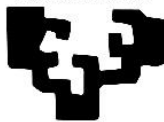


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

Curso 2023-2024

# TERAPIA ACTUAL DE LA DERMATITIS ATÓPICA

TRABAJO FIN DE GRADO

Marcela Fernández Fernández

## ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. OBJETIVOS .....	4
3. METODOLOGÍA.....	5
4. DESARROLLO.....	5
4.1 DERMATITIS ATÓPICA.....	5
4.1.1 Características de la enfermedad y manifestaciones clínicas .....	5
4.1.2 Etiopatogenia .....	6
4.1.3 Calidad de vida y aspectos psicosociales en pacientes con dermatitis atópica.....	12
4.1.4 Diagnóstico y clasificación de la patología.....	12
4.2 MEDIDAS GENERALES PARA EL CUIDADO DE LA PIEL: TERAPIA DE BASE.....	13
4.3 FOTOTERAPIA .....	14
4.4 TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO TÓPICO .....	14
4.4.1 Corticoides tópicos .....	14
4.4.2 Inhibidores de la calcineurina tópicos: tacrolimus y pimecrolimus.....	16
4.5 TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	16
4.5.1 Inmunosupresores sistémicos convencionales .....	17
4.5.2 Anticuerpos monoclonales (dupilumab y tralokinumab) .....	18
4.5.3 Inhibidores de la familia JAK (abrocitinib, baricitinib y upadaticitinib) .....	19
4.6 NUEVOS TRATAMIENTOS.....	20
4.7 PAUTAS PARA EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA.....	20
4.7.1 Asistencia sanitaria basada en el valor.....	21
4.7.2 Posicionamiento terapéutico.....	21
4.7.3 Atención farmacéutica y educación al paciente .....	22
5. CONCLUSIÓN .....	22
BIBLIOGRAFÍA .....	23
ANEXOS .....	28

## ABREVIATURAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

BB-UVB: *Broad-Band Ultraviolet type B*

Criterios HR: Criterios de Hanifin y Rajka

CT: Corticoides Tópicos

DA: Dermatitis Atópica

EASI: *Eczema Area and Severity Index*

FHN: Factor Humectante Natural

FLG: Filagrina

IGA: *Investigator Global Assessment*

IgE: Inmunoglobulina E

i-JAK: Inhibidores de la JAK

IL: Interleucina

IL-4R: *Interleukin-4 Receptor*

IPT: Informe de Posicionamiento Terapéutico

ITC: Inhibidores Tópicos de la Calcineurina

JAK: *Janus Kinase*

JAK-STAT: *Janus Kinases - Signal Transducer and Activator of Transcription*

LTh2: Linfocitos T colaboradores tipo 2

NB-UVB: *Narrow-band Ultraviolet type B*

OVOL1: *Ovo-like 1*

PROM: *Patient Reported Outcome Measure*

PUVA: *Psoralen- UVA*

SCORAD: *Scoring Atopic Dermatitis*

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

TEWL: *Transepidermal Water Loss*

TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin*

TYK2: *Tyrosin Kinase 2*

UVA1: Ultravioleta tipo A1

## RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una patología crónica de la piel que se desencadena por múltiples factores tanto exógenos como endógenos. Aunque las manifestaciones clínicas varían dependiendo del paciente, los signos y síntomas comunes son la aparición de eccemas en la piel y prurito, ambos afectando a la calidad de vida del paciente. El diagnóstico es exclusivamente clínico y está guiado por unas escalas estandarizadas en las que se valora también el punto de vista del propio afectado. La dermatitis atópica se clasifica en función de su gravedad en leve, moderada o grave, lo que condiciona la estrategia terapéutica a seguir, individualizándose en cada paciente. La terapia de base de la DA consiste en el cuidado diario de la piel mediante el uso de emolientes y una correcta higiene. Hasta hace unos años, la terapia específica consistía en la aplicación de antiinflamatorios tópicos, fototerapia e inmunosupresores convencionales por vía sistémica en los casos necesarios. Actualmente, existen anticuerpos monoclonales e inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT como terapia sistémica alternativa, disponibles en España para su uso en los casos graves y moderados de DA en los que el tratamiento de primera línea no es eficaz. Desde que estas nuevas terapias están disponibles, el papel del área de pacientes externos de la farmacia hospitalaria se ha vuelto fundamental, ya que se encarga de la adherencia al tratamiento de los pacientes candidatos y de la resolución de sus dudas relacionadas con la medicación.

## 1. INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por un intenso prurito y lesiones eccematosas cutáneas que pueden aparecer en cualquier localización del cuerpo. La incidencia de la DA está en constante aumento independientemente del grado de desarrollo del país, destacando que se trata de la enfermedad cutánea más frecuente e incapacitante hoy en día <sup>[1]</sup>.

La etiopatogenia de la DA tiene un marcado carácter multifactorial, en la que contribuyen factores genéticos, ambientales e inmunológicos que causan una alteración de la barrera cutánea. Asimismo, existen diferentes factores desencadenantes, entre ellos factores psicosociales y la exposición a alérgenos, responsables del agravamiento de la enfermedad <sup>[2]</sup>. Según su gravedad, evaluada mediante diferentes escalas (EASI, SCORAD, IGA...), la DA puede ser leve, moderada o grave y es común que curse junto a otras comorbilidades <sup>[3,4]</sup>.

La prevalencia de la patología es dependiente de la edad ya que en más de la mitad de los casos aparece en el primer año de vida pudiéndose prolongar durante toda la niñez y en ocasiones en la edad adulta. A veces, es posible que los primeros síntomas y signos se manifiesten en adultos sin haberlos padecido antes en la niñez. La prevalencia de la enfermedad es del 20% en niños y niñas, y del 2–10% en adultos; el 10% presenta una patología de curso grave que no se puede controlar exclusivamente desde los servicios de atención primaria <sup>[2,3,5]</sup>.

El manejo de la DA, incluye el cuidado de la piel para el mantenimiento de la integridad de la barrera cutánea mediante una correcta higiene y el uso frecuente de hidratantes y emolientes a modo de terapia de base. Además, como tratamiento específico, se puede aplicar fototerapia y utilizar medicamentos tópicos o sistémicos según la gravedad de la enfermedad. En los últimos años se han indicado nuevos fármacos para el tratamiento de esta patología entre los que destacan los inhibidores de las quinasas JAK, (abrocitinib, baricitinib y upadacitinib), y los anticuerpos monoclonales (dupilumab y tralokinumab), que han supuesto un avance importante sobre todo para el control de la DA grave <sup>[3]</sup>.

Se ha visto que la dermatitis atópica impacta de manera significativa en la calidad de vida de los pacientes, llegando a desencadenar problemas psicosociales que afectan a la autoestima y en muchas ocasiones al sueño. Por ello, la DA debe tratarse multidisciplinariamente y adoptando una perspectiva que considere la cronicidad de la enfermedad <sup>[5]</sup>.

## 2. OBJETIVOS

Debido a la compleja etiología de la dermatitis atópica, sus consecuencias y su alta prevalencia, es necesario conocer a fondo la etiología de la enfermedad para la optimización de su tratamiento.

Esta revisión bibliográfica pretende analizar las causas y desencadenantes de la DA y todas las terapias disponibles, tratando en profundidad aquellas de uso sistémico para la forma grave de la enfermedad. El objetivo se centra en conocer el mecanismo de acción y efectos adversos de cada tratamiento para comprender el plan farmacoterapéutico actualmente utilizado para el manejo clínico de la DA.

### 3. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica para desarrollar este trabajo consistió en usar fuentes fiables de información como PubMed y ProQuest, así como la biblioteca virtual de la UPV/EHU para acceder a libros. Los términos utilizados fueron los siguientes: *atopic dermatitis* y *atopic eczema*; combinados con el tema específico de interés *therapy, treatment, filaggrin, phototherapy, biologics, etiology*; mediante el uso del operador booleano *AND*. Para obtener los artículos más actualizados se utilizaron herramientas de búsqueda avanzada en las bases de datos bibliográficas. Además de estas fuentes, se utilizaron los datos proporcionados por las fichas técnicas e informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos seleccionados.

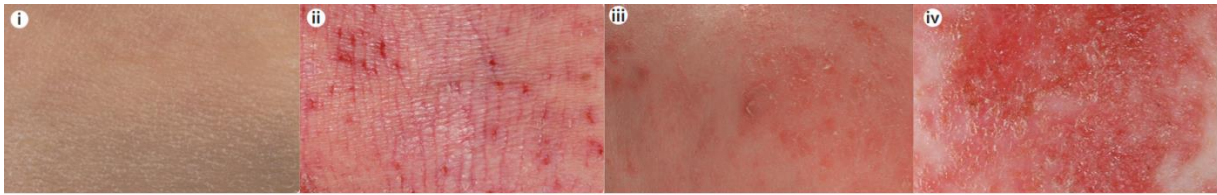
### 4. DESARROLLO

#### 4.1 DERMATITIS ATÓPICA

##### 4.1.1 Características de la enfermedad y manifestaciones clínicas

La dermatitis atópica, también llamada eccema atópico, es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que cursa con fases de exacerbación y remisión. Por otro lado, al tener un carácter multifactorial, las manifestaciones clínicas observadas son heterogéneas y varían según el paciente y factores como su edad y raza <sup>[1,5]</sup>.

