



SOARPSO
SOCIEDAD ARGENTINA DE PSORIASIS

DERMATITIS ATÓPICA

NEWSLETTER

Febrero 2022



www.soarpsso.org

Review

Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies

Jung Eun Kim 1 and Hei Sung Kim

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30987008/> 10.3390/jcm8040444

J Clin Med. 2019 Apr 2;8(4):444. doi: 10.3390/jcm8040444.

La alteración del microbioma, la falta de diversidad microbiana tanto en la piel como en el intestino influyen sobre la marcha atópica y el desarrollo de DA.

No está claro si los cambios microbianos en la DA son el resultado de los defectos en la barrera cutánea (BC) o la causa de la inflamación y disfunción de la misma. Sin embargo es claro que existe interacción entre la flora comensal y el sistema inmune y se cree que esto afecta la maduración del sistema inmune innato y adaptativo durante las primeras etapas de la vida.

Se propone que modificar la flora cutánea e intestinal a través de humectantes que continen una biomasa no patogénica o a través de suplementos con probióticos en los primeros años de vida en aquellos grupos de riesgo, podría ser una estrategia preventiva y terapéutica. La evidencia para esto aún es insuficiente.

Esta revisión se centra en el microbioma cutáneo e intestinal, la interacción entre ambos sistemas y las implicancias terapéuticas de la corrección del microbioma en la DA.

El microbioma humano se refiere a toda la información genética de los microorganismos que habitan al cuerpo humano. Al microbioma se lo ha considerado nuestro segundo genoma.

El mejor ejemplo del rol que ocupa el microbioma en la DA se pone en evidencia con la teoría de la higiene. Según esta teoría la DA ocurre con mayor frecuencia en hogares más modernos porque hay mayores medidas de higiene y consecuentemente menor exposición a microorganismos en épocas tempranas de la vida con una menor estimulación del sistema inmune.

Microbioma cutáneo y Dermatitis Atópica:

La composición del microbioma varía en función del área topográfica, del microambiente particular: temperatura, humedad, presencia de sebo y edad entre otros.

La flora comensal nos protege de los patógenos y ayuda a mantener el delicado equilibrio del sistema inmune entre protección efectiva y daño secundario a la inflamación. La tolerancia a la flora comensal depende de la colonización temprana, esto indicaría que hay un período sensible para el desarrollo de células T reguladoras que permiten control de la respuesta inflamatoria.

Existe correlación entre la colonización por *S. Aureus* y la severidad de la DA, así se observa una menor diversidad del microbioma cutáneo durante los brotes de la enfermedad, con predominio del *Staphylococcus Aureus*. Se postula que el menor desarrollo de SA en los adultos podría ser la causa de la menor incidencia de DA respecto de la población pediátrica. La diversidad bacteriana también está estrechamente relacionada con la calidad de la barrera cutánea (TEWL, PH).

**Cambios en la diversidad microbiana en la piel de pacientes con DA
Piel no afectada vs lesional en DA.**

DA piel sana	DA Piel lesional
Acinetobacter, corinebacterium, cutibacterium, rothia, actinomyces,	Disminución relativa
Bacteroides, Prevotella	Disminución relativa
Proteobacterias Acinetobacter	Disminución relativa
Firmicutas, Streptococo, Staphilococo, Granulicatella	Disminución relativa de Streptococo / Granulicatella Aumento absolute y relative de S aureus

Impacto de la barrera cutánea sobre la microbiota.

Dentro de los componentes del estrato corneo se encuentran los ácidos grasos libres, ceramidas y colesterol. Se observó que los pacientes con DA presentan AGL de cadena más corta. Existen diversos estudios que demuestran una fuerte asociación entre el microbioma y la composición lipídica. Por ejemplo cutibacterium y corinebacterium se correlacionan con mayor abundancia de AGL de cadena larga.

