



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Roflumilast tópico y oral en dermatología. Una revisión narrativa



M. Mansilla-Polo^{a,b}, E. Gimeno^c y D. Morgado-Carrasco^{c,d,*}

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, Girona, España

Recibido el 22 de junio de 2023; aceptado el 4 de septiembre de 2023

Disponibile en Internet el 12 de septiembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Roflumilast;
Dermatología;
Psoriasis;
Apremilast;
Fosfodiesterasa;
Off-label

Resumen Roflumilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 aprobado de forma oral para la prevención de exacerbaciones en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fenotipo de bronquitis crónica. En dermatología, el roflumilast tópico está aprobado por la *Food and Drug Administration* en psoriasis en placas y dermatitis seborreica leve/moderada. En cuanto a su uso fuera de indicación, hemos encontrado un ensayo clínico que avala la utilidad del roflumilast oral en psoriasis, así como pequeñas series de casos o casos clínicos aislados en hidradenitis supurativa, aftosis oral recurrente, eccema numular, liquen plano y enfermedad de Behçet. Su perfil de seguridad es favorable, similar al del apremilast, y su coste es considerablemente inferior a los de los fármacos de nueva generación, o incluso al de algunos inmunosupresores clásicos. Presentamos una revisión de roflumilast tópico y oral, en términos de farmacocinética y farmacodinámica, efectos adversos, usos dermatológicos aprobados y fuera de indicación. Roflumilast es un agente prometedor en dermatología.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Roflumilast;
Dermatology;
Psoriasis;
Apremilast;
Phosphodiesterase;
Off-label

Topical and Oral Roflumilast in Dermatology: A Narrative Review

Abstract Oral roflumilast is a phosphodiesterase-4 inhibitor approved for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. In dermatology, topical roflumilast is authorized by the US Food and Drug Administration for the treatment of plaque psoriasis and mild to moderate seborrheic dermatitis. Several studies have described the off-label use of roflumilast in dermatology, including a randomized controlled trial showing

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com (D. Morgado-Carrasco).

its usefulness in the treatment of psoriasis; case reports and small series have also reported successful outcomes in hidradenitis suppurativa, recurrent oral aphthosis, nummular eczema, lichen planus, and Behçet disease. Roflumilast has a favorable safety profile, similar to that of apremilast, and it is considerably cheaper than new generation drugs and even some conventional immunosuppressants. We review the pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical and oral roflumilast and discuss potential adverse effects and both approved and off-label uses in dermatology. Roflumilast is a promising agent to consider.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La llegada de los fármacos biológicos y moléculas pequeñas han revolucionado el manejo de múltiples dermatosis inflamatorias como la psoriasis, la dermatitis atópica, la hidradenitis supurativa y la alopecia areata, entre otras. Sin embargo, su alto coste supone una limitación significativa, especialmente cuando se requiere su uso fuera de indicación¹.

Apremilast, es un inhibidor oral de la enzima fosfodiesterasa-4 (PDE4), de efecto inmunomodulador y no inmunosupresor, aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en psoriasis², artritis psoriásica y en el tratamiento de las úlceras orales de la enfermedad de Behçet³. Presenta un excelente perfil de seguridad, y se ha utilizado exitosamente fuera de indicación en múltiples dermatosis³. El crisaborol es un inhibidor tópico de PDE4 aprobado en dermatitis atópica⁴. Roflumilast es otro inhibidor de PDE4 (IPDE4). Su forma oral fue inicialmente aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por la FDA para reducir el riesgo de exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fenotipo de bronquitis crónica⁵. El roflumilast tópico al 0,3% fue aprobado por la FDA en 2022 para el tratamiento de la psoriasis en placas en pacientes >12 años, constituyendo el primer inhibidor tópico de PDE4 aprobado en psoriasis en placas⁶. En abril de 2023, la FDA aprobó su uso tópico al 0,3% en dermatitis seborreica⁷. Debido a su excelente perfil de seguridad, facilidad posológica y a su bajo coste (el precio del roflumilast oral ronda los 35€ al mes en España), se ha utilizado este fármaco de forma oral en psoriasis en placas, aftosis oral recurrente, hidradenitis supurativa, eccema numular y liquen plano, entre otras dermatosis. Sus potenciales usos no solo se limitan al ámbito dermatológico, sino que se extienden al deterioro cognitivo, demencia, esquizofrenia y otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas⁸⁻¹³, colitis ulcerosa, diabetes mellitus, obesidad y síndrome de ovario poliquístico, y al asma o en pacientes con bronquiectasias y fibrosis quística¹⁴⁻¹⁹ (tabla 1)^{8,38,80-86}. En este artículo se revisa el mecanismo de acción, farmacocinética, perfil de seguridad a largo plazo y especialmente los usos fuera de indicación del roflumilast en dermatología. Así también, se discuten las enfermedades que potencialmente se podrían beneficiar de este fármaco, dado su mecanismo de acción análogo al de apremilast.

Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura. Durante mayo y junio de 2023 realizamos búsquedas en Medline y Google Scholar con los términos «roflumilast», «dermatología», «piel», «off-label», «seguridad», «apremilast», «fosfodiesterasa», «fosfodiesterasa 4», «psoriasis», «atopia», «dermatitis atópica», «eccema», «eccema de manos», «eccema numular», «úlceras», «úlceras orales», «estomatitis aftosa», «aftosis oral», «liquen plano», «dermatitis seborreica», «hidradenitis», «hidrosadenitis», «vitíligo», «alopecia areata», «sarcoidosis», «Behçet», «morfea». Se realizó esta búsqueda en castellano y en inglés. Los artículos se cribaron según su resumen y se seleccionaron según su relevancia tras la lectura de los estudios. Igualmente, se realizó una búsqueda con el término «roflumilast» en clinicaltrials.gov. Dos autores (MMP y DMC) realizaron la búsqueda y selección de los artículos.

Farmacocinética y mecanismo de acción del roflumilast

Farmacocinética (tabla 2 8,38,41,80-86)

El roflumilast, al ser administrado por vía oral, se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal y presenta una biodisponibilidad de aproximadamente el 80%, con una concentración plasmática máxima alcanzada a la hora después de su administración²⁰ (tabla 2). En cuanto a su metabolismo, se realiza principalmente de forma hepática por los citocromos CYP1A2 y CYP3A4, los cuales transforman el compuesto inicial al metabolito activo roflumilast N-óxido (fig. 1²¹), que representa > 90% de la actividad inhibitoria total de roflumilast PDE4²². Los metabolitos originales y activos de roflumilast se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas ($\geq 97\%$) y tienen un alto volumen de distribución, reflejando una penetración tisular significativa. No requiere ajuste posológico en la edad geriátrica o en insuficiencia renal. Los datos clínicos con roflumilast en pacientes con insuficiencia hepática leve de clase A según la escala Child-Pugh no son suficientes para recomendar un ajuste de dosis y por ello se debe utilizar con precaución en estos individuos, y está contraindicado en insuficiencia hepática moderada o severa²³. El N-óxido de roflumilast tiene aproximadamente

Tabla 1 Usos del roflumilast en enfermedades no dermatológicas

Manifestaciones	Enfermedad y objetivo que analizar	Tipo de estudio	Referencia principal
Pulmonares	Prevención de exacerbaciones de EPOC fenotipo BC (única aprobación)	Ensayos clínicos aleatorizados completados (fase IV) NCT00297102 y NCT00297115	14
	Prevención de exacerbaciones de asma	Ensayos clínicos aleatorizados completados (fase III) NCT01365533	15
	Mejoría en síndrome de solapamiento EPOC-asma	Revisión narrativa de la literatura	16
	Reducción de la tos crónica	Ensayos clínicos aleatorizados completados (fase IV) NCT01443845	17
	Prevención de exacerbaciones en bronquiectasias	Ensayos clínicos aleatorizados completados (fase III) NCT01580748	18
Oncológicas	Alivio en infección sintomática por coronavirus-19	Revisión narrativa de la literatura. No registrado en clinicaltrials.gov	19
	Mejoría en asociación a quimioterapia convencional en linfoma B difuso de células grandes	Estudios <i>in vitro</i> con animales (fase I) NCT03458546	38
Traumatológicas	Optimización de la deambulación en lesiones en médula espinal	Estudios <i>in vitro</i> con animales (fase I)	80
Neurológicas y psiquiátricas	Reducción del deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer	Ensayos clínicos aleatorizados en proceso de realización (fase II) NCT04658654	8
	Mejoría de la esquizofrenia	Ensayos clínicos aleatorizados en proceso de realización (fase I) NCT02079844	9
	Disminución de sintomatología depresiva en ayuvancia con otros antidepresivos	Ensayos clínicos aleatorizados en proceso de realización (fase II) NCT04751071	10
	Reducción de la neuropatía periférica	Ensayo clínico no aleatorizado completado (fase II) NCT05884281	11
	Mejoría en síndrome de X frágil en comparación con baclofeno y metformina	Ensayo clínico aleatorizado no completado (fase II) NCT05163808	12
	Disminución de consumo enólico <i>in vitro</i>	Ensayo clínico no aleatorizado completado (fase I)	13
		No registrado en clinicaltrials.gov	
Digestivas	Posibilidad de reducción de brotes de colitis ulcerosa	Ensayo clínico en proceso de realización (fase I) NCT05684484	81
	Evaluación de roflumilast vs. pioglitazona en esteatohepatitis no alcohólica	Ensayo clínico aleatorizado completado (fase II) NCT01703260	82
Endocrinológicas	Empleo de roflumilast en diabetes tipo II	Ensayo clínico aleatorizado completado (fase II) NCT01140542	83
	Disminución de los niveles de insulina y de glucosa en pacientes prediabéticos obesos	Ensayo clínico no aleatorizado completado (fase II) NCT01862029	41
	Mejoría en síndrome ovario poliquístico en comparación con metformina	Ensayo clínico no aleatorizado completado (fase IV) NCT02037672	84
	Disminución de la neuropatía diabética en comparación con ácido alfa-lipoico	Ensayo clínico no aleatorizado completado (fase III) NCT05369793	85
Renales	Mejoría en parámetros analíticos de nefropatía diabética	Ensayo clínico no aleatorizado completado (fase III) NCT04755946	86

