

Alitretinoína y eczema crónico de manos

Allitretinoin and chronic eczema of hands

A. Alomar¹, JM Fernández Vozmediano², E. Serra³, P. Manrique⁴

¹Servicio de Dermatología. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona.

²Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Puerto Real. Facultad de Medicina de la Universidad de Cádiz. Cádiz.

³Servicio de Dermatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. ⁴Servicio de Dermatología. Hospital de Galdakao. Vizcaya.

Correspondencia:

A. Alomar
Servicio de Dermatología
Hospital de Sant Pau
Barcelona
e-mail: aalomar@hsp.santpau.es

Resumen

El eczema de manos (EM) es una dermatosis común que afecta a las manos. La exposición a irritantes, alergenos y factores endógenos desempeñan funciones relacionadas entre sí en la etiología de esta enfermedad. Por ello cuesta tanto identificar los factores causales y eliminarlos por completo. En un número considerable de pacientes, el eczema de manos se convierte en una enfermedad crónica, incluso cuando se evita el agente causal inicial. En general, la dermatitis de manos se considera crónica si dura más de 6 meses en ausencia de factores causales externos. Los pacientes con Eczema Crónico de Manos (ECM) presentan grietas dolorosas, ampollas, picazón y sangrado, lo que puede limitar la destreza manual produciendo incapacidad laboral. La condición de estos pacientes se puede perpetuar, siguiendo un curso crónicamente recidivante. Los casos leves de ECM se suelen manejar con el uso cuidadoso de emolientes y corticoides tópicos, impidiendo el contacto con irritantes, pero ECM severo es debilitante si es resistente a este tratamiento estándar. El ECM severo causa una importante incapacidad laboral, funcional, social y psicológica, incluida la baja laboral indefinida por enfermedad y el desempleo, causando ansiedad, baja autoestima, y fobia social.

En la actualidad los pacientes con ECM severo resistente a corticosteroides tópicos tiene limitadas las opciones de un tratamiento de uso crónico adecuado, y en este campo se han realizado pocos ensayos clínicos para estudiar nuevas terapias. Ninguna de las actuales opciones terapéuticas presenta una alternativa como Alitretinoína para el tratamiento del ECM refractario.

(A. Alomar, JM Fernández Vozmediano, E. Serra, P. Manrique. Alitretinoína y eczema crónico de manos. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38(1):23-32)

Palabras clave: Alitretinoína, ácido 9-cis-retinoico, eczema crónico de las manos, ensayo clínico, calidad de vida.

Summary

Hand eczema is a common dermatosis affecting the hands. Exposure to irritants, allergens and endogenous factors play interrelated roles in the aetiology of this disease. Consequently, it is rarely possible to identify all causative factors and remove them entirely.

In a substantial number of patients, hand eczema develops into a chronic condition even when an initial causative agent is avoided. In general, hand dermatitis is considered chronic if it lasts more than 6 months in the absence of external causal factors.

Patients with CHE suffer from painful cracks, blisters, itching and bleeding, which can limit manual dexterity and prevent employment[1]. These types of patients with CHE have a poor prognosis; it is a self perpetuating condition with a long-lasting and chronically relapsing course.

Mild cases of CHE are usually managed with conscientious use of emollients and topical corticosteroids, and avoidance of irritants, but severe CHE is debilitating if it is refractory to this standard regimen. Severe CHE causes substantial occupational, functional, social and psychological disability, including prolonged sick leave and unemployment, anxiety, low self-esteem, and social phobia.

Currently patients with severe CHE refractory to topical corticosteroids have limited treatment options suited for chronic use, and few clinical trials have investigated new therapies in this setting. None of the current treatment options present an alternative to Alitretinoin for the treatment of refractory CHE.

Key words: Alitretinoin, 9-cis-retinoic acid, chronic hand eczema, clinical trial, quality of life.

La prevalencia estimada del eczema de las manos (EM) en la población general es de alrededor del 10% (incluyendo también casos leves); de estos casos se estima que un 5,7% se corresponden con eczema crónico de las manos (ECM), de los que un 2-4% son refractarios al tratamiento tópico y representan un 0,14-0,48% de la población total en los países donde la enfermedad es más prevalente[2]. Los estudios llevados a cabo generalmente se centran en la prevalencia de determinadas poblaciones de riesgo, como son peluqueros y enfermeras.

El ECM es un subconjunto dentro del EM que generalmente tiene un origen o etiología multifactorial. Puede ser causado por factores endógenos (susceptibilidad individual, atopía, factores genéticos) o factores exógenos (características de la exposición al contacto con sustancias irritantes y alergenos), o una combinación de ambos[3]. La clasificación del EM es compleja. No existe una clasificación universalmente aceptada. Su extensión puede variar y va desde leve, afectando solo a un par de dedos, hasta alcanzar tal extensión que produce una invalidez grave, con una incisante picazón acompañado de ampollas que afecta a la totalidad de la mano y los dedos. El ECM a menudo se caracteriza por la descamación de la piel, la piel se vuelve gruesa y da lugar a fisuras dolorosas. Alternativamente, la piel puede presentar vesículas y excoriaciones, eritema y edema. La gravedad del EM ha sido calificada por la cantidad y la intensidad de los síntomas individuales o por la multiplicación de la extensión de los síntomas individuales.

Las opciones de tratamiento del ECM en España son limitadas, con considerables variaciones en las preferencias entre médicos y pacientes. Existen muy pocos ensayos controlados aleatorizados de alta calidad metodológica que puedan proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de estos pacientes[4].