Además se observó una menor proporción de ceramidas con cadena larga en los pacientes con DA y presencia de SA y esto se correlaciona negativamente con el TEWL. La deficiencia de filagrina ya sea genética o derivada de un aumento del perfil Th2 genera defectos en el corneocito que favorecen la adhesión del SA y a un incremento del PH que favorece crecimiento de esta bacteria. Por otro lado en los pacientes con DA hay un aumento de la actividad de las Kalicreinas (proteasas) que alteran la filagrina y esto aumenta la colonización por SA.

Finalmente los péptidos antimicrobianos (PAMPS) como las B defensinas, catelicidinas son menos abundantes en la piel con DA, ante la presencia de citoquinas del perfil Th2, lo que permite el desarrollo de SA. Es interesante destacar que el

Biofilm en DA.

El biofilm es un ensamblaje de bacterias dentro de una matriz extracelular que se adhiere a la superficie cutánea.

La severidad de la DA se ve influenciada por la capacidad del SA de formar el biofilm. El biofilm permite la evasión del sistema inmune, inhibe la fagocitosis de los macrófagos, favorece la lisis de los neutrófilos a través de la secreción de alfa toxinas del SA, inhiben la diferenciación y favorecen la apoptosis de queratinocitos. La apoptosis aumenta los niveles de una linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que esta relacionada al prurito.

EL biofilm estimula la producción de IL6 por el queratinocito que resulta en una menor síntesis de K1 K10 y filagrina y esto vuelve al queratinocito más susceptible al efecto citotóxico de la alfa toxina del SA.

SA daña la barrera cutánea y exagera la inflamación.

Factores de virulencia	Mecanismos que incrementan la severidad de la DA
Alfa -tóxina	Forma poros en los queratinocitos
Proteasas	Disolución del estrato corneo
Superantígenos Staphilo	Gatilla la expansión de linfocito B por aumento de citoquinas de los queratinocitos Activación de LT no mediada por células presentadora de antígeno

Proteína A	Estimula la respuesta inflamatoria del queratinocito vía el receptor 1 del factor de necrosis tumoral.(TNFR1)
PSM alfa	Estimula la producción de IL36 del queratinocito y el patrón inflamatorio Th17
PSM gama	Estimula los mastocitos dérmicos e induce inflamación cutánea

Efecto del tratamiento sobre la microbiota en la DA.

En distintos estudios se demostró un aumento de la diversidad de la flora microbiana en los pacientes tratados con corticoides tópicos, inhibidores de la calcineurina así como con UVB banda angosta. No se encontró en los estudios mencionados beneficio adicional por el uso de baños con lavandina. La UVB reduce la colonización por el SA así como la producción de sus toxinas y aumenta la producción de catelicidinas.

Microbiota intestinal y DA

La colonización del intestino inicia al nacimiento y continúa sufriendo modificaciones hasta los 2-3 años de vida, momento en el cual, su composición llega a ser muy similar a la del adulto. El mecanismo del parto influye sobre la microbiota intestinal en las primeras etapas de la vida. El parto vaginal genera mayor exposición a la flora vaginal.

En los recién nacidos por cesárea predominan los estreptococos staphilococo y el C. difficile. El tipo de alimentación también influirá en la microbiota intestinal.

La colonización bacteriana intestinal en las primeras etapas de la vida (primeros 3 años) tiene un gran impacto en el sistema inmunológico del huésped, esto queda en evidencia en la disfunción inmune que presentan los modelos de ratón libres de gérmenes.

Las bacterias intestinales generan ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que estimulan la producción y diferenciación de LB y LT favoreciendo una respuesta inmune protectora y la generación de anticuerpos protectores.

Los AGCC inducen el desarrollo de células T reguladoras con menor actividad mastocitaria, de los eosinófilos y basófilos, disminución de la IgE y aumento de la IgG4. Estos AGCC mantienen la integridad de la mucosa intestinal que cuando está dañada permite el pasaje de toxinas, alimentos poco digeridos y microbios al torrente sanguíneo. De allí llegarán a la piel y estimularán la respuesta inflamatoria tipo TH2 con el consiguiente daño tisular.