La fuerte intensidad del prurito es el síntoma central de la DA, se trata de un picor difícil de controlar para la mayoría de los pacientes. El grado de intensidad del prurito es proporcional a la gravedad de la enfermedad ya que el rascado que se desencadena reduce la integridad de la epidermis <sup>[1]</sup>. Las lesiones pueden clasificarse en agudas, subagudas o crónicas (figura 1). Son lesiones eritematosas, exudativas y con pápulas que, por la intensidad del rascado, pueden llegar a presentar heridas. El rascado continuado provoca la liquenificación de la epidermis, esto es, su engrosamiento y sequedad (xerosis) debidos a la irritación, dando lugar al signo clínico que caracteriza la etapa crónica <sup>[2,5]</sup>.



**Figura 1.** Tipos de lesiones eccematosas en la DA: sin lesión (i); lesión aguda (ii); lesión subaguda (iii); lesión crónica (iv).<sup>[2]</sup>.

Las manifestaciones clínicas son diferentes en niños y en adultos. En edades tempranas, las lesiones aparecen alrededor de todo el cuerpo, pero predominan en zonas como la cara, mejillas, tronco y área del pañal. Con la edad, las lesiones se vuelven más localizadas y menos pruriginosas, predominando en manos, pies, flexuras y párpados. Además de las lesiones, hay unos signos en los pacientes con DA que ayudan al diagnóstico (figura 2): la hiperlinealidad (incremento de las líneas cutáneas) de las palmas de las manos y plantas de los pies, los pliegues infraorbitales de Dennie-Morgan y el signo de Hertoghe (afinamiento de la parte terminal de las cejas) <sup>[2,6]</sup>.



**Figura 2.** i) Hiperlinealidad de las palmas, ii) pliegues infraorbitales de Dennie-Morgan, iii) signo de Hertoghe <sup>[2]</sup>.

La DA es también el desencadenante principal de la “marcha atópica”, término utilizado para denominar una secuencia de enfermedades alérgicas que tiene una persona a lo largo del tiempo. El establecimiento temprano de la enfermedad junto a una alta severidad, se ha descrito como factor de riesgo para padecer otras enfermedades atópicas como asma, rinitis alérgica y alergias alimentarias. Esto da lugar a que los pacientes con DA padezcan de comorbilidades, empeorando su calidad de vida <sup>[7,8]</sup>.

#### 4.1.2 Etiopatogenia

La DA es una enfermedad con una etiopatogenia particularmente compleja debido a los múltiples factores, tanto genéticos como ambientales, que contribuyen a su desarrollo. A continuación, se explican los principales factores, entre los que se encuentran la disfunción de la barrera epidérmica, la alteración de la respuesta inmune, la disbiosis del microbioma de la piel, el exposoma y el prurito <sup>[9,10]</sup>.

### *a) Disfunción de la barrera epidérmica y su componente genético*

En los pacientes con DA se ha visto un deterioro significativo de la barrera cutánea, especialmente localizado en el estrato córneo. En gran parte se relaciona con factores genéticos como su causa principal. Concretamente, la heredabilidad de la DA es del 75% según diferentes estudios, lo que indica que el factor genético tiene un peso importante en el desarrollo de la enfermedad [2,11].

En particular, las mutaciones en el gen de la filagrina (FLG) han demostrado tener mayor impacto en el curso de la patología, produciendo defectos significativos en la integridad de la barrera cutánea, aumentando el riesgo de padecerla y de que se establezca en una temprana edad [8,11]. El gen FLG codifica para la pro-filagrina, una pro-proteína que se procesa hasta formar monómeros de filagrina, la proteína con función estructural fundamental para mantener la integridad de la epidermis. La filagrina se sintetiza en la etapa final del proceso de queratinización de la piel y se encarga principalmente de la agregación de los filamentos intermedios de queratina en los queratinocitos maduros. Este proceso causa la deshidratación de los queratinocitos y su aplanamiento, formando los correspondientes corneocitos, que conforman el estrato córneo, la capa de la piel con función de barrera [12,13]. No obstante, los productos derivados de la degradación de la filagrina son componentes extracelulares que forman parte del factor humectante natural (FHN) y contribuyen a mantener la hidratación de la piel, el perfil lipídico de la envoltura cornificada, así como su pH ácido [8,10,11,13].

Además de las mutaciones en el gen FLG, mutaciones en otros genes que codifican proteínas importantes de la barrera cutánea han sido descritas como posibles factores de riesgo de la DA. Destacan modificaciones en genes de los corneocitos, de la matriz lipídica, de las uniones estrechas, de proteasas y de inhibidores de proteasas [11]. La posesión de una mutación en cualquiera de estos genes no significa que se exprese la enfermedad, y la falta de mutación tampoco asegura que no se pueda padecer de DA. Esto lleva a la conclusión de que existen otros factores que participan en la disfunción de la barrera cutánea [8].

Son muchos los factores que pueden empeorar la integridad de la piel, pero destaca el vínculo con la alteración de la respuesta inmune. Hoy en día, siguen en debate dos hipótesis que explican la instauración de la DA: “desde dentro hacia fuera” y “desde fuera hacia dentro”. La primera, se basa en que la alterada respuesta inmune mediada principalmente por los linfocitos colaboradores tipo 2 (LTh2) sea el primer mecanismo que provoque el daño en la piel y, por lo tanto, la aparición de la enfermedad. Mientras que la segunda, explica que el primer evento desencadenante de la enfermedad pueda ser la alteración de la barrera cutánea, necesaria para que se active la respuesta inmune [8,12].

Dentro de la afectación de la piel, existen características comunes en los pacientes con DA. La alteración de los lípidos de la envoltura cornificada (ceramidas y ácidos grasos libres



principalmente) está presente en las zonas con eccema activo y en zonas de piel sana de los pacientes. La cantidad de lípidos totales está disminuida y destaca la reducción de los ácidos grasos de cadena larga libres, así como los que forman parte de las ceramidas, sustituyéndose por ácidos grasos de cadena más corta. La alteración de los lípidos produce la pérdida de la función de barrera, el aumento de la pérdida de agua transepidérmica (o TEWL, por sus siglas en inglés *transepidermal water loss*) y la disminución de la propiedad antimicrobiana que proporcionan algunos de estos lípidos [2,10,11].

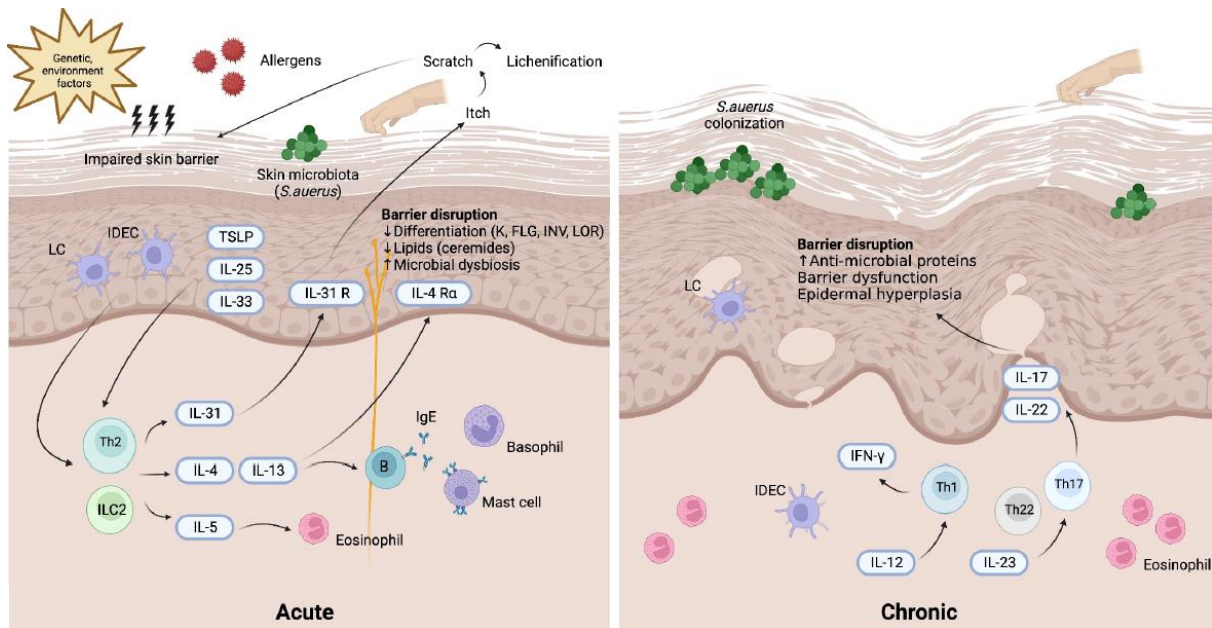
Otra característica importante del estrato córneo es su pH ácido, siendo próximo a 4,7 [12]. En los pacientes con DA el pH de la piel se encuentra elevado, con carácter más básico en las zonas lesionadas. Este cambio facilita la entrada de microorganismos y acelera la descamación del estrato córneo, disminuyendo la integridad de la epidermis. También se ha visto que las enzimas responsables de la síntesis y modificación de los lípidos de la envoltura cornificada son dependientes del pH, por lo que su alteración afecta directamente al componente lipídico [11,13].

