

# Dermatitis Atópica

**Asociación Médica Argentina**  
**Buenos Aires, 8 de Septiembre 2020**

**Dr. Matías Stringa**

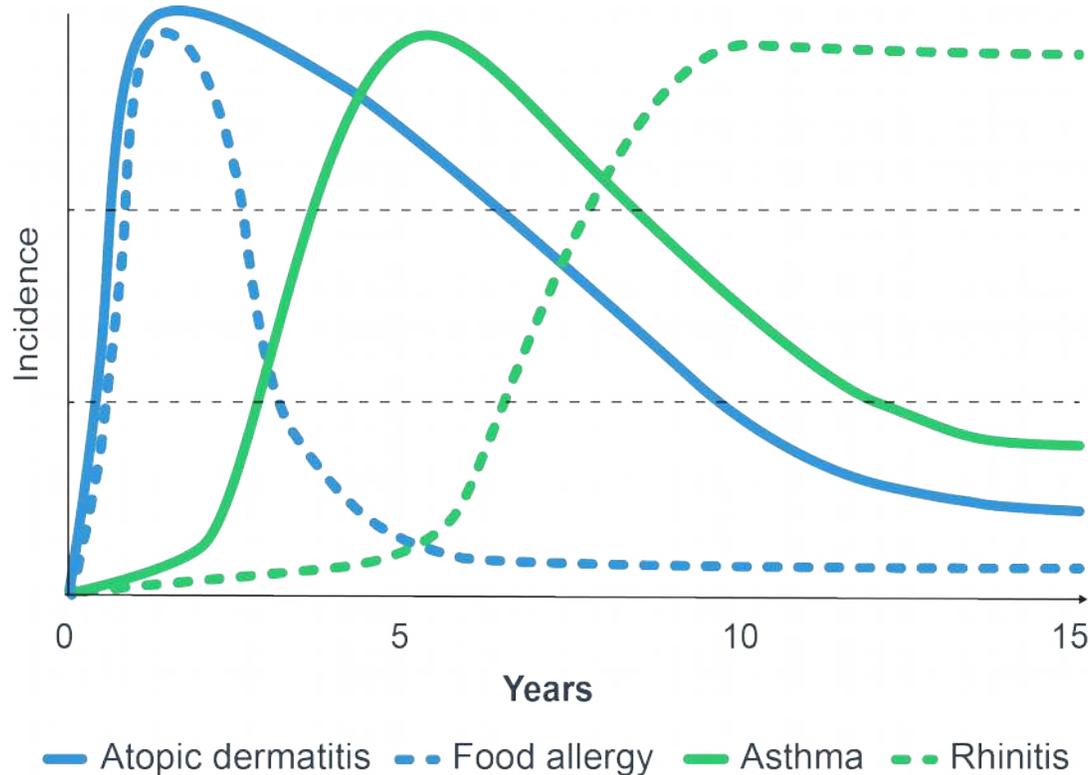
# Definición DA: Enfermedad inmuno-mediada de evolución crónica

Principales características:<sup>1-4</sup>

- Lesiones eczematosas
- Prurito intenso
- Evolución crónica (persistencia de signos y síntomas)
- Brotes (exacerbación de signos y síntomas)



## DA → Riesgo aumentado de desarrollar otras enfermedades atópicas<sup>1</sup>



- Atopia:
  - Tendencia a desarrollar enfermedades alérgicas o atópicas
  - Ejemplo: rinoconjuntivitis alérgica, asma, y alergia alimentaria.<sup>2,3</sup>
- En la infancia la DA es usualmente la primera manifestación de atopia y puede coincidir con una alergia alimentaria<sup>4</sup>
- Luego, típicamente, suelen aparecer el asma y la rinitis<sup>4</sup>

Figure adapted from: Barneston RSC *et al.* *BMJ* 2002;324:1376–1379.

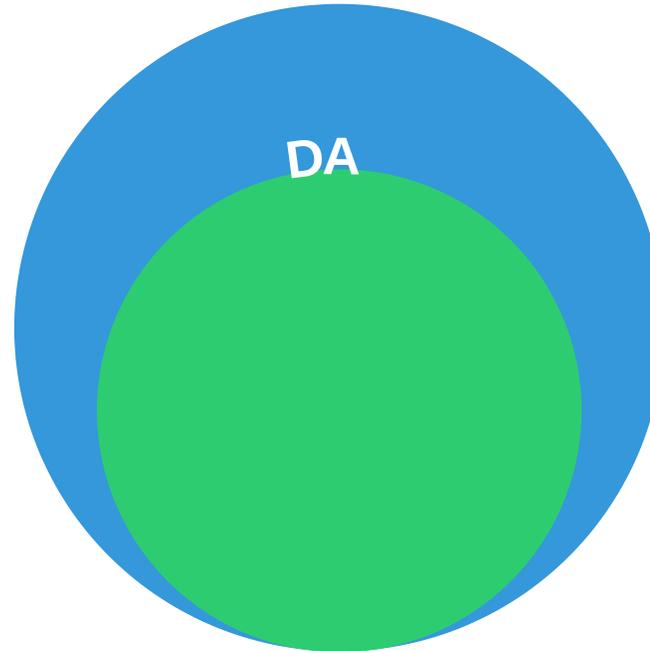
1. Spergel JM *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S118–S127. 2. Johansson SGO *et al.* *Allergy* 2001;56:813–824. 3. Thomsen SF. *Eur Clin Respir J* 2015;2:10.3402/ecrj.v2.24642.

4. Barneston RSC *et al.* *BMJ* 2002;324:1376–1379.

# DA es un tipo de Eccema<sup>1</sup>

## Diferentes tipos de eccema

- Dermatitis Atópica
- Dermatitis de Contacto
- Eccema Dishidrótico
- Eccema de manos
- Neurodermitis
- Eccema Numular
- Dermatitis por Estasis



### Eccema

Dermatitis o inflamación de la piel, incluyendo la DA

Figure is for illustrative purposes only and is not drawn to scale.

1. National Eczema Association. Available at: <https://nationaleczema.org/eczema/types-of-eczema/>. Accessed July 2016.

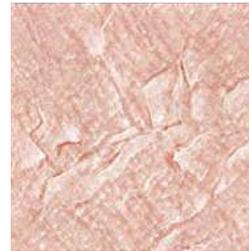
# Clínica: las lesiones ecematosas son clínicamente heterogéneas<sup>1,2</sup>

## Características de las lesiones de DA



### Eritema

- Enrojecimiento de la piel



### Xerosis

- Piel seca



### Edema, pápulas, o induración

- Piel sobreelevada



### Exudación o costras

- Lesiones exudativas por el edema y las vesículas epidérmicas



### Excoriación

- Lesiones por rascado



### Liquenificación

- Aumento del espesor, cuadriculado y pigmentación de la piel

# Clínica: Lesiones Agudas y Crónicas<sup>1,2</sup>

## Lesiones Agudas



- Eritema
- Pápulovesículas
- Excoriaciones
- Exudado seroso



## Lesiones Crónicas



- Excoriaciones
- Liquenificación
- Placas
- Pápulas



# DA: Espectro - Fenotipo complejo

Espectro de enfermedad<sup>1</sup>



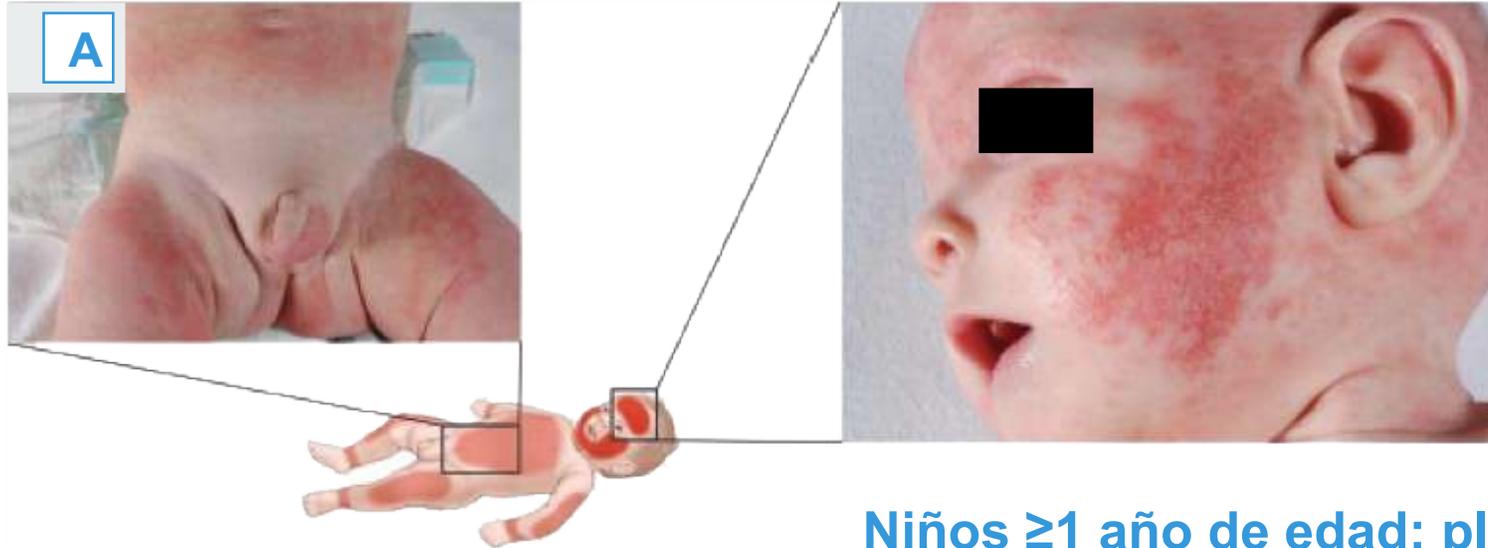
- Prurito, lesiones eczematosas<sup>2</sup>
- Inflamación y defectos epidérmicos subclínicos, aún en piel no lesionada<sup>2</sup>
- Alteración de la barrera cutánea
- Mayor predisposición a infecciones: bacterianas, virales o micóticas<sup>3</sup>
- IgE elevada<sup>5</sup>
- Eosinofilia<sup>6</sup>
- Espongiosis

IgE, inmunoglobulin E.