Hay varios estudios que demuestran correlación entre cambios en la flora intestinal y el desarrollo posterior de DA. La colonización temprana de C Difficile se correlaciona con una mayor frecuencia de desarrollo de DA y la positividad en las pruebas prick test a los 12 meses de vida. La mayor diversidad de la flora intestinal a la semana de vida tiene una relación inversa con el desarrollo de DA.

La flora intestinal influye en la composición de la flora cutánea así la producción de AGCC en el intestino inhibe el desarrollo de SAMR mientras que la flora comensal como S. epidermidis y el Cutibacterium son más resistentes a estos productos.

Impacto de los probióticos /prebióticos en la DA

Muchos estudios evalúan el beneficio de modular la disbiosis en el tratamiento de la DA. Para ello se utilizan probióticos que son bacterias vivas y levaduras. Éstos interactúan con la flora intestinal cuando se los ingiere y también se los puede aplicar sobre la piel modulando la microflora.

Los prebióticos contienen elementos que estimulan el crecimiento o la actividad de los microorganismos beneficiosos. Mientras que los simbióticos son una combinación de pro y prebióticos.

Los probióticos modulan la respuesta inmune favoreciendo el desarrollo de LT reguladores y la producción de citoquinas anti inflamatorias (TGF B e IL10)

Sin embargo la evidencia para el uso de probióticos es aún controvertida y en una de las últimas revisiones Cochrane no se demostró un claro beneficio en el uso de estos productos. Hasta el momento el uso de probioticos en el tratamiento del eczema no esta basado en la evidencia.

Por otro lado algunos estudios mostraron beneficio en el uso de cremas que continene una biomasa de bacterias no patógenas : Vitreoscilla filiformis que normaliza la microbiota cutánea con una reducción significativa de los brotes. En otros estudios se evaluó la aplicación tópica de Staphilococo cuagulasa negativo redujo la colonización de SA Y la aplicación tópica de un gram negativo :Roseomona mucosa mejoró el prurito, la severidad clínica y el uso de corticoides tópicos. No esta claro el mecanismo de acción pero se propone un efecto anti- inflamatorio. Faltan estudios a largo plazo que demuestren el efecto real sobre los síntomas y la calidad de vida para determinar un verdadero efecto.

En cuanto a la vitamina D los la evidencia es controvertida, ya que usan parámetros de evaluación muy distintos , diseños de estudios muy disimiles y esto redunda en la dificultad a la hora de interpretar los resultados. Por ende no hay evidencia suficientemente clara para recomendar su uso.

La contaminación ambiental también se propone como un Factor de riesgo en el desarrollo de DA mediado por el stress oxidativo. Algunos estudios relacionan el stress oxidativo con un aumento dela permeabilidad intestinal y la disbiosis intestinal.

El artículo concluye en que si bien hoy no hay suficiente evidencia, los pro-prebióticos, pueden convertirse en un futuro, en una herramienta terapéutica útil.

DESCRIBE-AD: un marco de clasificación novedoso para la dermatitis atópica

DESCRIBE-AD: A novel classification framework for atopic dermatitis Raj Chovatiya, MD, PHD,^a and Jonathan I. Silverberg, MD, PhD, MPH^b Chicago, Illinois and Washington, DC *J Am Acad Dermatol* <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.10.058>.

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica asociada con una morfología, distribución, síntomas, gravedad, extensión, cursos longitudinales, carga de calidad de vida, comorbilidades y respuestas al tratamiento heterogéneos.

El curso clínico heterogéneo de la dermatitis atópica (DA) y sus diferentes signos, síntomas, carga y respuesta al tratamiento pueden plantear un dilema para los médicos.

Esto está detrás de un nuevo marco de clasificación llamado DESCRIBE-AD, no solo como una forma de estandarizar la evaluación de la DA en la práctica clínica, sino también para mejorar la clasificación de la DA en la clínica. la práctica y los ensayos clínicos, facilitan la adaptación de la terapia a las características individuales de los pacientes e identifican mejor los subconjuntos de enfermedades terapéuticamente relevantes.