Alitretinoína es el primer tratamiento farmacológico específico aprobado en Abril 2009 por la Agencia del Medicamento y Productos Sanitarios para su uso en adultos con ECM severo que no responden al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes. A continuación se hace un breve repaso de las terapias existentes para el tratamiento del ECM, entrando en detalle en las características y el desarrollo clínico de este nuevo fármaco llamado Alitretinoína (nombre comercial Toctino).

Modalidades del tratamiento de ECM

Los pacientes con ECM requieren tratamiento a largo plazo y la terapia se suele aplicar siguiendo una serie de pasos. Sin embargo, para aquellos pacientes graves con ECM que no responden a corticoesteroides tópicos o tienen una res-

puesta inadecuada/transitoria se limitan las opciones de tratamiento.

Tratamientos tópicos

Emolientes y estilo de vida. Los emolientes como cremas, ungüentos, lociones o geles, por ejemplo, crema protectora con dimeticona, ayudan a mantener la piel húmeda, flexible y reducir la inflamación. La educación de los pacientes para evitar el contacto con los alergenos e irritantes es necesario, sin embargo, con los cambios de estilo de vida a menudo es difícil para el paciente aplicar estas normas de forma rigurosa, sobre todo cuando están relacionadas con el trabajo. Las cremas protectoras se utilizan cada vez con menos frecuencia ya que carecen de eficacia y, a veces puede empeorar ciertas formas de ECM[5].

Esteroides tópicos. Los esteroides tópicos son el tratamiento estándar en ECM en España durante más de un ciclo. Los corticosteroides tópicos potentes o muy potentes conducen a atrofia de la piel, por lo que requieren la interrupción del tratamiento de forma periódica o bien la realización de ajustes de la potencia o la frecuencia de aplicación[6]. El uso reiterado de los esteroides tópicos se ha asociado con taquifilaxia y aparición de efecto rebote. Este tratamiento a menudo es seguido por agentes menos potentes como hidrocortisona y fluocinonida.

Inmunomoduladores tópicos. En España el paciente refractario a los corticosteroides tópicos generalmente es tratado en una segunda etapa con inmunomoduladores tópicos (IMT), como son tacrolimus y pimecrolimus; sin embargo, se asocian con riesgo de cáncer, por lo que se ha sugerido un uso de los mismos con precaución y sólo cuando ya han fracasado otros tratamientos[7, 8].

Radiación UV: UVA, UVB, y PUVA (Psoralen (P) + UVA). En España el acceso al tratamiento PUVA está muy limitado y se utiliza principalmente antes de los tratamientos sistémicos, aunque en algunas ocasiones se utiliza después de estos. PUVA se usa para tratar muchas afecciones de la piel. Una limitación del tratamiento con PUVA es que los pacientes generalmente necesitan estar en una clínica u hospital para recibir dicho tratamiento, lo cual puede ser muy lento y costoso. Por otro lado, el tratamiento PUVA a largo plazo aumenta el riesgo de neoplasias malignas en la piel.

Tratamientos sistémicos

Estos tratamientos son utilizados actualmente como medición de rescate en el ECM en España.

Corticoesteroides sistémicos. Estos medicamentos suelen ser eficaces para controlar los síntomas del ECM, pero pueden ser usados con seguridad durante un corto período de tiempo debido a sus efectos secundarios y al potencial de causar un empeoramiento de los síntomas por efecto rebote. Además se ha demostrado que un uso repetido de corticosteroides orales reduce la eficacia de éstos. El uso de corticosteroides sistémicos en ECM ha sido probado solamente en estudios no controlados que no incluían pacientes refractarios. Un uso a largo plazo de corticosteroides sistémicos puede causar efectos adversos graves, incluyendo un mayor riesgo de infección, hipertensión, trastornos psíquicos, osteopenia y osteoporosis[9].

Inmunosupresores. La ciclosporina y otros inmunosupresores como azatioprina o metotrexato, no aprobados para su uso específico en ECM y con muy pocos datos publicados al respecto, también proporcionan un alivio temporal, pero existe muy poca evidencia de la magnitud del efecto del tratamiento[2, 4]. Se realizó un ensayo clínico con ciclosporina en 41 pacientes y aparecieron como efectos secundarios nefrotoxicidad, hipertensión, aumento del riesgo de cáncer (en especial de linfoma de células B) e infección, lo cual, limita su uso en la piel e impide su utilización a largo plazo. Al igual que con la terapia a base de corticosteroides, hay muchas posibilidades de recaída rápida de los síntomas una vez que finaliza el tratamiento[10]. No hay ensayos clínicos en esta patología con metotrexato ni con azatioprina.

Retinoides sistémicos. Algunos como el Acitretino se utilizan para el tratamiento del ECM, a pesar de que no están aprobados para EM ni para ECM. A pesar de la carga médica y social del ECM severo, las opciones del manejo son limitadas y el tratamiento disponible para este tipo de pacientes con frecuencia es insuficiente. Las limitaciones de la terapia tópica y sistémica son evidentes en estos pacientes refractarios, resultando necesarias nuevas opciones sistémicas de tratamiento. Ninguna de las opciones actuales existentes de tratamiento presentan indicación autorizada en Ficha Técnica para el tratamiento del ECM refractario.