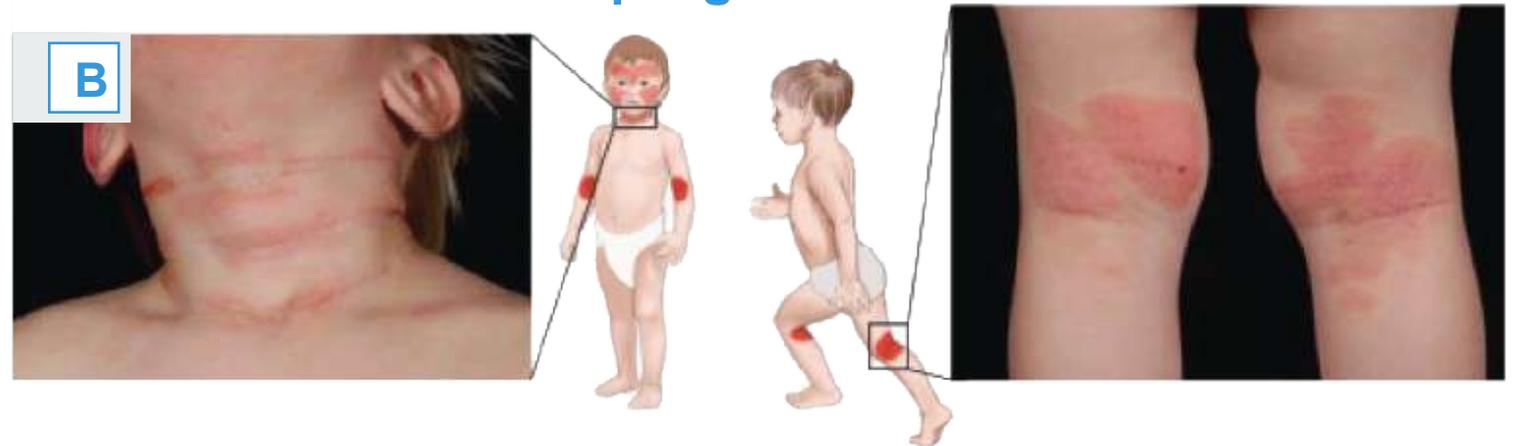
Photos from: Weidinger S *et al. Lancet* 2016;387:1109–1122. 1. Weidinger S *et al. Lancet* 2016;387:1109–1122. 2. Leung DYM *et al. J Clin Invest* 2004;113:651–657. 3. Simpson EL. *Curr Dermatol Rep* 2012;1:29–38 4. Eichenfield LF *et al. J Am Acad Dermatol* 2014;70:338–351 5. Darsow U *et al. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:317–328. 6. Simon D *et al. Allergy* 2004;59:561–570.

# Distribución de DA: las lesiones varían entre niños y adultos

Niños: cara, área extensora de los miembros y tronco<sup>1</sup>



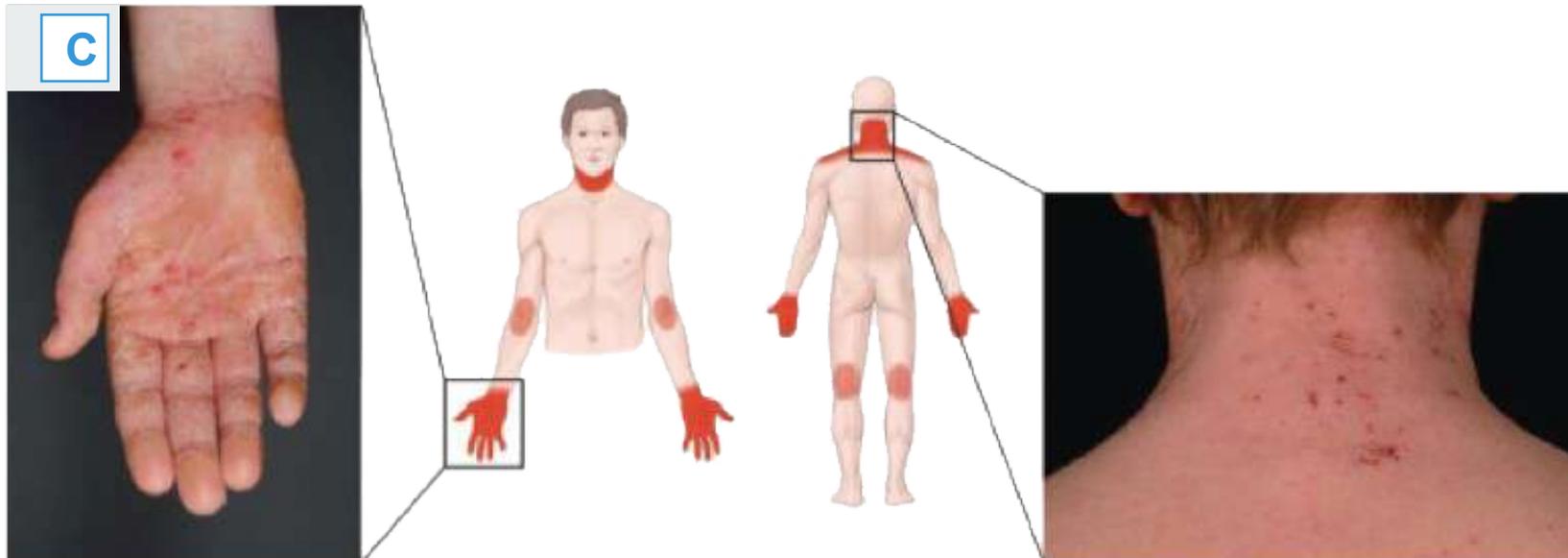
Niños  $\geq 1$  año de edad: pliegues flexores<sup>1</sup>



# Distribución de DA: las lesiones varían entre niños y adultos

Adolescentes y adultos<sup>1</sup>

- Tipo general: áreas flexoras, muñecas, tobillos, párpados
- Tipo cabeza y cuello: tronco superior, hombros y cuero cabelludo

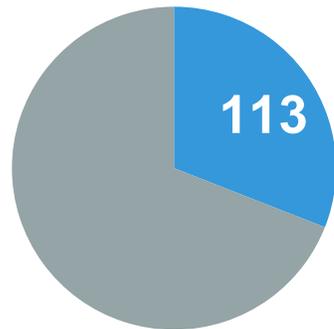


# Los brotes (exacerbación de signos y síntomas) son: frecuentes, impredecibles y afectan la calidad de vida

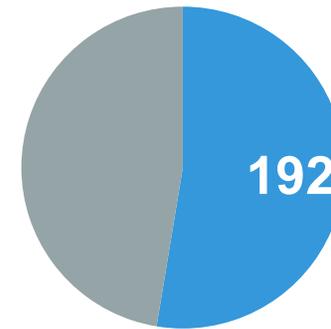
- DA ciclos con recaídas y remisiones<sup>1</sup>
- La mayoría de los pacientes viven preocupados por el próximo brote de la enfermedad
- Pacientes adultos se sienten “bastante” vulnerables (31%), ansiosos (40%) e irritables (31%) cuando piensan en un nuevo brote<sup>2</sup>

## Días transcurridos en Brote de la Enfermedad al Año<sup>3</sup>

De 1371 pacientes con DA moderada



De 631 pacientes con DA severa

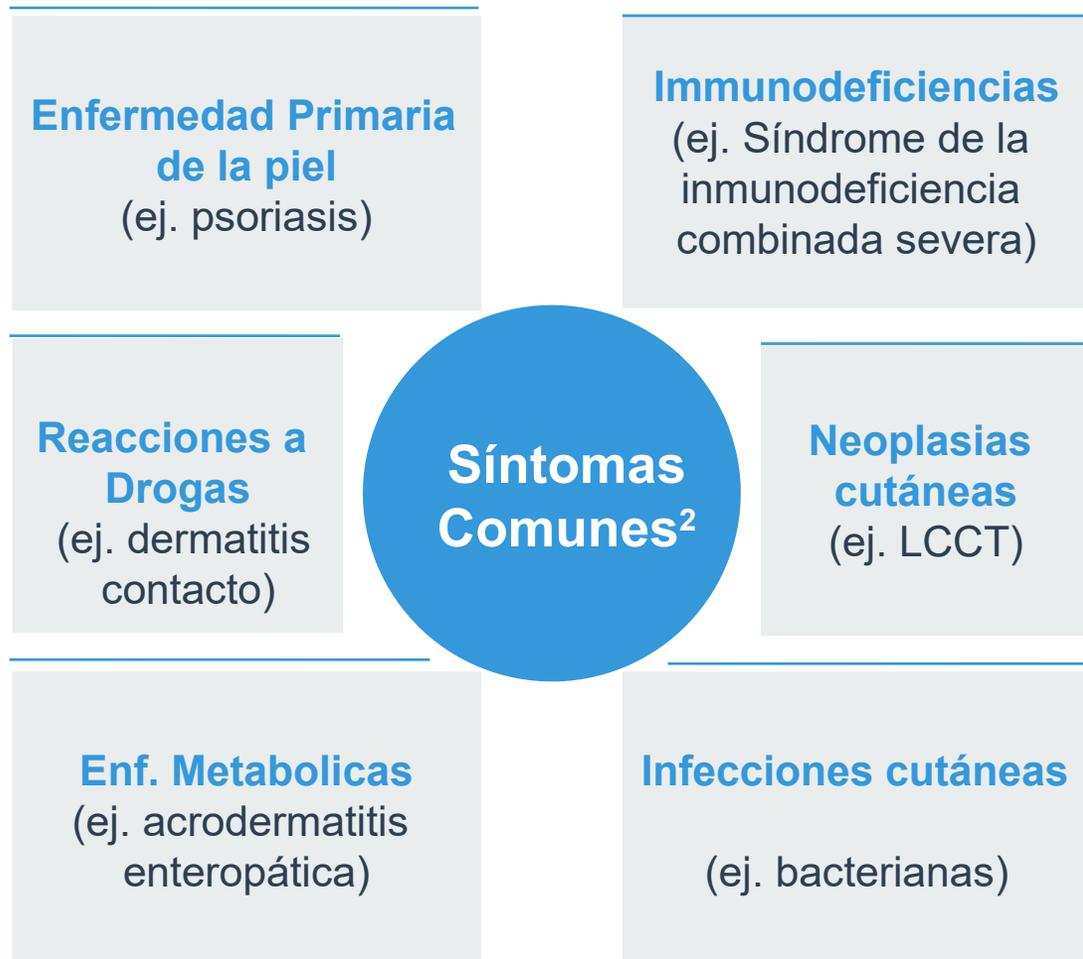


Más de la mitad del año

■ Días de brote de la enfermedad por año

# Diagnóstico

- Una gran variedad de enfermedades comparten algunos signos y síntomas de la DA<sup>1</sup>
- No hay un signo o síntoma que pueda distinguir la DA de otras enfermedades<sup>2</sup>
- Biopsia de piel - Criterios



