



Localizador: 18056

Alitretinoína en el tratamiento del eczema crónico de manos. Experiencia de un centro de tercer nivel en ocho pacientes

Alitretinoin in the treatment of chronic hand eczema.
 Experience of a third-level centre in eight patients

Pedro Rodríguez-Jiménez,* Pablo Chicharro,* Ana Reymundo,* Alberto Fernández-Bernáldez,*
 Raquel Navarro,* Javier Sánchez-Pérez*

Palabras clave:
 Eczema, dermatitis,
 alitretinoína.

Keywords:
 Eczema, dermatitis,
 alitretinoin.

RESUMEN

Introducción: El eczema crónico de manos (ECM) afecta entre el 5 y 7% de la población. El propósito del artículo es describir el uso de la alitretinoína oral en pacientes con ECM refractario a corticoides tópicos potentes en nuestro centro y realizar una revisión de la literatura hasta la fecha. **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo, descriptivo y transversal, basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes con ECM en tratamiento con alitretinoína. **Resultados:** Se revisaron ocho historias clínicas de pacientes tratados con alitretinoína. Se utilizó en todos los pacientes una dosis de 30 mg/día, tras lo cual el 75% de los pacientes logró una respuesta clínica satisfactoria. Los eventos adversos fueron todos previsible y leves y no obligaron a la suspensión del tratamiento en ningún caso. **Conclusión:** Los resultados muestran una eficacia en el tratamiento de ECM con alitretinoína oral en línea con lo publicado hasta ahora en la literatura y las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica. Destaca la buena respuesta al tratamiento en nuestra serie y los pocos efectos adversos.

ABSTRACT

Introduction: Chronic hand eczema (CHE) affects between 5 and 7% of the population. The purpose of the article is to describe the use of oral alitretinoin in patients with refractory in our centre and to carry out a literature review up to date. **Material and methods:** Cross-sectional descriptive retrospective observational study, based on the retrospective review of clinical records of patients with CHE treated with alitretinoin. **Results:** We reviewed eight records from patients treated with alitretinoin. A dose of 30 mg/day was used in all patients, after which 75% of the patients achieved a satisfactory clinical response. The adverse events were all predictable and mild and did not require the suspension of treatment in any case. **Conclusion:** The results show a high efficacy for the treatment of CHE with oral alitretinoin according to what has been published up to date in the literature and the recommendations established in the clinical practice guidelines. We have to remark the good response to treatment in our series and the few adverse effects.

* Servicio de Dermatología.

Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España.

Conflicto de intereses:
 Ninguno.

Recibido:
 23/Agosto/2018.
 Aceptado:
 8/Abril/2019.



INTRODUCCIÓN

El eczema crónico de manos (ECM) se caracteriza por la progresiva aparición de eritema, vesículas, grietas e hiperqueratosis pruriginosas y/o dolorosas que pueden variar en gravedad, desde un compromiso leve hasta una afectación incapacitante y con una duración de más de tres meses o que reaparece dos o más veces en un periodo de 12 meses a pesar de un adecuado tratamiento habitualmente superior a seis semanas. Tiene una incidencia aproximada del 5-7% de la población, de los cuales entre el 2-4% son refractarios al tratamiento estándar con corticoides tópicos de alta potencia.

Su importancia radica en que en las formas graves tienen un gran impacto ocupacional, doméstico, social, psicológico y económico.¹

La alitretinoína (9-cis ácido retinoico) es el único y primer tratamiento oral disponible aprobado en la Unión Europea para el tratamiento del eczema crónico de manos (ECM) refractario al tratamiento con corticosteroides tópicos potentes. Es un panagonista de los receptores de los retinoides (RAR y RXR), con efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios. Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en múltiples ensayos clínicos, siendo recomendado como segunda línea terapéutica en las últimas guías europeas para el ECM.¹⁻⁴

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas de ocho pacientes con eczema crónico de manos en tratamiento con alitretinoína en nuestro centro, un hospital de tercer nivel, que cubre un área metropolitana de 600,000 habitantes entre los años 2008 y 2017. Se recogieron datos sociodemográficos (sexo y edad) y clínicos (tiempo de evolución, tratamientos recibidos, respuesta clínica a los tres y a los seis meses de tratamiento y efectos adversos); realizándose posteriormente un análisis estadístico descriptivo de los mismos.