La integridad de la barrera cutánea se verá comprometida ulteriormente por el rascado causado por el prurito, por agentes exógenos y por la penetración de alérgenos y microorganismos. Además, la liberación de citocinas por parte de los queratinocitos dañados exacerbará la respuesta inmune [9].

#### *b) Alteración de la respuesta inmune*

La predisposición de padecer DA aumenta en las familias con historia de atopia. Esta se caracteriza por unos niveles de IgE elevados, lo que aumenta el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad tipo I frente a determinados alérgenos. La atopia, junto al deterioro de la barrera de la piel que aumenta la exposición a los alérgenos, provoca su inflamación en aquellos pacientes que estén sensibilizados [5,14].

El daño provocado en la epidermis hace que los queratinocitos comiencen a liberar las citocinas proinflamatorias linfopoyetina estromal tímica (TSLP), IL-25 e IL-33. Estas citocinas activan la diferenciación de los LTh2 y la liberación de sus correspondientes citocinas, concretamente IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31 [5,15]. Esta cascada inflamatoria deriva en la diferenciación de las células B en células plasmáticas secretoras de IgE y favorece el reclutamiento de eosinófilos (figura 3). El resultado final es una piel inflamada, con la infiltración de linfocitos T predominantemente junto a un aumento de células presentadoras de antígenos en la dermis de los pacientes con DA [5].



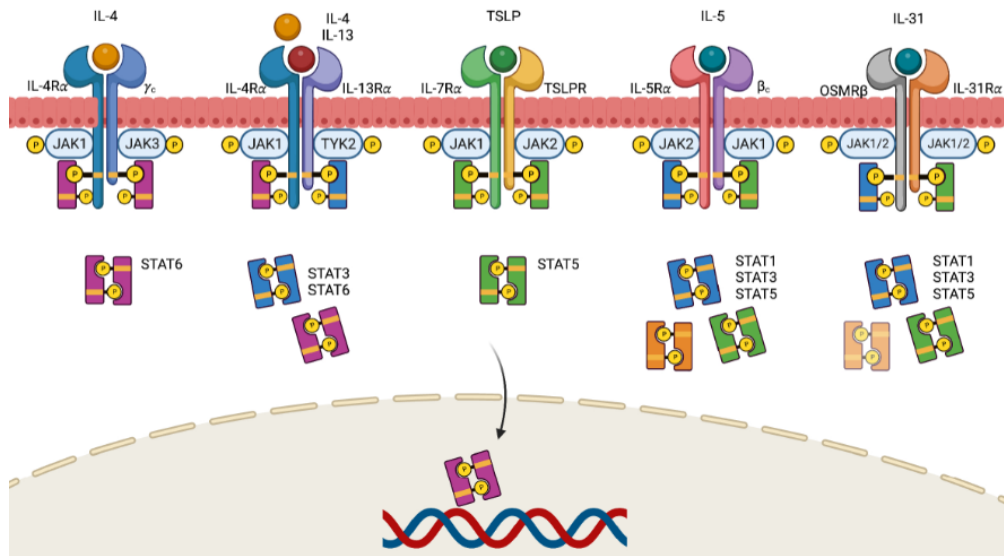
**Figura 3.** Papel de la respuesta inmune mediada por linfocitos Th1 y Th2 en la patogenia de la dermatitis atópica [15]. IDEC: célula dendrítica inflamatoria epidérmica; ILC2: célula linfoide innata tipo 2; LC: célula de Langerhans.

Las citocinas que provienen de los LTh2 tienen unas funciones que impactan negativamente en la piel. IL-4 e IL-13 se han descrito como las citocinas centrales de la DA; contribuyendo a que se mantenga la respuesta inmune mediada por los LTh2. La IL-5 es un mediador clave en la diferenciación, proliferación y supervivencia de los eosinófilos. Por último, pero con gran relevancia, se ha estudiado que la IL-31 es un factor presente en las lesiones de la piel, cuya presencia se asocia con la intensificación del prurito [5,16].

Las citocinas liberadas, transmiten su señal uniéndose a un receptor específico acoplado a la vía llamada “Janus-cinasas-transductoras de la señal y activadoras de la transcripción” (JAK-STAT). La familia JAK está compuesta por cuatro quinasas asociadas a un receptor: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina-quinasa 2 (TYK2). Estas, según el receptor al que se acoplen, activan a alguna de las siete proteínas de la familia STAT: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6. El conocimiento de esta vía de señalización es importante por los recientes tratamientos utilizados para enfermedades inflamatorias, entre ellas la DA [15]. En esta patología, la activación de la cascada provocada por las IL-4 e IL-13 es la que más se ha estudiado y por la que se utilizan los fármacos abrocitinib, baricitinib y upadacitinib.

En la superficie celular, existen dos subtipos de receptores para la IL-4 (IL-4R), el tipo I y el tipo II, ambos heterodiméricos. El IL-4R tipo I está compuesto por una cadena IL-4R $\alpha$  y por una cadena  $\gamma$ . En cambio, el IL-4R tipo II lo forman una cadena IL-4R $\alpha$  y otra IL-13R $\alpha$ ; permitiendo la unión tanto de la IL-4 como de la IL-13. La vía de señalización JAK-STAT de IL-4 e IL-13 a través de los dos tipos de IL-4R se compone por JAK1, JAK2, TYK2, STAT3 y STAT6. Las quinasas fosforilan a las proteínas STAT, estas dimerizan y se translocan al núcleo celular para actuar como factores de transcripción que interactúan con secuencias

específicas del ADN (figura 4). La respuesta generada es el aumento de la liberación de citocinas por parte de los linfocitos Th2, retroalimentando al proceso inflamatorio [10,15].



**Figura 4.** Receptores de las citocinas liberadas por LTh2 y de TSLP acoplados a la vía de señalización JAK-STAT [15].

Por otro lado, se puede relacionar el factor inmunitario con el daño estructural de la barrera cutánea debido a las citocinas de los LTh2. Interfieren en la activación del factor de transcripción *OVO-like 1* (OVOL1) cuya función es estimular la expresión del gen FLG. Además, mediante la vía JAK-STAT, alteran la actividad de las enzimas encargadas de la síntesis de ceramidas. Todo ello, resulta en un aumento de la permeabilidad del estrato córneo con las consecuencias anteriormente descritas [10].

Sin embargo, algunos factores de carácter inmunológico quedan todavía por aclarar. La activación de los linfocitos Th1 parece estar asociada a la cronicidad de la enfermedad, probablemente por la entrada de microorganismos a través de la piel dañada (figura 3). Este proceso es más común en pacientes pediátricos y en la población asiática, pero el uso de fármacos que actúen en esta vía inflamatoria no ha demostrado ser eficaz en la DA [2,15,17].

### c) Disbiosis de la microbiota cutánea

En comparación con la población sana, los pacientes que sufren de DA tienen alterada la composición de su microbiota cutánea. Las bacterias comensales como *Streptococcus*, *Corynebacterium* y *Cutibacterium* están disminuidas y hay un incremento significativo de bacterias del género *Staphylococcus* en piel dañada y sana [8]. En concreto, la colonización por *S. aureus* es la que más se ha relacionado con un curso grave de DA ya que puede llegar a formar biopelículas en la epidermis y provoca la liberación de citocinas proinflamatorias, contribuyendo a la amplificación de la respuesta inflamatoria mediada por los LTh2. Esta

disbiosis provoca la pérdida de la integridad de la barrera cutánea y de la función antimicrobiana de las bacterias comensales que se suelen encontrar en la piel <sup>[10]</sup>.

La aplicación de tratamientos tópicos como corticoides e inhibidores de la calcineurina se ha visto tener la capacidad de recuperar la microbiota cutánea normal. Este factor desencadenante de la DA normalmente precede a los brotes de eccema y por lo tanto conviene ser evitado con un apropiado cuidado tópico de la piel, para favorecer la reducción del número de manifestaciones clínicas debidas a la colonización por *S. aureus* <sup>[5,8]</sup>.

#### *d) Ciclo prurito-rascado*

El síntoma más característico y dominante de la DA es el intenso prurito que da pie al rascado de la piel causando un daño mecánico incontrollable en la mayoría de las situaciones. El pruritígeno más ampliamente estudiado es la histamina, pero en el caso de esta enfermedad no existe evidencia de que los antihistamínicos sean medicamentos eficaces para la reducción del síntoma. Hay vías no-histaminérgicas que transmiten la sensación de prurito y son en las que se basa la teoría del “ciclo prurito-rascado” en la DA <sup>[18]</sup>.