Presentación Clínica	Diagnóstico Diferencial
Adulto con dermatitis eccematosa sin historia de eccema en la infancia, alergia respiratoria, o atopía familiar	Probable dermatitis de contacto
Dermatitis refractaria a tratamiento sin historia de atopía	Considerar exposición a un alérgeno de contacto
Adulto con dermatitis crónica que no responde a corticoides orales	LCCT
Niño < a 1 año, con retraso de crecimiento, diarrea, descamación generalizada, exantema e infecciones cutáneas o sistémicas recurrentes	Evaluar inmunodeficiencia combinada severa

1. Leung DM, Eichenfield LF, Boguniewicz M. Chapter 14. Atopic dermatitis (atopic eczema). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill; ;  
 2. Arkwright PD et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:142–151.

# Actualización 2014 de AAD de los Criterios Diagnósticos de UK<sup>1</sup>

## Características esenciales

Deben estar presentes:

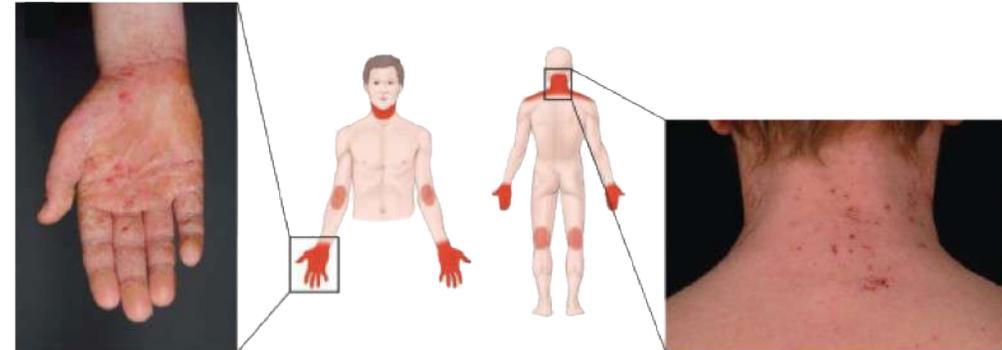
### 1. Prurito

### 2. Eccema (A, SA, C)

1. Patrones edad específicos y morfología típica

2. Evolución crónica o historia de recaídas

## Patrones incluidos:



1. Cara, cuello, áreas extensoras en infantes y niños
2. Cualquier grupo etario: lesiones en áreas de flexión
3. Respetando región axilar e inguinal

# Actualización 2014 de AAD de los Criterios Diagnósticos de UK<sup>1</sup>

## Características importantes<sup>1</sup>

- Presentes habitualmente, **fortalecen** el diagnóstico

1. Aparición a temprana edad

2. Atopía

- Historia familiar y/o personal
- IgE

3. Xerosis

### Historia Familiar (padres, hermanos, y otros de atopía)

Dermatitis atópica	✓
Rinitis alérgica	✓
Asma	✓
Alergia Alimentaria	✓

### Historia Personal de atopía<sup>1</sup>

Alergia alimentaria	
Asma	✓
Rinitis alérgica	✓
	✓

### Gatillantes de DA<sup>1,2</sup>

Exposición microbiana	
Factores ambientales	✓
Alergenos alimentarios	✓
Aeroalergen	✓

La historia familiar de atopía es un factor predictivo independiente en la DA<sup>3</sup>

No es necesario que estén presentes para hacer diagnóstico de una DA<sup>1,2</sup>

# Actualización 2014 de AAD de los Criterios Diagnósticos de UK<sup>1</sup>

## Asociaciones

- Ayudan a sugerir el diagnóstico de DA
- Inespecíficas para definir o detectar una DA

### 1. Respuestas vasculares atípicas

- Palidez facial
- Dermografismo
- Blanqueamiento retrasado

### 2. Queratosis pilar, pitiriasis alba, hiperlinealidad palmar o ictiosis

### 3. Cambios oculares o periorbitarios

### 4. Otros hallazgos regionales

- Cambios periorales
- Lesiones periauriculares

### 5. Acentuación perifolicular, liquenificación, lesiones tipo prurigo



1. Eichenfeld LF et al. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:338–351.

# 2014 AAD Actualización para el UK Working Party's Diagnostic Criteria<sup>1</sup>

## Enfermedades que excluyen una DA:

- Escabiosis
- Dermatitis seborreica
- Dermatitis de contacto (alérgica o irritativa)
- Ictiosis
- Linfoma cutáneo de células T
- Psoriasis
- Dermatosis fotosensibles
- Inmunodeficiencias
- Eritrodermia (otras etiologías)

# DA: Rangos y Severidad\*

Leve

Moderada

Severa

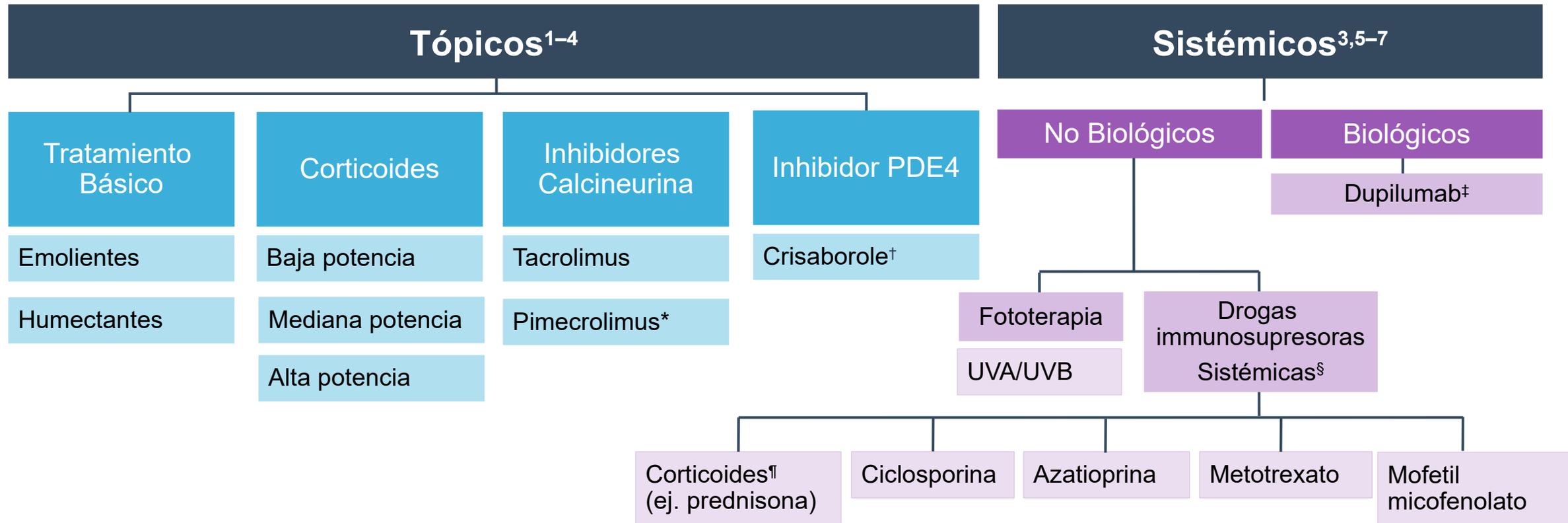


\*Severity of AD lesions is determined using assessment tools (e.g. IGA, EASI, and SCORAD) that include measurements of the extent of area involved, an intensity score, and other symptoms such as pruritus and sleep loss.<sup>1-3</sup> Figure adapted from Bieber T, Nestle F, eds. *Personalized Treatment Options in Dermatology*. doi: 10.1007/978-3-662-45840-2\_5; Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015, with images courtesy of Dr Thomas Bieber; and from Leung DYM et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769-779 and Weidinger S et al. *Lancet* 2016;387:1109-1122.

1. Hanifin JM et al. *Exp Dermatol* 2001;10:11-18. 2. European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatolov* 1993;186:23-31. 3. Rehal B et al. *PLoS ONE* 2011;6:e17520.