DESCRIBE-AD es un marco que puede capturar de manera eficaz los dominios clínicos que contribuyen a la heterogeneidad de la EA e incluye perspectivas informadas tanto por el paciente como por el médico. DESCRIBE-AD incluye evaluaciones de la morfología y el fenotipo de la dermatitis, la evolución de la enfermedad, la gravedad de los síntomas, los trastornos de salud comórbidos, la respuesta al tratamiento, la intensidad de las lesiones, la carga de la enfermedad y la extensión de las lesiones. En lugar de centrarse en un solo aspecto específico de la DA, DESCRIBE-AD permite un enfoque integral para la evaluación y el tratamiento clínico de la DA.

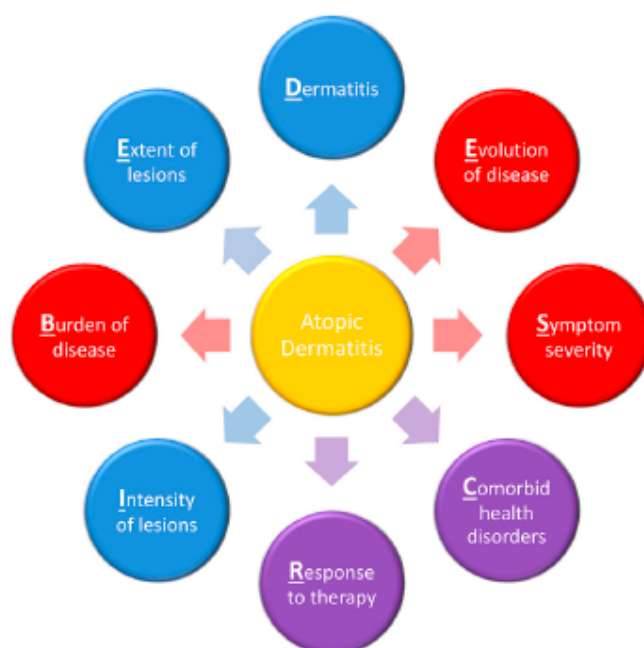


Fig 1. DESCRIBE-AD. This approach to standardized atopic dermatitis (AD) assessment includes the evaluation of Dermatitis morphology and phenotype, Evolution of disease, Symptom severity, Comorbid health disorders, Response to therapy, Intensity of lesions, Burden of disease, and Extent of lesions. The color of each circle corresponds to aspects of AD that are characterized by the patient (*red*), clinician (*blue*), and mixed (*purple*) perspectives.

Morfología y fenotipo:

El reconocimiento de morfologías específicas puede ayudar a identificar subconjuntos de DA clínicamente relevantes. La diferenciación en agudo (eritema, edema / papulación) vs crónicos (liquenificación) deben ser considerado al tomar decisiones sobre potencia, duración y vehículo de los corticosteroides tópicos y cuándo hacer la transición a la terapia avanzada.

Evolución: es heterogéneo, con diferente aparición de la enfermedad y persistencia. Algunos niños con DA tienen remisión en la adolescencia o la edad adulta. Muchos otros

tienen una enfermedad persistente hasta la edad adulta. Los niños desarrollan DA a temprana edad; sin embargo, 1 de cada 4 adultos con DA reportan enfermedad de inicio en la edad adulta.

Síntomas:

La picazón es el síntoma más frecuente y molesto. La alteración del sueño es reportado comúnmente por pacientes con DA, particularmente aquellos con enfermedad de moderada a grave. La fatiga es otro síntoma común asociado con limitaciones en la actividad diaria y otras relacionadas con el sueño síntomas (sensación de inquietud, somnolencia diurna).

Comorbilidades atópicas:

incluyendo asma, alergias alimentarias, esofagitis, queratoconjuntivitis atópica y dermatitis alérgica de contacto. Comorbilidades no atópicas incluyen ansiedad, depresión, suicidio y trastorno por déficit de atención, infecciones cutáneas y extracutáneas, factores de riesgo cardíaco-metabólicos (alcohol y tabaco) sedentarismo, obesidad) y cardiovasculares.

Respuesta a la terapia:

La evaluación de la gravedad para la selección del tratamiento varía con las guías de práctica. El uso de medidas de tratamiento formalizadas según las guías es variable según la gravedad.