La presencia de alérgenos y la liberación de pruritógenos (TSLP, IL-4, IL-13, IL-31 y sustancia P) por parte de los queratinocitos dañados y células del sistema inmune, activan la transmisión del prurito. La señal es transmitida a través de fibras C no-mielinizadas y fibras A-delta mielinizadas provenientes de las raíces del ganglio dorsal, que el cerebro procesa para promover el rascado <sup>[8,15,18]</sup>.

La IL-31 es un pruritígeno que, actuando sobre su receptor IL-31RA, provoca la ramificación y elongación de los terminales nerviosos sensitivos. De esta forma, provoca la hiperinervación de la dermis, haciéndola más sensible a pruritógenos y favoreciendo el “ciclo prurito-rascado” <sup>[12]</sup>.

#### *e) Exposoma*

El exposoma es un conjunto de factores ambientales a los que el paciente se expone a lo largo de toda su vida, los cuales pueden influir en su estado de salud. Se incluyen los alérgenos, los contaminantes ambientales, el estilo de vida, el estrés, factores climatológicos, microorganismos y aspectos socioeconómicos <sup>[10]</sup>. En el caso de la DA, el exposoma es un factor desencadenante para tener en cuenta, ya que la disrupción de la barrera cutánea aumenta la exposición a varios de estos factores.

Los cambios medioambientales pueden producir cambios epigenéticos en las células, regulando así la transcripción de algunos genes relacionados con la enfermedad, como los implicados en la respuesta inmune o la integridad de la barrera cutánea <sup>[8]</sup>. Por otro lado, principalmente los alérgenos aéreos, pueden desencadenar brotes de eccema en pacientes sensibilizados y en aquellos atópicos <sup>[11]</sup>.

Características ambientales como la humedad, temperatura, radiación ultravioleta, dureza del agua, utilización de detergentes sintéticos y humo de tabaco, entre otros, pueden actuar como pruritógenos e irritantes y empeorar el estado de la barrera cutánea [10,11]. En este sentido, se ha postulado la “hipótesis de la higiene”, como un factor causal. Según esta teoría, los niños y niñas que crecen en entornos más desarrollados son más propensos a padecer enfermedades atópicas debido a la escasa exposición a suciedad y microorganismos. De hecho, hay evidencias de que el contacto a una temprana edad con entornos rurales y patógenos se ha valorado como factor protector frente a la DA [12].

En resumen, todos estos factores determinados por los distintos ambientes con los que el paciente ha estado en contacto pueden desencadenar o aumentar el daño en la piel.

#### 4.1.3 Calidad de vida y aspectos psicosociales en pacientes con dermatitis atópica

Los pacientes con DA moderada y grave tienen una calidad de vida disminuida por diferentes causas. La más predominante, y la que afecta en mayor medida a los niños y niñas, es la afectación de la calidad del sueño. Gran parte de los pacientes coincide en que el prurito le afecta al sueño, teniendo luego un impacto negativo en las actividades diarias [17].

Además de poder verse afectada la calidad del sueño, según el perfil de paciente, son diferentes las actividades diarias que se ven afectadas. Los niños pueden verse excluidos de actividades como bañarse en piscinas y sentirse aislados por el estigma de que se trata de algo contagioso. En el caso de los adultos, muchos se ven con limitaciones a la hora de vestir, sienten vergüenza en público por las lesiones de la piel e incluso tienen complicaciones para hacer deporte debido al riesgo de que el sudor empeore la sintomatología. En profesiones donde se requiere el uso de las manos y el contacto con productos químicos o agua (peluquería, personal de limpieza, cirujanos y los guantes...) la DA puede resultar incapacitante [17].

Como consecuencia de todo lo anterior, debido al estigma y a la reducción de la calidad de vida, los pacientes con DA pueden sufrir de afectaciones psicosociales negativas como ansiedad, depresión y deterioro de la autoestima [2,6].

#### 4.1.4 Diagnóstico y clasificación de la patología

El diagnóstico de la DA es principalmente clínico; según unos criterios. Los más aceptados son los de Hanifin y Rajka (HR), utilizados a nivel mundial a pesar de su establecimiento en 1980 [5,6,19]. Los criterios HR incluyen cuatro criterios básicos y veintitrés criterios menores, de los cuales es necesario cumplir al menos tres de cada tipo para diagnosticar la DA (Anexo I) [20].

Desde el punto de vista terapéutico, se realiza también la clasificación según la gravedad de la DA, ya que determina la indicación del uso de los diferentes medicamentos disponibles. Según la severidad, se puede clasificar en DA leve, moderada y grave (tabla 1). Existen diferentes métodos para valorarla, pero hoy en día los más utilizados son *Eczema Area and Severity Index* (EASI) y *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD). Ambas son unas escalas numéricas que valoran la extensión de piel afectada y la gravedad de las lesiones, pero en el caso de SCORAD se incluyen también los síntomas subjetivos de prurito e insomnio [1,4,6,21].

**Tabla1.** Clasificación de la dermatitis atópica según gravedad mediante las escalas EASI y SCORAD [1,4,6].

DERMATITIS ATÓPICA	EASI	SCORAD
LEVE	< 8	< 25
MODERADA	8-21	25-50
GRAVE	22-50 (muy grave >50-72)	51-103

#### 4.2 MEDIDAS GENERALES PARA EL CUIDADO DE LA PIEL: TERAPIA DE BASE

Debido a la cronicidad de la enfermedad, el paciente con DA debe mantener continuamente un buen cuidado de la piel con el objetivo de controlar la sintomatología y reducir el número de brotes y el uso de tratamientos tópicos [3,5]. En primer lugar, cada paciente debe conocer los desencadenantes específicos que provocan los brotes de la enfermedad para evitarlos en la medida de lo posible. Además, mantener una higiene adecuada ayuda a reducir los posibles contaminantes e irritantes en la piel. Se recomienda limpiar en profundidad la piel, pero siempre con cuidado. Incluso, se ha visto que la adición de antisépticos como hipoclorito de sodio al agua de baño puede ser beneficiosa, por inhibir el crecimiento de bacterias [22,23].

Por otro lado, considerando la xerosis de la mayoría de los pacientes, aplicar emolientes es la base del cuidado de la piel en la DA. Su finalidad es reducir la TEWL, manteniendo la piel hidratada para restaurar la barrera cutánea [2,24]. Por lo general, todos los emolientes contienen en su fórmula agentes humectantes dirigidos a la hidratación (p.ej.: urea y glicerol) y agentes oclusivos que evitan la evaporación del agua (p.ej.: vaselina y dimeticona) [22,24]. A algunos emolientes se les añaden compuestos que pueden ayudar a reparar la piel, como ceramidas o ácidos grasos esenciales, que suelen reducirse en la DA, aunque no hay evidencia clara de su beneficio frente a las otras formulaciones [2]. Para prevenir exacerbaciones, las guías europeas recomiendan aplicar emolientes diariamente, mínimo dos veces al día y, sobre todo, después de la ducha, cuando la piel sigue algo húmeda. No se aconseja su aplicación sobre las lesiones, ya que no suelen ser bien tolerados y pueden aumentar la irritación. También se recomienda usar emolientes con propiedades más hidrofílicas para los meses de verano y los más lipófilos para invierno. A pesar de ello, siempre son los pacientes los que deberían de



seleccionar el emoliente que mejor se adapte a ellos para asegurar su aplicación regular [3,22,24].

### 4.3 FOTOTERAPIA

La fototerapia es un tratamiento tópico de segunda línea para el manejo de la DA moderada-grave en pacientes mayores de 12 años [3,23]. Existen diferentes modalidades de fototerapia. Las más utilizadas para su aplicación en esta patología son la fototerapia con rayos ultravioleta tipo B de banda estrecha (**NB-UVB**), con rayos ultravioleta tipo A1 (**UVA1**) y la combinación de UVA1 con psoralenos, llamada fotoquimioterapia (**PUVA**) [6]. Está recomendado el uso de NB-UVB para la DA crónica moderada y la UVA1 para fases más severas de la enfermedad. En cambio, el uso de PUVA dentro de las diferentes modalidades no es de primera elección puesto que la administración concomitante de psoralenos (agentes fotosensibilizantes) aumenta el riesgo de que los rayos UVA1 produzcan melanoma a largo plazo [6].

El efecto de la fototerapia en la DA varía de paciente en paciente, pero en rasgos generales mejora la integridad de la barrera cutánea ya que actúa como inmunosupresora, antiinflamatoria y tiene efecto antimicrobiano [23]. Se recomienda también su aplicación junto a corticoides tópicos para evitar brotes y junto a emolientes para reducir la xerosis causada por la radiación [3,9,23]. La frecuencia de tratamiento es de alrededor de 3-5 aplicaciones por semana durante 2-3 meses, lo que dificulta su empleo como tratamiento de primera línea por el acceso limitado a los centros de fototerapia [2].

### 4.4 TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO TÓPICO

La inflamación de la piel está en la base de la sintomatología de la DA y tratarla con fármacos por vía tópica ayuda a controlarla de manera localizada. El tratamiento tópico es la base de la farmacoterapia de la DA independientemente de su gravedad, junto al uso de emolientes [3].