RESULTADOS

Las características basales de nuestros pacientes, así como el tratamiento realizado, se resumen en la [tabla 1](#). Todos los pacientes fueron tratados con alitretinoína 30 mg/día. La edad oscilaba entre 41-76 años con una media de 57.1 años, siendo la totalidad de la muestra mujeres. En la mayoría de ellas (62.5%) la localización de las lesiones fue exclusivamente en las manos, presentando el resto de ellas manifestaciones clínicas también en los pies. Cabe destacar que cinco de ellas (62.5% de la muestra) tenían antecedentes de atopia y que en tres de los casos las pruebas epicutáneas realizadas fueron positivas para varios alérgenos de la serie estándar del GEIDAC. El tiempo de evolución medio antes de recibir tratamiento con alitretinoína fue de 4.6 años, durante los cuales, además del tratamiento estándar, habían recibido previamente ciclos cortos de corticosteroides orales (87.5%), metotrexato o tratamiento con PUVA (37.5%). La respuesta al tratamiento con alitretinoína en nuestro estudio fue variada, apreciándose una respuesta completa tras la administración de 30 mg diarios durante 12 semanas en tres de nuestros pacientes (37.5%), una respuesta parcial, entendiéndose como tal la mejoría, pero no resolución de las lesiones, en tres de ellos (37.5%) y una ausencia de respuesta en dos de los casos. Esta respuesta se mantuvo estable tras 24 meses de tratamiento, no habiendo cambios en la respuesta clínica al tratamiento. Finalmente, los efectos adversos que con más frecuencia se observaron fueron la xerosis en seis de nuestros pacientes, la cefalea en tres de ellos y la hipertransaminasemia asintomática en uno de ellos. Éstos no condicionaron el abandono del tratamiento en ninguno de los casos. No se observó que la edad, presencia de atopia concomitante o la positividad en las pruebas epicutáneas se asociaran a una

mejor respuesta terapéutica. En la [tabla 1](#) se muestran los datos completos.

DISCUSIÓN

Desde su comercialización, y previamente a ella, se han realizado múltiples ensayos clínicos que avalan la eficacia de la alitretinoína para el tratamiento del ECM refractario al uso de corticoides tópicos de alta potencia. Tanto es así, que en las últimas guías europeas realizadas por la ESCD (*European Society of Contact Dermatitis*) la recomiendan como segunda línea de tratamiento. En las [tablas 2 y 3](#) se procede a desplegar un resumen comparativo de todos los casos de ECM tratados con alitretinoína hasta la fecha.⁵⁻¹⁴

En la mayoría de los estudios publicados y los estudios pivotaes, las tasas de respuesta de la alitretinoína para el eczema crónico de manos a dosis de 30 mg durante 24 meses son de entre el 40-80%.^{6,13}

En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares a los presentados en la literatura hasta ahora con unas tasas de respuesta del 75%, similares a la serie de Aguayo-Leiva et al.⁷ y algo superiores a otros grandes estudios de la literatura. Esto probablemente esté influido por nuestro pequeño tamaño muestral y por el diseño del estudio.

En cuanto a efectos secundarios, en nuestros pacientes el más frecuente fue la xerosis en el 75% de pacientes, si bien en los ensayos pivotaes y las series la queja más frecuente es la cefalea, que en la mayoría de los casos no obliga a la suspensión de las lesiones ([Tabla 3](#)).⁵⁻¹⁴ En cuanto a alteraciones analíticas, todas dosis dependientes, la elevación de colesterol y la de triglicéridos son casi constantes y así está reportado en la mayoría de los estudios y, por tanto, deberían ser monitorizadas. Sólo en algunas series el hipotiroidismo central, efecto conocido de algunos retinoides, se describe como efecto secundario menos frecuente que las alteraciones del perfil lipídico; no obstante, también debe realizarse la monitorización por su potencial importancia.^{2,5}