Parámetro	SCORAD	EASI	IGA
Características incluidas, evaluadas por el médico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema</li> <li>• Induración, papulación, edema</li> <li>• Excoriación</li> <li>• Liquenificación</li> <li>• Supuración y costras</li> <li>• Xerosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema</li> <li>• Induración, papulación, edema</li> <li>• Excoriación</li> <li>• Liquenificación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eritema</li> <li>• Induración, papulación, edema</li> <li>• Supuración y costras</li> </ul>
Medición del alcance de las lesiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinada mediante la regla de los nueve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinado mediante el cálculo de la puntuación de un área en cada región del cuerpo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se mide de manera formal</li> </ul>
Síntomas incluidos, evaluados por el paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurito</li> <li>• Insomnio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No incluido</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No incluido</li> </ul>
Uso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En Europa, más frecuentemente utilizado que el EASI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recomendado por la reunión de HOME III de 2013</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Requerido en algunos ensayos clínicos por la FDA</li> </ul>
Puntaje máximo e interpretación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntaje máximo:103</li> <li>• &lt;25 = leve</li> <li>• 26-50 = moderada</li> <li>• &gt;50 = severa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntaje máximo:72</li> <li>• ≤7 = leve</li> <li>• &gt;7-21 = moderado</li> <li>• &gt;21-50 = severo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntaje máximo:4</li> <li>• 0 = sin lesiones</li> <li>• 1 = casi sin lesiones</li> <li>• 2 = lesiones leves</li> </ul>

# Opciones de Tratamiento para la DA



\*Pimecrolimus is recommended by EADV and AAD, but not by JDA.<sup>1-3</sup> †In 2016, the FDA approved crisaborole for the topical treatment of mild-to-moderate AD in patients aged ≥2 years.<sup>4</sup> Currently, crisaborole is not included in treatment guidelines. ‡Approved in the US for the treatment of adult patients with moderate-to-severe AD whose disease is not adequately controlled with topical prescription therapies or when those therapies are not advisable, in the EU for the treatment of adult patients with moderate-to-severe AD who are candidates for systemic therapy, and in Japan for the treatment of AD in adults not adequately controlled with existing therapies.<sup>8-10</sup> §Cyclosporine is the only approved systemic immunosuppressive drug for AD (approved in most European countries and Japan).<sup>3,11</sup> Off-label use of cyclosporine is recommended by AAD.<sup>5</sup> Off-label use of azathioprine, methotrexate, and mycophenolate mofetil is recommended by AAD and EADV.<sup>5,6</sup> ¶Treatment guidelines recommend oral/injectable corticosteroids for the short-term treatment of acute flare in patients with severe AD.<sup>3,5,6</sup> FDA, US Food and Drug Administration; PDE4, phosphodiesterase 4; UVA, ultraviolet A; UVB, ultraviolet B. 1. Eichenfield LF *et al. J Am Acad Dermatol* 2014;71:116–132. 2. Ring J *et al. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045–1060. 3. Saeki H *et al. J Dermatol* 2016;43:117–1145. 4. FDA. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm533371.htm>. Accessed December 2016. 5. Sidbury R *et al. J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–349. 6. Ring J *et al. J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176–1193. 7. Boguniewicz M *et al. J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5:1519–1531. 8. Sanofi Genzyme, Regeneron. DUPIXENT® (dupilumab) [US prescribing information]. March 2017. 9. Sanofi Genzyme, Regeneron. Dupixent [EMA summary of product characteristics]. 2017. 10. Regeneron. 2018. [Press Release]. Available at: 11. Bieber T, Straeter B. *Allergy* 2015;70:6–11.

# Guías: Recomendaciones

## Evitar factores agravantes o desencadenantes de la DA

- Identificar y evitar factores ambientales que agraven la DA<sup>1</sup>
- Factores desencadenantes:<sup>1,2</sup>
  - Transpiración
  - Sensación de calor inducido por ropa oclusiva
  - Telas y fibras irritativas
  - Aeroalergenos (ej. polen, ácaros)
  - Alergenos alimentarios (ej. leche, nueces, huevo, trigo, soja, etc)
  - Epitelio animal
- Factores no alérgicos, como el clima e infecciones secundarias pueden estar implicados en la fisiopatología de la DA<sup>3</sup>
- Evitar factores desencadenantes puede no alterar el curso de la DA y puede ser pertinente sólo en algunos pacientes<sup>3</sup>

# Emolientes e Hidratantes: Consideraciones

- Tratamiento básico para la DA, independientemente de la severidad<sup>1-4</sup>
- Usar cremas emolientes o hidratantes. Aceites de ducha o sustitutos del jabón<sup>1,2</sup>
- Uso libre y frecuente → rutina diaria de cuidado:<sup>1,2</sup>
  - EADV: Al menos dos aplicaciones diarias<sup>1</sup>
  - Japón: Combinada con CT, una aplicación continua, aún en ausencia de síntomas<sup>3</sup>
- Sin embargo:
  - Alivio sintomático pero no tratan la inflamación de base<sup>1</sup>
  - No se prescriben ni son reembolsables<sup>1</sup>
  - Su uso, sin una cantidad suficiente de terapia anti-inflamatoria, aumenta el riesgo de infecciones diseminadas (bacteriana o viral) en pacientes con DA<sup>1</sup>
  - Se requieren grandes cantidades y su aplicación engorrosa<sup>1,2</sup>

# Corticoides Tópicos

## Objetivos y Descripción

- Uso **proactivo** 2 veces/semana: recomendado por las guías (4).
- Tratamiento de lesiones activas y prevención de recaídas<sup>1</sup>
- Disponible: <sup>1</sup>
  - Baja, mediana o alta potencia en crema o ungüento<sup>1-3</sup>

## Administración

- Aplicar sobre piel lesionada hidratada; los vendajes húmedos → DA severa<sup>1,2,4,\*</sup>
- **Regla:** Unidad pulpejo índice<sup>1-3</sup>

## Mecanismo de Acción

- Actúa sobre una variedad de células inmunológicas (LT, CD, MO), suprimiendo la liberación de citoquinas inflamatorias e interfiriendo con el procesamiento de antígenos<sup>1</sup>

## Riesgos potenciales

- **Cutáneos:** atrofia, púrpura, telangiectasias, estrías, hipertrichosis, erupciones acneiformes o rosaceiformes
- **Sistémicos** (alta potencia): riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal por uso continuo

\*Wet wraps are not recommended by JDA.<sup>3</sup>

1. Eichenfield LF *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116–132. 2. Ring J *et al.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1045–1060. 3. Saeki H *et al.* *J Dermatol* 2016;43:1117–1145.

4. Schneider L *et al.* *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295–299.

# Inhibidores de la Calcineurina Tópicos

## Objetivos y Descripción<sup>1,2</sup>

### ▪ Indicación:

DA sin respuesta a otros tratamientos tópicos, o cuando esos no están recomendados.

#### • Períodos cortos y no continuos de:

- **Pimecrolimus: DA leve-moderada**
- **Tacrolimus: DA moderada-severa**

### ▪ Disponibles: cremas ó ungüentos

### ▪ Recomendados por EADV, AAD, y JDA:

- En áreas sensibles (cara)
- Tratamiento proactivo 2-aplicaciones/semana por las 4 guías<sup>1-4</sup>

## Mecanismo de Acción<sup>3</sup>

- Inhibición de la activación de CT dependiente de calcineurinas,
- Bloquea la secreción de citoquinas;
- Efectos sobre la activación de CD y mastocitos

## Riesgos potenciales

- Minimizar o evitar fotoexposición
- Ardor o quemazón local

### US Boxed Warning<sup>2,3,\*</sup>

- No se ha demostrado una relación pero hay casos reportados de malignidad
- Evitar el uso crónico o continuo
- No usar en niños <2 años de edad

# Inhibidores PDE4 (Crisaborole)

## Objetivos y Descripción

- Indicado en US para pacientes con DA leve-moderada >2 años de edad
  - Crisaborole (Aprobado por FDA en 2016)
- **Ungüento 2 aplicaciones/día en áreas afectadas**

## Mecanismo de Acción

- Inhibe PDE4, aumentando los niveles intracelulares de AMPc<sup>1</sup>
  - AMPc es una molécula que genera una retroalimentación negativa para la inflamación<sup>2,3</sup>
- Mecanismo DA-específico mecanismo(s) no está bien definido<sup>1</sup>

## Riesgos

- Reacción por hipersensibilidad
- Urticaria de contacto

# Fototerapia

## Objetivos y Descripción

- DA sin respuesta a tratamientos tópicos<sup>1-3</sup>
- Disponibilidad limitada , requiere traslado<sup>1</sup>
- Equipos emiten RUV seleccionada:
  - **UVB banda angosta** (311–313 nm)
  - UVB banda ancha (280–320 nm)
  - UVA + UVB (280–400 nm)
  - UVA1 (340–400 nm)\*

## Mecanismo de Acción <sup>4</sup>

- Apoptosis de células inflamatorias
- Inhibe células inflamatorias y C-Langerhans
- Altera la producción de citoquinas
- Eficacia variable entre pacientes<sup>1</sup>

## Riesgos

- Evitar el uso concomitante de ICT, ciclosporina, y azatioprina. <sup>1,2</sup>
- EA: Agudos: prurito, daño actínico, eritema, hipersensibilidad, quemazón, escozor<sup>2</sup>  
Crónicos: cáncer y envejecimiento prematuro cutáneo<sup>1</sup>

1. Sidbury R et al. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–349. 2. Saeki H et al. *J Dermatol* 2016;43:1117–1145. 3. Schneider L et al. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295–299.  
2. Ring J et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176–1193.

# Corticoides Orales - Inyectables

## Objetivos y Descripción

- La mayoría de las guías lo recomienda:
  - Por períodos cortos para brotes agudos de DA severa<sup>1-3</sup>
  - Evitar el uso por largos períodos por los EA
    - Intolerancia a la glucosa
    - Síndrome de Cushing
    - Glaucoma
    - Miopatía
    - HTA
    - Infecciones
    - Cataratas
    - Osteonecrosis
- Corticoides sistémicos (ej. prednisona, prednisolona, y triamcinolona)<sup>1,2</sup>

## Mecanismo de Acción <sup>4</sup>

- Suprime la expresión de genes pro inflamatorios, incluyendo:
  - Citoquinas, chemoquinas, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias, receptores y proteínas

## Controlar

- Presión arterial
- Examen oftalmológico
- Evaluar eje hipotálamo-hipofiso-adrenal
- Densidad ósea

1. Ring J et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176–1193. 2. Sidbury R et al. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–349. 3. Saeki H et al. *J Dermatol* 2016;43:1117–1145.  
4. Barnes PJ. *Eur Respir J* 2006;27:413–426.

