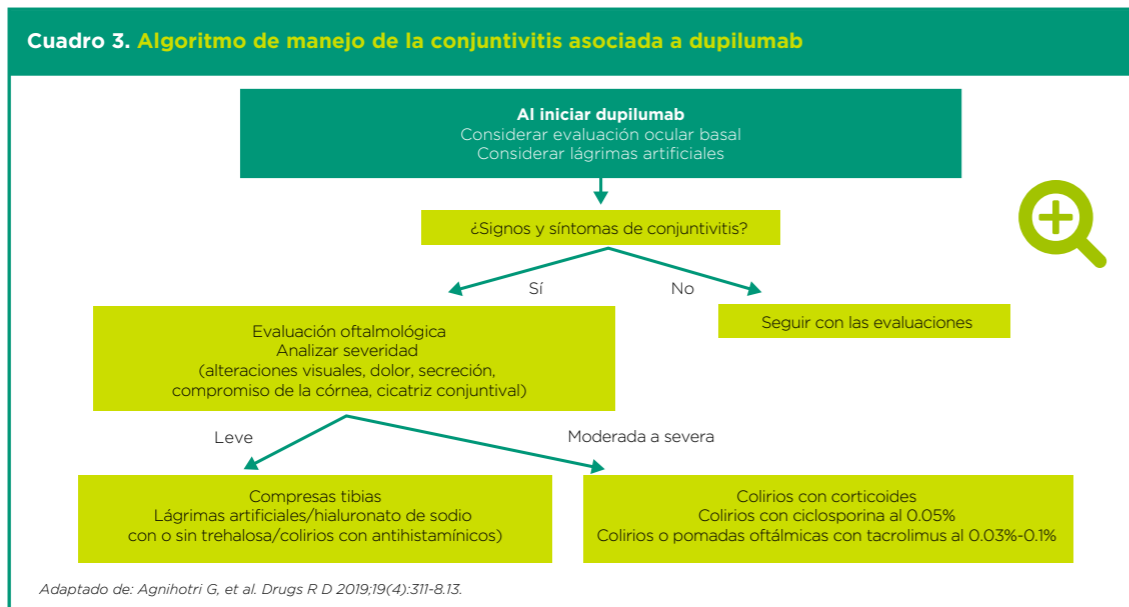
En los pacientes con dermatitis atópica se deben controlar habitualmente los síntomas o las molestias oculares, obtener información sobre la posibilidad de conjuntivitis antes de iniciar el tratamiento con dupilumab y, si está indicado, iniciar tratamiento con dupilumab a pesar del antecedente o la presencia de conjuntivitis. En los casos con inicio reciente de conjuntivitis, el tratamiento con dupilumab se debe continuar cuando sea posible, con la derivación a un oftalmólogo.¹²

Los tratamientos oftalmológicos tópicos han demostrado ser eficaces y han permitido la continuación del tratamiento con dupilumab, pero se deben considerar diagnósticos alternativos que requieren mayor evaluación o el inicio de otros tratamientos además de los antiinflamatorios tópicos antes de dupilumab, decisiones que pueden requerir el manejo conjunto con un oftalmólogo.¹²

Después de la revisión de las publicaciones sobre los tratamientos eficaces para la conjuntivitis asociada a dupilumab, se sugiere un algoritmo de manejo que se detalla en el **cuadro 3**.¹³

Ante el primer signo de conjuntivitis en los pacientes con dermatitis atópica que reciben dupilumab, se debe considerar la derivación a un oftalmólogo para el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del paciente. Es importante destacar que un antecedente de conjuntivitis en los pacientes con dermatitis atópica no es una contraindicación para comenzar el tratamiento con dupilumab.¹³

Cuadro 3. Algoritmo de manejo de la conjuntivitis asociada a dupilumab



CONCLUSIONES

- » La conjuntivitis es una de las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab, que afecta del 10% al 20% de los pacientes, y tiene mecanismos fisiopatológicos aún poco claros. En mayoría de los casos son formas leves de conjuntivitis. Es importante que los profesionales médicos tengan bien en claro cuáles son los síntomas de la conjuntivitis y las opciones terapéuticas, incluso cuándo derivar al paciente a un oftalmólogo. Se debe considerar la presencia de conjuntivitis cuando un paciente con dermatitis atópica tratado con dupilumab presenta síntomas oculares de hiperemia bilateral y prurito. Se recomienda la consulta con un oftalmólogo para confirmar el diagnóstico y el manejo conjunto con el profesional si el tratamiento requiere colirios o pomadas oftálmicas con corticoides, tacrolimus o ciclosporina.¹³
- » Como la dermatitis atópica tiene un efecto profundo en la calidad de vida, y quienes reciben dupilumab conforman un subgrupo de pacientes con dermatitis atópica que es difícil de controlar, la discontinuación absoluta de dupilumab no es una opción deseable. Afortunadamente, la discontinuación de dupilumab e incluso el espaciado de la frecuencia de las dosis ha sido necesario pocas veces para controlar la conjuntivitis asociada al uso de dupilumab. Con el diagnóstico precoz y preciso y el tratamiento adecuado, los pacientes con dermatitis atópica y conjuntivitis asociada al uso de dupilumab tienen mayor probabilidad de poder continuar con dupilumab y de lograr una reducción de los síntomas.¹³