El gran problema del tratamiento en el que coinciden todos los autores es su elevado precio; sin embargo, un grupo de origen suizo concluyó que el coste del tratamiento total en la vida de un paciente con ECM está estimado en 42,208€ y si se trata con tratamiento convencional es de 38.795€ pero, cuando se corrige por años de calidad de vida ganados, el tratamiento sería coste-efectivo, ya que el uso de alitretinoína se asocia a un mejor resultado funcional.¹⁵ Este resultado debe ser individualizado para cada país según los modelos de financiación y, por tanto, no parece extrapolable.

Tabla 1. Resumen de nuestros pacientes.

Caso	Sexo	Edad	Localización	Atopia	Pruebas epicutáneas	Evolución en años	Tratamiento previo	Respuesta a tres meses	Respuesta a seis meses	E. adversos
1	F	60	Manos	Sí	+	7	CE tópicos, CE orales, PUVA	Total	Total	No
2	F	76	Manos y pies	No	-	2	CE tópicos, CE orales	Parcial	Parcial	Xerosis, cefalea
3	F	58	Manos	Sí	+	3	CE tópicos, CE orales, MTX	Parcial	Parcial	Xerosis
4	F	60	Manos	No	-	5	CE tópicos, CE orales, PUVA, MTX	Total	Total	Xerosis, cefalea, tran-saminasas
5	F	59	Manos y pies	Sí	-	6	CE tópicos, Protopic	Sin respuesta	Sin respuesta	Xerosis
6	F	41	Manos	Sí	-	5	CE tópicos, CE orales	Sin respuesta	Sin respuesta	No
7	F	59	Manos	No	+	5	CE tópicos, CE orales	Total	Total	Cefalea
8	F	44	Manos y pies	Sí	-	3.5	CE tópicos, CE orales, MTX	Parcial	Parcial	Xerosis

CE = corticosteroides, F = femenino, M = masculino, MTX = metotrexato, PUVA = psoraleno + UVA.

Tabla 2. Eficacia de alitretinoína para el eczema crónico de manos.

Referencia	Tipo de estudio	Duración en semanas	Nº de pacientes	Edad media en años	Dosis	Tasa de respuesta
Ruzicka et al., ⁵ 2004 (n = 319)	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	12	319	48.2	10/40 mg día	39-41-53% (10-20-40 mg)
Ruzicka et al., ⁶ 2008 (n = 1,032)	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	12-24	1,032	48.5	10/30 mg	27-48% (10-30 mg)
Aguayo-Leiva et al., ⁷ 2011 (n = 15)	Estudio abierto, no controlado de 15 pacientes	12	15	53	30 mg	87%
Bisonette et al., ⁸ 2010 (n = 117)	Estudio aleatorizado, doble ciego	12-24	117	50.5	10/30 mg	48-80% (10-30 mg)
Dirschka et al., ⁹ 2011 (n = 190)	Abierto, multicéntrico	24	190	48.1	30 mg	46.6%
Schmitt-Hoffmann et al., ¹⁰ 2011 (n = 32)	Doble ciego, aleatorizado	24	32	48.1	10/30 mg	12.5-62.8% (10-30 mg)
Lynde et al., ¹¹ 2012 (n = 186)	Abierto, multicéntrico de seguimiento	24	186	46.3	30 mg	47.7%
Diepgen et al., ¹² 2012 (n = 680)	Observacional, no intervencional	24	680	49.9	10/30 mg	56-62% (10-30 mg)
Fowler et al., ¹³ n = 596)	Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo	24	596	49	30 mg	40%
Politiek et al., ¹⁴ (n = 95)	Estudio abierto, no controlado de ocho pacientes	24	8	57.1	30 mg	75%
Nuestra serie	Estudio abierto, no controlado de ocho pacientes	24	8	57.1	30 mg	75%

Tabla 3. Efectos secundarios de alitretinoína para el eczema crónico de manos.