Intensidad de las lesiones: debe evaluarse en la práctica clínica diaria, junto con la morfología y la extensión. Lesiones graves a menudo justifican una mayor potencia y tardan más en responder a las terapias antiinflamatorias tópicas, incluso con una extensión limitada de lesiones.

Carga de la enfermedad:

Los signos y síntomas que influyen en la gravedad de la DA también aumentan la carga en el paciente. Personas con DA han mostrado una reducción de la salud física y mental relacionada con la disminución en su calidad de vida, productividad laboral y deterioro de las actividades diarias.

Extensión de las lesiones: los pacientes pueden tener una participación limitada o áreas extensas o sitios especiales a menudo refractarios al tratamiento (cara, manos, pies, genitales).

Conclusiones:

El próximo gran desafío en la DA es identificar subconjuntos de pacientes relevantes para optimizar la terapia y los resultados del tratamiento. La evaluación con DESCRIBE-AD en cada paciente permite estandarizar la evaluación de la DA, agilizar discusiones sobre el tratamiento y contribuir a una toma de decisiones compartida.

Documento de posición del grupo de trabajo europeo ETFAD, sobre la dermatitis atópica: Tratamiento de la dermatitis Atópica parental durante el período de preconcepción, embarazo y lactancia.

European task force on atopic dermatitis (ETFAD) position paper: treatment of parental atopic dermatitis during preconception, pregnancy and lactation period.

C. Vestergaard¹, A. Wollenberg, S. Barbarot, S. Christen-Zaech, M. Deleuran, P. Spuls, C. Flohr, M. Trzeciak, L. von Kobyletzki, J. Seneschal, C. Paul, T. Bieber, T. Werfel, R. Folster-Holst, U. Darsow, U. Gielert, A. Svensson, M. Cork, J.-F. Stalder, L. De Raeve, B. Kunz, D. Simon, P. Chernyshov, D. Hijnen, C. Gelmetti, J. Ring, A. Taieb, M. de Bruin-Weller, J.P. Thyssen

*European Academy of Dermatology and Venereology 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231864/> [10.1111/jdv.15709](https://doi.org/10.1111/jdv.15709)*

A pesar de la existencia de numerosas guías en dermatitis atópica (DA), aún faltan recomendaciones específicas para el tratamiento de mujeres embarazadas o en período de lactancia así como para adultos que planean tener hijos.

Este documento se basa en la opinión y experiencia de expertos, miembros de la ETFAD y en los datos de seguridad referidos en la literatura para los distintos tratamientos existentes; mucha de esta información surge de pacientes con otras enfermedades inflamatorias o transplantados. Este documento no reemplaza las guías nacionales / locales, sentido común, el uso de juicio clínico y la responsabilidad del médico en su ejercicio profesional.

El trabajo abarca el tratamiento de la mujer en edad reproductiva, antes, durante el embarazo y en el período de lactancia y en el tratamiento de hombres que se encuentran en búsqueda de paternidad.

La falta de estudios clínicos extensos respecto de los posibles efectos adversos en relación a la concepción, embarazo, lactancia y salud fetal hacen difícil tomar decisiones al momento de tratar a los pacientes con DA bajo estas circunstancias especiales.

Esto lleva muchas veces a evitar los tratamientos, utilizar corticoides de potencia inadecuado lo que resulta en un mal control de la DA con un consecuente mayor riesgo de brotes, sobreinfección como el eccema herpeticum, o el Staphilococo aureus.

Tratamientos tópicos

Emolientes: deben ser utilizados como la base del tratamiento. Incluso los productos a base de parafinas.

Corticoides Tópicos: No hay restricciones para el período preconcepcional. Durante el embarazo se recomiendan los corticoides de clase II o III (serían de mediana y alta potencia). Si se excede de los 200 g/ mes se aconseja considerar fototerapia. Los corticoides de clase IV (muy alta potencia) pueden utilizarse como terapia de rescate o por períodos más prolongados sobre áreas más pequeñas. Debe evitarse el propionato de fluticasona ya que es metabolizado por la placenta.