BC: bronquitis crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10 veces más actividad que el fármaco original. La semivida plasmática de roflumilast y su metabolito activo es de 17 a 30h, respectivamente²⁴. Su excreción es mayoritariamente renal. Su farmacocinética no se afecta por la ingesta de alimentos²⁵, pero sí podría afectarse por fármacos inhibidores o inductores de CYP1A2 y CYP3A4, como eritromicina, fluconazol, claritromicina o rifampicina²⁶. Se debe recomendar con anticoncepción en mujeres de edad fértil, evitando

los anticonceptivos con gestodeno y etinilestradiol, por presentar un metabolismo compartido²⁶.

La farmacocinética de roflumilast tópico al 0,3% es similar a la del roflumilast oral, teniendo en cuenta la posibilidad de absorción sistémica. Tópicamente, presenta una biodisponibilidad de aproximadamente el 1,5%. Tras la aplicación de entre 3 a 6,5 g diarios durante 15 días, presentó una exposición media de $72,7 \pm 53,1$ y 628 ± 648 h ng/ml^{7,27}.

Tabla 2 Características del roflumilast

Ítem	Roflumilast oral	Roflumilast tópico
Indicaciones aprobadas por la FDA	Prevención de exacerbaciones de EPOC fenotipo BC	Psoriasis en placas Dermatitis seborreica
Farmacocinética	→Biodisponibilidad oral: 80% →Vida media: entre 17 y 30 h →Metabolismo: casi exclusivamente hepático. Conversión a metabolito activo N-óxido →Excreción: 70% renal	→Posibilidad de absorción sistémica →Vida media alrededor de 24 h →Metabolismo: casi exclusivamente hepático. Conversión a metabolito activo N-óxido →Excreción: cutánea y la porción absorbida sistémica, mayor parte renal
Dosis	250 µg/día durante 28 días seguido de 500 µg/día de mantenimiento	Aplicación de una capa fina en lesiones afectadas. Aprobado a concentración del 0,3%
Administración	Oral con o sin comida, con un poco de agua	Una aplicación (capa fina) al día. Evitar en región ocular, oral o intravaginal
Contraindicaciones	Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes ^a . Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh)	Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes ^a . Insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C según la escala Child-Pugh)
Interacciones farmacológicas	Principal metabolismo por citocromos CYP3A4 y CYP1A2. Puede requerir ajuste de dosis en pacientes con inductores o inhibidores de estos citocromos. El empleo de contracepción con gestodeno y etinilestradiol puede aumentar su toxicidad ^b	Principal metabolismo por citocromos CYP3A4 y CYP1A2. Puede requerir ajuste de dosis en pacientes con inductores o inhibidores de estos citocromos. El empleo de contracepción con gestodeno y etinilestradiol puede aumentar su toxicidad ^b
Ajuste en insuficiencia hepática	Precaución en insuficiencia hepática leve (clase A según la escala Child-Pugh) y contraindicado en insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C)	Precaución en insuficiencia hepática leve (clase A según la escala Child-Pugh) y contraindicado en insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C)
Ajuste en insuficiencia renal	No requiere de ajuste de dosis	No requiere de ajuste de dosis
Ajuste en edad avanzada	No requiere de ajuste de dosis	No requiere de ajuste de dosis
Embarazo	Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, por lo que no se recomienda su uso en embarazadas	Los datos sobre el uso de roflumilast en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, por lo que no se recomienda su uso en embarazadas
Anticoncepción	Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento. Evitar gestodeno y etinilestradiol ^b	Podría considerarse si es preciso. Evitar gestodeno y etinilestradiol ^b
Lactancia	Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que roflumilast o sus metabolitos se excretan en la leche por lo que no se recomienda su uso en embarazadas	Posible. Evitar aplicación en región mamaria durante su aplicación
Pediátrica	Aprobado en ≥ 12 años. No hemos encontrado estudios que evalúen su eficacia en < 12 años	Aprobado en ≥ 12 años. No estudios evalúen su eficacia en < 12 años
Monitorización	Periódicas revisiones de cambios de peso y estado de ánimo (cada 3-6 meses). No especificación de realización de analítica durante el seguimiento por la FDA y la EMA. Recomendable analítica previa si se sospecha de insuficiencia hepática	Sin necesidad de monitorización

BC: bronquitis crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a La hipersensibilidad no está recogida por la FDA, sí por la CIMA/AEMPS.

^b En un estudio de interacción con un anticonceptivo oral que contenía gestodeno y etinilestradiol, la actividad inhibidora total de la PDE4 aumentó en un 17%.

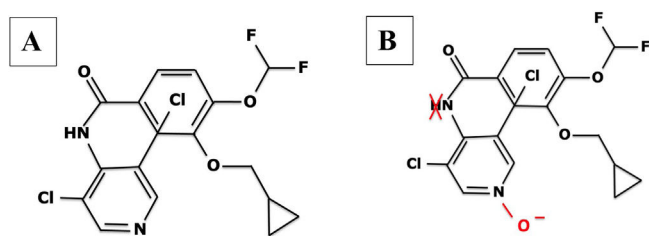


Figura 1 Estructura bioquímica de roflumilast (A) y su metabolito activo, el N-óxido roflumilast (B). Nótese la adición en la forma activa de un radical oxígeno en uno de los anillos hexagonales periféricos y el detrimento de un protón en el anillo medio (detalle en color rojo).

Mecanismo de acción y farmacodinámica

El mecanismo de acción preciso de roflumilast no es bien conocido (fig. 2³⁴). El roflumilast y su metabolito activo, el roflumilast N-óxido, son IPDE4, una de las principales enzimas metabolizadoras del monofosfato de adenosina cíclica (AMPc), localizada tanto en el tejido pulmonar como en la piel, en el corazón, en los riñones, en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso²⁸. A nivel celular, PDE4 convierte el AMPc en monofosfato de adenosina (AMP), poniendo fin a la mensajería celular iniciada por el AMPc²⁹. El roflumilast bloquea el efecto de PDE4, produciendo acumulación de AMPc en las células diana e incremento de señalización mediada por esta molécula. Esto da lugar a inhibición de la quimiotaxis, reducción de la infiltración inflamatoria, de la liberación de mediadores inflamatorios y citotóxicos, y de la inflamación en general³⁰. En dermatología, PDE4 está presente en los queratinocitos epidérmicos, neutrófilos, células de Langerhans y linfocitos T³¹. Además, se han encontrado altos niveles de PDE4 en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con psoriasis, así como alteraciones en la señalización del ATP³². La efectividad de roflumilast se fundamenta en la inhibición de múltiples vías inflamatorias, ejerciendo una acción tanto a nivel epidérmico en los queratinocitos y las células de Langerhans como a nivel dérmico en los neutrófilos, los linfocitos T y los macrófagos^{30,33}. En dermatitis atópica, la hiperactivación de PDE4 induce una respuesta inflamatoria con polarización hacia la vía Th2^{31,33}. De forma específica, el AMPc presenta acciones inmunosupresoras y antiinflamatorias mediadas en gran parte por el factor nuclear- $\kappa\beta$, clave para la acción de múltiples citoquinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o las interleucinas (IL) 1, 2, 8, 12, 18, 23, 27 o 36^{34,35}. Las múltiples vías de señalización mediadas por PDE4 sugieren que su bloqueo puede ser útil en el manejo de múltiples dermatosis, como la hidradenitis supurativa, estomatitis aftosa recurrente o liquen plano³.