Alitretinoína. Estructura y mecanismo de acción

Alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico) es un retinóide fisiológico endógeno. Los retinoides son derivados de la vitamina A que muestran funciones de regulación clave en el crecimiento y la diferenciación epidérmica. El mecanismo exacto de acción de Alitretinoína en el tratamiento del ECM es desconocido. Alitretinoína ha sido descrito como un panagonista de los receptores retinoides, ya que se une a los receptores del ácido retinoico y al receptor retinoide X. La unión y acti-

vación de varios receptores retinoides podría ser responsable de determinados efectos biológicos de Alitretinoína. Sin embargo, no se ha demostrado la existencia de ningún vínculo entre la unión al receptor y la actividad terapéutica en ECM. Los retinoides han sido utilizados en afecciones dermatológicas graves desde principios de 1980 y tienen potentes efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. A diferencia de otros retinoides orales, Alitretinoína ha demostrado tener un efecto mínimo sobre la secreción de sebo, lo que se correlaciona con una falta de eficacia en el tratamiento del acné[11, 12], y es la base probable de una baja incidencia de efectos adversos mucocutáneos durante el tratamiento con Alitretinoína. Estas observaciones apoyan su evaluación en enfermedad eczematosa, que podría esperarse que se agravara por los efectos secantes de los retinoides convencionales. Tras obtener resultados positivos en un estudio preliminar, Alitretinoína fue desarrollada para el tratamiento del ECM refractario.

Indicaciones aprobadas. Alitretinoína (tópica) fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento en octubre de 2000 para el tratamiento tópico de lesiones cutáneas en pacientes con sarcoma de Kaposi (Nombre Comercial Pan-retin), con lesiones no ulceradas ni linfoedematosas, cuando no se requiere tratamiento visceral, cuando las lesiones no responden al tratamiento antirretroviral sistémico, y cuando la radioterapia y la quimioterapia no son apropiadas.

En julio de 2008, la EMEA aprueba la comercialización de Alitretinoína oral en Europa para su uso en adultos con ECM severo que no responden al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes. Los pacientes en los que el eczema presente características predominantemente hiperqueratósicas suelen responder mejor al tratamiento que aquellos en los que la mayor parte se presente como eczema ponfolix.

Forma farmacéutica y posología. Recientemente Alitretinoína se ha desarrollado como una forma farmacéutica oral y está disponible en dos presentaciones, 10 mg y 30 mg. Teniendo en cuenta sus propiedades químicas y biofarmacéuticas (especialmente su sensibilidad a la luz y al oxígeno y su baja solubilidad en medio acuoso), la formulación más adecuada para este medicamento consiste en cápsulas de gelatina blanda que deben tomarse enteras y sin masticar. El intervalo de dosis es de 10-30 mg, una vez al día, y sólo debe ser prescrito por dermatólogos o médicos con experiencia en el uso de la terapia con retinoides sistémicos. Se recomienda una dosis inicial de 30 mg y en aquellos pacientes que experimenten efectos adversos inadmisibles, se recomienda reducir la dosis a 10 mg. Las cápsulas de 30 mg de principio activo producen una tasa de respuesta mayor y más rápida. La dosis de 10 mg, sin embargo, se asocia con menos efectos adversos. Un ciclo de tratamiento puede durar de 12 a

24 semanas, dependiendo de la respuesta (el promedio del tiempo de respuesta es de 12,9 semanas). Los casos recidivantes pueden beneficiarse de ciclos adicionales. La dosis máxima recomendada es 30 mg una vez al día.

Contraindicaciones. El embarazo está absolutamente contraindicado ya que este fármaco tiene un elevado potencial teratogénico y existe un alto riesgo de graves malformaciones en el feto. No obstante, Alitretinoína tiene una vida media corta y sólo es necesario prevenir el embarazo un mes después de la interrupción del tratamiento. Está contraindicado en madres lactantes y pacientes con insuficiencia hepática, insuficiencia renal grave, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hipertiroidismo no controlados y / o hipervitaminosis A. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes (particularmente aquellos que presenten alergia al caca-huete o a la soja), pacientes con intolerancia a la fructosa o pacientes que estén en tratamiento con tetraciclinas.

Acontecimientos Adversos (AA). Los AA más frecuentes (afectan a más de 1 persona de cada 10) son dolor de cabeza, enrojecimiento facial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, disminución de TSH y disminución de T4 libre. Estos efectos son dependientes de dosis y por tanto pueden ser compensados mediante reducción de la misma. Algunos efectos frecuentes (afectan a 1 persona de cada 10) son problemas oculares, sofocos, sequedad de mucosas, pérdida de cabello y dolor muscular y articular.

Efectos de clase. Los efectos de clase de los retinoides que se han observado en los ensayos clínicos con Alitretinoína orales incluyen dolor de cabeza, enrojecimiento y reacciones mucocutáneas. La incidencia de efectos mucocutáneos observados en los ensayos clínicos con Alitretinoína fue inferior a la que se ha descrito con retinoides orales utilizados en otras enfermedades dermatológicas[14-15].

Teniendo en cuenta los efectos de clase ya conocidos, el tratamiento con Alitretinoína oral está contraindicado en pacientes con hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes o hipotiroidismo, siempre que estas condiciones no estén controladas.

Acontecimientos Adversos comunes no graves. Los AA más frecuentes observados durante el tratamiento con Alitretinoína se muestran en la Tabla 5. Estos AA reversibles son dependientes de la dosis y por tanto pueden reducirse mediante una reducción de la misma. Cuando se administra a dosis de 10 mg, la frecuencia de AA es similar en la mayoría de los casos a placebo.

Acontecimientos adversos graves. Los AA graves relacionados con el tratamiento fueron poco frecuentes (1% para todas las dosis de Alitretinoína y placebo). Se produjo un embarazo durante los ensayos clínicos y el fracaso del pro-

grama de prevención de embarazo se reportó como un AA grave. El embarazo fue interrumpido.