Nombre Droga	Ciclosporina Inhibe activación: CT, CNK, CPA. Bloquea: IL-2 y la producción de FSC-GM	Metotrexate Metabolito anti-folato que bloquea la síntesis de DNA, RNA, y purinas; inhibe la función celular	Mofetil Micofenolato Bloquea la vía de síntesis de purina; afecta selectivamente células B y T	Azatioprina Análogo de purina que inhibe la producción de DNA en CB y T
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indicado</b> para la DA severa</li> <li>• Dosis: <b>2.5–3.5 mg/kg/día</b> Máximo: 5 mg/kg/día. Reducir 0.5–1 mg/kg/día c/2sem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría usarse si la ciclosporina fuera no efectiva o estuviera contraindicada</li> <li>• No dosis recomendada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría usarse si la ciclosporina fuera no efectiva o estuviera contraindicada</li> <li>• Dosis: <b>hasta 2 g/día</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría usarse si la ciclosporina fuera no efectiva o estuviera contraindicada</li> <li>• Dosis: rango <b>1–3 mg/kg/día</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Recomendada</b> en DA refractaria a tratamientos tópicos.</li> <li>• Dosis: <b>3–6 mg/kg/día</b></li> <li>• Dosis menor efectiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento DA refractaria</li> <li>• Recomendación: Suplemento <b>ácido fólico</b></li> <li>• Dosis: <b>rango 7.5–25 mg/semana</b> (extrapolado uso en psoriasis)</li> <li>• Descenso o discontinuar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Podría ser considerada como alternativa con efectividad variable para una DA refractaria.</li> <li>• Dosis: rango <b>0.5–3 g/día</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento DA refractaria</li> <li>• Dosis: rango <b>1–3 mg/kg/día</b></li> <li>• Graduar dosis para maximizar beneficios y limitar EA</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Indicada</b> DA refractaria a tratamienos. tópicos</li> <li>• Dosis: <b>3 mg/kg/día</b></li> <li>• Máximo: 5mg/kg/día 8–12sem</li> <li>• Largo plazo: Intermitente</li> </ul>	<p><b>No recomendada</b></p>	<p><b>No recomendada</b></p>	<p><b>No recomendada</b></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>No recomendada.</b> Guía general en agentes sistémicos inmunomoduladores: considerar los posibles EA serios antes de prescribir en pacientes con DA severa</li> </ul>			

\*Off-label use of azathioprine, methotrexate and mycophenolate mofetil are recommended by EADV (EU) and AAD.<sup>1,2</sup>

1. Ring J *et al.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176–1193. 2. Sidbury R *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–349. 3. Saeki H *et al.* *J Dermatol* 2016;43:1117–1145.

4. Schneider L *et al.* *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:295–299.

# Drogas Inmunosupresoras Sistémicas: Consideraciones

## Consideraciones de Tratamiento

- Uso off-label (ciclosporina, metotrexato, azatioprina y micofenolato mofetil)<sup>1</sup>
- Otorgan una amplia inmunosupresión<sup>2</sup>
- No actúan específicamente en las vías involucradas en la patogénesis de la DA<sup>3</sup>
- Presentan muchos riesgos potenciales de seguridad y alarmas<sup>2,4-7</sup>
  - Ej: Por los EA, la ciclosporina → períodos cortos: 1 año (nefrotoxicidad)<sup>7,8</sup>
  - Respuesta inicial → recaída en el corto plazo. <sup>9</sup>
- ¿Efecto rebote? al discontinuar los corticoides orales<sup>2</sup>
- ¿Rescate de drogas inmunosupresoras? → Corticoides sistémicos<sup>10,11</sup>
- **Conclusión:** los tratamientos sistémicos disponibles podrían no ser adecuados a largo plazo para el control de muchos pacientes con DA<sup>10,11</sup>

1. Ring J *et al.* *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1176–1193. 2. Sidbury R *et al.* *J Am Acad Dermatol* 2014;71:327–349. 3. Leung DY *et al.* *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:769–779. 4. Sandoz. Azathioprine [summary of product characteristics]. 2014. 5. Boehringer Ingelheim. Methotrexate [product information]. 2015. 6. Teva. Mycophenolate mofetil [summary of product characteristics]. 2012. 7. Teva. Cyclosporine [summary of product characteristics]. 2014. 8. Walling HW, Swick BL. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2010;3:99–117. 9. Kim JE *et al.* *Dermatol Ther* 2016;29:120–125. 10. Armstrong AW *et al.* Presented at: American Academy of Dermatology; March 3–7, 2017. Poster 5541. 11. Eckert L *et al.* Presented at: European Academy of Dermatology and Venereology; September 13–17, 2017. Poster P0251.

# Dupilumab:

## Objetivos y Descripción <sup>1-4</sup>

- Recientemente aprobado en USA, Canada, UE y Japón para las siguientes indicaciones:

Región	Año de Aprobación	Indicación
USA & Canada	2017	DA moderada-severa en adultos con enfermedad no controlada con tratamientos locales, o cuando éstos no son recomendados
UE	2017	DA moderada-severa en adultos candidatos para terapia sistémica
Japón	2018	Adultos con DA no controlados adecuadamente con las terapias existentes

- Anticuerpo humano monoclonal administrado por medio de una inyección subcutánea

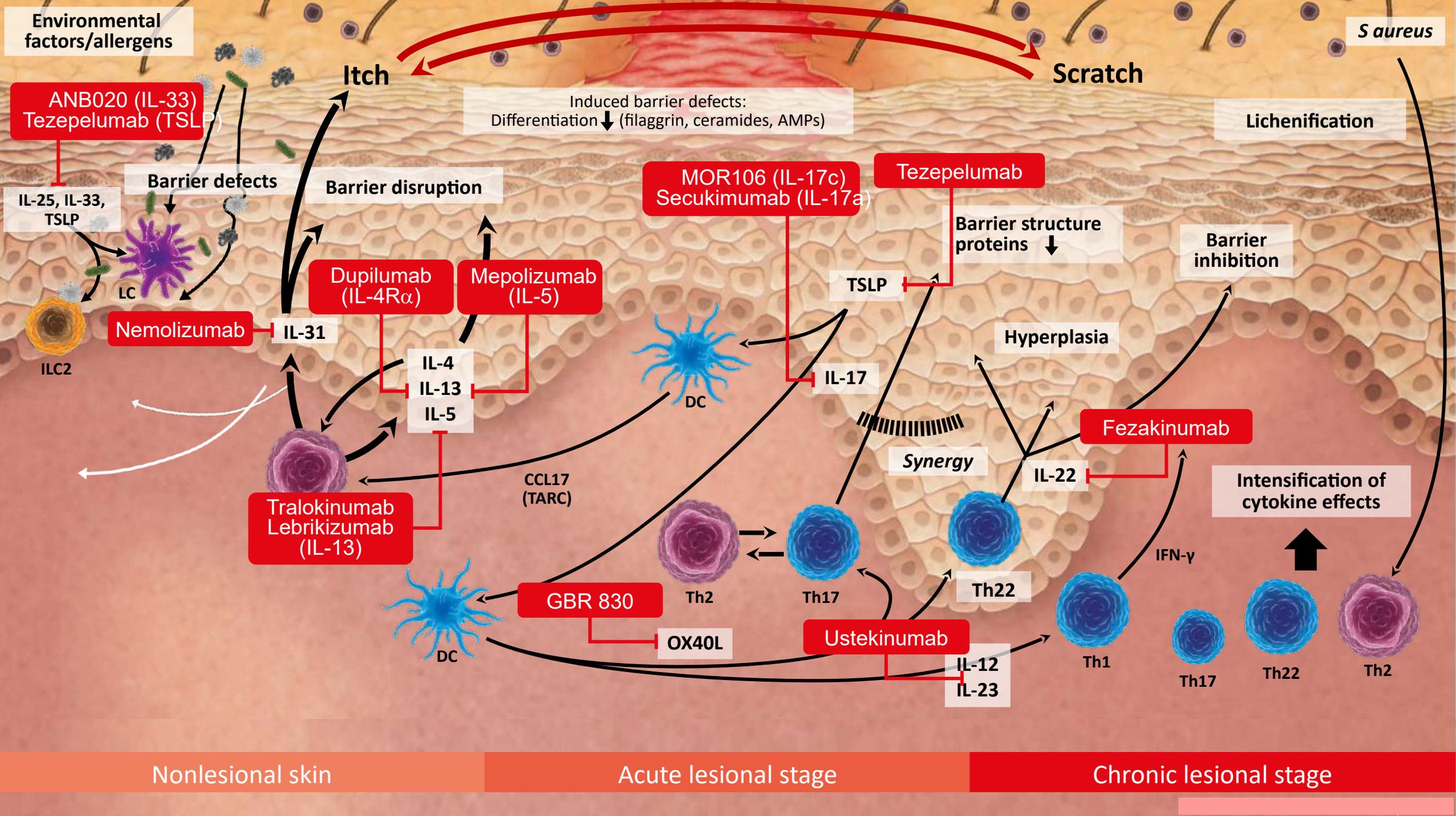
## Mecanismo de Acción <sup>5-9</sup>

- Se une específicamente al IL-4R $\alpha$  e inhibe la señal de IL-4 y IL-13, llave conductora para la DA y otras condiciones inmuno/atópicas tipo 2

## Riesgos <sup>1-3</sup>

Reacción de hipersensibilidad (incluida la urticaria), conjuntivitis y queratitis

1. Sanofi Genzyme, Regeneron. DUPIXENT® (dupilumab) [US prescribing information]. March 2017. 2. Sanofi Genzyme, Regeneron. Dupixent [Health Canada product monograph]. November 2017. 3. Sanofi Genzyme, Regeneron. Dupixent [EMA summary of product characteristics]. 2017. 4. Regeneron. 2018. [Press Release]. Available at: <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?releaseid=1054842>. Accessed January 2018. 5. Simpson E *et al.* Presented at: British Society for Allergy and Clinical Immunology; July 8–10, 2013; Telford, UK. 6. Swanson B *et al.* Poster 1023. *World Allergy Org J* 2014;7:1–2. 7. Beck LA *et al.* Presented at: International Investigative Dermatology; May 8–11, 2013; Edinburgh, Scotland. Poster 1049. 8. Hamilton JD *et al.* Presented at: Society for Investigative Dermatology; May 9, 2014; Albuquerque, NM, USA. Poster 601. 9. Gandhi NA *et al.* *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35–50.