Perfil de seguridad

En general, roflumilast es bien tolerado y presenta un excelente perfil de seguridad²⁴ (tabla 3). En los ensayos clínicos (EC) con roflumilast en EPOC y bronquitis crónica, los efectos adversos (EA) más frecuentes fueron la diarrea (8-9%), la pérdida de peso (6-12%) y las náuseas (5%). Se reportó un 5-8% de casos de nasofaringitis y un 4% de infecciones

del tracto respiratorio superior, aunque de forma similar al grupo placebo. Los EA se produjeron principalmente en las primeras semanas de tratamiento y la mayoría fueron autolimitados²⁸. Un metaanálisis reportó una mayor tasa de EA en el grupo de roflumilast 500 $\mu\text{g}/\text{día}$ vs. placebo³⁶. Un 15% suspendió el tratamiento por EA (vs. el 9% con placebo). Los motivos más frecuentes para retirar el fármaco fueron la diarrea y las náuseas²⁸. Estos primeros análisis, reportaron además mayores tasas de pancreatitis aguda, síntomas psiquiátricos e incluso cáncer de próstata, pulmonar y colorrectal³⁷. Sin embargo, estos primeros datos no pudieron ser comprobados posteriormente e incluso se ha propuesto su uso como adyuvante en el tratamiento de diversas neoplasias, como las pulmonares o el linfoma B difuso de células grandes^{38,39}.

En relación con la pérdida de peso, su incidencia fue casi el doble (67,4 vs. 37,7%) en el grupo de roflumilast, y la pérdida de peso importante, definida como > 10% sobre el peso basal, fue encontrada en el 7,1% del grupo de tratamiento vs. 1,9% en el grupo control³⁷, y estuvo asociada a una mejoría del perfil metabólico glucídico y constituye un arma terapéutica potencial para la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico^{40,41}. Los síntomas psiquiátricos incluidos en los primeros estudios fueron la ansiedad, la depresión y el insomnio²⁸. Sin embargo, estudios posteriores han evidenciado que este riesgo es mínimo e incluso podría constituir un fármaco prometedor para el tratamiento del deterioro cognitivo, la enfermedad de Alzheimer o la esquizofrenia^{8,10,42}. Por último, se ha cuestionado la mayor incidencia de fibrilación auricular en pacientes con roflumilast oral. Este hecho se basa en su mayor incidencia en el grupo de roflumilast oral (n=24) vs. placebo (n=9) en ensayos pre-comercialización. Sin embargo, posteriormente no ha podido comprobarse en práctica clínica real. Además, los resultados de la monitorización del electrocardiograma Holter de 24 h de 55 pacientes no demostraron diferencias entre los grupos en la frecuencia cardíaca ni en la aparición de arritmias⁴³.

Los datos de seguridad a largo plazo con los IPDE4 y, específicamente con roflumilast, son igualmente favorables sin reportar nuevos EA ni EA acumulativos^{44,45}. Tampoco se han descrito en enfermedades con más experiencia con este fármaco como es el EPOC⁴⁶. Actualmente se encuentra en marcha un EC para evaluar la seguridad de roflumilast oral a largo plazo en la EPOC⁴⁷.

Los datos de seguridad con roflumilast tópico son igualmente favorables, con EA graves excepcionales dada su mínima absorción (biodisponibilidad del 1-2%). Los más frecuentes son diarrea (3-4%) y cefalea (2-4%), seguidas de insomnio, náuseas, escozor o dolor en el sitio de aplicación^{7,27}.

Indicaciones aprobadas en dermatología

El uso de roflumilast oral está aprobado por la FDA (no por la EMA) para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas y de la dermatitis seborreica leve/moderada^{6,7,27}. El primer reporte de roflumilast en psoriasis en placas data de 2017, cuando Michels et al.⁴⁸ describieron un caso con psoriasis y EPOC concomitante, en el cual se observó mejoría de las lesiones cutáneas durante el tratamiento de la enferme-

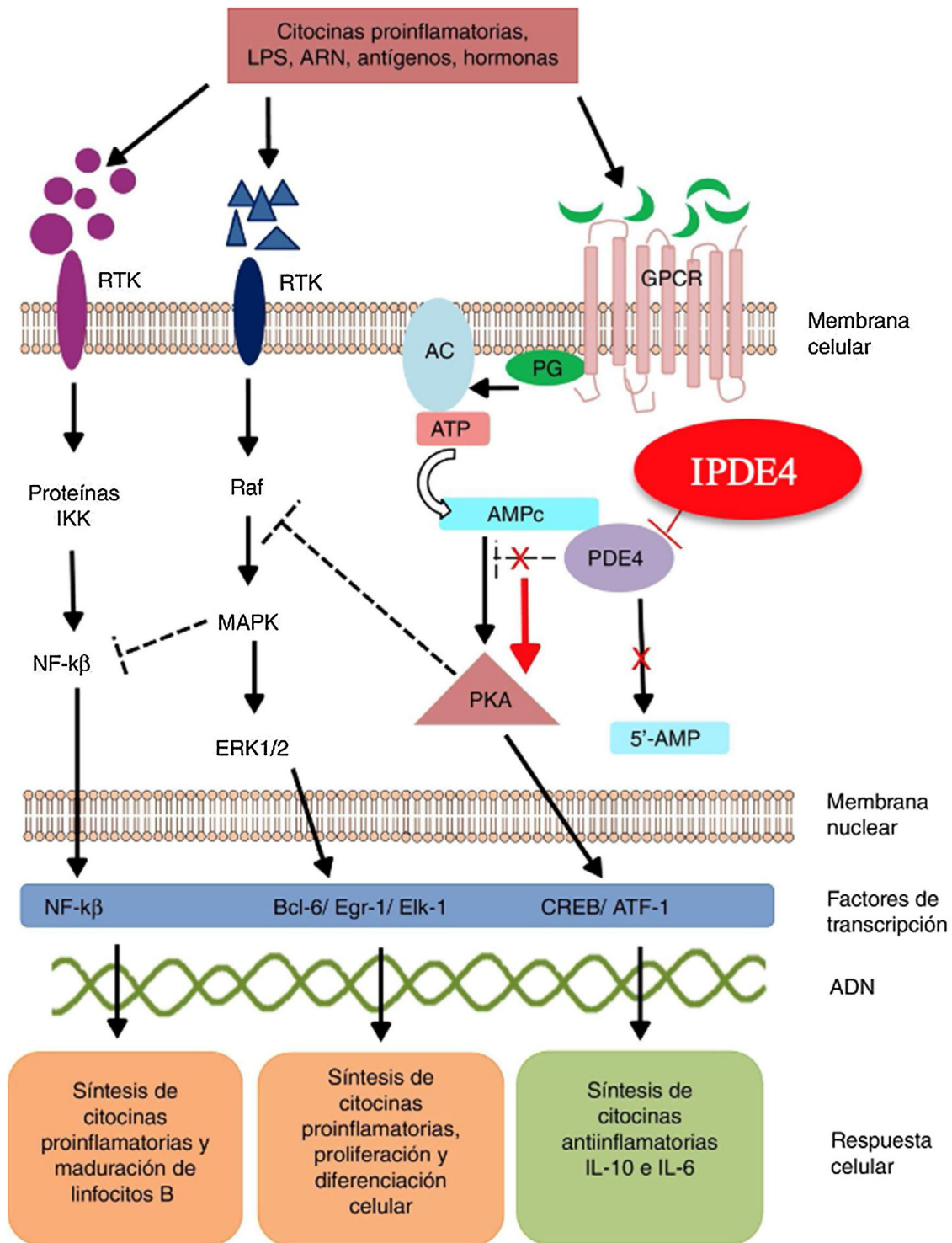


Figura 2 Mecanismo de acción de roflumilast. Los inhibidores de la fosfodiesterasa inducen una acumulación del AMPc intracelular al interferir con su degradación. El aumento de la concentración intracelular de AMPc da lugar a una inhibición de la quimiotaxis, a una menor infiltración inflamatoria, a una disminución de la liberación de mediadores inflamatorios y citotóxicos, reduciendo así la inflamación.

AC: adenilato ciclasa; 5'-AMP: 5'-adenylic acid; ATF: activating transcription factor 1; ATP: adenosín trifosfato; Bcl-6: B-cell lymphoma protein 6; c-AMP: cyclic adenosine monophosphate; CREB: cAMP responsive element; Egr-1: early growth response protein 1; Elk-1: E-26-like protein 1; ERK: extracellular signal-regulated kinase; GPCR: G protein-coupled receptors; IKK: inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta; MAPK: mitogen-activated protein kinases; NF κ B: nuclear factor KB; PDE4: phosphodiesterase type 4; PG: G protein; PKA: protein kinase A; Raf: rapidly accelerated fibrosarcoma protein kinases; RTK: receptor tyrosine kinases; IPDE-4: inhibitor of phosphodiesterase type 4.