Requerimientos de monitorización. Alitretinoína se asocia con un aumento en la concentración plasmática de colesterol y triglicéridos (TG). El colesterol y los TG séricos (valores en ayunas) deben ser controlados y si se producen cambios clínicamente relevantes estos pueden ser manejados con variaciones en la dieta o con uso de terapia estándar hipolipemiante. Se han observado cambios en las pruebas de función tiroidea en pacientes que toman Alitretinoína, que se manifiestan con mayor frecuencia como una reducción reversible en los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y tiroxina libre (FT4). Esta disminución transitoria en los valores de laboratorio es asintomática, reversible y no se ha requerido intervención en los estudios realizados hasta la fecha. No es necesaria una monitorización de hormonas tiroideas según Ficha Técnica. En los ensayos clínicos de Alitretinoína no se ha requerido una monitorización de la función hepática ya que no se han observado diferencias significativas en los resultados de las pruebas de función hepática anormales comparando con placebo.

Interacciones con otros medicamentos. Alitretinoína presenta mínimas interacciones con otros medicamentos, sólo con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, identificados por presentar un potencial para afectar significativamente la exposición de Alitretinoína. Cuando se co-administró simvastatina (sustrato de CYP3A4) con Alitretinoína se observó una disminución del 16% en los niveles plasmáticos de simvastatina.

Estudios clínicos

Un total de 1.635 pacientes con ECM y 364 voluntarios sanos han sido tratados con Alitretinoína en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. Dichos estudios cumplían con toda la legislación vigente, fueron autorizados por los Comités de Investigación correspondientes, y se obtuvieron los consentimientos informados de los pacientes. Los pacientes incluidos en dichos ensayos clínicos tenían ECM refractario a corticosteroides tópicos potentes. Se define como "refractario", una no respuesta o respuesta transitoria tras al menos 4 semanas de tratamiento con los corticosteroides tópicos más potentes. Más del 96% de los pacientes del estudio BACH Fase III eran refractarios a corticoides potentes (la mayoría a propionato de clobetasol), a corticoides clasificados como "muy potentes" (según clasificación del BNF), a corticoides "clase I" (según clasificación de EE.UU.) o a corticoides grupo IV "muy potentes" o grupo III "potentes" (según código ATC). Además del uso de esteroides tópicos potentes, los tratamientos más

comunes utilizados anteriormente fueron fototerapia, inmunosupresores tópicos y retinoides tópicos o sistémicos, aunque sólo la refractariedad a esteroides fue un criterio de inclusión en el estudio. Los pacientes también debían haber recibido los cuidados estándar habituales de la piel y haber evitado el contacto con cualquier alergeno o irritante identificado, sin haber conseguido una mejoría significativa antes de la entrada en el estudio. En los ensayos clínicos la clasificación del ECM se basó únicamente en la presencia de signos y síntomas de eczema localizado en las manos al tiempo que se descartaba un diagnóstico diferencial de dermatitis de contacto activa, dermatitis atópica, psoriasis, e infección.

Estudio BACH Fase III[13]. El objetivo principal de este estudio era conseguir unas manos limpias (sin dermatitis visible residual) o casi limpias (mínima escamación y/o eritema) según la evaluación de la escala PGA (Valoración Global del Médico). El estudio principal BACH Fase III se realizó en 111 centros en Europa y Canadá. Los pacientes que respondieron al tratamiento en el estudio BACH Fase III y sufrieron una recaída dentro de las 24 semanas posteriores fueron reclutados para el estudio de retratamiento BAP00091[14] (Figura 1). La recaída se definió como la reunión de criterios que justificaran la repetición del tratamiento, que consistía en un retorno a mTLSS (Puntuación total de los síntomas de la lesión) $\geq 75\%$ del valor basal. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, 10 mg o 30 mg de Alitretinoína (Tabla 1). Estas dosis fueron elegidas para proporcionar una buena eficacia con un perfil de seguridad aceptable. En el estudio Fase II, que se utilizaron dosis de 10 mg, 20 mg y 40 mg, aunque se alcanzaron mayores tasas de respuesta con la dosis de 40 mg, se observó una incidencia relativamente alta de dolor de cabeza (27%) a esta dosis. A todos los pacientes se les pro-

porcionó emolientes y fueron instruidos para su aplicación en las manos varias veces al día.

Resultados[13,14]. Los pacientes de cada grupo presentaban unas características similares, tanto respecto a la enfermedad como a las características demográficas. ECM fue descrito como hiperqueratósico en más del 80% de los pacientes; el 45% era en la yema de los dedos y el 27% se describió como ponfolix, que ilustra la inclusión de los principales subtipos clínicos de ECM y un considerable solapamiento en sus características. En la mayoría de los pacientes el eritema, descamación, fisuras y prurito/ dolor fueron de moderados o graves en el momento basal, mientras que las vesículas y el edema no tendieron tanto a ser graves. **Resultados de la variable principal:** Las tasas de respuesta, según la evaluación de PGA, fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con Alitretinoína. Se consiguió alcanzar manos limpias/ casi limpias en el 47,7% y 27,5% de los pacientes tratados con 30 mg y 10 mg de Alitretinoína, respectivamente, frente al 16,6% de los pacientes del grupo placebo (Figura 2). **Resultados de la variable secundaria:** Se observó una reducción media del 75% en la extensión de la enfermedad en el grupo de 30 mg de Alitretinoína ($p < 0,001$ comparado con placebo). 62,1% de los pacientes tratados con 30 mg de Alitretinoína tuvieron una respuesta parcial, es decir, una reducción en la gravedad de la enfermedad hasta "leve" o "mejor" ($p < 0,001$ comparado con placebo). El tiempo de respuesta fue significativamente inferior en el grupo de 30 mg de Alitretinoína comparado con placebo ($p < 0,001$) (Figura 3). Además de la evaluación del médico, a los pacientes también se les preguntó por la tasa de mejora del ECM en el curso del tratamiento. La evaluación de PaGA (Valoración Global del Paciente) está altamente correlacionada con la variable principal (PGA, coeficiente de correlación Tau de Kendall de 0,82), lo que confirma que las mejo-