# Inhibidores JAK en DA

## Baricitinib

Aprobado para la AR. Inhibidor JAK 1 y 2: selectivo y reversible.

Estudio en fase 3 para la DA

## Tofacitinib

Inhibidor JAK 1/3. Tópica y oral.

## Upadacitinib

Aprobado para la AR. Inhibidor JAK 1. Estudio en fase 3 para la DA

# Caso Clínico



Varón, 33 años

Dermatitis atópica severa de 20 años de evolución

HP: Dermatitis espongiforme subaguda

IgE 2939

Parasitológico en MF: negativo

Celiaquía negativo

Antecedentes:

Rinitis alérgica

Asma moderada

Depresión – Ansiedad (Paroxetina)

El paciente prestó consentimiento para mostrar sus imágenes

# Tratamientos previos

## Tópicos:

- Cara: Hidrocortisona 1% - Pimecrolimus 1% - Tacrolimus 0,03%
- Cuerpo: Clobetasol 0,05% crema - Metilprednisolona - Tacrolimus 0,1% ungüento

**Sistémicos: sin toxicidad - SIN RESPUESTA.**



## Evolución de Scores (Dupilumab)

Score/ Mes (2018- 2019)	Octubre 2018	Noviembre 2018	Abril 2020
<b>EASI</b> <small>&lt; 7 = leve 7-21= moderado 21 -50 = severo</small>	<b>31,6</b>	17	1.4
<b>SCORAD</b> <small>&lt; 25 = leve 26 -50 = moderado &gt;50 = severo</small>	<b>67,2</b>	29,5	10.2
<b>DLQI</b>	<b>10</b>	2	1
<b>VAS PRURITO</b>	<b>8</b>	3	0.5
<b>VAS SUEÑO</b>	<b>2</b>	0	0





Varón 19 años, no antecedentes de salud. Dermatitis atópica severa.

Opciones de tratamiento:

- a) Fototerapia: UVB de banda angosta
- b) Metotrexate
- c) Ciclosporina
- d) Corticoides





# PSORIASIS

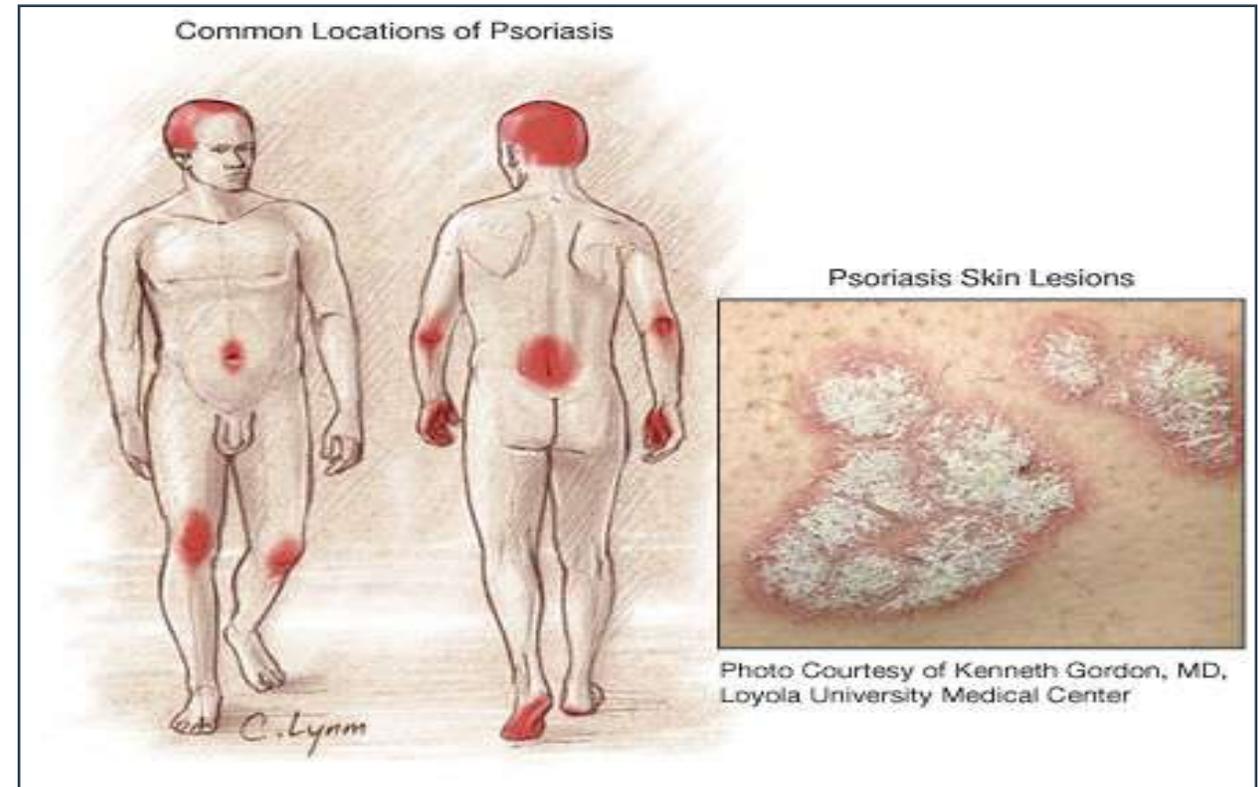
**Matías Stringa**  
matiasstringa@hotmail.com

# PSORIASIS

- Enfermedad inflamatoria crónica, cursa con reagudizaciones y remisiones
- Multisistémica, con compromiso fundamentalmente de la piel y las articulaciones
- Afecta 2-3 % de la población adulta, ambos sexos por igual
- Patogenia inmunológica y multigénica. Transmisión autosómica, penetrancia incompleta
- Asociación con varios HLA (B13, B17, y otros)
  
- Mayor prevalencia de FR cardiovascular: TBQ, obesidad, DLP e HTA
- La inflamación crónica un rol fundamental en la patogenia de una aterogénesis precoz
- > riesgo de enfermedades cardio y cerebrovasculares, IAM y muerte de causa cardiovascular

# MANIFESTACIONES CLINICAS

- Placas eritematosas de bordes netos cubiertas por escamas nacaradas
- Localización: cuero cabelludo, codos, rodillas, sacro. (En gotas: tronco)
- Uñas: punteado, mancha en aceite, hiperqueratosis subungueal, onicodistrofia total
- Pelo: no
- Mucosas: no (salvo glande)
- Articulaciones: si (artropática)
- Estado general: muy bueno
- Formas clínicas:



# Psoriasis en placas o vulgar

- Forma más frecuente
- Placa eritematosa + escama blanca nacarada adherente
- Pseudoatrofia o hipopigmentación central (involución)
- Codos, rodillas, sacro , abdomen y cuero cabelludo
- Simétrica



# Psoriasis en gotas o guttata

- Comienzo súbito
- Más frecuente en niños y adolescentes
- Antecedentes: Faringitis estreptocócica
- Pápulas o placas rojizas, redondeadas, de pequeño tamaño (0.5-1cm)
- Tronco
- Involución en 2 a 3 meses
- Puede evolucionar a una psoriasis en placas



# Psoriasis invertida

- > eritema y < escama
- Localización: áreas de flexión y pliegues:
  - Axilas
  - Ingles
  - Interdigital
  - Interglútea
  - Ombligo
- Rebasan el pliegue
- Infecciones perpetúan



# Psoriasis pustulosa

- Pustulosis no foliculares
- Generalmente desencadenada por:
  - Embarazo
  - Infecciones
  - Hipocalcemia
  - Suspensión brusca de corticoides sistémicos / MTX
- Generalizada: mal estado general
- Localizada: palmas y plantas



# Psoriasis artropática

- Artropatía inflamatoria periférica o axial (Periférica: más común)
- Oligoartropatía asimétrica de manos y pies
- Más específico el compromiso interfalángico distal
- Alteraciones ungueales > compromiso articular
- Radiografía:
  - Fenómenos de reabsorción
  - Proliferación ósea





