

Apremilast en dermatitis atópica grave: nuestra experiencia

Apremilast in severe atopic dermatitis: our experience

Felipe César Benavente Villegas,* José María Sánchez Motilla,*
Ana Isabel Zayas Gavilá,* Almudena Mateu Puchades*

Palabras clave:

Dermatitis atópica,
apremilast,
inhibidor oral de la
fosfodiesterasa-4.

Key words:

Atopic dermatitis,
apremilast, oral
phosphodiesterase-4
inhibitor.

RESUMEN

El apremilast es un fármaco inhibidor oral de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) aprobado en psoriasis moderada-grave y artritis psoriásica.¹ Se ha utilizado en diversas patologías: eritema multiforme refractario a otros tratamientos,² enfermedad de Behçet,³ alopecia areata,⁴ hidradenitis supurativa,⁵ entre otras. Actualmente está en fase de ensayos clínicos su empleo en dermatitis atópica (DA) grave refractaria a otros tratamientos.^{6,7} Presentamos cinco casos de DA grave de largo tiempo de evolución en los cuales se prescribió apremilast fuera de ficha técnica. En todos los casos se realizó pauta de inducción y mantenimiento de 30 mg c/12 horas.

ABSTRACT

Apremilast is an oral phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitor approved in moderate-severe psoriasis and psoriatic arthritis.¹ It has been used in various pathologies: erythema multiforme refractory to other treatments,² Behçet's disease,³ alopecia areata,⁴ hidradenitis suppurativa,⁵ among others. Currently, its use in severe atopic dermatitis (AD) refractory to other treatments is in the phase of clinical trials.^{6,7} We present five cases of severe AD with a long evolution, in which apremilast was prescribed off-label. In all cases, induction and maintenance regimen of 30 mg c/12 hours was implemented.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) incluyen emolientes, corticoides tópicos/sistémicos, inmunomoduladores tópicos, antibióticos y fototerapia. En muchos casos, se prescriben fuera de ficha técnica fármacos inmunosupresores sistémicos para su control. Los pacientes con DA tienen incrementada la actividad de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) en sus leucocitos, lo que estimula la liberación de mediadores inflamatorios; por ello, su inhibición tendría un rol en controlar la patogenia.^{6,8} La PDE4 es una isoenzima que convierte el adenosín monofosfato cíclico (AMPC) en adenosín monofosfato. El apremilast, un inhibidor de la PDE4, afecta directamente a múltiples células inmunes (incluyendo linfocitos T, *natural killers* (NK), células dendríticas y macrófagos), volviéndolas a un estado menos activo. Este proceso se consigue por medio de la acumulación de AMPC tras la inhibición de PDE4, lo que activa una proteinquinasa A que lleva a una reducción de mediadores

inflamatorios como TNF-alfa, interleucina-2, interferón-alfa, leucotrienos y óxido sintetasa, y por otra parte, un incremento de mediadores antiinflamatorios como la interleucina-10.^{6,8}

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos cinco casos de DA grave de largo tiempo de evolución en los cuales se pautó apremilast fuera de ficha técnica.

Se trata de cuatro varones y una mujer, con una media de edad de 39.4 años. Presentaban una media del EASI (índice de severidad y superficie del eccema) basal de 26. Su DLQI (índice de calidad de vida) medio basal fue de 25. Todos habían recibido previamente tandas de corticoides orales y tópicos en múltiples ocasiones, así como tratamiento inmunosupresor con azatioprina y ciclosporina. Los casos núm. 4 y 5 habían tomado también metotrexato. Solo a un caso se le había administrado acitretino (núm. 4).

En todos se realizó pauta de inducción y mantenimiento de 30 mg c/12 horas de apremilast.

* Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Doctor
Peset, Valencia.

Conflicto de intereses:
Ninguno.

Recibido:
10/Marzo/2018.
Aceptado:
22/Octubre/2018.



RESULTADOS

El primero de ellos, un varón de 30 años que había requerido azatioprina, ciclosporina y corticoides tópicos y orales, tuvo buena tolerancia y control de su patología (*Figura 1A-1B*). En el control de las 39 semanas se objetivó una disminución del EASI a 6,1, y del DLQI a 9. Actualmente lleva 92 semanas de tratamiento, con escasos brotes intercurrentes que coinciden con episodios de estrés, que se logran controlar con bajas dosis de corticoides orales. Las cifras del EASI en el último control fueron de 5,8 y DLQI de 8 (92 semanas).

El segundo caso, una mujer de 27 años, tuvo que suspender el fármaco a los 10 días de tratamiento por una toxicodermia (*Figura 2*). No fue posible objetivar su respuesta.

Los restantes tres casos, todos con DA grave con múltiples tratamientos inmunosupresores, tuvieron mal control de la clínica, con exacerbación del prurito y/o lesiones cutáneas a las pocas semanas del inicio del apremilast, sin modificación del EASI ni el DLQI inicial; por ese motivo, se suspendió el tratamiento.