#### 4.4.1 Corticoides tópicos

Los corticoides tópicos (CT) son el tratamiento de primera línea para el manejo de la DA. Esto es debido a su alta lipofilia, que favorece la penetración a través de la piel para obtener un efecto rápido a la hora de aliviar los síntomas. El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la unión al receptor de glucocorticoides citoplasmático, regulando la transcripción de genes relacionados con la inflamación. Su capacidad antiinflamatoria es la causa de la reducción de la síntesis de mediadores pro-inflamatorios y del aumento de la de aquellos con acción antiinflamatoria [22,25].

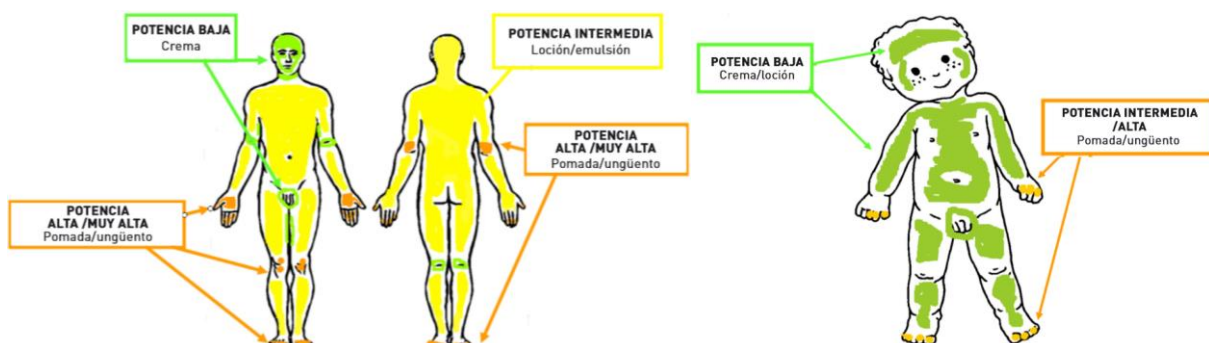
Los CT están disponibles a diferentes potencias (baja, moderada, alta y muy alta) y en diferentes formulaciones (crema, pomada, ungüento...), pero su elección depende de la

gravedad de la enfermedad, la extensión de área de la piel afectada, la ubicación de la lesión y la edad del paciente [6]. Aunque su perfil de seguridad es favorable y su vía de administración tópica, los corticoides pueden dar lugar a efectos adversos proporcionales a su potencia. A nivel de la piel, causan su adelgazamiento, estrías, híper/ hipo-pigmentación de la dermis e hipertrichosis (aumento del crecimiento del vello corporal). Además, el empleo de corticoides de alta y muy alta potencia aumenta el riesgo de hipofunción adrenal, lo que hace que no se recomiende su uso en áreas extensas de piel ni en zonas donde la piel sea más fina [22,26]. Teniendo estos factores en cuenta, se puede orientar el uso correcto de los CT según su potencia (tabla 2).

**Tabla 2.** Recomendaciones para el uso adecuado de CT según su potencia [3,26].

Potencia del CT	Recomendaciones
Baja (Hidrocortisona acetato)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DA leve</li> <li>▪ Niños</li> <li>▪ Áreas extensas</li> <li>▪ Cara, genitales, flexuras y pliegues cutáneos</li> </ul>
Intermedia (Hidrocortisona butirato)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DA moderada</li> <li>▪ DA que no responde a CT de baja potencia</li> <li>▪ Tronco, brazos y piernas</li> </ul>
Alta (Beclometasona, Betametasona, Mometasona, Metilprednisolona aceponato) Muy alta (Clobetasol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DA grave o que no responde a CT de menor potencia</li> <li>▪ Palmas, plantas, codos y rodillas</li> <li>▪ No utilizar en pediatría</li> </ul>

El vehículo donde van formulados los CT también es responsable de su potencia. Las formulaciones más grasas como los ungüentos y las pomadas, aumentan la absorción de los corticoides resultando ser más potentes en comparación con las cremas y lociones. Los ungüentos y pomadas son más apropiados para aplicar sobre la piel liquenificada y zonas de piel gruesa. En cambio, las cremas y lociones se utilizan para zonas de piel más finas, áreas extensas y lesiones húmedas (figura 5) [3,26].



**Figura 5.** Áreas recomendadas para la aplicación de CT según su potencia y formulación en adultos y niños [26].



Respecto al tiempo de tratamiento con CT, este no debería de superar las 2 semanas cuando se apliquen en zonas de la cara, flexuras y genitales. Para el resto del cuerpo se pueden aplicar durante más tiempo sin exceder el mes de tratamiento. En caso de necesitar pautas más largas, la aplicación intermitente es una buena alternativa para evitar los efectos adversos. La pauta para CT de potencia baja-moderada es de dos veces al día, mientras que para los potentes-muy potentes es de una vez al día. Por último, para evitar el efecto rebote tras la suspensión del tratamiento, se debe gradualmente reducir su dosis y potencia [3,26].

#### 4.4.2 Inhibidores de la calcineurina tópicos: tacrolimus y pimecrolimus

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) son el tratamiento de segunda línea en la DA aunque pueden considerarse de primera línea para las lesiones de la cara, cuello y flexuras [9]. Su mecanismo antiinflamatorio es llevado a cabo mediante la unión del fármaco a una proteína citosólica (FKBP12) que da lugar a un complejo. A este complejo se une la calcineurina, una fosfatasa a la que se le inhibe su actividad. Este proceso da lugar a la reducción de citocinas proinflamatorias entre las que destacan IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5. La absorción transepidérmica de estos fármacos es menor que la de los CT pero presentan un mejor perfil de seguridad [22]. El efecto adverso más común descrito para los ITC es la sensación de escozor y picor percibidos durante las primeras aplicaciones, que con el uso continuado va disminuyendo hasta resultar inapreciable. Por ello se recomienda comenzar el tratamiento con CT y al de unos días cambiar a los ITC para reducir este efecto [6].

Para la DA, están indicadas las formulaciones de **pimecrolimus** 1%, **tacrolimus** 0,03% y 0,1%. En general, todas muestran tener una eficacia semejante en el control del prurito y la reducción de la inflamación, aunque su indicación es diferente según la edad del paciente [22]. La pauta recomendada para conseguir la remisión de los síntomas es aplicarlos dos veces al día incluyendo las áreas con lesiones. Los ITC están recomendados en el uso a largo plazo en zonas delicadas como la cara, genitales y flexuras, porque no provocan la atrofia de la piel que normalmente causan los CT. Es importante recordar que la fototerapia concomitante al uso de ICT está contraindicada y que es necesaria la protección solar [6,22].

#### 4.5 TRATAMIENTO SISTÉMICO

En los últimos años el tratamiento sistémico para la DA y otras enfermedades inflamatorias ha avanzado gracias a la síntesis de anticuerpos monoclonales e inhibidores de la familia JAK, aportando alternativas a los inmunosupresores sistémicos convencionales. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos al tratamiento sistémico, ya que se indica para aquellos con DA moderada-grave o que no responden al tratamiento tópico ni a la fototerapia. La terapia sistémica es beneficiosa ya que permite reducir las pautas de CT potentes, en

particular cuando estos son necesarios en áreas extensas de piel y por periodos de tiempo prolongados. Aun así, siempre se recomienda junto a cualquier terapia sistémica el uso conjunto de emolientes y antiinflamatorios tópicos para obtener una respuesta óptima [22,27].

#### 4.5.1 Inmunosupresores sistémicos convencionales

Dentro de los diferentes tipos de inmunosupresores sistémicos que se han utilizado comúnmente para tratar la DA, hay algunos que no tienen la indicación autorizada para ello, esto es, se hace un uso *off-label*. Los glucocorticoides sistémicos y la ciclosporina A sí tienen indicación para ser utilizados en la DA, mientras que el metotrexato, la azatioprina y el micofenolato de mofetilo no la tienen [3,22].

El uso de **glucocorticoides por la vía sistémica** solo se recomienda en casos excepcionales. Son empleados para controlar los brotes agudos o graves de la enfermedad durante un periodo corto de tiempo o a modo de terapia puente, como fármacos de transición a otra terapia sistémica que necesite un tiempo largo para hacer su efecto. Su pauta habitual en adultos consiste en la administración oral de **metilprednisolona** durante una o dos semanas, con su posterior disminución gradual de la dosis. Debido a sus efectos adversos, supresión adrenal y retraso en el crecimiento entre otros, su uso no está indicado en niños ni adolescentes [22,27].

La **ciclosporina A** es considerada la terapia sistémica de primera línea para la DA en pacientes candidatos. Es inhibidora de la calcineurina y actúa sobre los linfocitos T, inhibiendo su proliferación y liberación de citocinas proinflamatorias. Diferente a los glucocorticoides sistémicos, la ciclosporina A se puede utilizar en mayores de 16 años y durante un tiempo prolongado, de 1 a 2 años como máximo [6,22]. La pauta puede ser muy variable según las necesidades del paciente, pero comenzar con una dosis alta es aconsejado para alcanzar el efecto deseado lo antes posible, con la posterior reducción en la fase de mantenimiento [9,22, 28]. El tratamiento con ciclosporina A requiere de monitorización por su nefrotoxicidad irreversible asociado al uso a largo plazo y porque puede producir hipertensión arterial. Requiere de protección solar durante su tratamiento, haciendo que la fototerapia no se pueda aplicar concomitantemente. [2,3,22,27].

