

Alitretinoína oral: tratamiento específico del eczema crónico de manos grave refractario a corticoides

Oral alitretinoin: specific therapy for severe chronic eczema of the hands refractory to corticosteroids

A Agusti-Mejías¹, JL Sánchez Carazo¹, F Messeguer Badia², V Alegre de Miguel¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Valencia. Valencia. España.

²Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología. Valencia. España.

Correspondencia:

Anna Agusti Mejías
Servicio de Dermatología
Hospital General Universitario de Valencia
Av. Tres Creus, s/n
46014 Valencia
Tel.: 605 32 92 31
e-mail: annaagusti@comv.es

Resumen

El eczema de manos (ECM) es la dermatosis más frecuente de las manos, y se trata de un importante problema médico, socio-personal y laboral para los pacientes afectados. Existen numerosos tratamientos para el ECM pero con una eficacia muy limitada. El fármaco de primera elección para el ECM son los corticoides tópicos de potencia moderada y alta. Un porcentaje relevante de estos pacientes no responden al tratamiento corticoideo tópico, o responden sólo parcialmente. La alitretinoína oral ha demostrado ser efectiva y segura en el tratamiento del eczema crónico de manos refractario a corticoides tópicos potentes, y ha sido aprobada específicamente para este uso. En este artículo describimos el caso de una paciente diagnosticada de ECM grave, resistente a todos los tratamientos previos (tópicos y sistémicos) y que fue tratada con éxito mediante alitretinoína oral a dosis de 30 mg/día, con muy buena tolerancia al fármaco.

(A Agusti-Mejías, JL Sánchez Carazo, F Messeguer Badia, V Alegre de Miguel. Alitretinoína oral: tratamiento específico del eczema crónico de manos grave refractario a corticoides. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(4):197-201)

Palabras clave: Eczema crónico de manos, eczema de manos refractario, alitretinoína oral.

Summary

Eczema of the hands (EOH) is the most prevalent hand dermatosis and represents an important healthcare, social and personal, and occupational concern for affected individuals. There exist numerous therapies for EOH although with a very limited efficacy. The first line drugs for EOH are moderate to high potency topical corticosteroids. A considerable percentage of these patients do not respond to topical corticosteroid therapy, or just partially. Oral Alitretinoin has been shown to be effective and safe for the treatment of chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroids, and it has been specifically approved for this use. In this article we describe the case of a female patient diagnosed with severe EOH grave, resistant to all previous therapies (topical and systemic) and who was successfully treated with oral Alitretinoin at 30 mg/day, with very good tolerance to the drug.

Key words: Chronic hand eczema, refractory hand eczema, oral alitretinoin.

Las manos son una localización común para las dermatosis debido a su la exposición crónica a alérgenos e irritantes. El eczema de manos (ECM) es la dermatosis más frecuente de las manos, y un importante problema médico y laboral ya que es la localización más frecuente de las dermatosis profesionales: en éstas, las manos se afectan hasta en el

80% de casos. Existen numerosos tratamientos para el ECM pero con una eficacia muy limitada. La alitretinoína oral ha demostrado ser efectiva y segura en el tratamiento del eczema crónico de manos refractario a corticoides tópicos potentes, y ha sido aprobada específicamente para este uso.



Figura 1. Placas xeróticas hiperqueratósicas mal delimitadas distribuidas de forma simétrica en ambas palmas y cara lateral de los dedos, características del eczema crónico de manos.

Caso clínico

Mujer de 44 años sin antecedentes médicos de interés, costurera de profesión, que presentaba una hiperqueratosis mal delimitada e intensa xerosis cutánea, bilateral y simétrica, de palmas y cara lateral de los dedos, de 3 años de evolución, que fue diagnosticada de eczema crónico hiperqueratósico de manos (Figura 1). Las pruebas epicutáneas fueron negativas y se descartó origen infeccioso del cuadro. Tras tratamiento con emolientes, medidas evitativas de factores agravantes y microtraumatismos, uso de guantes de algodón, numerosos ciclos con corticoides tópicos de alta potencia y corticoesteroides orales, la paciente no experimentó ninguna mejoría. El tratamiento con PUVA tópico tampoco produjo mejoría. En este momento, la paciente nos refirió que el eczema de manos le producía una interferencia muy importante en su calidad de vida, por lo se decidió iniciar tratamiento con alitretinoína oral como uso compasivo, a dosis de 30 mg/día. Una semana después de iniciar el tratamiento, la paciente experimentó una gran mejoría clínica. A las 4 semanas, se observó una curación clínica completa, y el tratamiento se mantuvo 12 semanas. Como único efecto adverso, la paciente refirió la aparición de cefaleas pasajeras (7-10 episodios) que no precisaron ni intervención farmacológica ni suspensión de la medicación, ni disminución de la dosis de alitretinoína de 30 a 10 mg/día. En la actualidad, se mantiene la mejoría clínica completa 5 meses tras suspender la medicación (Figura 2).