En cuanto al área del pezón es preferible utilizar el corticoide inmediatamente después del amamantamiento e higienizar la zona para eliminar residuos de la crema antes de volver a alimentar al bebe.

Respecto a los hombres que se encuentran en búsqueda de paternidad no hay restricciones en el uso de corticoides tópicos.

Inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC): Si bien no hay estudios sobre el uso tópico de estos productos, la absorción es muy baja tanto para las concentraciones de 0,1% como 0,03%. Esto es debido al gran tamaño de la molécula. La absorción podría estar aumentada ante la alteración de la barrera cutánea, sin embargo teniendo en cuenta la evidencia generada por uso

de tacrolimus oral así como ciclosporina en mujeres embarazadas en el contexto de trasplante se concluye que el uso tópico de inhibidores de la calcineurina puede ser utilizado off-label en mujeres en el período preconcepcional, embarazadas y en período de lactancia. En este último caso aplicar inmediatamente después de amamantar e higienizar el área previo a alimentar al bebé.

En cuanto a los hombres que se encuentran en búsqueda de paternidad no hay restricciones en el uso de inhibidores tópicos de la calcineurina.

Crisaborole: Dada la falta de experiencia no se recomienda su uso en mujeres pre-concepción, embarazo ni lactancia.

No hay restricciones para el uso de éste medicamento en hombres en el período preconcepcional.

Antisépticos tópicos : Cuando este indicado, pero no como medida general de cuidado, Pueden utilizarse clorhexidina, octenidine, hipoclorito de sodio, permanganato de potasio. No se recomienda el uso de Triclosan.

Antibióticos tópicos: Se prefiere ácido fusídico ya que la mupirocina debe resguardarse para la erradicación de SAMR en la cavidad nasal. Los aminoglucosidos no serían adecuados para cubrir el espectro de gérmenes que habitualmente se encuentran en los pacientes con DA y conllevan mayor riesgo de dermatitis de contacto. Se recomienda utilizarlos solo ante una sobreinfección para evitar el surgimiento de cepas resistentes.

Fototerapia: UVB y UVA pueden utilizarse. Se desaconseja el uso de psoralenos, según la FDA debería evitarse 3 meses antes de la concepción y no debería utilizarse en el embarazo ni durante la lactancia.

Corticoides sistémicos: Los corticoides sistémicos durante el embarazo aumentan el riesgo de DBT gestacional, Preeclampsia, rotura prematura de membranas y parto pretérmino. Tratamientos repetidos pueden ocasionar bajo peso al nacer y aumento en la incidencia de reflujo gastrointestinal. Si bien está reportado el paladar hendido con el uso de corticoides sistémicos, esto no pudo demostrarse en un estudio Danés que incluyó 1449 mujeres en tratamiento con corticoides inhalados u orales durante el período preconcepcional y 1º trimestre de embarazo.

En cuanto a la lactancia, menos del 0,1% de la dosis ingerida por la madre pasa a la leche materna. No hay datos suficientes sobre la repercusión sobre el eje Hipotálamo-hipofisario – suprarrenal del recién nacido. Se aconseja que aquellos neonatos nacidos de madres bajo tratamiento con dosis > a 35 mg/día de prednisolona, sean monitoreados por 48 hs. De todos modos es importante recalcar que en las guías actuales se prefiere priorizar otros esquemas, antes de considerar el uso de corticoides, incluso en mujeres no embarazadas. Se recomienda cuando son necesarios utilizar un período corto menor de 2 a 3 semanas con dosis de 0,5 mg/kg/día. Se prefiere prednisolona y se desaconseja el uso de dexametasona durante el embarazo. El uso de corticoides en el caso de hombres en plan de paternidad no está contraindicado y sigue los lineamientos clásicos de las guías para el tratamiento de la DA.

Ciclosporina: La ciclosporina atraviesa la placenta y las concentraciones fetales equivalen al 64% de las concentraciones maternas. Sin embargo, los estudios y meta análisis, no mostraron un incremento en malformaciones congénitas o muerte fetal comparado con la población general. Si existe riesgo de bajo peso al nacer.