Tabla 3 Efectos adversos descritos de roflumilast

Frecuencia	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)		Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)		Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	
	Roflumilast oral	Roflumilast tópico	Roflumilast oral	Roflumilast tópico	Roflumilast oral	Roflumilast tópico
Trastornos del sistema inmunológico	—	—	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad	Urticaria y angioedema	Urticaria y angioedema
Trastornos endocrinos	—	—	—	—	Ginecomastia	—
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso Apetito disminuido	—	—	Disminución de peso Apetito disminuido	—	—
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	—	Ansiedad Insomnio	Insomnio	Ideación y comportamiento suicidas ^a Depresión Nerviosismo Crisis de angustia	—
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Cefalea	Temblor Vértigo Mareos	Temblor Vértigo Mareos	Disgeusia	—
Trastornos cardiacos	—	—	Palpitaciones	—	—	—
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	—	—	—	—	Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)	Infecciones del tracto respiratorio (excluida la neumonía)
Trastornos urinarios	—	—	—	—	Infecciones urinarias	Infecciones urinarias
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Gastritis Vómitos Reflujo gastroesofágico Dispepsia	—	Hematoquecia Estreñimiento	—
Trastornos hepatobiliares	—	—	—	—	GGT y AST elevadas	—
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	—	Escozor en lugar de aplicación	Erupción maculopapular inespecífica	Dolor en lugar de aplicación	Urticaria y angioedema	Urticaria y angioedema
Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	—	—	Espasmos musculares y debilidad Mialgia Dolor de espalda	—	CPK en sangre elevada	—
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	—	—	Malestar general Astenia Fatiga	—	—	—

—: no descritas o reportes anecdóticos; AST: aspartato-aminotransferasa; CPK: creatina fosfoquinasa GGT: gamma-glutamilttransferasa.

^a En los ensayos clínicos y en la vigilancia tras la comercialización se notificaron casos infrecuentes de ideación y comportamiento suicida incluyendo suicidio^{37,43}.

Tabla 4 Estudios del roflumilast tópico en psoriasis en placas y dermatitis seborreica

Dermatosis	Año, autores	N	Tipo de estudio	Objetivos del estudio	Resultados
Psoriasis en placas	2023, Kircik L et al. ⁶	304	Ensayo clínico aleatorizado fase IIb	Evaluar eficacia y seguridad de roflumilast tópico 0,3% vs. placebo en psoriasis en placas de cuerpo y cuero cabelludo durante 8 semanas	Un número significativamente mayor de pacientes tratados con roflumilast (59,1%) que pacientes tratados con vehículo (11,4%) lograron el IGA objetivo en cuero cabelludo en semana 8 ($p < 0,0001$). También mejoría significativa en objetivos secundarios: IGA corporal, escala de picor en cuero cabelludo y PSSI del cuero cabelludo.
	2023, Thurston Jr et al. ⁸²	Revisión con 495 pacientes	Estudio postensayo	Estudio postensayo de varios ensayos clínicos fase II donde se evaluaron las características farmacocinéticas de roflumilast tópico al 0,3% en psoriasis en placas	Biodisponibilidad sistémica del 1,5%. Concentración en piel entre 61 y 126 superior a la administración oral. Acción de roflumilast N-óxido 8 veces superior a roflumilast, pero este efecto no está demostrado de forma cutánea. Vida media de 4 días.
	2022, Stein Gold L et al. ⁵⁰	331	Ensayo clínico aleatorizado fase IIb	Evaluación el prurito en pacientes con psoriasis en placas tras tratamiento con roflumilast tópico al 0,3%, al 0,15% y placebo en psoriasis en placas a las 12 semanas	Roflumilast tópico al 0,3% demostró una mayor mejoría del prurito y en el descanso nocturno vs. roflumilast tópico al 0,15% y a placebo
	2022, Pixley J et al. ⁷⁸	Revisión con 2.064 pacientes	Revisión sistemática	Incluyó varios ensayos clínicos fase III sobre la efectividad de roflumilast tópico en psoriasis en placas	Roflumilast tópico al 0,3% constituye un tratamiento eficaz y seguro para la psoriasis en placas e intertriginosa
	2022, ensayo clínico Arcutis biotherapeutics ⁷⁹	332	Ensayo clínico aleatorizado fase III	Eficacia y seguridad de roflumilast tópico al 0,3% vs. control con vehículo en psoriasis en placas e intertriginosa a 52 semanas.	El 45% del grupo con roflumilast tópico alcanzó el IGA objetivo (mejoría ≥ 2 respecto al basal) vs. 6,1% en el grupo control
	2022, Lebwohl MG et al. ²⁷	439 (ensayo DERMIS-1) y 442 (ensayo DERMIS 2)	Ensayos clínicos aleatorizados fase III	Eficacia y seguridad de roflumilast tópico al 0,3% vs. vehículo en psoriasis en placas e intertriginosa por 8 semanas	El grupo con roflumilast tópico alcanzó en un 42,4% el IGA objetivo vs. 6,1% en grupo control (DERMIS-1) y eficacia de roflumilast tópico alcanzando un 37,5% en IGA objetivo (mejoría ≥ 2 respecto al basal) vs. 6,9% en grupo control (DERMIS-2)

Tabla 4 (continuación)

Dermatosis	Año, autores	N	Tipo de estudio	Objetivos del estudio	Resultados
	2020, Papp A et al. ⁴⁹	97	Ensayo clínico aleatorizado fase I (seguridad)/IIa (dosis)	Evaluar la eficacia y la seguridad de roflumilast tópico al 0,5 vs. 0,15% placebo para el tratamiento de psoriasis en placas a la semana 4	Se alcanzó el objetivo primario (aclaramiento de placas) en el 66 y 67% de roflumilast al 0,5% y 0,15% vs. 35% en el grupo placebo. No diferencias en sus efectos secundarios
Dermatitis seborreica	2023, Zirwas MJ et al. ⁷	226	Ensayo clínico aleatorizado fase IIa	Eficacia y seguridad de roflumilast al 0,3% tópico vs. placebo en dermatitis seborreica leve/moderada a la semana 8	Se alcanzó el IGA objetivo (aclaramiento ≥ 2 respecto al basal) en un 73,8% de pacientes con roflumilast vs. 40,9% en el grupo control Perfil de seguridad adecuado

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IGA: Investigator's Global Assessment Scale; PSSI: Psoriasis Scalp Severity Index; RS: Revisión sistemática;

dad pulmonar con roflumilast oral. En 2020, Papp et al.⁴⁹ reportaron el primer ensayo clínico (EC) fase I/IIa donde se alcanzó una respuesta en psoriasis en placas con roflumilast tópico del 0,5 y 0,15% superior al placebo. Los EC DERMIS-1 y DERMIS-2²⁷ sentaron la aprobación de roflumilast tópico al 0,3% por parte de la FDA en el tratamiento de la psoriasis en placas, alcanzando el 42,4% de los casos el *Investigator's Global Assessment Scale* (IGA) objetivo (aclaramiento total o mejoría en IGA ≥ 2 puntos sobre el basal) vs. el 6,1% en el grupo control (DERMIS-1); y el 37,5% el IGA objetivo vs. un 6,9% en el grupo control (DERMIS-2). El perfil de seguridad fue favorable en ambos estudios, siendo los EA más frecuentes las molestias gastrointestinales⁷⁷. Recientemente se han publicado dos EC fase IIb⁵⁰ y fase III⁶ donde se demuestra la eficacia de roflumilast tópico al 0,3% en el prurito y descanso nocturno, y en el cuero cabelludo, respectivamente (tabla 4^{6,7,27,49,50,78,79,82}).

La aprobación por la FDA de roflumilast tópico en dermatitis seborreica se realizó en abril de 2023, tras la publicación de los resultados de un EC en fase IIa multicéntrico y controlado con placebo, que evaluaba la eficacia y la seguridad de roflumilast al 0,3% en 226 pacientes con dermatitis seborreica > 3 meses duración y con un IGA ≥ 3 (\geq moderado) con afectación <20% de la superficie corporal, incluyendo cuero cabelludo, cara, tronco y áreas intertriginosas⁷. Se alcanzó el IGA objetivo (aclaramiento ≥ 2 respecto al basal) en el 73,8% de individuos con roflumilast, vs. 40,9% en el grupo control ($p < 0,001$). La diferencia fue significativa desde la semana 2 de tratamiento. No se registró una tasa superior de EA en el grupo de roflumilast comparado con en el grupo control.

