

DUPILUMAB PARA LA DERMATITIS ATÓPICA



Se han publicado los resultados de dos estudios clínicos de [Dupilumab](#) para el tratamiento de la dermatitis atópica.

La dermatitis atópica es una enfermedad crónica que afecta a la piel. Cursa con **inflamación** de la **dermis (dermatitis)** de origen alérgica (atopía). Los principales síntomas, además de la alteración cosmética, son prurito intenso, y eritema exudativo, agravado por la propia tendencia del paciente, sobre todo si es niño, a rascarse para aliviar el picor. Las alteraciones dermatológicas acaban desembocando en costras y estrías. Además se produce sequedad y subsiguientemente descamación. La piel se torna especialmente sensible a las infecciones estafilocócicas.

La dermatitis atópica cursa generalmente de modo cíclico, con exacerbaciones y remisiones, generalmente asociadas a situaciones de estrés, cambios hormonales (adolescencia) o enfermedades que afecten al status inmunitario.

La dermatitis atópica es el más común de todos los tipos de eczema, término genérico con que se designan las patologías que cursan con inflamación de la piel.

Los factores hereditarios y ambientales juegan un papel trascendente, pero no bien definido en la dermatitis atópica. La incidencia de dermatitis atópica en niños aumenta si uno o ambos progenitores sufren asma o alergias. En cualquier caso, la dermatitis atópica se cataloga como enfermedad autoinmune, en la que los linfocitos reaccionan contra diversos componentes, celulares y *acelulares*, de la piel.

Antiguamente se creía que las alteraciones emocionales eran la causa de la dermatitis atópica.

Algunos de los signos patognomónicos de la dermatitis atópica son los siguientes:

- Pliegue de *Dennie-Morgan*: doblez extra de la piel que aparece bajo los ojos.
- Queilitis: inflamación de la piel en, y alrededor de, los párpados.
- Aumento del número de pliegues cutáneos en las palmas de las manos.
- Ictiosis: placas secas de forma rectangular en la piel.
- Queratosis: abultamiento de la piel, sobre todo cara, brazos y muslos.
- *Liquenificación*: aspecto de piel curtida.
- Pápulas: pequeñas protuberancias de la piel que se infectan con facilidad.
- Urticaria: picor, a veces, casi insoportable.

El [anticuerpo monoclonal Dupilumab](#) ha mostrado excelentes resultados en el tratamiento de la dermatitis atópica durante un reciente estudio clínico comparativo frente a [placebo](#). Los pacientes del grupo de estudio vieron como su prurito se desvanecía al cabo de dos semanas de tratamiento, y el eritema exudativo al cabo de algunos meses, lográndose una remisión completa en un 40% de los sujetos de estudio; efecto observado tras períodos de tratamiento muy cortos.

Dupilumab bloquea la subunidad α del receptor para la interleucina-4 (IL4 α). El bloqueo de este receptor inhibe las [vías de señalización celular](#) de las [interleucinas 4 y 13 \(IL4 e IL13\)](#). Al tratarse de un anticuerpo monoclonal inhibe la actividad de las células T *helper* tipo 2 (abreviadamente: Th2). *Dupilumab* es uno de los escasos ejemplos de diseño racional de medicamentos a partir de hallazgos de investigación básica. [Las células Th2 son un tipo de linfocitos T que suelen expresar en su membrana el receptor CD (de *Culster of Differentiation*), denominándose por ello T_{CD4+}. Su función, como se infiere de su nombre (*helper*, en inglés) es *ayudar* a otras células del sistema inmunitario, tales como fagocitos, macrófagos, otros linfocitos T, *Natural Killer*].