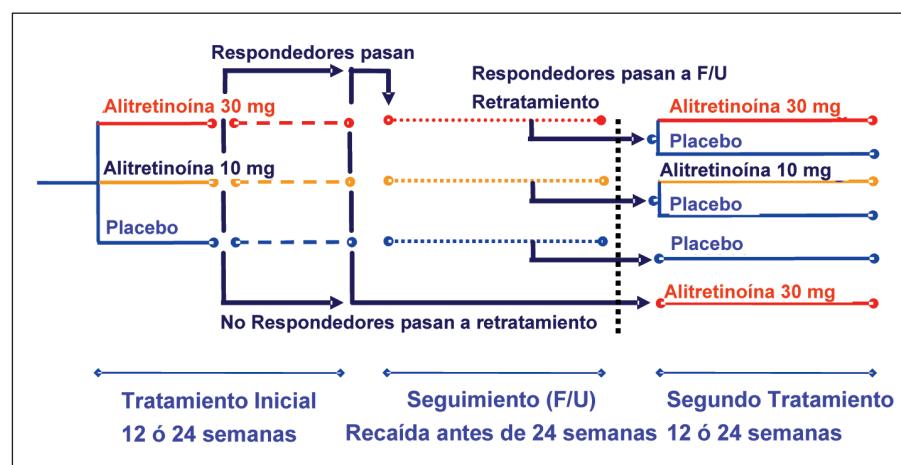


Figura 1. Diseño del Estudio BACH Fase III y Estudio de Retratamiento.

Tabla 1. Parámetros de eficacia secundarios en el estudio BACH Fase III

	Alitretinoína		Placebo
	30 mg	10 mg	
PaGA, N (%) (manos limpias o casi limpias)	163 (40%)***	101 (24%)*	31 (15%)
% Reducción media en TLSSmodificada (mTLSS)	75% ***	56% ***	39%
% Reducción extensión de la enfermedad	75% ***	50% *	33%
Respuesta parcial, N (%)	254 (62,1%)***	207 (49,5%)*	74 (36,1%)
Tiempo media hasta la recaída (meses)	5,5	6,2	5,4

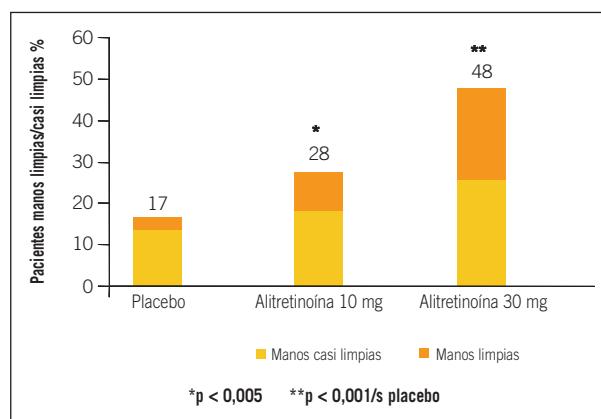
*p < 0,02 comparado con placebo, **p < 0,01 comparado con placebo, ***p < 0,001 comparado con placebo.

ras fueron también significativas para el paciente. Ambas dosis de Alitretinoína fueron superiores a placebo (Alitretinoína 10 mg: p = 0,013; Alitretinoína 30 mg: p < 0,001, test de Chi-cuadrado) con respecto a la clasificación de PaGA.

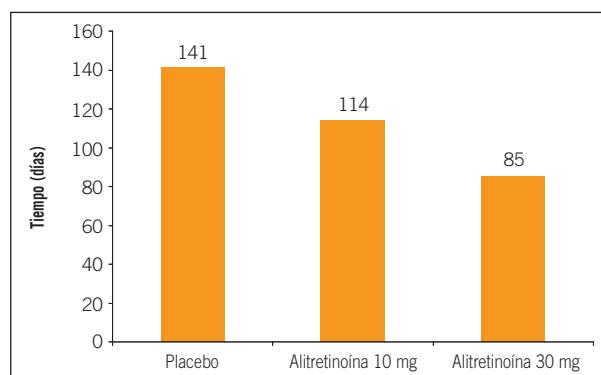
Eficacia en el manejo a largo plazo del ECM. Después de 6 meses de seguimiento de los respondedores del estudio BACH, durante el cual no se permitía ninguna otra medicación activa, el 65% de los pacientes que recibieron 30 mg de Alitretinoína y el 72% de los que habían recibido 10 mg de Alitretinoína no sufrieron recaídas[15]. Casi el 80% de los pacientes que alcanzaron el punto final con manos limpias/ casi limpias con 30 mg de Alitretinoína, pero posteriormente sufrieron recaída, fueron re-tratados con éxito con 30 mg de Alitretinoína[14] (Figura 4). En la extensión del tratamiento (hasta 24 semanas) con 30 mg de Alitretinoína, el 50,4% y el 39,1% de los pacientes que no respondieron totalmente al tratamiento inicial con 10 mg o 30 mg de Alitretinoína respectivamente lograron tener manos limpias/casi limpias. No obstante estos resultados deberían interpretarse con cautela, ya que no se incluyó un grupo control.