Uso del roflumilast fuera de indicación en dermatología

Encontramos en la literatura diversos estudios sobre el uso fuera de aprobación de roflumilast en

dermatología, la mayoría pequeñas series o EC iniciales (tabla 5^{45,48,51–53,56–63,87}). Encontramos 4 estudios clínicos sobre roflumilast tópico, todos ellos EC. En dermatitis atópica, un EC fase IIa (n=40) no alcanzó los objetivos propuestos con roflumilast tópico al 0,5% vs. placebo a las 16 semanas. El objetivo primario era la proporción de pacientes que lograban una reducción de al menos un 75% en el índice de gravedad del eccema de manos (HECSI75)⁵¹. Otro EC aleatorizado fase IIa posterior (n=136) demostró una mejoría en el EASI a las 12 semanas con roflumilast tópico al 0,15%, superior a la obtenida con la concentración al 0,05% y superior a placebo. Sin embargo, estos resultados no resultaron estadísticamente significativos⁵². Se encuentran en proceso de realización 2 EC que analizan el efecto de roflumilast tópico en eccema crónico de manos⁵³ y otro en rosácea pápulo-pustulosa⁵⁴. El EC en eccema crónico de manos (n=230) es una fase IIa que evalúa la eficacia y la seguridad de roflumilast tópico al 0,3 vs. 0,1% y vs. placebo, evaluados a la semana 12. Por su parte, el EC en rosácea pápulo-pustulosa es una fase II completado (n=40) y pendiente de publicación, que evalúa la eficacia de roflumilast al 0,5% vs. placebo. Recientemente, un estudio preclínico encontró mayores niveles de PDE4 en la piel de pacientes con vitiligo. Tras la aplicación de roflumilast tópico se observó una reducción de los niveles de PDE4 y mejoría parcial de las lesiones cutáneas⁵⁵.

En cuanto a roflumilast oral fuera de ficha técnica, encontramos 4 artículos sobre su uso en psoriasis (tabla 5^{45,48,56,57}). El grupo de Gyldenløve et al. ha reportado recientemente su eficacia en psoriasis en placas a dosis de 500 μg /día en un EC fase III (n=46) vs. placebo, alcanzando en la semana 12 un 35% del grupo intervención el PASI 75 vs. 13% del grupo placebo ($p = 0,014$). Se reportaron EA mayoritariamente leves⁴⁵. Recientemente, el mismo grupo publicó los resultados con roflumilast oral en el primer paciente con psoriasis al que se le indicó este fármaco, un varón de 48 años con una psoriasis en placas refractaria⁵⁶ y posteriormente, publicó la respuesta a largo plazo (18 meses) de este individuo⁵⁷. Se

Tabla 5 Estudios clínicos sobre el uso fuera de indicación del roflumilast en dermatología

Dermatosis	Año, autores	N	Tipo de estudio	Objetivos del estudio	Resultados
Psoriasis	2023, Gyldenløve M et al. ⁴⁵	46	Ensayo clínico aleatorizado fase III NCT04549870	Evaluar la eficacia y la seguridad de roflumilast oral en psoriasis en placas	En la semana 12, un 35% de los pacientes alcanzaron un PASI 75 vs. 13% de grupo placebo (p=0,014). Dos pacientes requirieron discontinuación por efectos adversos de roflumilast. El más frecuente fue la diarrea
Psoriasis	2021, Egeberg A et al. ⁵⁶	1	Caso clínico	Varón de 48 años con psoriasis en placas tratado con roflumilast oral 500 µg/día	Aclaramiento completo de las lesiones en la semana 24 de tratamiento. Sin efectos adversos
Psoriasis	2023, Gyldenløve M et al. ⁵⁷	1	Caso clínico	Evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del roflumilast oral en el paciente del estudio anterior ⁵⁶	A los 18 meses de tratamiento, el paciente se mantuvo con PASI 0 y sin efectos adversos reseñables
Psoriasis	2017, Michels K et al. ⁴⁸	1	Caso clínico	Reporte de caso clínico de un varón de 59 años con EPOC y psoriasis eritrodérmica tratado satisfactoriamente de ambas enfermedades con roflumilast oral 500 µg/día	Mejoría de la psoriasis de forma casual tras tratamiento de su EPOC
Hidradenitis supurativa	2022, Ring et al. ⁵⁸	1	Caso clínico	Evaluar la respuesta a roflumilast oral en un paciente con HS axilar severa y fallo a adalimumab e infliximab	Respuesta adecuada, con disminución en número de lesiones, sin efectos adversos reseñables a los 3 meses Asoció pérdida de peso de 9 kg
Aftosis oral recurrente	2022, Gyldenløve et al. ⁵⁹	2	Serie de casos	Evaluar la respuesta a roflumilast oral en 2 pacientes con aftosis oral recurrente que no cumplían los criterios de enfermedad de Behçet	Respuesta completa de las lesiones de forma precoz (2-3 semanas) y mantenida a los 3 meses de inicio del tratamiento. Buen perfil de seguridad
Enfermedad de Behçet	2023, Peñuelas et al. ⁶²	1	Caso clínico	Respuesta a roflumilast oral 250 µg/día en un paciente con enfermedad de Behçet refractaria	Respuesta favorable al tratamiento con roflumilast y sin efectos adversos destacables
Eccema numular	2022, Gyldenløve et al. ⁶⁰	1	Caso clínico	Respuesta a roflumilast oral 500 µg/día en una paciente de 69 años con eccema numular refractario a corticoides tópicos, UVB, metotrexato y azatioprina	Respuesta temprana precoz (2 semanas) y aclaramiento completo de las lesiones a los 3 meses de inicio del tratamiento. Buen perfil de seguridad
Liquen plano erosivo	2023, Fage et al. ⁶¹	1	Caso clínico	Respuesta a roflumilast oral en una paciente con liquen plano erosivo oral refractario a corticoides tópicos y orales, metotrexato, ciclosporina, azatioprina, apremilast y adalimumab	Práctica resolución de las lesiones a los 3 meses de inicio del tratamiento, inicialmente concomitante con prednisona 7,5 mg en dosis descendente (2,5 mg a los 3 meses de roflumilast)

Tabla 5 (continuación)

Dermatosis	Año, autores	N	Tipo de estudio	Objetivos del estudio	Resultados
Dermatitis atópica	Ensayo clínico ⁵¹	40	Ensayo clínico fase Ila NCT01856764	Eficacia y seguridad de roflumilast tópico al 0,5% vs. placebo en dermatitis atópica	No se alcanzaron resultados superiores a placebo en el grupo con roflumilast
Dermatitis atópica	Ensayo clínico ⁵²	136	Ensayo clínico fase Ila NCT04773587	Evaluar la eficacia y la seguridad de roflumilast tópico al 0,15% vs. roflumilast tópico al 0,05% placebo en dermatitis atópica	Disminución del EASI de 6,4 puntos en el grupo de roflumilast al 0,15%, de 6 puntos en el grupo de roflumilast al 0,05% y de 4,8 puntos en el grupo control, sin resultar estadísticamente significativo. Buen perfil de seguridad
Eccema de manos	Ensayo clínico ⁶³	40	Ensayo clínico fase IV en proceso de reclutamiento NCT05682859	Evaluar la eficacia y la seguridad de roflumilast oral vs. placebo en eccema crónico de manos	Resultados pendientes de publicación
Eccema de manos	Ensayo clínico ⁵³	230	Ensayo clínico fase Ila completado NCT04378569	Evaluar la eficacia y la seguridad de roflumilast tópico al 0,3 vs. 0,1% y vs. placebo en eccema crónico de manos	Resultados pendientes de publicación
Rosácea	Ensayo clínico ⁵⁴	40	Ensayo clínico fase II completado pendiente de publicación de resultados NCT05278624	Evaluar la eficacia y la seguridad de roflumilast tópico al 0,5% vs. placebo en rosácea papulopustulosa	Resultados pendientes de publicación

HS: hidradenitis supurativa; UVB: fototerapia con radiación ultravioleta-B.

ha descrito su utilidad en otro caso clínico: un varón de 59 años en el que se trató simultáneamente su EPOC y su psoriasis⁴⁸. En ambos casos, se empleó roflumilast a dosis de 500 µg/día y no se reportaron efectos adversos destacables. Al margen de la psoriasis, encontramos 5 artículos publicados sobre roflumilast oral en enfermedad dermatológica (tabla 5⁵⁸⁻⁶²): una serie de casos y 4 casos clínicos aislados, la mayoría de estos reportados por un mismo centro asistencial de Dinamarca. Ring et al. describieron un caso de hidradenitis supurativa refractaria con afectación axilar y fallo a adalimumab e infliximab, con una buena respuesta clínica con roflumilast a las 12 semanas, y con pérdida de peso asociada⁵⁸. Gyldenløve et al. reportaron 2 casos de aftosis oral recurrente tratados con roflumilast oral 500 µg/día, que presentaron una respuesta adecuada y muy rápida, a partir las 2-3 semanas, y que se ha mantenido a los 3 meses de tratamiento⁵⁹. Igualmente, describieron un caso de eccema numular con fallo a múltiples tratamientos, que alcanzó una respuesta precoz y mantenida con roflumilast oral, sin efectos adversos reseñables⁶⁰. Al igual que en un caso de liquen plano oral erosivo refractario a tratamientos de primera línea y dependiente de corticoides sistémicos. El roflumilast oral permitió reducir la dosis de prednisona a 2,5 mg/día a los 3 meses⁶¹. Un grupo español reportó recientemente un caso de enfermedad de Behçet refractaria

tratada exitosamente con roflumilast 250 µg/día, sin efectos adversos significativos⁶². Por último, se encuentra en fase de reclutamiento un EC en fase IV (n=40) con roflumilast oral a dosis de 500 µg/día vs. placebo en eccema crónico de manos⁶³.

Dermatosis que potencialmente podrían beneficiarse del roflumilast

Dado el mecanismo de acción similar a apremilast, y por la posibilidad de presentar en ellas la PDE4 elevada, múltiples dermatosis en las que se ha utilizado fuera de indicación este fármaco podrían beneficiarse del roflumilast oral o tópico (tabla 6). Entre ellas, encontramos dermatosis eminentemente autoinmunes como el vitiligo o la alopecia areata³, enfermedades eritematodescamativas similares a la psoriasis como la pitiriasis *rubra pilaris*⁶⁴ o el síndrome de Sneddon-Wilkinson⁶⁵, enfermedades ampollasas como el pénfigo vulgar o la epidermolisis bullosa adquirida³, genodermatosis como el pénfigo benigno familiar (enfermedad de Hailey-Hailey)⁶⁶ o las ictiosis³. Otras enfermedades en las que apremilast puede ser útil son la hidradenitis supurativa⁶⁷, el liquen plano cutáneo⁶⁸ o en otras dermatitis liquenoides y de interfase⁶⁹, lupus eritematoso cutáneo⁷⁰

Tabla 6 Uso fuera de indicación del apremilast, y potenciales usos del roflumilast en dermatología

Alopecia areata ³	Alopecia frontal fibrosante ³
Alopecia cicatricial central centrífuga ³	Dermatitis actínica crónica ³
Dermatitis de interfase liquenoide ⁶⁹	Dermatitis atópica ³
Dermatitis seborreica recalcitrante ³	Eccema crónico de manos ³
Eccema numular ³	Enfermedad de Behçet ³
Epidermólisis ampollosa adquirida ³	Enfermedades perforantes ³
Eritema anular centrífugo ³	Eritema multiforme recurrente ³
Eritema nudoso leproso ³	Estomatitis aftosa recurrente ³
Foliculitis decalvante ³	Granuloma anular ³
Granulomatosis orofacial ³	Hidradenitis supurativa ⁶⁷
Ictiosis lamelar ³	Lesiones cutáneas de dermatomiositis ³
Liquen plano ⁶⁸	Liquen plano mucoso ³
Liquen plano <i>pilaris</i> ³	Lupus eritematoso cutáneo discoide ⁷⁰
Morfea ⁷²⁻⁷⁴	Pioderma gangrenoso ³
Penfigoide p-200 ³	Pitiriasis <i>rubra pilaris</i> ⁶⁴
Prúrigo nodular ³	Pustulosis palmo-plantar ³
Queratodermia palmoplantar ³	Rosácea ³
Sarcoidosis ⁷¹	Síndrome de Sneddon-Wilkinson ⁶⁵
Síndrome SAPHO ³	Vitiligo ³
Pénfigo vulgar ³	Pénfigo benigno familiar ⁶⁶
Úlceras orales ³	

SAPHO: sinovitis acné pustulosis hiperostosis osteítis.

o sarcoidosis cutánea⁷¹. De especial interés puede ser su aplicación en la morfea, una enfermedad relativamente frecuente y donde los IPDE4 han demostrado reducir la fibrosis dérmica y, además, se han registrado buenos resultados con apremilast en esta entidad⁷²⁻⁷⁴.

Discusión

El manejo de dermatosis inflamatorias moderadas o graves requiere frecuentemente el empleo de inmunomoduladores o inmunosupresores, a menudo usados fuera de indicación en dermatología. Pese al aumento que suponen de nuestro arsenal las moléculas pequeñas y los agentes biológicos, existe la necesidad de contar con nuevas terapias inmunomoduladoras de menor coste y buen perfil de seguridad⁷⁵⁻⁷⁷. Una gran ventaja del roflumilast es su bajo coste: en España de alrededor de 30 €/mes en la formulación oral de 500 µg/día e igualmente económico en otros países⁵⁹. De hecho, su precio es inferior al de inmunosupresores clásicos como la ciclosporina oral o el metotrexato subcutáneo. Una segunda ventaja es su excelente perfil de seguridad, con escasas contraindicaciones, y EA en su mayoría gastrointestinales, muy similar a lo reportado con apremilast. En cuanto a EA graves, aunque todavía una relación no esclarecida, se ha asociado a roflumilast con fibrilación auricular. Igualmente, su relación con el suicidio es controvertida y no ha sido replicada en estudios posteriores^{37,43}. Es un fármaco con > 10 años en el mercado, en los cuales no se han descrito nuevos EA, ni efectos acumulativos deletéreos derivados de su uso continuado en el tiempo^{44,45}. Sin embargo, los EA gastrointestinales pueden ser muy molestos y llevar a la suspensión del fármaco a un número significativo de pacientes, por lo que es fundamental su titulación adecuada, con un incremento progresivo de la dosis. En general, se recomienda su inicio a dosis de

250 µg/día con o sin alimentos y siempre a la misma hora del día. Si la respuesta es adecuada y no hay EA destacables, se debe escalar a la dosis óptima de 500 µg/día. Se ha ensayado su uso hasta un año, aunque puede mantenerse a criterio médico por más tiempo²³.

Dentro de las ventajas de roflumilast también se encuentran su cómoda posología y la posibilidad de doble aplicación tópica y oral⁷⁸. Además, puede producir baja de peso asociada a una mejoría del perfil metabólico y de la resistencia a insulina, por lo que podría ser ideal para pacientes con dermatosis y sobrepeso, como en pacientes hidradenitis supurativa⁵⁸. Sin embargo, esto requiere ser demostrado en estudios prospectivos con un seguimiento adecuado.

En cuanto a su uso tópico, el roflumilast debe emplearse una vez al día, aplicando una pequeña capa sobre la piel afectada. Aún no está disponible en España.

Su aplicación en dermatología es paralela a los estudios previos con apremilast, otro IPDE4 con una afinidad similar a la PDE4 y sin una mayor frecuencia de efectos secundarios, si bien no hay estudios que comparen este perfil de EA entre apremilast y roflumilast⁷⁹. En nuestra revisión hemos encontrado que el roflumilast se ha empleado fuera de ficha técnica en su presentación oral en diversas dermatosis (tabla 5^{45,48,51-54,57-63,87}), entre ellas la psoriasis, hidradenitis supurativa⁵⁸, aftosis oral recurrente⁵⁹, enfermedad de Behçet⁶², liquen erosivo oral⁶¹ y eccema numular⁶⁰. Además, su analogía farmacocinética y farmacodinámica con apremilast permite hipotetizar que puede ser útil en múltiples enfermedades cutáneas. Sin embargo, la evidencia es aún muy limitada para hacer recomendaciones al respecto. Probablemente, en años venideros serán aprobadas nuevas indicaciones de roflumilast oral o tópico en dermatología, y es necesaria la familiarización de los dermatólogos con este fármaco.

Limitaciones

La presente revisión tiene la limitación de ser narrativa y no una revisión sistemática o metaanálisis. Asimismo, muchos de los estudios incluidos, especialmente en los usos fuera de indicación del roflumilast son series de casos, o tienen muestras pequeñas, o un diseño retrospectivo. Además, sus potenciales usos son extrapolados de apremilast por analogía farmacocinética y farmacodinámica. Todos estos factores dificultan la generalización de los hallazgos informados y sus conclusiones.

Conclusiones

Roflumilast es un fármaco aprobado en dermatología de forma tópica para el tratamiento de la psoriasis en placas y la dermatitis seborreica leve/moderada. Existen reportes y estudios en su mayoría de pequeño tamaño que avalan la utilidad del roflumilast oral en psoriasis, hidradenitis supurativa, aftosis oral recurrente, eccema numular o liquen plano, entre otros. Su perfil de seguridad es muy favorable, es de bajo coste y está ampliamente disponible. Son necesarios nuevos estudios controlados que evalúen su eficacia en dermatosis inflamatorias, y permitan instaurar nuevas indicaciones aprobadas para esta prometedor molécula.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yavuz C. Biologics in dermatology: What does the future hold? *Dermatol Ther.* 2019;32:e12932.
2. Carrascosa J-M, del Alcazar E. Apremilast for psoriasis treatment. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020;155:421–33.
3. Nassim D, Alajmi A, Jfri A, Pehr K. Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatol Ther.* 2020;33:e14261.
4. Eichenfield LF, Gower RG, Xu J, Alam MS, Su JC, Myers DE, et al. Once-Daily Crisaborole Ointment, 2%, as a Long-Term Maintenance Treatment in Patients Aged \geq 3 Months with Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis: A 52-Week Clinical Study. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24:623–35.
5. Garnock-Jones KP. Roflumilast: A Review in COPD. *Drugs.* 2015;75:1645–56.
6. Kircik LH, Alonso-Llamazares J, Bhatia N, Bukhalo M, Devani AR, Draelos ZD, et al. Once-daily roflumilast foam 0.3% for scalp and body psoriasis: A randomized, double-blind, vehicle-controlled phase 2b study. *Br J Dermatol.* 2023;ljad182.
7. Zirwas MJ, Draelos ZD, DuBois J, Kircik LH, Moore AY, Stein Gold L, et al. Efficacy of Roflumilast Foam, 0.3%, in Patients With Seborrheic Dermatitis: A Double-blind, Vehicle-Controlled Phase 2a Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2023:e230846.
8. Maastricht University Medical Center. A Proof of Concept Phase II Study With the PDE4 Inhibitor Roflumilast in Patients With (Amnesic) Mild Cognitive Impairment (MCI) or Mild Dementia. *clinicaltrials.gov.* 2022.
9. Takeda A, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled. 3-period, Proof of Mechanism, Cross-Over Study of Roflumilast Administered up to Steady State to Evaluate the Effects of Add-on Roflumilast to Second Generation Antipsychotics on Cognitive Impairment as Well as Brain Imaging (ie, fMRI) and Electrical Activity (ie, EEG) Changes Observed in Subjects With Stable Schizophrenia. *clinicaltrials.gov.* 2016.
10. Abdallah MS. The Phosphodiesterase 4 Inhibitor Roflumilast as an Adjunct to Antidepressants in Major Depressive Disorder Patients. Proof-of-Concept, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *clinicaltrials.gov.* 2023.
11. Mansour N. Efficacy of Roflumilast in Prevention of Peripheral Neuropathy. *clinicaltrials.gov.* 2023.
12. Children's Hospital Medical Center, Cincinnati. Evaluating the Neurophysiologic and Clinical Effects of Single-Dose Baclofen, Roflumilast, Memantine, and Placebo in Fragile X Syndrome. *clinicaltrials.gov.* 2023.
13. Liu X, Hao P-D, Yang M-F, Sun J-Y, Mao L-L, Fan C-D, et al. The phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast decreases ethanol consumption in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234:2409–19.
14. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:685–94.
15. Gauvreau GM, Boulet LP, Schmid-Wirlitsch C, Côté J, Duong M, Killian KJ, et al. Roflumilast attenuates allergen-induced inflammation in mild asthmatic subjects. *Respir Res.* 2011;12:140.
16. Louie S, Zeki AA, Schivo M, Chan AL, Yoneda KY, Avdalovic M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: Pharmacotherapeutic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6:197–219.
17. Effect of roflumilast on cough and sputum in patients with severe or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) receiving inhaled combination therapy: Evaluation of the exacerbation of chronic pulmonary disease tool-patient reported outcomes (exact-pro) subdomain scores | *Cochrane Library* s.f.
18. University of Sao Paulo General Hospital. Effect of Roflumilast on Quality of Life, Lung Function and Mucus Properties in Patients With Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis: a Cross-over, Unicentric, Double-blind and Placebo-controlled Study. *clinicaltrials.gov.* 2020.
19. Jabaris SL, Ranju V. Scope of adjuvant therapy using roflumilast, a PDE-4 inhibitor against COVID-19. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;66:101978.
20. Reid P. Roflumilast Altana Pharma. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3:1165–70.
21. Bethke TD, Böhrer GM, Hermann R, Hauns B, Fux R, Mörike K, et al. Dose-proportional intraindividual single- and repeated-dose pharmacokinetics of roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:26–36.
22. Hatzelmann A, Schudt C. Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297:267–79.
23. CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Roflumilast. Ficha técnica. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85529/85529_ft.pdf
24. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol.* 2011;163:53–67.
25. Hauns B, Hermann R, Hünemeyer A, Herzog R, Hauschke D, Zech K, et al. Investigation of a potential food effect on the pharmacokinetics of roflumilast, an oral, once-daily phosphodiesterase 4 inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:1146–53.
26. Crocetti L, Floresta G, Cilibrizzi A, Giovannoni MP. An Overview of PDE4 Inhibitors in Clinical Trials: 2010 to Early 2022. *Molecules.* 2022;27:4964.
27. Lebwohl MG, Kircik LH, Moore AY, Stein Gold L, Draelos ZD, Gooderham MJ, et al. Effect of Roflumilast Cream vs Vehicle Cream on Chronic Plaque Psoriasis: The DERMIS-1 and DERMIS-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2022;328:1073–84.