Comentario

El eczema de manos tiene una incidencia creciente en los países industrializados y una prevalencia de alrededor del



Figura 2. Curación completa del eczema palmar 4 semanas después de iniciar tratamiento con alitretinoína oral, que se mantuvo un total de 12 semanas.

10% (7-14%) de la población general[1], de entre la cual el 5-7% supone un eczema de manos crónico, y un 2-4% un ECM *resistentes* al tratamiento con corticoides tópicos[2].

Su etiología es multifactorial, y usualmente los factores causales actúan de un modo aditivo como co-factores: influyen tanto factores externos (exposición a irritantes o alérgenos), como factores endógenos (dermatitis atópica, psoriasis), exacerbados por el contacto con el agua, frío, sequedad y fricción. Estas circunstancias dificultan la identificación y eliminación de los factores influyentes en el desarrollo del ECM[2].

El ECM puede presentar presentarse en cualquiera de sus dos formas clínicas: hiperqueratósico palmar, vesiculoso (pómfolix) y la pulpitis crónica. Clínicamente el ECM se manifiesta como una placa hiperqueratósica mal delimitada alternadas con áreas de intensa xerosis cutánea, en palma y cara lateral de los dedos, así como pulpejos, normalmente bilateral y simétrica, que puede presentar eritema, edema, formación de vesículas o ampollas, fisuras, prurito e, incluso, dolor[3]. El pómfolix o eczema dishidróico es una forma ECM en el que predomina la formación de vesículas, en manos y pies, y que probablemente se debe a una alteración en la sudoración. En la pulpitis seca el eczema afecta sólo a las zonas acrales de los dedos, sin afectar al resto de la palma, y suele cursar con hiperqueratosis y fisuras dolorosas muy incapacitantes. El manejo del ECM es complejo, y necesita de medidas diagnósticas, terapéuticas y preventivas actualmente no muy bien protocolizadas. Ante un ECM grave, resistente a corticoides potentes, se debe descartar la posibilidad de una dermatitis de contacto alérgica. Para ello, debemos realizar prueba epicutáneas estándar y específi-

Tabla 1. Opciones terapéuticas del eczema crónico de manos

Medidas generales	Tratamientos tópicos	Fotoquimioterapia	Tratamientos sistémicos
Educación sobre la cronicidad del trastorno	Cremas barrera	UVB-banda estrecha	Corticoides sistémicos
Cambios en estilo de vida, evitación de trabajos en humedad e irritación mecánica	Corticoides tópicos	PUVA tópico	Azatioprina Micofenolato-mofetilo Ciclosporina
Evitación y sustitución de alérgenos e irritantes Sustitutos del jabón	Inhibidores de la calcineurina	PUVA sistémico	Acitretino
Protección (guantes de algodón)	Otros: bexaroteno gel, toxina botulínica, iontoforesis, radioterapia		Alitretinoína
Apoyo psicológico			Otros: IFN-gamma, inmunoglobulinas intravenosas, infliximab, hierbas chinas

cas, *prick-test* (prueba de alergia inmediata IgE-mediada) y una determinación de IgE total. Para etiquetar un eczema de manos como ECM endógeno, debemos descartar otras dermatosis: dermatitis de contacto alérgica, psoriasis/pustulosis palmo-plantar, tinea manuum, liquen plano, granuloma anular y escabiosis, entre otras[3].

Una minoría de los pacientes con ECM, normalmente aquellos con las formas clínicas más leves, se controlan mediante emolientes, corticoides tópicos y evitando en lo posible el contacto con irritantes. No obstante, el ECM grave suele ser muy persistente y refractario a los tratamientos habituales. La respuesta a los corticoides tópicos suele proporcionar resultados insatisfactorios y, en un porcentaje relevante de casos, este eczema se cronifica. Esta situación produce una alteración del aspecto de las manos y una pérdida de funcionalidad que puede conllevar una discapacidad socio-personal de estos pacientes, con ansiedad, fobia social[4], y en definitiva, disminución de la calidad de vida. Existen varios estudios en los que se valora la influencia del ECM en la calidad de vida mediante el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (*Dermatology Life Quality Index —DLQI—*), y en ellos se observa que la disminución en la calidad de vida de los pacientes con ECM es equivalente a la que presenta un paciente con un psoriasis grave[5]. Hay que destacar que el ECM se trata de una importante causa de baja laboral y desempleo con cuantiosas repercusiones económicas[6].