# Psoriasis eritrodérmica





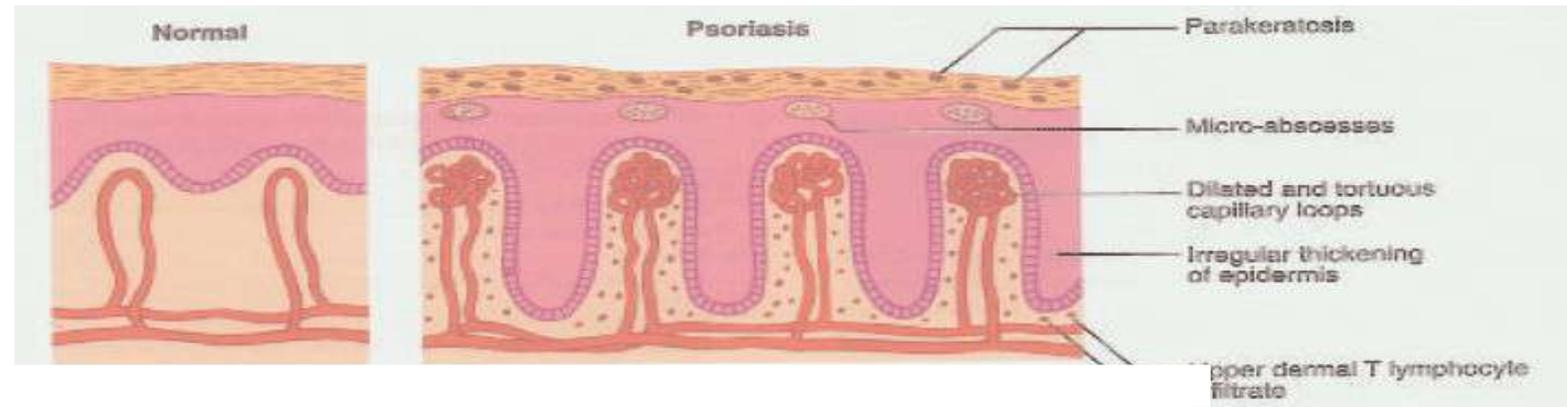
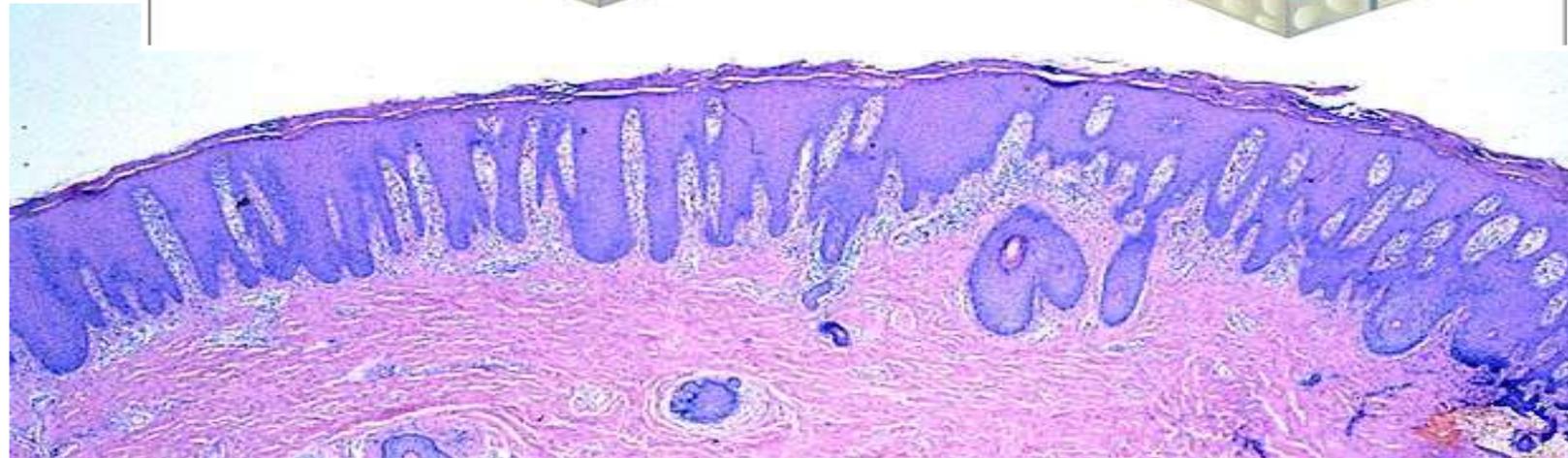
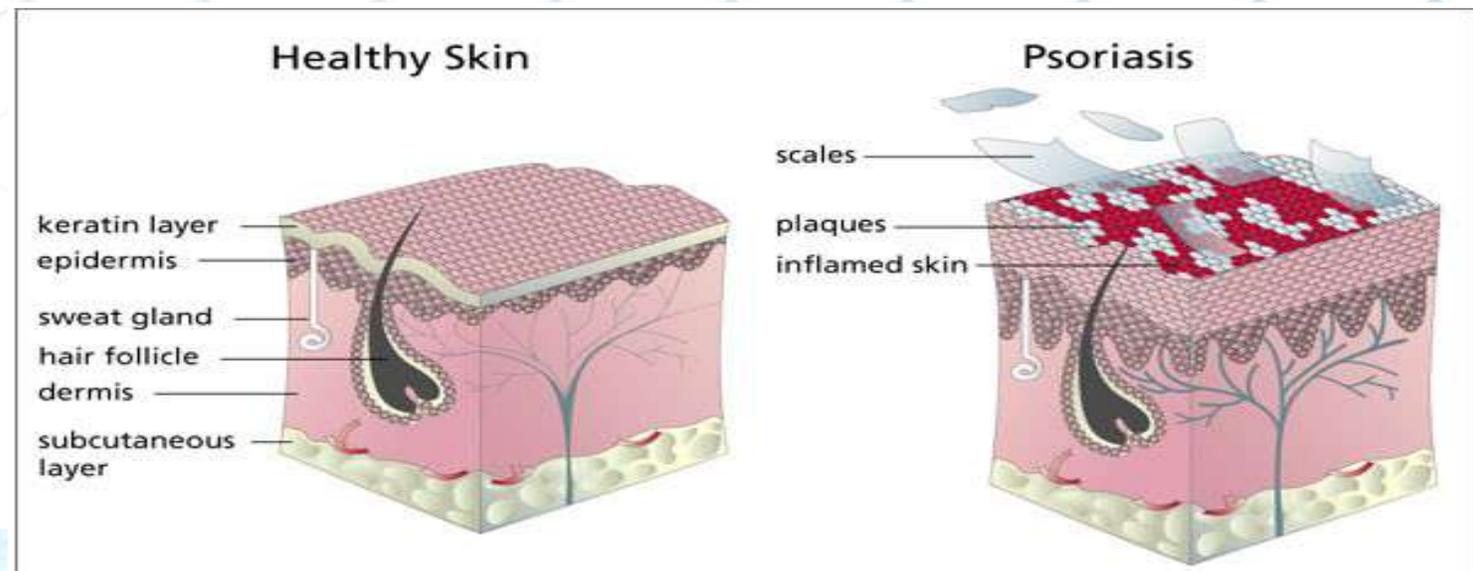
14 3 2005



14 3 2005

# Diagnóstico

- Clínica
- Raspado metódico
- Biopsia de piel



# Factores desencadenantes

- Traumatismos
- Fenómeno Isomórfico de Koebner
- Stress / Hecho traumático: Separación, Muerte
- Infecciones
- Medicamentos
- Suspensión brusca de corticoides sistémico

# DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

## Dermatosis eritematoescamosas

**ERITEMA:** mácula vascular, activa +

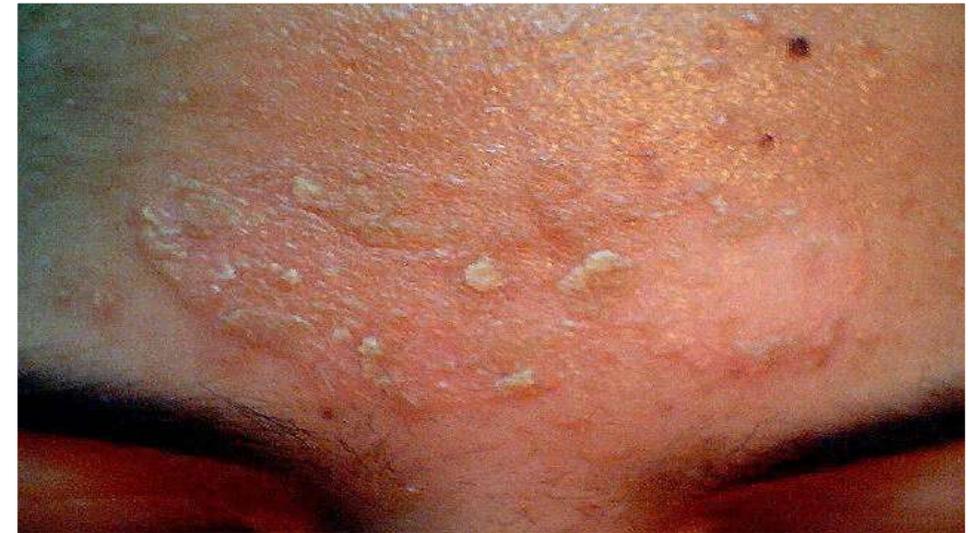
**ESCAMA:** lámina de capa córnea que se desprende espontáneamente)

- Psoriasis
- Dermatitis seborreica
- Pitiriasis rosada de Gibert
- Dermatoficia
- Eccema, eccematide
- Otras (parapsoriasis, lupus eritematoso, etc.)
- Sífilis secundaria



# DERMATITIS SEBORREICA

- Localización:
  - Cuero cabelludo
  - Zona centrorfacial
  - Región centrotorácica e interescapular
- Eritema rosado, borde difuso, escama untuosa
- Escaso prurito
- ¡Recidivante!
- Tratamiento



# PITIRIASIS ROSADA DE GIBERT

- Lesión inicial: PLACA MADRE (Placa heráldica). Placa eritematoescamosa de bordes netos
- 7-14 días después aparecen múltiples lesiones mas pequeñas (placas hijas)
- Localización: Tronco, cuello, raíz proximal de miembros
- Prurito: ausente o escaso
- Etiología: ? Herpes?
- Evolución: autoinvolutiva (5-8 semanas)
- **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL: SIFILIS SECUNDARIA**





# TRATAMIENTO PSORIASIS

## LOCAL:

- Corticoides
- Queratolíticos
- Derivados de Vit.D
- Coaltar

## SISTÉMICO

### No inmunomodulador:

- Retinoides
- Fototerapia:
  - UVB de banda angosta
  - PUVA

### Inmunomodulador

- Metotrexate
- Ciclosporina
- Apremilast
- **BIOLÓGICOS**

## Tratamiento sistémico ¿Cuándo?

- Falta de respuesta o intolerancia al tratamiento tópico
- Formas clínicas especiales : artropática, pustulosa, eritrodérmica
- Localizaciones discapacitantes: manos, pies, cara, genitales
- Actividad laboral, factores psicológicos-emocionales, discapacidad

# Screening pre-tratamiento

- Historia clínica detallada:
- Enfermedad cardiovascular, enfermedad desmielinizante, infecciones severas y antecedentes oncológicos. Compromiso articular.
- En mujeres en edad fértil descartar embarazo.
- Infecciones:
- Serología para VIH, hepatitis A, B y C, tuberculosis (Radiografía de tórax y PPD o ensayo de liberación de interferón gamma IGRA).
- Vacunación al día según calendario oficial.
- Refuerzo triple bacteriana acelular (dTpa).
- Vacuna antigripal, antineumococo y hepatitis A y B si corresponde.