Para evaluar la importancia de la activación Th2 en la patogénesis de la dermatitis atópica, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos aleatorizados, con doble-ocultación y controlados frente a placebo, designados como M4A y M4B. Un tercer estudio clínico (M12), que incluyó también grupo control, valoró a 109 pacientes a lo largo de 12 semanas. Un cuarto estudio clínico (ensayo C4) comparó *Dupilumab* + *glucocorticoides* vs *placebo* + *glucocorticoides*. Los primeros estudios (M4A, M4B y M12) valoraron fundamentalmente la eficacia de *Dupilumab*; y el estudio C4, de cuatro semanas de duración, se dirigió a estimar la incidencia y gravedad de efectos adversos de *Dupilumab*. Todos estos estudios han proporcionado sólida evidencia del papel de los linfocitos Th2 en la patogénesis de la dermatitis atópica. Estos estudios no se han realizado con fines estrictamente clínicos. Sin embargo, el conocimiento hará posible el desarrollo de terapias eficaces contra esta insidiosa enfermedad.

Durante el ensayo clínico con *Dupilumab* los únicos efectos adversos descritos fueron conjuntivitis, junto con dolor e inflamación en el sitio de inyección.

El estudio clínico al que me he referido al inicio del artículo ha sido financiado por [Regeneron](#) y [Sanofi Aventis](#), fabricantes de *Dupilumab*, registrado con el nombre de

Dupixent®. [George D. Yancopoulos](#), presidente y director científico de *Regeneron*, declaró que prevé que la [Food and Drug Administration](#) (FDA) norteamericana autorice el medicamento antes del 29 de marzo de 2017.

La dermatitis atópica es una patología carente, hasta ahora, de tratamientos específicos. Se suelen usar *off label* potentes inmunosupresores y esteroides que, no obstante, llevan asociados graves efectos adversos (fracaso de la función renal con los inmunosupresores; osteoporosis e incluso brotes psicóticos con los esteroides).

Muchas personas con dermatitis atópica sufren física y psicológicamente los brotes de la enfermedad, mientras sus médicos se ven limitados a prescribir preparados tópicos de dudosa eficacia. Esto ha llevado a muchos pacientes a recurrir a terapia alternativas, cuyos resultados nunca son superiores a los observados entre los pacientes que forman parte de los grupos placebo en los ensayos clínicos.

Se han puesto muchas esperanzas con este nuevo medicamento, *Dupilumab*. Si bien los primeros resultados en el control de la dermatitis atópica son muy significativos, es preciso ser prudente y valorar el fármaco en un contexto global de seguridad y eficacia.

Más allá de lo estrictamente científico, están los casos personales. Varios participantes en el estudio, todos ellos afectados de formas graves de dermatitis atópica, han escrito cartas al laboratorio y a la prensa de divulgación contando sus amargas historias personales; dando cuenta de las espectaculares mejorías tras participar en el estudio clínico, formando parte obviamente del grupo de estudio (los pacientes que recibían *Dupilumab*). Los resultados han sido tan notables que todos aquellos que aleatoriamente formaron parte del grupo placebo, recibieron ya fuera del ensayo, tratamiento con el fármaco.

A título de ejemplo, una de las pacientes refería: "...Era como si todos los días tuviera una hiedra venenosa y hormigas ardiendo en mí misma. No podía dormir. Tenía infecciones estafilocócicas todo el tiempo porque la barrera protectora de la piel se rompe con la erupción. No podía conducir a mis hijos a la escuela porque el picor era tan fuerte que me resultaba imposible sujetar el volante del coche con mis manos". Esta paciente, concertista de arpa, volverá a tocar su instrumento en un próximo concierto en el [Carnegie Hall](#), *New York*, el próximo 30 de octubre.

Existen otros casos, aleccionadores, que ayudan a comprender la importancia de hallar un tratamiento eficaz para la dermatitis atópica, sobre todo en sus manifestaciones graves. Los parámetros estadísticos de los ensayos clínicos son determinante para que un determinado fármaco sea autorizado o rechazado; pero las historias personales de los pacientes, aunque cargadas de apreciaciones subjetivas, deben tenerse en cuenta.

Zaragoza, a 4 de octubre de 2016

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza