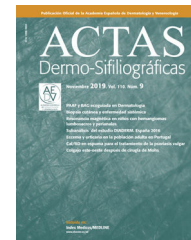




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR-Conjuntivitis asociada a dupilumab en dermatitis atópica

RF-Conjuntivitis Associated with Dupilumab in Atopic Dermatitis

M. Munera-Campos* y J.M. Carrascosa

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;
Dupilumab;
Conjuntivitis;
Tratamiento

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Dupilumab;
Conjuntivitis;
Tratamiento

La dermatitis atópica (DA) es la dermatosis inflamatoria más frecuente. Hasta un 20% de los pacientes que la padecen presenta una afectación moderada a grave. De estos últimos, un 20-43% puede experimentar síntomas oculares, entre los que se encuentran la conjuntivitis, la queratitis y la blefaritis¹.

El dupilumab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado en el tratamiento de la DA moderada a grave. Su unión a la subunidad alfa común del receptor de las interleucinas IL-4/IL-13 conduce a una reducción de la inflamación mediada por la respuesta Th2 y mejora la función de la barrera epidérmica. Aunque sería esperable que el control

de la DA pudiese mejorar también la afectación ocular, en los ensayos clínicos el bloqueo de IL-4/IL-13 con el dupilumab se ha asociado a una mayor frecuencia de manifestaciones oculares que las observadas en el grupo tratado con placebo (incidencia del 5-28%, en función de la dosis, en comparación con el 1-8%, respectivamente)²⁻⁴.

Se han descrito 2 patrones clínicos fundamentales de afectación ocular asociada al uso del dupilumab:

- Conjuntivitis no específica, asociada a lesiones corneales punteadas en el tercio inferior y a ojo seco evaporativo (con una secreción lacrimal cuantitativamente normal, pero de una calidad inferior). Esta forma podría responder a medidas de hidratación de la superficie ocular.
- Conjuntivitis folicular, más específica, generalmente bilateral y de una intensidad de leve a moderada, que se asocia a prurito, sensación de quemazón e incremento en el lagrimeo. Es característica la hiperemia límbica y puede acompañarse de una blefaritis. Esta forma es refractaria a las medidas humectantes y precisa de un tratamiento antiinflamatorio tópico⁵.

La causa de las manifestaciones oculares asociadas al dupilumab es desconocida, aunque su mecanismo parece ser inflamatorio y específico de la DA, ya que su administración en pacientes con asma o una poliposis nasal no se ha asociado a un aumento del riesgo de conjuntivitis. Entre los factores de riesgo para su desarrollo se incluyen la DA grave, el antecedente personal de conjuntivitis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: monicamunera@hotmail.com
(M. Munera-Campos).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.07.008>

0001-7310/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Recomendaciones terapéuticas para el manejo de la conjuntivitis asociada a dupilumab

Agente	Disponibilidad	Ventajas	Efectos adversos
<i>Hidratación de la superficie ocular</i>			
Aplicación de compresas o toallitas calientes (10 minutos, 1 ó 2 veces al día)	Comercializado	Mejora la función de las glándulas de Meibomio Estabilización de la película lagrimal	
Lágrimas artificiales (carmelosa sódica 0,5%, trehalosa 3% y/o hialuronato de sodio 0,15-0,4%)	Comercializado	Rehidratación de la superficie ocular Puede resolver las formas de conjuntivitis no específicas, asociadas a ojo seco evaporativo	Sensibilización a conservantes
<i>Tratamientos antiinflamatorios</i>			
Fluorometolona 0,1%	Comercializado	Menor riesgo de glaucoma o cataratas en comparación a otros corticoides tópicos (penetración mínima a la cámara anterior ocular)	Sensibilización a conservantes Debe mantenerse precaución respecto a la posibilidad de glaucoma y/o cataratas en su uso crónico (efecto adverso de clase)
Tacrolimus (concentraciones de 0,03% y 0,1%)	Comercializado Formulación magistral	Disminución de la inflamación conjuntival No aumenta el riesgo de glaucoma o cataratas	Uso compasivo Irritación ocular
Ciclosporina (concentraciones de 0,05% a 2%)	Comercializado al 0,1% (indicación terapéutica en queratitis grave en adultos con xeroftalmia) Formulación magistral a otras concentraciones	Disminución de la inflamación conjuntival No aumenta el riesgo de glaucoma o cataratas	Uso compasivo Irritación ocular, quemazón o dolor local con su aplicación

y los niveles bajos de dupilumab en suero⁶. Se postula que la propia inhibición de las IL-4/13 podría incrementar la actividad del OX40L, que participa en el desarrollo de la queratoconjuntivitis atópica, así como reducir el número de células caliciformes intraepiteliales, lo que explicaría una menor proporción de mucina, que condiciona la calidad de la lágrima^{5,6}.

Para el diagnóstico de conjuntivitis asociada al dupilumab son esenciales la historia clínica detallada, los hallazgos de la exploración (exudado, prurito y síntomas concurrentes), así como el examen con lámpara de hendidura, que deben ser efectuados por oftalmólogos. Es esencial el diagnóstico diferencial con otras formas de conjuntivitis, especialmente las infecciosas¹. Las recomendaciones terapéuticas se recogen en la [tabla 1](#)⁵.

Tras la aprobación del dupilumab en Europa es esperable un incremento en el número de pacientes con manifestaciones oculares asociadas a este fármaco, circunstancia que hace deseable su conocimiento y la puesta en práctica de medidas de prevención y manejo. Se ha recomendado una evaluación oftalmológica previa al inicio del fármaco y la identificación activa de este posible efecto adverso, así como el desarrollo de nuevos algoritmos terapéuticos.

Bibliografía

- Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:569-75.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48.
- De Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: A placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol.* 2018;178:1083-101.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, Weisman J, Pariser D, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* 2017;389:2287-303.
- Maudinet A, Law-Koune S, Duret C, Lasek A, Modiano P, Tran THC. Ocular surface diseases induced by dupilumab in severe atopic dermatitis. *Ophthalmol Ther.* 2019.
- Aszodi N, Thurau S, Seegraber M, de Bruin-Weller M, Wollenberg A. Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:488-91.