Estudio Fase II[15]: El estudio Fase II fue un estudio de búsqueda de dosis, y el régimen de dosificación utilizado se basaba en los resultados de los ensayos Fase III realizados previamente. Se llevó a cabo en 43 centros en Europa. Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de EM de moderado a severo. Los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos de tratamiento, que fueron tratados con placebo, 10 mg, 20 mg o 40 mg de Alitretinoína durante 12 semanas. Las mujeres en edad fértil fueron excluidas del estudio.

Resultados. Los resultados observados con Alitretinoína fueron consistentes con los resultados del ensayo BACH Fase III. A diferencia del estudio BACH, que sólo incluyó pacientes con ECM severo, el ensayo Fase II incluyó pacientes con enfermedad tanto moderada como grave. Los pacientes de cada grupo tenían similares características demográficas y de enfermedad; aproximadamente dos tercios de los pacientes presentaban ECM moderado y el otro tercio severo. La mayoría de los pacien-

**Figura 2.** Tasa de respuesta PGA al final del tratamiento.

tes fueron diagnosticados de eczema hiperqueratósico y su diagnóstico inicial de ECM se había realizado varios años antes. **Resultados de la variable primaria:** El tratamiento con Alitretinoína dio lugar a una mejoría significativa de la enfermedad (p < 0,001); el 53% de los pacientes tratados con 40 mg de Alitretinoína lograron alcanzar una respuesta de manos limpias / casi limpias según la evaluación de la PGA (Tabla 2). **Resultados de la variable secundaria:** El tra-

**Figura 3.** Tiempo medio de respuesta (PGA de manos limpias/ casi limpias).

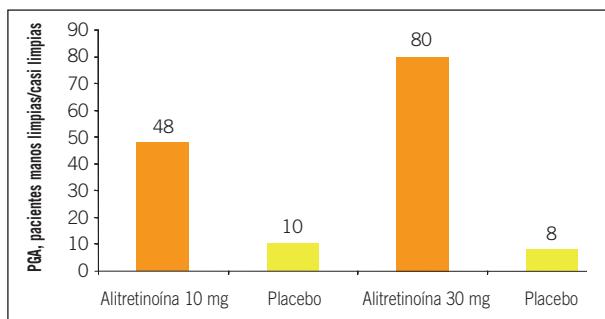


Figura 4. Respuesta PGA re-tratamiento en pacientes que sufrieron recaída tras haber respondido en una fase inicial al tratamiento con alitretinoína.

tramiento con Alitretinoína dio lugar a una reducción media del 70% en los signos y síntomas del ECM. Se observó un incremento dosis dependiente en las tasas de respuesta para todos los tipos de ECM, independientemente de la respuesta previa a terapia tópica o a la gravedad de la enfermedad (moderada/severa) en el momento basal. El DLQI (Índice de Calidad de Vida en Dermatología) se ha utilizado en una serie de estudios de enfermedades dermatológicas, como eczema, psoriasis y urticaria idiopática crónica para evaluar el impacto del tratamiento en estas poblaciones de pacientes[18-19]. En el estudio Fase II, las puntuaciones en DLQI mejoraron durante el tratamiento en todos los grupos, con una tendencia a obtener mejores resultados con dosis más altas de medicamento sin llegar a un nivel de significación estadística. En el período de seguimiento de 12 semanas tras finalizar el tratamiento, el 74% de los pacientes no necesitaron tratamiento para ECM.

Estudio en calidad de vida

Durante mucho tiempo se ha considerado que las enfermedades de la piel poseen un impacto psicológico negativo

sobre los pacientes[18-19]. Este estudio[20] Fase II (n = 319) evaluó, a modo exploratorio, las puntuaciones mejoradas de DLQI durante el tratamiento en todos los grupos, observándose una tendencia general a efectos más positivos con dosis más altas de fármacos. Este estudio aleatorizado, estratificado, multicéntrico, no intervencionista, tenía tres objetivos principales: 1) Determinar el uso directo e indirecto de recursos, 2) Determinar la calidad de vida asociada con varios grados de severidad del ECM, 3) Determinar los beneficios para los pacientes con el último tratamiento recibido. Los datos de calidad de vida disponibles para los primeros 101 pacientes sugieren que los pacientes en los dos extremos de gravedad del ECM podrán disfrutar de una calidad de vida sustancialmente diferente, lo cual se refleja en los valores significativamente diferentes de DLQI. Parece que los pacientes con ECM severo tienen un DLQI de más de 10, por lo que el impacto del ECM severo en los pacientes es comparable al de psoriasis severa, el cual mostró previamente estar asociado con valores similares de DLQI. Estos datos también sugieren que la reducción en la gravedad de la enfermedad, debida al tratamiento, pasando de una puntuación de la PGA de enfermedad grave a manos limpias/casi limpias, también puede conducir a la reducción en DLQI, lo que se refleja en un aumento de la calidad de vida de los pacientes.