Por lo tanto la ciclosporina se considera una medicación segura para el uso off-label en aquellas pacientes que no responden a otros esquemas. Debe prestarse atención a la función renal y presión arterial.

La ciclosporina se excreta en la leche materna y puede ser transferida al bebé, por ende en mujeres con DA no se recomienda amamantar durante el tratamiento con ciclosporina aunque no es una contraindicación absoluta y podría utilizarse en circunstancias puntuales.

La ciclosporina puede utilizarse en hombres en plan de tener hijos si otros tratamientos fracasaron o están contraindicados.

Azatioprina: La evidencia es conflictiva y existen reportes de casos de anomalías congénitas. LA ETFAD sugiere que podría usarse off - label en mujeres embarazadas con DA moderada a severa que no pudo controlarse con tratamiento tópicos, UVB y otras terapias sistémicas y puede continuarse el tratamiento ante la falta de alternativas en las mujeres que la estaban tomando al momento del embarazo. En estos casos se aconseja bajar la dosis al 50%. El uso durante la lactancia es debatido. Existe riesgo de inmunosupresión prolongada y carcinogénesis en el recién nacido. El grupo de expertos refiere que puede utilizarse pero se recomienda descartar la leche producida en las 4 hs posteriores a la toma de la medicación. En un estudio Danés que incluyó 1246 niños nacidos de hombres bajo tratamiento con azatioprina al momento de la concepción, no se demostró aumento significativo de malformaciones. No hay restricciones en el uso para las mujeres ni los hombres en el período preconcepcional.

Metotrexato: Los defectos congénitos se describen incluso con dosis menores a 20 mg semanales aunque los riesgos con dosis bajas son menores que con las dosis utilizadas en el tratamiento oncológico. Por ello en el caso de exposición inadvertida durante períodos tempranos del embarazo, la interrupción del embarazo no parece estar justificada. Se debe detener el tratamiento con metotrexato y realizar seguimiento ecográfico.

Respecto de la lactancia, el metotrexato se excreta en bajas dosis, aprox el 10% de la concentración sanguínea materna, sin embargo son suficientes para inducir neutropenia en el recién nacido y por ello se desaconseja el uso de metotrexato durante la lactancia. Existen discrepancias entre los tiempos aconsejados de suspensión del medicamento previo a la concepción, que van desde 1-3 meses para EULAR (European League Against Rheumatism) /EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) y los 6 meses para la EMA (European Medical Agency).

En un estudio llevado a cabo en Dinamarca sobre el tratamiento de psoriasis los autores concluyen que con dosis entre 5mg – 25 mg semanales no hay evidencia de efectos teratogénicos cuando se trata a hombres, sin embargo adhieren a las guías Europeas S3 para el tratamiento de la psoriasis vulgar y aconsejan interrumpir el tratamiento 3 meses previos a la concepción. Sin embargo es importante considerar que ante una exposición inadvertida durante el período de concepción no estaría justificado interrumpir el embarazo dado que no hay suficiente evidencia que indique riesgo de teratogenicidad ante la exposición paterna.

Micofenolato mofetil: es teratogénico, está asociado a malformaciones específicas (embriopatía por micofenolato).

La medicación debe suspenderse 3 meses previos a la concepción.

Esta contraindicado durante el embarazo y la lactancia.

En los hombres debe detenerse la toma de la medicación 3 meses previos a la concepción. Sin embargo, un estudio Noruego que incluyó 230 hombres bajo tratamiento al momento de la concepción de 350 niños, no mostró aumento del riesgo de malformaciones y los autores concluyeron que el uso de micofenolato en hombres al momento de la concepción es seguro. Por ello ante un embarazo inadvertido no estaría justificada la interrupción del mismo.

Dupilumab: es un anticuerpo tipo Ig G4 que posee la capacidad de atravesar la placenta y por ende llegar al feto.