Existen numerosos tratamientos para el ECM pero con una eficacia muy limitada. En la actualidad no existen guías terapéuticas para el manejo específico del eczema crónico de manos (Tabla 1). La mayoría de recomendaciones y algoritmos terapéuticos para manejo del ECM se basan en datos obtenidos a partir de la experiencia y la práctica clínica diaria

más que en evidencias científicas consistentes obtenidas a partir de ensayos clínicos controlados[7]. El tratamiento del ECM se basa, en primer lugar, en medidas evitadoras de alérgenos o irritantes identificados, emolientes, cremas barreras, uso de guantes de algodón y corticoides tópicos de potencia moderada o alta. Una de las particularidades del tratamiento de este eczema de manos es que, al tratarse de una dermatosis crónica, los tratamientos suelen ser prolongados en el tiempo. El tratamiento a largo plazo con corticoides conduce a una atrofia cutánea, incluso existen evidencias de que pueden interferir negativamente en la síntesis de los lípidos que constituyen el estrato córneo y, de este modo, alteran la integridad de la barrera cutánea. En los últimos años, existe una tendencia a combinar los corticoides tópicos con los inhibidores de la calcineurina (pimecrolimus y tacrolimus) para reducir los efectos adversos de los primeros, aunque también este grupo farmacológico presenta efectos secundarios: enrojecimiento e irritación local, además de desconocer los efectos adversos potenciales a muy largo plazo. Si se descarta la existencia de un contacto asociado, los pacientes con ECM refractarios a estos tratamientos tópicos, podrían beneficiarse de un tratamiento sistémico. Para muchos autores, la fototerapia con UVB, PUVA tópico o PUVA sistémico sería el primer escalón para un ECM grave refractario a corticoides, en su forma hiperqueratósica y vesiculosa: aunque la eficacia de la fototerapia es limitada, es una opción segura. Otras alternativas serían la ciclosporina, azatioprina, acitretino (este último, sólo en el caso de un ECM hiperqueratósico). Si se desea una resolución rápida de las lesiones, las opciones a plantearse serían los corticoides orales, ciclosporina o azatioprina. No obstante, la toxicidad inherente a estos tratamientos desaconseja

su uso prolongado en el tiempo, y ninguno de ellos ha podido demostrar su eficacia ni está aprobado para el ECM grave. Estarían únicamente destinados a los casos más graves. Además, al suspender estos tratamientos suele aparecer un empeoramiento brusco y severo del ECM[3].

En los últimos años, la alitretinoína oral (9-cis ácido retinoico) ha sido aprobada en Europa y Estados Unidos específicamente para el tratamiento del ECM grave. El efecto biológico de la alitretinoína está mediado, al igual que en el resto de retinoides, por el receptor A del ácido retinoico y/o el receptor X del ácido retinoico (RXR). Comparado con otros retinoides, la alitretinoína oral ha mostrado *in vitro* un efecto antiinflamatorio[8]. En un reciente estudio se demostró que la alitretinoína oral no producía cambios en la síntesis de las ceramidas constituyentes del estrato córneo, y de este modo no alteraba la barrera cutánea y esto producía menor tasa de alteraciones cutáneas (fragilidad y xerosis mucosa y cutánea, queilitis, cicatrización anómala), que el resto de retinoides, incluida la alitretinoína tópica[9].

Existen ensayos clínicos controlados[10, 11] y no controlados[12] que demuestran que la alitretinoína oral induce una respuesta clínicamente significativa en un alto porcentaje de pacientes con eczema crónico de manos grave refractarios a corticoides tópicos potentes. La respuesta a la alitretinoína oral es dosis-dependiente. Así, en el grupo de pacientes tratados con la máxima dosis diaria (30 mg) las cifras de curación completa o casi completa del ECM (definida como la reducción media de los síntomas y signos del ECM en más de un 75%), determinadas mediante la valoración global del médico (PGA), fueron de más del 48%. Estas cifras se alcanzaron muy rápidamente en el grupo que recibió 30 mg/día respecto a los grupos tratados con una dosis de 10 mg/día y el grupo placebo. Las tasas de curación completa o casi completa fueron superiores en el ECM hiperqueratósico que en la forma vesiculosa o de pulpitis aislada. Se recomienda administrar el tratamiento durante 12 semanas: en caso de que exista una respuesta completa o casi completa, el tratamiento puede suspenderse a las 12 semanas; si no existe una respuesta completa o casi completa, el tratamiento puede mantenerse hasta las 24 semanas. El tiempo medio de recidiva en el grupo de respondedores, definida

como la reaparición de un mínimo del 75% de los síntomas y signos iniciales de ECM, en ausencia de otro tratamiento anti-eczema, fue de 5,5 a 6,2 meses[10, 11, 13].