El empleo *off-label* de azatioprina, metotrexato y micofenolato de mofetilo se utiliza tanto en adultos como en niños para evitar la hiperproliferación de las células inmunes.

- La **azatioprina** es un profármaco de la 6-mercaptopurina, un análogo de purinas que inhibe la síntesis de DNA en los linfocitos [5]. Con este fármaco, hay que mantener un control activo del paciente ya que son comunes las reacciones adversas como la

asociación con cáncer de piel y linfoma, la causa de que la terapia a largo plazo no pueda mantenerse. La aplicación concomitante de fototerapia está contraindicada [6,22,27].

- El **metotrexato**, como antimetabolito del ácido fólico, impide la división celular bloqueando la enzima dihidrofolato reductasa. Es un fármaco ampliamente utilizado, vía oral o subcutánea, en otras enfermedades inflamatorias cutáneas y con un perfil de seguridad conocido. Su teratogenicidad obliga a utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento [6,22,27].
- El uso de **micofenolato de mofetilo** se basa en el bloqueo de la enzima inosina-5'-monofosfatasa deshidrogenasa, reduciendo los nucleótidos de guanosina principalmente en linfocitos T y B. Su perfil de seguridad parece favorable, pero destaca su poder teratogénico. No hay recomendaciones acerca de su uso en DA debido a la falta de evidencia [22,27].

#### 4.5.2 Anticuerpos monoclonales (dupilumab y tralokinumab)

El desarrollo de anticuerpos monoclonales supuso un gran avance en el tratamiento de la DA moderada y grave. La fuerte respuesta inmune mediada por los linfocitos Th2 es un mecanismo dominante en la patogenia que se puede utilizar como diana terapéutica [6].

No obstante, en España, tanto los anticuerpos monoclonales como los inhibidores de JAK se prescriben en situaciones concretas de DA moderada-grave [29].

**Dupilumab** es un anticuerpo monoclonal que interfiere en la señalización de la IL-4 e IL-13. Mediante la unión a los dos tipos de IL-4R (tipos I y II) bloquea la acción de IL-4 e IL-13 e impide la propagación de la cascada inflamatoria. En los ensayos realizados, demostró reducir significativamente la puntuación según la escala EASI de los pacientes, así como la mejora de la calidad de vida gracias a la reducción del insomnio [30].

Puede ser administrado por vía subcutánea mediante jeringas precargadas o plumas. La pauta en adultos consiste en una primera dosis de inducción seguida de la pauta de mantenimiento cada dos semanas [30]. Dupilumab tiene la indicación para poder ser administrado en pacientes de 3 meses a 5 años de edad. Sin embargo, esta indicación no está financiada en España y de momento no se prescribe en este rango de edad. A parte de la DA, el dupilumab tiene indicación en al asma, la rinosinusitis crónica y la poliposis nasal por lo que a la hora de elegir el tratamiento en un paciente con comorbilidades atópicas, puede suponer una ventaja [29].

Es un fármaco seguro que como principal efecto adverso puede provocar conjuntivitis, por lo que se recomienda administrar lágrimas artificiales durante el tratamiento [6,22,30]. A pesar de su buen perfil de seguridad, buena eficacia y fácil adherencia al tratamiento, la ciclosporina sigue siendo el fármaco sistémico indicado en primera línea [31].

El **tralokinumab** es otro anticuerpo monoclonal que se une de forma específica a la IL-13, impidiendo su vía de señalización pro-inflamatoria. Los principales beneficios del tralokinumab en los ensayos realizados se observaron al nivel de la piel, restaurando la integridad de la barrera cutánea, reduciendo la puntuación en la escala EASI [32].

Se comercializa en jeringas precargadas para administración subcutánea y solo se indica para tratar la DA moderada-grave en pacientes mayores de 12 años. La pauta habitual consiste en una dosis de inducción y una posterior pauta de mantenimiento cada dos o incluso cuatro semanas en aquellos pacientes que responden bien al tratamiento, favoreciendo su adherencia [29,32, 33].

Durante las primeras semanas de tratamiento es posible la aparición de efectos adversos. Los más frecuentes son las infecciones respiratorias del tracto superior (resfriado común) reacciones en la zona de inyección y conjuntivitis. Al igual que para el dupilumab, se recomienda el uso de lágrimas artificiales. A pesar de ello, su perfil de seguridad es favorable y las reacciones adversas no dan lugar a la suspensión del tratamiento [32,33].

#### 4.5.3 Inhibidores de la familia JAK (abrocitinib, baricitinib y upadacitinib)

Los inhibidores de la JAK (i-JAK) son una familia de compuestos que actúan sobre la cascada de señalización JAK-STAT, desencadenando un proceso inmunosupresor que resulta de utilidad en las enfermedades inflamatorias [15]. Abrocitinib, baricitinib y upadacitinib son los tres i-JAK que están disponibles y financiados para el tratamiento de la DA en España [29]. La gran ventaja que presentan esta clase de fármacos es la posibilidad de ser administrados por vía oral. Por ello, pueden ser una alternativa en los pacientes que sean intolerantes a la administración subcutánea o a los anticuerpos monoclonales [3].

Los i-JAK son eficaces en la reducción de la sensación de prurito y en la restauración de la barrera cutánea [22]. Incluso han demostrado con ensayos que pueden llegar a ser más eficaces en el control de la DA que los anticuerpos monoclonales. Sin embargo, su perfil beneficio-riesgo ha sido alertado por una nota de seguridad por parte de la “Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios” (AEMPS) en la que han destacado la gravedad de algunos de sus efectos adversos como infecciones respiratorias graves, neoplasias malignas, eventos cardiovasculares y trombo-embolismo venoso. Debido a ello, el uso de los i-JAK debe dejarse como última opción terapéutica en pacientes de riesgo. Se han considerado pacientes de riesgo a los mayores de 65 años, exfumadores y pacientes con complicaciones cardiovasculares ya presentes. Otro evento adverso por destacar es la prevalencia de Herpes-Zóster en los pacientes en tratamiento, por lo que se les recomienda la vacunación frente a este agente. Los pacientes con tratamiento activo de inhibidores de la JAK deben de estar controlados frecuentemente por su dermatólogo ya que no se conoce la toxicidad de su uso

a largo plazo <sup>[34]</sup>. En los tres casos, no se puede comparar la eficacia de los i-JAK frente al tratamiento estándar (ciclosporina A) debido a la falta de estudios <sup>[35–37]</sup>.

**Abrocitinib** es un i-JAK1 indicado solamente en la DA moderada-grave en adultos. Está disponible en comprimidos recubiertos y la posología habitual consiste en una dosis de inicio alta, que se irá disminuyendo con el tiempo hasta alcanzar una dosis de mantenimiento lo más baja posible para controlar la enfermedad <sup>[38]</sup>.

**Baricitinib** es un i-JAK1/JAK2 indicado para la DA moderada-grave en adultos y también en pacientes pediátricos a partir de los 2 años, aunque esta última indicación no está actualmente financiada, pero sí en proceso de estudio <sup>[29]</sup>. Está disponible en comprimidos recubiertos que se administran una vez al día <sup>[39]</sup>.

**Upadacitinib** es un i-JAK1 indicado para tratar la DA moderada-grave en pacientes mayores de 12 años. Está disponible en comprimidos de liberación prolongada para ser administrados una vez al día <sup>[40]</sup>.

#### 4.6 NUEVOS TRATAMIENTOS

En los últimos años se han propuesto otras posibles dianas terapéuticas sobre las que actuar para tratar la DA. En la tabla 3 se exponen algunos de los fármacos nuevos y el estado de desarrollo en el que se encuentran. Varios están en fases avanzadas de ensayos clínicos y otros ya comercializados fuera de Europa (tabla 3).

**Tabla 3.** Estado de nuevos fármacos desarrollados para la DA <sup>[22]</sup>.

FÁRMACO	DESARROLLO
<b>Crisaborol</b> , crema tópica (inhibidor de la fosfodiesterasa 4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiinflamatorio y anti-prurito</li> <li>▪ Comercializado en Norte-América. Aprobado en Europa, pero no comercializado.</li> </ul>
<b>Lebrikizumab</b> (anti- IL-13)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiinflamatorio, anti-prurito</li> <li>▪ Ensayo clínico fase III. Actualmente en el Hospital Universitario de Basurto.</li> </ul>
<b>Nemolizumab</b> (unión al receptor de IL-31)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anti- prurito</li> <li>▪ Ensayo clínico fase III</li> </ul>
<b>Ruxolitinib</b> , tópico (inhibidor JAK1/ JAK2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antiinflamatorio y anti-prurito</li> <li>▪ Aprobado recientemente en EE. UU., pero no lo está en Europa.</li> </ul>

#### 4.7 PAUTAS PARA EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica, especialmente la moderada y grave, tiene que ser monitorizada por un equipo multidisciplinar en el que se incluye el profesional farmacéutico. Gracias a las guías de

la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) <sup>[4]</sup> y teniendo en cuenta mi experiencia en las prácticas tuteladas en el Hospital Universitario de Basurto (HUB), a continuación se explican las recomendaciones para orientar el tratamiento individualizado a los pacientes con DA.