Referencias

1. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018a;32(5):657-82.
2. Wu KK, Borba AJ, Deng PH, et al. Association between atopic dermatitis and conjunctivitis in adults: a population-based study in the United States. *J Dermatolog Treat* 2019:1-5.
3. Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):155-72.
4. Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2020;156(1):44-56.
5. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375(24):2335-48.
6. 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, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389(10086):2287-303.
7. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):143-51.
8. Giavina-Bianchi M, Rizzo LV, Giavina-Bianchi P. Severe atopic dermatitis: dupilumab is not just safer, but more efficient. [published online ahead of print, 2020 Apr 2]; *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;S0301-0546(20)30028-8.
9. Wollenberg A, Ariens L, Thurau S, et al. Conjunctivitis occurring in atopic dermatitis patients treated with dupilumab-clinical characteristics and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018b;6(5):1778-80.
10. Treister AD, Kraff-Cooper C, Lio PA. Risk factors for dupilumab-associated conjunctivitis in patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2018;154(10):1208-11.
11. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials. *Br J Dermatol* 2019;181(3):459-73.
12. Thyssen JP, de Bruin-Weller MS, Paller AS, et al. Conjunctivitis in atopic dermatitis patients with and without dupilumab therapy international eczema council survey and opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(7):1224-31.
13. Agnihotri G, Shi K, Lio PA. A clinician's guide to the recognition and management of dupilumab-associated conjunctivitis. *Drugs R D* 2019;19(4):311-8.
14. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018c;32(6):850-78.



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-2001025 V1 - 10/2020

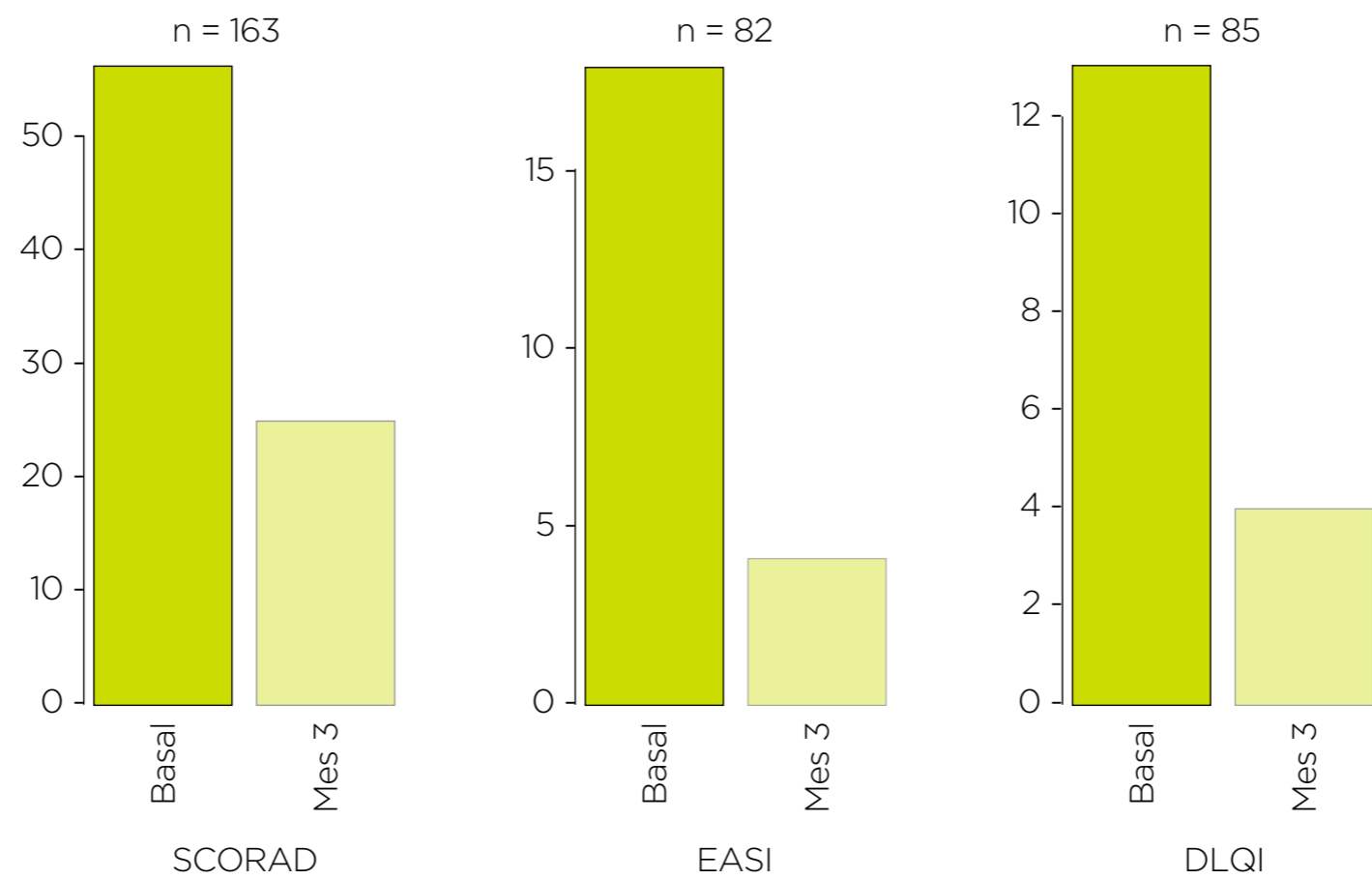
Resumen elaborado por el Staff Médico de Europa Press.