28. Baye J. Roflumilast (daliresp): A novel phosphodiesterase-4 inhibitor for the treatment of severe chronic obstructive pulmonary disease. *P T*. 2012;37:149–61.
29. Blumenthal DK. Pharmacodynamics: Molecular Mechanisms of Drug Action. En: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
30. Izquierdo Alonso JL. Phosphodiesterase-4 inhibitors: Roflumilast [Article in Spanish]. *Rev Clin Esp*. 2011;211 Suppl 2:22–30.
31. Li H, Zuo J, Tang W. Phosphodiesterase-4 Inhibitors for the Treatment of Inflammatory Diseases. *Front Pharmacol*. 2018;9:1048.
32. Wright RK, Mandy SH, Halprin KM, Hsia SL. Defects and deficiency of adenyl cyclase in psoriatic skin. *Arch Dermatol*. 1973;107:47–53.
33. Bondarev AD, Attwood MM, Jonsson J, Chubarev VN, Tarasov VV, Liu W, et al. Recent developments of phosphodiesterase inhibitors: Clinical trials, emerging indications and novel molecules. *Front Pharmacol*. 2022;13:1057083.
34. Hernández-Flórez D, Valor L. Selective Phosphodiesterase Inhibitors: A New Therapeutic Option in Inflammation and Autoimmunity. *Reumatol Clin*. 2016;12:303–6.
35. Qi X-F, Kim D-H, Yoon Y-S, Li J-H, Song S-B, Jin D, et al. The adenylyl cyclase-cAMP system suppresses TARC/CCL17 and MDC/CCL22 production through p38 MAPK and NF-kappaB in HaCaT keratinocytes. *Mol Immunol*. 2009;46:1925–34.
36. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011:CD002309.
37. Gupta S. Side-effects of roflumilast. *Lancet*. 2012;379:710–1, author reply 711-712.
38. Kim DY, Nam J, Chung J-S, Kim S-W, Shin H-J. Role of Roflumilast Combined with ESHAP Chemotherapy in Relapsed/Refractory Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Res Treat*. 2022;54:301–13.
39. Domvri K, Zarogoulidis K, Zogas N, Zarogoulidis P, Petanidis S, Porpodis K, et al. Potential synergistic effect of phosphodiesterase inhibitors with chemotherapy in lung cancer. *J Cancer*. 2017;8:3648–56.
40. Möllmann J, Kahles F, Lebherz C, Kappel B, Baeck C, Tacke F, et al. The PDE4 inhibitor roflumilast reduces weight gain by increasing energy expenditure and leads to improved glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:496–508.
41. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). An Exploratory Study to Evaluate the Effects of Roflumilast on Insulin Sensitivity and Metabolic Parameters in Prediabetic Overweight and Obese Individuals. *clinicaltrials.gov*. 2018.
42. Takeda. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, 3-period, Proof of Mechanism, Cross-Over Study of Roflumilast Administered up to Steady State to Evaluate the Effects of Add-on Roflumilast to Second Generation Antipsychotics on Cognitive Impairment as Well as Brain Imaging (ie, fMRI) and Electrical Activity (ie, EEG) Changes Observed in Subjects With Stable Schizophrenia. *clinicaltrials.gov*. 2016.
43. Oba Y, Lone NA. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2013;7:13–24.
44. Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: A phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015;173:1387–99.
45. Gylldenløve M, Meteran H, Sørensen JA, Fage S, Yao Y, Lindhardsen J, et al. Efficacy and safety of oral roflumilast for moderate-to-severe psoriasis—a randomized controlled trial (PSORRO). *Lancet Reg Health Eur*. 2023;30:100639.
46. Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG. Drug safety evaluation of roflumilast for the treatment of COPD: A meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:1133–46.
47. AstraZeneca. Long-Term Post-Marketing Observational Study of the Safety of Roflumilast. *clinicaltrials.gov*; 2022.
48. Michels K, Hagner M, El Zein M, Dasa O, Assaly R. Treating 2 Diseases With 1 Drug: PDE-4 Inhibitor for COPD and Psoriasis. *Am J Ther*. 2017;24:e103–4.
49. Papp KA, Gooderham M, Droegge M, Merritt C, Osborne DW, Berk DR, et al. Roflumilast Cream Improves Signs and Symptoms of Plaque Psoriasis: Results from a Phase 1/2a Randomized, Controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2020;19:734–40.
50. Stein Gold L, Alonso-Llamazares J, Draelos ZD, Gooderham MJ, Kempers SE, Kircik LH, et al. Effect of Roflumilast Cream (ARQ-151) on Itch and Itch-Related Sleep Loss in Adults with Chronic Plaque Psoriasis: Patient-Reported Itch Outcomes of a Phase 2b Trial. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24:305–13.
51. AstraZeneca. A Phase 2a, 15-Day, Randomized, Parallel Group, Double-Blind, Multi-Centre, Vehicle Controlled Trial to Assess the Efficacy and Local Safety of a Cream Containing 0.5% Roflumilast - A Phosphodiesterase Type 4 Inhibitor (PDE4i) Dermal Formulation - on Atopic Dermatitis Patients With Skin Lesions of Moderate Severity. *clinicaltrials.gov*. 2016.
52. Gooderham M, Kircik L, Zirwas M, Lee M, Kempers S, Draelos Z, et al. The Safety and Efficacy of Roflumilast Cream 0.15% and 0.05% in Patients With Atopic Dermatitis: Randomized, Double-Blind, Phase 2 Proof of Concept Study. *J Drugs Dermatol*. 2023;22:139–47.
53. Arcutis Biotherapeutics, Inc. A Phase 1/2b, Multiple Dose and 12-Week, Parallel Group, Double Blind, Dose Ranging, Vehicle-Controlled Study of the Safety and Efficacy of ARQ-252 Cream 0.1% and ARQ-252 Cream 0.3% in Subjects With Chronic Hand Eczema. *clinicaltrials.gov*. 2022.
54. Draelos ZD. Evaluation of the Safety and Efficacy of Topical Roflumilast Cream in the Treatment of Facial Papulopustular Rosacea. *clinicaltrials.gov*; 2023.
55. Chen Z, Li Y, Xie Y, Nie S, Chen B, Wu Z. Roflumilast enhances the melanogenesis and attenuates oxidative stress-triggered damage in melanocytes. *J Dermatol Sci*. 2023;110:44–52.
56. Egeberg A, Meteran H, Gylldenløve M, Zachariae C. Complete clearance of severe plaque psoriasis with 24 weeks of oral roflumilast therapy. *Br J Dermatol*. 2021;185:1251–2.
57. Gylldenløve M, Meteran H, Zachariae C, Egeberg A. Long-term clearance of severe plaque psoriasis with oral roflumilast. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37:e429–30.
58. Ring HC, Egeberg A, Zachariae C, Thomsen SF, Gylldenløve M. Considerable improvement in hidradenitis suppurativa with oral roflumilast therapy. *Br J Dermatol*. 2022;187:813–5.
59. Gylldenløve M, Meteran H, Zachariae C, Egeberg A. Rapid improvement of idiopathic aphthous ulcers with oral roflumilast therapy. *Br J Dermatol*. 2022;187:258–9.
60. Gylldenløve M, Zachariae C, Thyssen JP, Egeberg A. Rapid clearing of refractory nummular dermatitis with oral roflumilast therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e765–6.
61. Fage S, Johansen C. Severe and therapeutic challenging oral erosive lichen planus treated with oral roflumilast. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48:556–7.
62. Peñuelas Leal R, Labranderoy Hoyos C, Grau Echevarría A, Martínez Domenech Á, Casanova Esquembre A, Zaragoza Ninet V, et al. Refractory Behçet's disease successfully treated with Roflumilast. *Clin Exp Dermatol*. 2023;llad189.
63. Thyssen JP. Treatment of Chronic Hand Eczema With Oral Roflumilast (HERO) - A Randomized Controlled Trial. *clinicaltrials.gov*. 2023.
64. Maloney NJ, Kim MM, Nguyen KA, Hisaw LD, Worswick S. Patient experiences with biologics and apremilast in pityriasis rubra pilaris: A patient survey. *Dermatol Ther*. 2019;32:e13060.

65. Magdaleno-Tapiál J, Valenzuela-Oñate C, Alonso-Carpio M, García-Legaz M, Alegre-de Miquel V, Zaragoza-Ninet MG, et al. Improvement of recalcitrant Sneddon-Wilkinson disease with apremilast. *Australas J Dermatol*. 2020;61:185–6.
66. Riquelme-Mc Loughlin C, Iranzo P, Mascaró JM. Apremilast in benign chronic pemphigus (Hailey-Hailey disease). *Clin Exp Dermatol*. 2020;45:737–9.
67. Vossen ARJV, van Doorn MBA, van der Zee HH, Prens EP. Apremilast for moderate hidradenitis suppurativa: Results of a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:80–8.
68. Paul J, Foss CE, Hirano SA, Cunningham TD, Pariser DM. An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus: a case series. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:255–61.
69. Ravichandran S, Kheterpal MK. Apremilast for the off-label treatment of lichenoid and interface dermatoses. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:1489–91.
70. Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 inhibition in the treatment of psoriasis, psoriatic arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2013;3:1–15.
71. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol*. 2012;148:262–4.
72. Maier C, Rammig A, Bergmann C, Weinkam R, Kittan N, Schett G, et al. Inhibition of phosphodiesterase 4 (PDE4) reduces dermal fibrosis by interfering with the release of interleukin-6 from M2 macrophages. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1133–41.
73. Koschitzky M, Khattri S. Apremilast as a treatment for morphea: A case series. *JAAD Case Rep*. 2022;19:58–63.
74. Sloan SB. This Month in JAAD Case Reports: April 2022: Apremilast for Morphea. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:744.
75. Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I. Practical Management of Immunosuppressants in Dermatology. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018;109:24–34.
76. Yavuz C. Biologics in dermatology: What does the future hold? *Dermatol Ther*. 2019;32:e12932.
77. Wu JJ, Feldman SR, Rastogi S, Menges B, Lingohr-Smith M, Lin J. Comparison of the cost-effectiveness of biologic drugs used for moderate-to-severe psoriasis treatment in the United States. *J Dermatolog Treat*. 2018;29:769–74.
78. EMA. Summary of product characteristics. European Medicines Agency. s. f.
79. Dong C, Virtucio C, Zemska O, Baltazar G, Zhou Y, Baia D, et al. Treatment of Skin Inflammation with Benzoxaborole Phosphodiesterase Inhibitors: Selectivity, Cellular Activity, and Effect on Cytokines Associated with Skin Inflammation and Skin Architecture Changes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;358:413–22.
80. Sousa CS, Lima R, Cibrão JR, Gomes ED, Fernandes LS, Pinho TS, et al. Pre-Clinical Assessment of Roflumilast Therapy in a Thoracic Model of Spinal Cord Injury. *Pharmaceutics*. 2023;15:1556.
81. Youness ahmed magdy. Clinical Study to Evaluate the Possible Efficacy and Safety of Roflumilast in Patients With Ulcerative Colitis. *clinicaltrials.gov*; . 2023.
82. AstraZeneca A, Randomized, Double-Blind, Controlled. Multi-Center Phase 2 Study to Evaluate the Effect of Roflumilast Plus Pioglitazone on Liver Enzymes and Liver Fat Content in Subjects With Nonalcoholic SteatoHepatitis. *clinicaltrials.gov*. 2016.
83. AstraZeneca. Efficacy of 500µg Roflumilast Once Daily Versus Placebo Over 12 Weeks in Patients With Diabetes Mellitus Type 2. A Double Blind, Parallel Group, Phase IIb, Proof of Concept Clinical Study. *clinicaltrials.gov*. 2016.
84. Janez A. Combined Treatment With PDE-4 Inhibitor Roflumilast and Metformin Leads to Significant Weight Loss in Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. *clinicaltrials.gov*. 2014.
85. Mansour N. Efficacy of Roflumilast in Prevention of Peripheral Neuropathy. *clinicaltrials.gov*. 2023.
86. El-Nahhas HMA-E-G. Clinical Study Evaluating the Possible Efficacy and Safety of Roflumilast in Patients With Diabetic Nephropathy. *clinicaltrials.gov*. 2021.