#### 4.7.1 Asistencia sanitaria basada en el valor

Con el fin de realizar la correcta elección del tratamiento y optimizar el uso de las opciones terapéuticas disponibles, se han elaborado diferentes escalas por la organización “Harmonizing Outcome Measures for Eczema” (HOME). Se incluyen las variables que determinan la gravedad de la enfermedad y la eficacia de los tratamientos para armonizar el sistema de evaluación de la DA en la práctica clínica y en los ensayos clínicos. Estos modelos de evaluación de la DA en los que participa el punto de vista del paciente se llaman “Resultados Reportados por los Pacientes” o PROMs. Existen numerosos PROMs propuestos entre los que se incluyen los anteriormente descritos SCORAD y EASI.

Para completar el diagnóstico también se utilizan unas escalas en las que se considera la perspectiva del clínico. Los valores asignados a las siguientes escalas se tienen en cuenta a la hora de la elección del medicamento para el paciente:

- IGA (*Investigator’s Global Assessment*): permite evaluar la gravedad de la enfermedad en un momento concreto con una escala numérica del 0 al 6 (0 = aclarada, 1 = casi aclarada, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = grave y 5 = muy grave).
- BSA (*Body Surface Area*): se expresa, mediante porcentaje, la afectación mínima del área de superficie corporal.

#### 4.7.2 Posicionamiento terapéutico

Según la situación del paciente, existe un algoritmo para guiar la prescripción del tratamiento con la intención de que todos los pacientes se beneficien de las mismas posibilidades. Se tiene en cuenta la gravedad de la enfermedad, la situación específica del afectado (factores de riesgo) y el tratamiento anteriormente utilizado.

El esquema global que siguen los afectados con DA comienza con antiinflamatorios tópicos y en el caso de no resultar eficaces se continúa con los inmunosupresores sistémicos convencionales, con ciclosporina A en primera línea. Si la terapia resulta ineficaz, entonces se procede al uso de los anticuerpos monoclonales o inhibidores de la JAK.

Poniendo el foco en los fármacos dispensados a nivel hospitalario (dupilumab, tralokinumab, abrocitinib, baricitinib y upadacitinib), estos sólo pueden utilizarse dentro del Sistema Nacional

de Salud si cumplen los siguientes criterios de financiación: edad a partir de 18 años, EASI  $\geq$  21, IGA  $\geq$  3, BSA  $\geq$  10%, candidatos a tratamiento sistémico, refractarios a mediación tópica y respuesta insatisfactoria a la ciclosporina o cuando su uso esté contraindicado.

Dentro de España, el Ministerio de Sanidad desarrolla unos Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT), en los que se recoge toda la información del medicamento para aconsejar sobre el puesto que debe ocupar dentro de un esquema terapéutico para una indicación concreta. Con los datos expresados, se acuerda después la financiación del medicamento según cada indicación incluida en la ficha técnica, que puede ser consultada en la plataforma BIFIMED <sup>[29]</sup>.

Por otro lado, dentro del Sistema Vasco de Salud (Osakidetza) existe un posicionamiento terapéutico interno, siempre basado en el que se propone desde el Ministerio de Sanidad, pero que se puede adaptar atendiendo a criterios de eficiencia. Por ejemplo, en el caso de la DA, abrocitinib no se encuentra posicionado (probablemente por su reciente aprobación de la financiación <sup>[29]</sup>) y por lo tanto no se utiliza actualmente para esta indicación. En este momento, dentro de los anticuerpos monoclonales se prioriza el uso de tralokinumab frente a dupilumab, y de los i-JAK se prioriza upadacitinib frente a baricitinib.

#### 4.7.3 Atención farmacéutica y educación al paciente

La educación al paciente es esencial en el manejo clínico de las enfermedades crónicas para optimizar la terapia. Desde el área de pacientes externos en la farmacia hospitalaria hay que involucrar al paciente en la toma de decisiones sobre su medicación, transmitirle los objetivos del tratamiento, los posibles efectos adversos que pueden surgir y cómo se debe administrar la terapia. Por otro lado, hay que aportar información al paciente con DA sobre la correcta aplicación de los antiinflamatorios tópicos y del cuidado básico de la piel. El éxito del tratamiento se ve afectado por la adherencia, de la cual el paciente es el responsable y por lo que hay que animar a favorecerla.

## 5. CONCLUSIÓN

La dermatitis atópica es cada vez una enfermedad más prevalente en la sociedad que se manifiesta a edades muy tempranas. Dentro de su complicada etiología, los cambios ambientales pueden ser un desencadenante principal de la patología y que actualmente favorecen la aparición de enfermedades atópicas. Se trata de una patología crónica, que en sus presentaciones moderadas y graves supone una importante disminución de la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento farmacológico se focaliza en controlar la inflamación con



glucocorticoides, inhibidores de la calcineurina, anticuerpos monoclonales frente a IL-4 e IL-13 e inhibidores de la vía JAK-STAT entre otros.

En la farmacia comunitaria y en el área de pacientes externos de la farmacia hospitalaria se atiende a un gran número de pacientes con dermatitis atópica. Esta asistencia sanitaria nos brinda a los farmacéuticos la posibilidad de poder ayudarlos a mantener su enfermedad estable, favorecer la adherencia al tratamiento y transmitirles el apoyo necesario. Cabe destacar el papel del farmacéutico en el consejo para orientar el tratamiento de la enfermedad, ya que, al tratarse de una patología crónica, es necesario aprovechar los medicamentos disponibles de forma eficiente para tener alternativas terapéuticas cuando la enfermedad progrese.

Personalmente, indagar en esta patología dermatológica, me ha dado pie a tomar conciencia de cómo las enfermedades de la piel pueden llegar a ser muy incapacitantes y a descubrir la enfermedad de la hidrosadenitis supurativa, menos conocida, pero que se diagnostica cada vez más frecuentemente. Por otro lado, me ha permitido conocer en mayor profundidad el papel tan necesario que tienen los nuevos fármacos (anticuerpos monoclonales e inhibidores de la vía JAK-STAT) en los casos más avanzados de las enfermedades inmunomediadas.

Nuevos fármacos están desarrollándose en estos momentos para la DA, destacando aquellos que actúan directamente sobre el prurito. En los últimos años se ha avanzado mucho en la investigación de esta patología, por lo que la constante actualización en la materia es necesaria por parte de los profesionales sanitarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sonja Ständer, M.D. Atopic Dermatitis. NEnglJMed [Internet]. 2021 [consulta, 22/3/2024]; 384:1136-1143. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra2023911?articleTools=true>
2. Sinéad M Langan, Alan D Irvine, Stephan Weidinger. Atopic Dermatitis. Lancet [Internet]. 2020 [consulta, 19/2/2024]; 396 (10247): 345-360. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738956/>
3. Dermatitis atópica: actualización. INFAC. 2023;31(3):21-31[consulta, 8/2/2024].
4. SEFH, FEFH. Guía de Práctica Farmacéutica en Dermatitis Atópica [Internet]. Marzo 2023 [consulta, 8/2/2024]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/dermatitis\\_atopica/guiaDA.pdf?ts=20230706205625](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/dermatitis_atopica/guiaDA.pdf?ts=20230706205625)
5. Lugović-Mihić, L.; Meštrović-Štefekov, J.; Potočnjak, I.; Cindrić, T.;



- Ilić, I.; Lovrić, I.; Skalicke, L.; Bešlić, I.; Pondeljak, N. Atopic Dermatitis: Disease Features, Therapeutic Options, and a Multidisciplinary Approach. *Life* [Internet]. 2023 [consulta, 11/01/2023]; 13, 1419. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10305021/pdf/life-13-01419.pdf>
6. Wollenberg et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *JEADV* [Internet]. 2020 [consulta, 6/3/2024]; 34(12): 2677-2926. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33205485/>
7. Selene K. Bantz, Zhou Zhu, and Tao Zheng. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol.* [Internet]. 2014 [consulta, 20/3/2024]; 2014 Apr 5(2). Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/atopic-march-progression-from-atopic-dermatitis-to-allergic-rhinitis-and-asthma-2155-9899.1000202.pdf>
8. Jowita Sroka-Tomaszewska and Magdalena Trzeciak. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* [Internet]. 2021 [consulta, 27/2/2024]; 2021 Apr 16;22(8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074061/pdf/ijms-22-04130.pdf>
9. Huaguo Li, Zhen Zhang, Hui Zhang, Yifeng Guo, Zhirong Yao. Update on the Pathogenesis and Therapy of Atopic Dermatitis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* [Internet]. 2021 [consulta, 29/2/2024]; 61:324–338. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3433897/>
10. Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, Katsarou S, Papapostolou N, Makris M, et al. Recent Advancements in the Atopic Dermatitis Mechanism. *FBL* [Internet]. 2024 [consulta, 28/3/2024]; 29(2):84. Disponible en: <https://doi.org/10.31083/j.fbl2902084>
11. T. Luger, M. Amagai, B. Dreno et al. Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *JDS* [Internet]. 2021 [consulta, 29/2/2024]; 102(3):142-157. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116898/>
12. Afshari M, Kolackova M, Rosecka M, Čelakovská J and Krejsek J. Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches. *Front. Immunol.* [Internet]. 2024 [consulta, 30/3/2024]; Mar 4: 15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38500882/>
13. M. Armengot- Carbo, Á. Hernández-Martín y A. Torrelo. Filagrina: papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermosifilogr.* [Internet].