En la opinión de los autores, no hay datos experimentales ni teóricos, que indiquen riesgo de teratogenicidad. Sin embargo la amplia experiencia con otras drogas como la ciclosporina, azatioprina y corticoides sistémicos, desplazan la indicación de dupilumab hasta que haya más información. La ETFAD desaconseja el uso de dupilumab durante el embarazo y la lactancia por el momento.

En el caso de los hombres no hay literatura disponible, en teoría podría haber transferencia de anticuerpos en el líquido seminal, la potencial teratogenicidad o los efectos sobre la fertilidad masculina no se conocen.

Antihistamínicos : Cetirizina y loratadina son seguros durante el embarazo. La histamina no es la responsable principal del prurito en los pacientes con DA y por ello la ETFAD recomienda utilizar antihistamínicos solo en el caso que exista urticaria concomitante.

Risk of Adverse Pregnancy Outcome After Paternal Exposure to Methotrexate Within 90 Days Before Pregnancy

Lasse Karlsen Eck, MD, Thomas Bo Jensen, MD, Dimitrios Mastrogiannis, MD, PhD, Arendse Torp-Pedersen, MD, Bjarke Askaa, MD, Torben Kjær Nielsen, MD, PhD, Henrik Enghusen Poulsen, MD, DMSc, Espen Jimenez-Solem, MD, PhD, and Jon Trærup Andersen, MD, PhD
Obstet Gynecol. 2017 Apr;129(4):707-714. doi: 10.1097/AOG.0000000000001936.

Este artículo evalúa la asociación entre la exposición paterna a metotrexato dentro de los 90 días previos a la concepción y la ocurrencia de muerte o malformaciones en el recién nacido (RN).

Para ello llevaron a cabo un estudio de registro a nivel nacional. La cohorte estaba compuesta por todos los nacimientos ocurridos en Dinamarca entre 1997-2011, cruzaron datos para detectar aquellos mortinatos y RN de padres expuestos a metotrexato. Identificaron 127 RN vivos de padres varones expuestos a metotrexato, de éstos 4 (3,2%) presentaron malformaciones mayores comparado con 3,4% en pacientes no expuestos. El Odds Ratio (OR) para malformaciones congénitas mayores en niños nacidos de padres expuestos a metotrexato comparado con no expuestos fue de 0.93 (95% de intervalo de confianza) y al ajustarlo por año de nacimiento, edad materna, nivel educacional, ingresos y paridad el OR fue 1.01 (95% CI). No hubo mayor incidencia de mortinatos ni prematuridad en el grupo expuesto a metotrexato comparado con los no expuestos.

Los autores concluyeron que la exposición paterna a metotrexato preconcepcional no debiera ser de mayor preocupación acorde con los datos disponibles y que las recomendaciones multinacionales deberían cambiar en función de estos datos.

Las recomendaciones habituales indican suspender el metotrexato al menos 3 meses antes de la concepción tanto en hombres como en mujeres.

Limitaciones del estudio: En este estudio no pudo evaluarse la asociación entre la exposición paterna a metotrexato y la ocurrencia de abortos espontáneos por falta de registros. La compra del medicamento se utilizó como prueba de exposición a la droga, lo que puede incurrir en sesgos. Tampoco se cuenta con información sobre la dosis recibida. Por otro lado en los registros oficiales no detallan datos de paternidad en casos de aborto espontáneos o inducidos y si una mujer aborta por la malformación estos casos no se contabilizaran en ninguno de los grupos, expuesto o no a la medicación. Otro sesgo potencial es que el padre registrado no necesariamente se corresponde con el padre genético.

Los resultados de este estudio son consistentes con otros estudios retrospectivos referidos en el artículo : Un estudio Francés 2011 que incluyó 40 Padres expuestos con 36 nacidos vivos no detectó malformaciones en los RN, otro estudio de casos y controles del 2013 que incluyó 87 RN vivos, tampoco encontró aumento del riesgo de efectos teratogénicos ni mayor riesgo de abortos. Solo un estudio Noruego con 50 padres expuestos a metotrexato detectó dos casos de malformaciones orofaciales. Esto no se repitió en los otros estudios ni en el artículo analizado.