La diferencia en las puntuaciones de DLQI es mayor entre los estados de PGA de moderado y severo que entre los estados leve y moderado. Esto sugiere que el impacto de los dos niveles de gravedad intermedia sería comparable y que, una mejora más completa, hasta manos limpias o casi limpias, se requeriría para mejorar sustancialmente la calidad de vida en pacientes con ECM severo al inicio del tratamiento. Así pues, se considera apropiado unir las categorías de PGA de intensidad leve a moderada en una única categoría a efectos de la modelización de esta propuesta. Esto es coherente con el estudio BACH Fase III en el que la mejoría de las dos categorías se considera un fracaso del tratamiento

Tabla 2. Medidas principales de eficacia en la semana 12 o al final del tratamiento en el Estudio Fase II

	Placebo	Alitretinoína		
		10 mg	20 mg	40 mg
Evaluación PGA, N	78	80	80	81
Manos limpias o casi limpias, N (%)	21 (27)	31 (39)	32 (41)	43 (53)
Evaluación PaGA, N	73	69	74	74
Manos limpias o casi limpias, N (%)	9 (12)	20 (29)	25 (34)	32 (43)
TLSS, N	78	76	78	80
% Variación puntuación media respecto basal (95% IC)	-25 (-42 a -14)	-59 (-73 a -42)	-52 (-73 a -42)	-70,5 (-80 a -44)

Tabla 3. Media en las puntuaciones de DLQI por grupo PGA (basado en las sumas de DLQI para un análisis preliminar de 50 pacientes)

Grupo PGA	Puntuación total media DLQI	N.º de pacientes	% Valores totales	Valores totales DLQI
Manos limpias/casi limpias	3,70	12	21,7%	3,70
Leve	3,55	13	23,9%	5,074
Moderada	6,13	16	34,8%	
Severa	10,78	9	19,6%	10,778

en términos de la variable principal. Dado que en todos los pacientes que cumplen el criterio de valoración principal de eficacia del ensayo BACH Fase III se produce una transición desde PGA severo a manos limpias/casi limpias, en ausencia de una medida directa de DLQI, podría ser razonable suponer que se hubiera producido un incremento similar en DLQI.

Estos datos de calidad de vida son apoyados además por el estudio observacional Augustin[20] (llevado a cabo por el Prof. T. Diepgen), que compara cuatro sistemas de puntuación de gravedad de EM diferentes, así como la calidad de vida, incluyendo puntuaciones DLQI y categorías PGA. Se incluyeron en el estudio un total de 120 pacientes con EM. Se excluyeron del estudio los pacientes con dermatosis en las manos que no fueran EM. No hubo restricciones en el uso de medicación en el momento del examen. En la Tabla 3 se muestran los tratamientos concomitantes permitidos en el análisis preliminar para los primeros 50 pacientes del estudio. Este estudio sugiere que, aunque en un número pequeño de pacientes, los

valores aproximados de DLQI asociados con las categorías PGA en el estudio Augustin son reproducibles en los pacientes de otros centros[20].

Estudio abierto Fase III. Se realizó otro ensayo clínico Fase III con el objetivo principal de evaluar la seguridad de Alitretinoína; era un estudio abierto no comparativo realizado en 38 centros en Alemania, Polonia y Canadá.

Los pacientes que participaron en este estudio abierto presentaban características demográficas y características de la enfermedad generalmente en concordancia con los resultados de los ensayos clínicos previos realizados con Alitretinoína oral en ECM severo refractario, y se trataba de pacientes refractarios al tratamiento previo, incluyendo corticosteroides tópicos. *Resultados de la variable primaria:* Se evaluó la seguridad en un total de 248 pacientes (99,6%). En general, los hallazgos de seguridad encontrados en este estudio fueron consistentes con los resultados de estudios previos[13] e indican que Alitretinoína fue bien tolerada cuando se administró a 30 mg una vez al día durante 24 semanas.

Tabla 4. Grupos de pacientes y sujetos en el análisis de seguridad

Ánalysis conjunto (N)	Estudios incluidos	Pacientes tratados con 30 mg de alitretinoína	Pacientes tratados con 10 mg de alitretinoína
Todos los pacientes en todos los estudios (N = 1.630)	BAP00089 BAP00003 BAP00200 BAP00626	674 (221 durante ≥ 24 sem)	514 240 durante ≥ 24 sem
Pacientes de estudios ciegos (N = 1.382)	BAP00089 BAP00003 BAP00200	426 (182 durante ≥ 24 sem)	514 240 durante ≥ 24 sem
Estudios de Extensión de tratamiento (N = 1.031)	BAP00089 BAP00091	410 (181 durante ≥ 24 sem; 58 durante ≥ 48 sem)	418 239 durante ≥ 24 sem; 7 durante ≥ 48 sem)
Estudios en voluntarios sanos (N = 129)	BAP00012 BAP00033 BAP00117 BAP00134	54	12

sem = semanas.

Tabla 5. Acontecimientos adversos frecuentes observados en los ensayos clínicos BACH Fase III

Acontecimiento Adverso	Alitretinoína		Placebo n (%)
	30 mg n (%)	10 mg n (%)	
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	22 (6%)	24 (5%)	14 (7%)
Gripe	6 (2%)	10 (2%)	4 (2%)
Infección del tracto respiratorio superior	9 (2%)	5 (1%)	4 (2%)
Rinitis	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)
Alteraciones del tejido subcutáneo y piel			
Eritema	30 (7%)	7 (2%)	3 (2%)
Eczema	13 (3%)	16 (4%)	10 (5%)
Dermatitis	7 (2%)	7 (2%)	5 (3%)
Piel seca	10 (2%)	7 (2%)	2 (1%)
Alteraciones del Sistema Nervioso			
Cefaleas	81 (20%)	45 (11%)	13 (6%)
Alteraciones Gastrointestinales			
Labios secos	15 (4%)	9 (2%)	4 (2%)
Náuseas	14 (3%)	10 (2%)	3 (2%)
Sequedad de boca	10 (2%)	10 (2%)	2 (1%)
Alteraciones vasculares			
Enrojecimiento	18 (4%)	5 (1%)	2 (1%)
Analítica			
Creatina fosfoquinasa elevada en sangre	13 (3%)	8 (2%)	4 (2%)
Hipertrigliceridemia	12 (3%)	3 (1%)	0 (0%)