- 2015 [consulta, 2/4/2024]; 106(2):86-95. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S000173101400043X>
14. Esparza-Gordillo J, editor. Atopic Dermatitis: Disease Etiology and Clinical Management [Internet]. InTech; 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5772/1448>
  15. Huang et al. JAK–STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front. Immunol.* [Internet]. 2022 [consulta, 20/2/2024]; Dec 8: 13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1068260/full>
  16. Datsi et al. Interleukin-31: The “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy.* [Internet]. 2021 [consulta, 30/3/2024]; 76:2982-2997. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33629401/>
  17. Erica A. Fortson, Steven R. Feldman, Lindsay C. Strowd. Management of Atopic Dermatitis: Methods and Challenges [Internet] Springer Cham. 2017. Disponible en: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-64804-0>
  18. G. Yosipovitch, T. Berger, M.S. Fassett. Neuroimmune interactions in chronic itch of atopic dermatitis. *JEADV* [Internet]. 2020 [consulta, 26/3/2024]; 34(2): 239-250. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31566796/>
  19. Paras P Vakharia, Rishi Chopra, Jonathan I Silverberg. Systematic Review of Diagnostic Criteria Used in Atopic Dermatitis Randomized Controlled Trials. *AmJClin Dermatol.* [Internet]. 2018 [consulta, 13/4/2024]; 19(1):15-22. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28624959/>
  20. Jon M. Hanifin y Georg Rajka. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatovener* [Internet]. 1980 [consulta, 30/3/2024]; 92:44-47. Disponible en: <https://www.medicaljournals.se/acta/content/files/pdf/60/92/924447.pdf>
  21. Sanofi Genzyme. Escalas de valoración de la gravedad en Dermatitis Atópica (DA). Disponible en: [https://www.campus.sanofi/dam/jcr:f73ceb65d-16c0-455c-a87f-b0838dd7b039/20201120\\_Escala\\_valoracion\\_Dupixent\\_TL.pdf](https://www.campus.sanofi/dam/jcr:f73ceb65d-16c0-455c-a87f-b0838dd7b039/20201120_Escala_valoracion_Dupixent_TL.pdf)
  22. EuroGuiDerm. Guideline on atopic eczema [Internet]. 2023 [consulta, 14/4/2024]; versión 2.2. Disponible en: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/clocndj4b0zskdtjrm4l247lg-atopic-eczema-ql-master-oct-2023.pdf>
  23. Wollenberg et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *JEADV* [Internet]. 2018 [consulta, 6/3/2024]; 32(5):657-682. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29676534/>

24. Magdalena Grześk-Kaczyńska, Justyna Petrus-Halicka, Szymon Kaczyński, Zbigniew Bartuzi, y Natalia Ukleja-Sokołowska. Should Emollients Be Recommended for the Prevention of Atopic Dermatitis? - New Evidence and Current State of Knowledge. J. Clin. Med [Internet]. 2024 [consulta, 14/4/2024]; 13(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10856443/pdf/jcm-13-00863.pdf>
25. Hernandez et al. Advancing Treatment in Atopic Dermatitis. Cureus [Internet]. 2024 [consulta, 15/4/2024]; 16(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10982833/pdf/cureus-0016-00000055393.pdf>
26. Uso adecuado de los corticoides tópicos dermatológicos. Boletín Canario de uso racional del medicamento del SCS (Bolcan) [Internet]. 2017 [consulta, 6/3/2024]; 8(4). Disponible en: [https://www3.gobiernodecanarias.org/salud/scs/content/73457fa1-266b-11e7-bc4e-19616096e1db/BOLCAN\\_vol8\\_n4\\_MAR\\_2017\\_Corticoides\\_top\\_derma.pdf](https://www3.gobiernodecanarias.org/salud/scs/content/73457fa1-266b-11e7-bc4e-19616096e1db/BOLCAN_vol8_n4_MAR_2017_Corticoides_top_derma.pdf)
27. Wollenberg et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. JEADV [Internet]. 2018 [consulta, 6/3/2024]; 32(6):850-878. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29878606/>
28. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Sandimmun Neoral® (ciclosporina) [Internet. Consulta, 17/4/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60318/FT\\_60318.html#1](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60318/FT_60318.html#1)
29. Ministerio de Sanidad. Farmacia, información de medicamentos, BIFIMED [Internet. Consulta, 4/2024]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
30. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Dupixent® (dupilumab) [Internet. Consulta, 18/4/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT\\_1171229006.html#4.8](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html#4.8)
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis Atópica. AEMPS [Internet] 2022 [consulta, 25/2/2024]; IPT, 3/2019.V2. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica-v2.pdf>
32. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Adtralza® (tralokinumab) [Internet. Consulta, 18/4/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211554002/FT\\_1211554002.html#4.1](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211554002/FT_1211554002.html#4.1)
33. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tralokinumab (Adtralza®) en

- Dermatitis Atópica. AEMPS [Internet] 2022 [consulta, 25/2/2024]; PT/V1/05072022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamento\\_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_23-2022-Adtralza.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamento_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_23-2022-Adtralza.pdf)
34. Nota de Seguridad de la AEMPS MUH(FV), 08/2022. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves [Internet. Consulta, 18/4/2024]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notas\\_informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2022/docs/NI\\_MUH\\_FV\\_08\\_2022-Janus.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notas_informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2022/docs/NI_MUH_FV_08_2022-Janus.pdf)
35. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abrocitinib (Cibinqo®) en Dermatitis Atópica. AEMPS [Internet] 2023 [consulta, 25/2/2024]; PT108-2023/V1/21032023. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamento\\_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-108-2023-Cibinqo-abrocitinib.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamento_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-108-2023-Cibinqo-abrocitinib.pdf)
36. Informe de Posicionamiento Terapéutico de baricitinib (Olumiant®) en Dermatitis Atópica. AEMPS [Internet] 2022 [consulta, 25/2/2024]; PT/V1/30/2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamento\\_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_30-2022-Olumiant.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamento_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_30-2022-Olumiant.pdf)
37. Informe de Posicionamiento Terapéutico de upadacitinib (Rinvoq®) en Dermatitis Atópica. AEMPS [Internet] 2022 [consulta, 25/2/2024]; PT/V1/31/2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamento\\_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_31-2022-Rinvoq-DA.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamento_sUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_31-2022-Rinvoq-DA.pdf)
38. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Cibinqo® (abrocitinib) [Internet. Consulta, 18/4/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211593009/FT\\_1211593009.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1211593009/FT_1211593009.html)
39. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Olumiant® (baricitinib) [Internet. Consulta, 18/4/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161170002/FT\\_1161170002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161170002/FT_1161170002.html)
40. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica Rinvoq® (upadacitinib) [Internet. Consulta, 18/4/2024]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT\\_1191404001.html#1](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html#1)

## ANEXOS

**ANEXO I:** Criterios de Hanifin y Rajka para el diagnóstico de la dermatitis atópica (adaptado de la referencia 20).

CRITERIOS BÁSICOS	CRITERIOS MENORES
1. Prurito 2. Morfología y distribución típicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Afectación facial y superficies cutáneas de extensión en lactantes y niños</li> <li>- Liquenificación en las flexuras en adultos</li> </ul> 3. Dermatitis crónica o recidivante 4. Antecedentes familiares o personales de atopia (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica)	1. Xerosis 2. Ictiosis/ Palmas hiperlineares / Queratosis pilar 3. Prueba cutánea de reactividad inmediata (tipo I) 4. IgE elevada en suero 5. Establecimiento precoz de la enfermedad 6. Tendencia a infecciones cutáneas/ Inmunidad celular alterada 7. Tendencia a dermatitis inespecífica de manos o pies 8. Eccema de pezón 9. Queilitis (agrietamiento de los labios) 10. Conjuntivitis recurrente 11. Pliegue infraorbital de Dennie-Morgan 12. Queratocono 13. Catarata subcapsular anterior 14. Hiperpigmentación periorbital (ojeras) 15. Palidez y/o eritema facial 16. Pitiriasis alba 17. Pliegues cervicales anteriores 18. Prurito por el sudor 19. Intolerancia a la lana y solventes lipídicos 20. Acentuación perifolicular 21. Intolerancia a alimentos 22. Curso de la enfermedad influenciado por factores ambientales/ emocionales 23. Dermografismo blanco