12558_SAN
XXX_v2_mfb

PRODUCCION EDITORIAL:
EP HEALTH



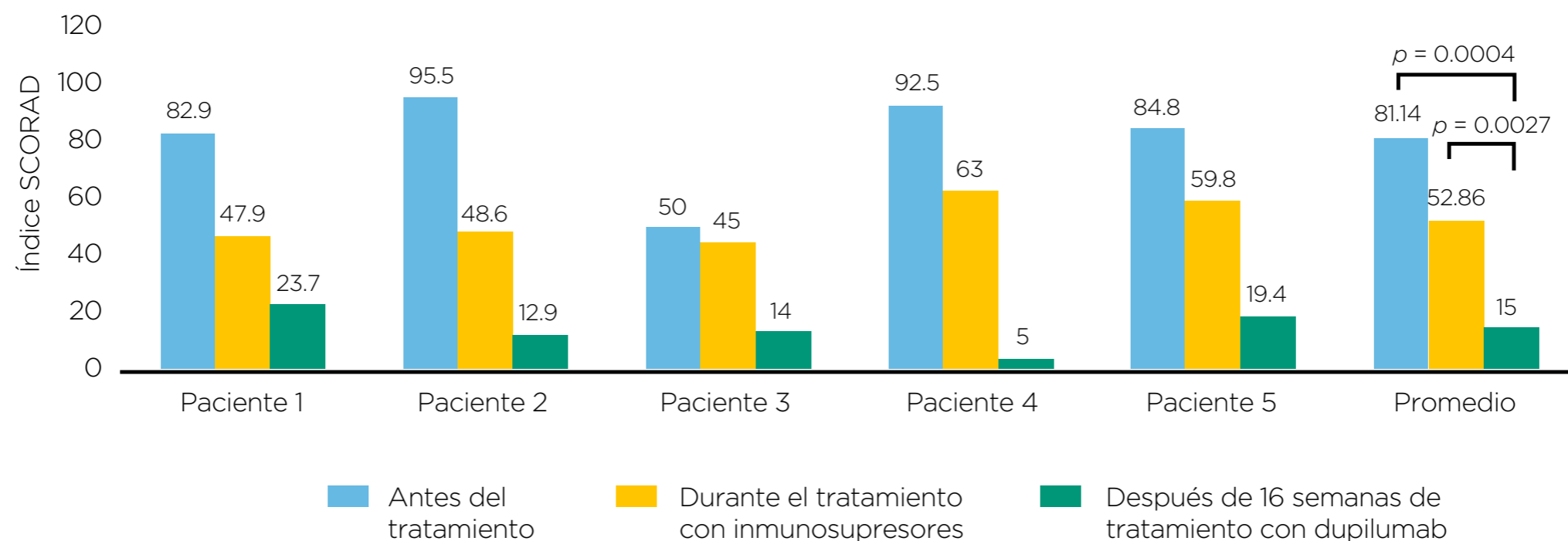
Diseño Editorial: Florencia Bezzi
COPYRIGHT 2020