Seguridad. La base de datos de seguridad, que comprende todas las personas que recibieron al menos una dosis de Alitretinoína o placebo en un estudio patrocinado por Basilea Pharmaceutica Ltd., contiene un total de 363 sujetos sanos y 1630 pacientes con ECM incluidos en 9 ensayos clínicos y 5 ensayos terapéuticos. Alitretinoína es bien tolerada, con un perfil de seguridad predecible que es coherente con otros retinoides. En la Tabla 4 se muestran los grupos más importantes de pacientes y sujetos en el análisis de seguridad.

Conclusiones

El ECM severo tiene un impacto negativo importante en los costes económicos y sociales debido a su curso crónico recidivante, su mal pronóstico, su alto impacto en la calidad de vida y la incapacidad a la que puede llegar el paciente, con las pérdidas económicas que esto conlleva. A pesar de la carga médica y social del ECM severo, las opciones de su manejo son limitadas y el tratamiento en pacientes con ECM es con frecuencia insuficiente. Las limitaciones de la terapia tópica y sistémica son evidentes en estos pacientes refractarios, convirtiéndose en una necesidad nuevas opciones de tratamiento sistémico. Ninguna de las opciones actuales de

tratamiento presenta una alternativa a Alitretinoína para el tratamiento del ECM refractario.

Alitretinoína es una terapia oral eficaz, que se administra una vez al día para el tratamiento de ECM severo que no responde a los corticosteroides tópicos. En el estudio BACH Fase III[13] el 47,7% de los pacientes tratados con 30 mg de Alitretinoína alcanzaron manos limpias / casi limpias dentro de las 12-24 semanas de tratamiento y un 75% de reducción media en los signos y síntomas de ECM después de 24 semanas ($p < 0,001$ comparado con placebo).

Alitretinoína es adecuado para el manejo crónico e intermitente del ECM severo. Después de 6 meses de seguimiento de los respondedores del estudio BACH Fase III, el 62% de los pacientes que recibieron 30 mg de Alitretinoína y el 75% de los que recibieron 10 mg de Alitretinoína no presentaron recaídas. Casi el 80% de los pacientes que alcanzaron el punto final de manos limpias/casi limpias con 30 mg de Alitretinoína, pero posteriormente sufrieron recaída, fueron re-tratados con éxito con 30 mg de Alitretinoína[15].

El tratamiento con Alitretinoína fue bien tolerado. Se observaron efectos adversos dependientes de dosis y los efectos de clase propios de los retinoides.

Bibliografía

- Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 203-210.
- Meding B. Epidemiology of hand eczema in an industrial city. *Acta Derm Venereol* 1990; 153 (Supl.): 1-43.
- Diepgen TL, Coenraads PJ. The epidemiology of occupational contact dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 496-506.
- Van Coevorden AM, Coenraads PJ, Svensson A, Bavinck JN, Diepgen TL, Naldi L et al. Overview of studies of treatments for hand eczema – the EDEN hand eczema survey. *Br J Dermatol* 2004; 151: 446-51.
- Schluter-Wigger W, Elsner P. Efficacy of 4 commercially available protective creams in the repetitive irritation test (RIT). *Contact Dermatitis* 1996; 34: 278-83.
- Landow K. Hand Dermatitis. *Post Graduate Medicine* 1998; 103: 141.
- Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, Van-Beek MJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Derm* 2006; 54: 818-23.
- NICE Technology appraisal 82: Pimecrolimus and tacrolimus for atopic dermatitis (eczema) 2004 Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11538>, Accessed on 03.03.08
- Arkavan A, Rudikoff D. The treatment of atopic dermatitis with systemic immunosuppressive agents. *Clinics in Dermatology* 2003; 21: 225-40.
- Grnlund H, Erkko P, Reitamo S. Comparison of the influence of cyclosporin and topical betamethasone-17,21-dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 54-8.
- Geiger J, Hommel L, Harms M, Saurat JH. Oral 13-cis retinoic acid is superior to 9-cis retinoic acid in sebosuppression in human beings. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 513-5.
- Ott F, Bollag W, Geiger JM. Oral 9-cis-retinoic acid versus 13-cis-retinoic acid in acne therapy. *Dermatology* 1996; 193: 124-6.
- Ruzicka T, Lynde CW, Jemec T, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 808-17.
- Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B et al. *Br J Dermatol* 2009; 162: 420-6.
- Ruzicka T, Grønhøj Larsen F, Galewitz D et al. Oral Alitretinoin (9-cis-Retinoic Acid) Therapy for Chronic Hand Dermatitis in Patients Refractory to Standard Therapy. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1453-9.
- Touw CR, Hakkaart-Van Roijen L, Verboom P, Paul C, Ruttem FF, Finlay AY. Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin. *Br J Dermatol* 2001; 144: 967-72.
- Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84: 517-22.
- Grosshans E, Marks I, Mascaró JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 26-33.
- Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol* 1995; 132: 236-44.
- Basilea Pharmaceuticals DATA ON FILE reference sheet: COI-HE1 interim results: demographics and DLQI scores. Número de referencia: DOF-ALI08013. Datos del 16 de Septiembre de 2008.