DISCUSIÓN

Apremilast pareciera ser más seguro y con mejor tolerancia que otras terapias sistémicas, según reportan

Samrao y sus colaboradores en una pequeña cohorte de pacientes adultos con DA, siendo la náusea el efecto adverso más frecuente. La respuesta clínica (mejoría de un 50% del EASI) observada a los seis meses de tratamiento fue similar a la obtenida con otros inmunosupresores utilizados de manera usual en la DA grave.⁸ Como principales ventajas que destacan es que el apremilast, por una parte, no tiene un impacto a nivel de la función renal, hepática o hematológica; y por otra, logra mejorías significativas en el control de la inflamación, el prurito y la calidad de vida en pacientes con DA grave, con leves a moderados efectos adversos, por lo general bien tolerados.⁸

Otros autores han descrito que el uso de apremilast en la DA grave fue mínimamente efectivo, con resultados inferiores a los obtenidos en los ensayos clínicos del fármaco en psoriasis. Al igual que en otras publicaciones, los efectos adversos no fueron serios ni obligaron a suspender el medicamento.⁷

Vale la pena destacar un reporte clínico de un caso de DA grave pediátrica, donde se pautó apremilast en un niño de ocho años y se logró un rápido control del prurito en tan solo dos semanas, el cual se mantuvo en el tiempo, sin efectos adversos asociados.⁹

Un reciente artículo donde se describe una serie de cinco pacientes con DA/DC grave tratados con apremilast muestra buenos resultados, destacando que a pesar de que el alto costo de la terapia puede ser una barrera, su uso tiene muchos beneficios, como el rápido inicio de la acción, escasas contraindicaciones, nula necesidad de controles analíticos y ausencia de efectos adversos a largo plazo, en comparación con agentes biológicos y otros inmunosupresores.¹⁰

En fechas recientes, ha finalizado un estudio clínico fase II de utilización de apremilast versus placebo en dermatitis atópica moderada y grave, en donde no demostró



Figura 1. A: Lesiones eccematosas pruriginosas previo tratamiento. B: Control aceptable con apremilast a las 92 semanas.



Figura 2. Toxicodermia por apremilast en la paciente número 2.

Tabla 1. Pacientes con dermatitis atópica grave tratados con apremilast.

Paciente	Edad	Duración	Tratamiento previo	Periodo de lavado	Duración del tratamiento con apremilast	Resultados	Efectos adversos	Seguimiento
1 Hombre	30 años	Desde la infancia	AZT, Cs, CT tópicos y orales	No tratamiento sistémico previo inmediato	92 semanas	Mejoría de al menos el 75% de lesiones; mejoría del DLQI en un 40%	Náuseas ocasionales	Continúa con apremilast 30 mg c/12 horas
2 Mujer	27 años	Desde la infancia	AZT, Cs, CT tópicos y orales	No tratamiento sistémico previo inmediato	Ocho días	Nula mejoría	Toxicodermia que obligó a suspender el fármaco	Cs y CT
3 Hombre	37 años	Desde la infancia	AZT, Cs, CT tópicos y orales	1 día tras AZT Mantiene Cts orales	45 días	Empeoramiento clínico	No	AZT
4 Hombre	58 años	Desde la infancia	AZT, MTX, acitretino, Cs, CT tópicos y orales	Dos semanas tras acitretino	Dos meses	Empeoramiento clínico	No	Cs, MTX
5 Hombre	45 años	Desde la infancia	AZT, MTX, Cs, CT tópicos y orales	No, mantiene Cs 200 mg/d	17 días	Empeoramiento clínico	No	Cs + ustekinumab

Nomenclatura: AZT (Azatioprina), Cs (Ciclosporina), CT (Corticoides), MTX (Metotrexato)

ser superior al placebo a las 12 semanas a dosis de 30 mg c/12 horas; fue solo escasamente superior la posología a 40 mg c/12 horas.¹¹

CONCLUSIONES

Si bien nuestra casuística es escasa, apremilast pareciera ser una alternativa en aquellos casos de DA grave que obligan a terapias inmunosupresoras y corticodependencia. Nuestra serie de casos no se correlacionó con los buenos resultados de otras series de la literatura, quizás por el perfil de los pacientes y/o la gravedad de la DA. Se deben valorar los efectos secundarios, que en general son tolerables, considerando la excepción

de un caso de nuestra serie donde hubo una toxicodermia (descrita con baja prevalencia, pero que debe ser tomada en cuenta, ya que obligó a suspender el tratamiento). Son necesarios estudios prospectivos con mayor número de casos para hacer conclusiones significativas sobre su eficacia y tolerabilidad en la práctica clínica habitual.

Correspondencia:

Dr. Felipe César Benavente-Villegas

E-mail: felipecbv@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Keating G. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. *Drugs*. 2017; 77 (4): 459-472.
- Chen T, Levitt J, Geller L. Apremilast for treatment of recurrent erythema multiforme. *Dermatol Online J*. 2017; 23 (1).
- Hatemi G, Melikoglu M, Tunc R, Korkmaz C, Turgut OB, Mat C et al. Apremilast for Behçet's syndrome: a phase 2, placebo-controlled study. *N Engl J Med*. 2015; 372 (16): 1510-1518.
- Liu L, King B. Lack of efficacy of apremilast in 9 patients with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 (4): 773-774.
- Weber P, Seyed Jafari S, Yawalkar N, Hunger R. Apremilast in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a case series of 9 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76 (6): 1189-1191.

6. Farahnik B, Beroukhim K, Nakamura M, Abrouk M, Zhu TH, Singh R et al. Use of an oral phosphodiesterase-4 inhibitor (apremilast) for the treatment of chronic, severe atopic dermatitis: a case report. *Dermatol Online J*. 2017; 23 (5).
7. Volf EM, Au SC, Dumont N, Scheinman P, Gottlieb AB. A phase 2, open-label, investigator-initiated study to evaluate the safety and efficacy of apremilast in subjects with recalcitrant allergic contact or atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol*. 2012; 11 (3): 341-346.
8. Samrao A, Berry T, Goreschi R, Simpson E. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol*. 2012; 148 (8): 890-897.
9. Saporito R, Cohen D. Apremilast use for moderate-to-severe atopic dermatitis in pediatric patients. *Case Rep Dermatol*. 2016; 8 (2): 179-184.
10. Abrouk M, Farahnik B, Zhu T, Nakamura M, Singh R, Lee K et al. Apremilast treatment of atopic dermatitis and other chronic eczematous dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77 (1): 177-180.
11. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02087943>.

www.medigraphic.org.mx