Durante el tratamiento inmunosupresor se contraindica la aplicación de vacunas a virus vivo atenuado (triple viral, fiebre amarilla, varicela, Sabin, etc)

# METOTREXATE

Antimetabolito con actividad antiproliferativa e inmunosupresora por inhibir competitivamente a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). VO, IM o SC

**EA: GI:** Náuseas, vómitos, diarrea, anorexia. **Hepático:** Elevación de transaminasas, cirrosis. **Hematológico:** Neutropenia, trombocitopenia, raramente anemia. **Respiratorio:** Fibrosis intersticial, neumonitis descamativa.  
**Teratogenia**

# CICLOSPORINA

Inhibe la actividad de las células T efectoras, regula los queratinocitos y la producción de interleuquina 2. VO

**EA: Renal:** Nefrotoxicidad reversible dosis dependiente, falla tubular, hipertensión arterial. **Enfermedades malignas:** Mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma y enfermedades linfoproliferativas. **SNC:** Cefalea, temblor, parestesias, convulsiones, pseudotumor cerebral. **Otros:** Hiperplasia gingival, hipertrichosis.

# APREMILAST

Inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), regula disminuyendo la respuesta inflamatoria al modificar la expresión de citoquinas inflamatorias. VO. **EA:** Diarrea, náuseas y vómitos. Anorexia. Cefaleas. Odinofagia, tos y fiebre.

# TERAPIA BIOLÓGICA

- Drogas dirigidas selectivamente a moléculas involucradas en las vías patogénicas de la psoriasis
- En estudios clínicos controlados se ha demostrado su eficacia:
  - En la reducción de la severidad
  - Extensión de la psoriasis
  - Mejoría de la calidad de vida de los pacientes
- Indicación:
  - Psoriasis refractaria o con contraindicación a tratamientos sistémicos no biológicos
  - Psoriasis artropática periférica y axial
- Tienen alto costo por lo cual se debe contemplar su impacto económico en el sistema de salud

# Biológicos con actividad anti TNFa



**Infliximab:** Ac monoclonal quimérico, que le atribuye mayor inmunogenicidad. EV

**Etanercept:** Proteína de fusión. Aprobado en niños a partir de los 6 años. SC

**Adalimumab:** Ac monoclonal humano. Aprobado en niños a partir de los 4 años. SC

**Certolizumab pegol:** Ac monoclonal humanizado recombinante. Aprobado en mujeres embarazadas y lactancia. SC

**EA:** Reacción en el sitio de inyección. **Infecciones:** > riesgo de reactivación, infección o reinfección por Mycobacterium Tuberculosis. Aparición de enfermedades desmielinizantes. **CI:** en insuficiencia cardíaca clase III-IV e historia personal de enfermedad oncológica en los últimos 5 años

# Biológicos: anti Interleuquina 17 (IL-17)

**SECUKINUMAB:** Ac monoclonal humano IgG1 anti IL-17A. SC

**IXEKIZUMAB:** Ac monoclonal humanizado recombinante IgG4 anti IL-17A. SC

**EA:** Reacción en el sitio de inyección. **Infecciones:** >r riesgo de candidiasis mucocutánea. Agravamiento de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. **CI:** historia personal de enfermedad oncológica en los últimos 5 años

# Biológicos: anti Interleuquina 23 (IL 12/23)

**USTEKINUMAB:** Ac monoclonal humano IgG1 que bloquea la sub p40 presente en la IL 12 y 23. SC

**GUSELKUMAB:** Ac monoclonal humano que bloquea la subunidad p19 presente de la IL-23. SC

**RISANKIZUMAB:** Ac monoclonal humanizado IgG1 que bloquea la sub p19 presente de la IL-23. SC

**EA:** Reacción en el sitio de inyección.

**CI:** historia personal de enfermedad oncológica en los últimos 5 años

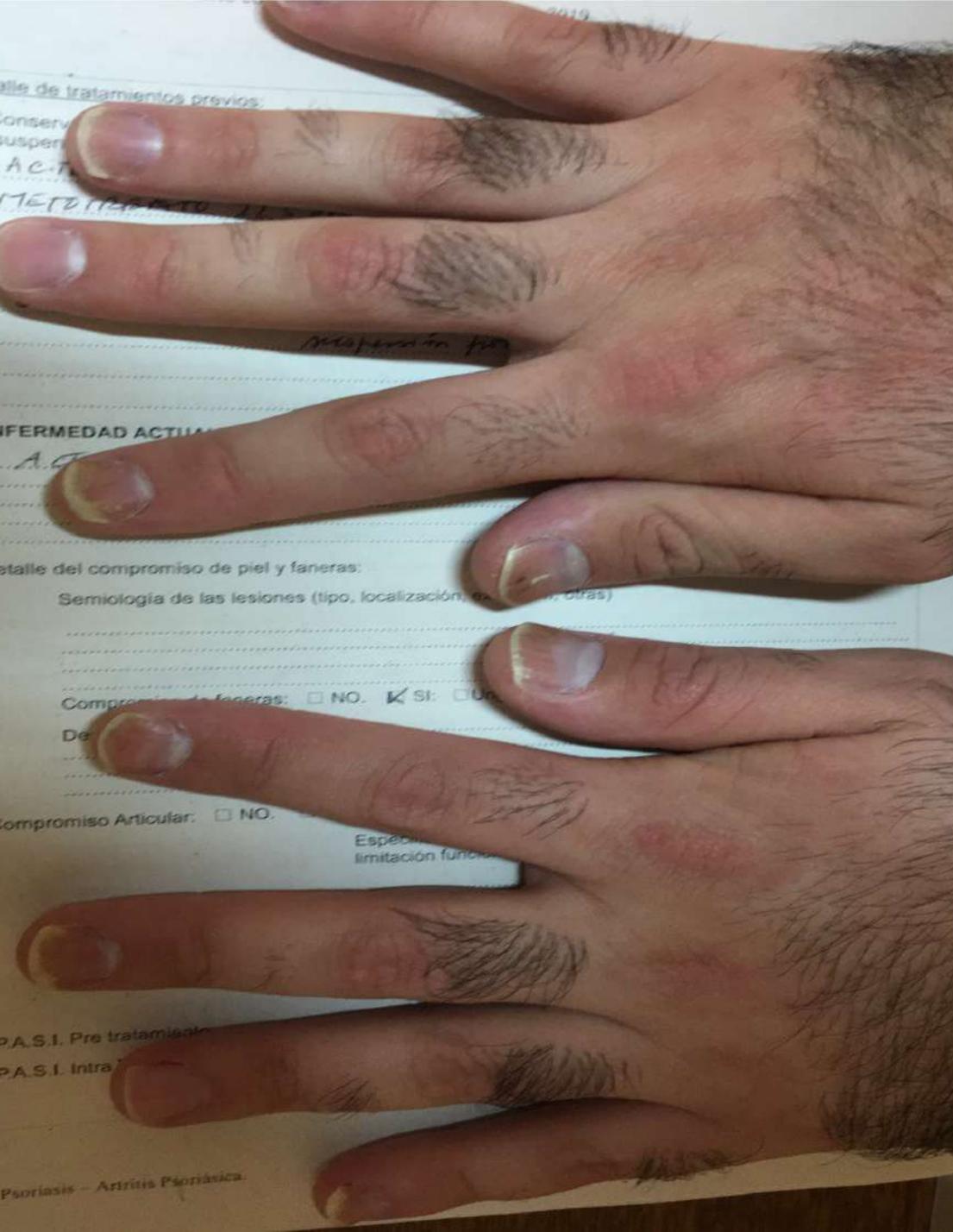




Varón, 55 años  
Divorciado recientemente  
DBT II, DLP, HTA, Obesidad  
Tratamiento:  
A) Fototerapia  
B) Metotrexate  
C) Ciclosporina  
D) Biológico





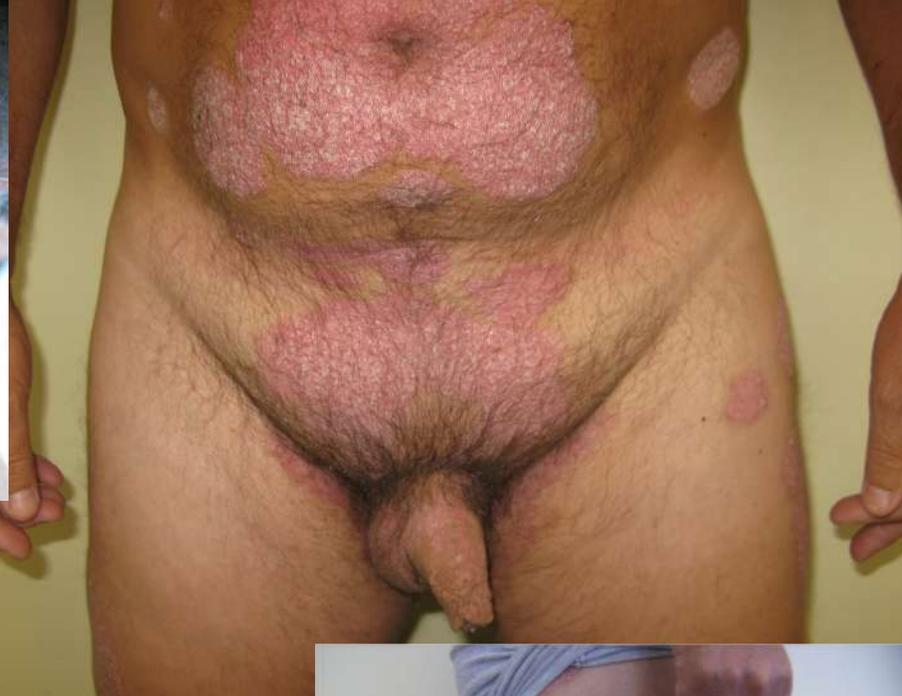


Varón, 28 años. PASI 43.9 – DLQI 19. Recibió: acitetrin y metotrexate.

Tratamiento:

- A) Fototerapia
- B) Metotrexate
- C) Ciclosporina
- D) Biológico











Muchas gracias

Dr. Matías Stringa  
matiasstringa@hHotmail.com