Referencia	Cefalea	Xerosis mucocutánea	Aumento de colesterol	Aumento de triglicéridos	Aumento de transaminasas
Ruzicka et al., ⁵ 2004 (n = 319)	11%	-	14.75%	22.25%	-
Ruzicka et al., ⁶ 2008 (n = 1,032)	12.3%	2%	6.7%	4.7%	1%
Aguayo-Leiva et al., ⁷ 2011 (n = 15)	13%	-	40%	-	-
Bisonette et al., ⁸ 2010 (n = 117)	14%	2%	16.4%	10.9%	4%
Dirschka et al., ⁹ 2011 (n = 190)	18.5%	-	9.8%	9%	-
Schmitt-Hoffmann et al., ¹⁰ 2011 (n = 32)	46.9%	-	-	-	-
Lynde et al., ¹¹ 2012 (n = 186)	11.9%	2.5%	3.8%	8.1%	0.8%
Diepgen et al., ¹² 2012 (n = 680)	7.5%	-	3.8%	4.9%	-
Fowler et al., ¹³ (n = 596)	18.75%	2.5%	2.4%	1.15%	-
Politiek et al., ¹⁴ (n = 95)	34.7%	13.7%	5.3%	10.5%	-
Nuestra serie (n = 8)	37.5%	62.5%	0%	12.5%	12.5%

CONCLUSIONES

En nuestra serie de casos se observó una efectividad similar o incluso superior a la descrita en la literatura con el uso de la alitretinoína para el tratamiento del eczema crónico de manos. Es un fármaco con buena eficacia y seguridad que parece consolidarse como segunda línea de tratamiento cuando falla el uso de corticoides tópicos.

Correspondencia:

Pedro Rodríguez-Jiménez

Hospital Universitario La Princesa

Calle Diego de León Núm. 62,

28010, Madrid, España.

Teléfono: 0034 915 202 200

E-mail: pedro.rodriguez.jimenez90@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13 (1): e1-22.
- Ficha técnica Toctino(reg). 09/2015 GSK.
- Blair HA, Scott LJ. Alitretinoin: a review in severe chronic hand eczema. *Drugs.* 2016; 76: 1271-1279.
- Diepgen TL, Agner T, Aberer W et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermat.* 2007; 57 (4): 203-210.
- Ruzicka T, Larsen FG, Galewicz D, Horváth A, Coenraads PJ, Thestrup-Pedersen K et al. 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 (12): 1453-1459.
- Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GB et al. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cisretinoic 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 (4): 808-817.
- Aguayo-Leiva IR, Urrutia S, Jaén-Olasolo P. Respuesta al tratamiento con alitretinoína oral en ECM refractario con eczema crónico de manos refractario al tratamiento con corticoides tópicos potentes: nuestra experiencia en 15 pacientes. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102 (8): 616-622.
- Bissonnette R, Worm M, Gerlach B et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema. *Br J Dermatol.* 2010; 162 (2): 420-426.
- Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36 (2): 149-154.
- Schmitt-Hoffmann AH, Roos B, Sauer J, Spickermann J, Stoeckel K, Edwards D et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of alitretinoin in moderate or severe chronic hand eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36 Suppl 2: 29-34.
- Lynde C, Cambazard F, Ruzicka T et al. Extended treatment with oral alitretinoin for patients with chronic hand eczema not fully responding to initial treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2012; 37 (7): 712-717.
- Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and tolerability of alitretinoin for chronic hand eczema under daily practice conditions: results of the TOCCATA open study comprising 680 patients. *Acta Derm Venereol.* 2012; 92 (3): 251-255.
- Fowler JF, Graff O, Hamedani AG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of alitretinoin (BAL4079) in the treatment of severe chronic hand eczema refractory to potent topical corticosteroid therapy. *J Drugs Dermatol.* 2014; 13 (10): 1198-1204.
- Politiek K, Christofers WA, Coenraads PJ et al. Alitretinoin and acitretin in severe chronic hand eczema; results from a retrospective daily practice study. *Dermatol Ther.* 2016; 29 (5): 364-371.
- 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 Dermatol.* 2010; 10: 4.