Cuadro 1. Puntajes SCORAD, EASU y DLQI en la evaluación basal y en el mes 3

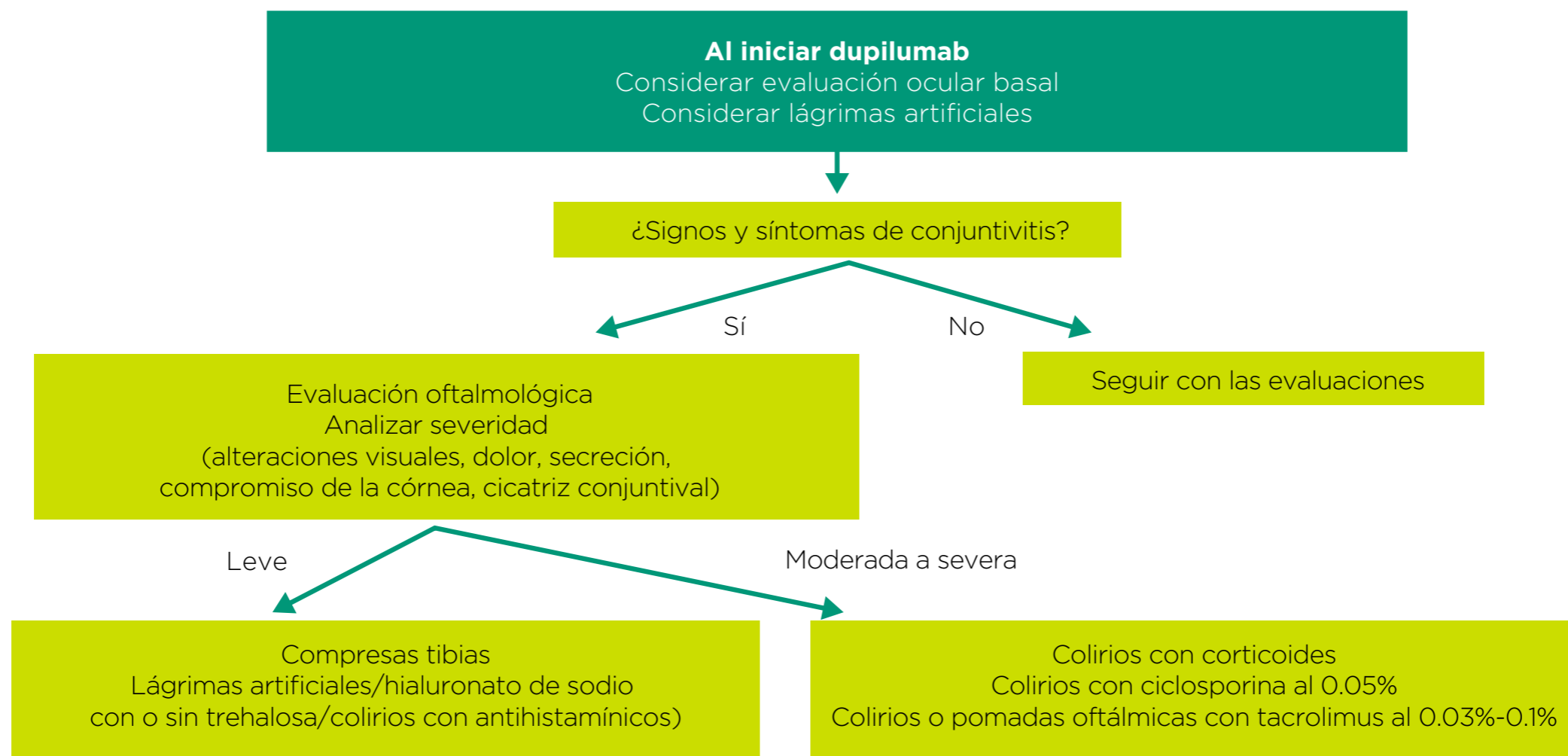
Adaptado de: Faiz S, et al. *J Am Acad Dermatol* 2019;81(1):143-51.

Cuadro 2. Índice SCORAD en pacientes con dermatitis atópica severa

Índice SCORAD antes, durante el tratamiento con inmunosupresores y después de 16 semanas de tratamiento con dupilumab



Adaptado de: Giavina-Bianchi M, et al. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020; S0301-0546(20)30028-8.

Cuadro 3. Algoritmo de manejo de la conjuntivitis asociada a dupilumab

Adaptado de: Agnihotri G, et al. *Drugs R D* 2019;19(4):311-8.13.