Además, en estos estudios la alitretinoína oral presentó un perfil de tolerancia y seguridad equivalente al del resto de retinoides típicos o agonistas RXR (retinoides)[11]. Los efectos adversos son dosis-dependientes, y comprenden la cefalea como el evento más frecuente (20%), que en un 5% de los casos lleva a la suspensión del tratamiento, y con menor frecuencia alteraciones mucocutáneas (xerosis cutánea, dermatitis, xerosis labial y queilitis), descenso de la TSH y de los niveles de tiroxina libre, hiperlipidemia e hipertransaminasemia leve[10, 11, 13]. Es un fármaco seguro, indicado en pacientes mayores de 18 años, y como el resto de retinoides, está contraindicado en las mujeres gestantes. Si se administra a una mujer en edad fértil, hay que realizar un test de embarazo previo al inicio del tratamiento, y recomendar una anticoncepción eficaz durante el mismo y hasta un mes después de finalizarlo. No existen requisitos anticonceptivos especiales para los hombres que tomen alitretinoína oral. Los estudios coste-efectividad que comparan el uso de alitretinoína oral versus medidas de soporte en pacientes con ECM refractario a los tratamientos tópicos disponibles demostraron que la alitretinoína oral es más efectiva y que, a largo plazo, incrementa la ratio coste-efectividad (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio —ICER—*) medida mediante el QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) ganados[14].

Conclusiones

Podemos concluir que, hasta el momento, los pacientes con eczema crónico de manos refractario a corticoides carecían de una alternativa real adecuada para un tratamiento prolongado de su enfermedad. En la actualidad, podemos considerar la alitretinoína oral como la alternativa terapéutica en estos pacientes de difícil manejo: un fármaco no inmunosupresor, seguro y bien tolerado, con un manejo sencillo y conocido para el dermatólogo al tratarse de un retinoide, y que a desde un punto de vista económico, a largo plazo, ha demostrado ser la alternativa más coste-efectiva y que más contribuye a mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

1. Fowler JF, Duh MS, Chng J, Person J, Thorn D, Raut M. A survey-based assessment of the prevalence and severity of chronic hand dermatitis in a managed care organization. *Cutis* 2006; 77: 385-92.
2. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 203-10.
3. English J, Aldridge R, Gawkrödger DJ, Kownacki S, Statham B, White JM, Williams J. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clinical and Experimental Dermatology* 34: 761-9.
4. Skoet R, Zachariae R, Agner T. Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature. *Br J Dermatol* 2003; 149: 452-6.
5. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence: full guidance on adalimumab for the treatment of psoriasis TA146. 2008.

6. Blank PR, Blank AA, Szucs TD. Cost-effectiveness of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema- a long-term analysis from a Swiss perspective. *BMC Dermatology* 2010; 10:4.
7. Van Coevorden AM, van Sonderen E, Bouma J, Coenraads PJ. Assessment of severity of hand eczema: discrepancies between patient- and physician-rated scores. *Br J Dermatol* 2006;155: 1217-22.
8. Zapata-González F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroya F, De Madariaga A, Domingo JC. 9-cis-Retinoic acid (9cRA), a retinoid X receptor (RXR) ligand, exerts immunosuppressive effects on dendritic cells by RXR-dependent activation: inhibition of peroxisome proliferator-activated receptor gamma blocks some of the 9cRA activities, and precludes them to mature phenotype development. *J Immunol* 2007; 178: 6130-9.
9. Jungersted JM. Changes in skin barrier during treatment with systemic alitretinoin: focus on skin susceptibility and stratum corneum-ceramides. *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 653-6.
10. Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K. Oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) therapy for chronic hand dermatitis in patients refractory to standard therapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1453-9.
11. Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A 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.
12. Bollag W, Ott F. Successful treatment of chronic hand eczema with oral 9-cis-retinoic acid. *Dermatology* 1999; 199: 308-12.
13. Bissonnette R, Worm M, Gerlach B, Guenther L, Cambazard F, Ruzicka T, Maeres J, Brown TC. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *The British Journal of Dermatology* 2009; 162: 420-6.
14. Blank PR, Blank AA, SzucsTD. Cost-effectiveness of oral alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema—a long-term analysis from a Swiss perspective. *BMC Dermatology* 2010; 10: 4.