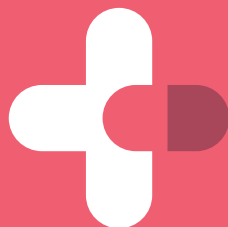


GUÍA



DE PRÁCTICA FARMACÉUTICA EN DERMATITIS ATÓPICA



GUÍA
DE PRÁCTICA
FARMACÉUTICA
EN DERMATITIS ATÓPICA

COORDINADORES:

Nuria Rudi Sola

Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers

Antonio Guilabert Vidal

Servicio de Dermatología. Hospital General de Granollers

AUTORES:

Marta Juan Aguila

Servicio de Farmacia. Hospital de Vinaroz, Castellón

Miriam Casellas. Servicio de Farmacia

Servicio de Farmacia. Complex Hospitalari Moisès Broggi, Barcelona

M^a Teresa Acín Gericó

Subdirección de Farmacia y Prestaciones. Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea

Rosa M^a Romero Jiménez

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Olatz Ibarra Barrueta

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Galdakao, Bizkaia

Beatriz Baza Martínez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

Julia Sánchez Gundín

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Nuria Carballo Martínez

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar, Barcelona

Ana Belén Nievas Baños

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Cristina Capilla Montes

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Sureste, Madrid

Gabriel Mercadal Orfila

Servicio de Farmacia. Hospital Mateu Orfila, Menorca

Carlos Seguí Solanes

Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers, Barcelona

EDITA: SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

ISBN: 978-84-09-50504-3

Esta guía se ha desarrollado gracias a la colaboración sin restricciones de Sanofi.



ÍNDICE

CAPÍTULO 01:

- EL MODELO CMO EN DERMATITIS ATÓPICA..... PÁG. 5

CAPÍTULO 02:

- VISITA INICIAL PÁG. 15

CAPÍTULO 03:

- VISITA DE SEGUIMIENTO..... PÁG. 27

CAPÍTULO 04:

- ATENCIÓN FARMACÉUTICA..... PÁG. 39

CAPÍTULO 05:

- CRITERIOS DE FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO.. PÁG. 53

CAPÍTULO 06:

- PROMs EN DERMATITIS ATÓPICA PÁG. 65

CAPÍTULO 01



EL MODELO CMO EN DERMATITIS ATÓPICA

Marta Juan Aguila

Servicio de Farmacia. Hospital de Vinaroz, Castellón

Miriam Casellas

Servicio de Farmacia. Complex Hospitalari Moisès Broggi, Barcelona

1. INTRODUCCIÓN A LA DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por la presencia de lesiones eczematosas localizadas, pruriginosas y recurrentes, que a menudo presentan fluctuación estacional. Se asocia con frecuencia a asma alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, alergias alimentarias y otras reacciones inmediatas de hipersensibilidad (tipo 1).

Su etiopatogenia se basa en una compleja interacción de factores predisponentes (genéticos, ambientales, disfunción de barrera cutánea, disbiosis microbiana y disregulación inmune) y factores desencadenantes (estrés, sudor, ropa de lana, alérgenos cutáneos).

Es una de las enfermedades más frecuentes de la piel, con una prevalencia estimada entre el 15 y el 20% en niños y de hasta el 10% en adultos. Afecta a ambos sexos y varía entre razas y grupos étnicos. El incremento de prevalencia en países desarrollados e industrializados podría relacionarse con factores ambientales como la exposición a la contaminación ambiental y la utilización de productos de higiene. La prevalencia de DA en población española es del 2,8%, y del 0,1% para la DA grave.

Sus manifestaciones clínicas varían en función de la edad, el estadio de la enfermedad, la raza o grupo étnico y la localización geográfica. Las lesiones agudas típicas son placas eczematosas localizadas. Las lesiones se caracterizan por pápulas, papulo-vesículas, edema, costras y descamación, con hiperpigmentación o hipopigmentación de las lesiones tras la curación. En la DA grave, las áreas de eccema se convierten en regiones extensas de enrojecimiento cutáneo generalizado (eritrodermia). El prurito es el síntoma característico de la DA y su intensidad se corresponde con la gravedad de la enfermedad.

La gravedad de la enfermedad puede definirse según diferentes escalas, que miden la extensión de las áreas afectadas, la gravedad de las lesiones y los síntomas subjetivos del paciente. Las más ampliamente aceptadas son: SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*) y EASI (*Eczema Area and Severity Index*), que no incluye síntomas subjetivos. Según estas escalas se puede definir la DA

moderada como SCORAD 25-50 o un EASI 8-21 y DA grave a partir de un SCORAD de 51 (hasta 103) o EASI 22-50 (muy grave >50-72). Otras escalas empleadas son: IGA (*Investigator Global Assessment*), escala del 0 al 5 (dermatitis aclarada, mínima, ligera, moderada, intensa y grave) que tiene en cuenta el eritema, la formación de pápulas y de exudados; y el NRS (*Numerical Rating Scale*) escala numérica que mide la intensidad del prurito, siendo 10 la mayor intensidad.

Los pacientes con DA presentan riesgo de “marcha atópica”, que consiste en el desarrollo secuencial de comorbilidades atópicas: alergias alimentarias, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis y asma. También se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades no atópicas como infecciones cutáneas bacterianas, virales o fúngicas, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o enfermedades cardiovasculares. La pérdida de la barrera protectora de la piel, su colonización por bacterias (especialmente *Staphylococcus aureus*), la alteración del microbioma cutáneo y la disregulación del sistema inmunológico aumentan el riesgo de infecciones cutáneas, las cuales pueden ser potencialmente graves.

El abordaje de comorbilidades de pacientes crónicos requiere equipos multidisciplinares que garanticen la continuidad de los cuidados con la máxima participación del paciente y de su entorno.

El manejo de la DA debe individualizarse teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, empoderándole en el conocimiento de su condición cutánea y de su salud global y capacitándole para definir conjuntamente la terapia individualizada más adecuada.

Se recomienda identificar y evitar los factores desencadenantes con el objetivo de prolongar la remisión o aclaramiento de la DA. Entre los factores desencadenantes se encuentran: polen, polvo doméstico, ácaros, caspa de animales, tejidos irritantes (ej. lana con fibras gruesas), humo de tabaco o alergias alimentarias. En algunos pacientes puede ser recomendable el aprendizaje de estrategias para afrontar el estrés.

2. ATENCIÓN FARMACÉUTICA: ANTECEDENTES

Los farmacéuticos hospitalarios tenemos el deber de actualizarnos y responder a los problemas de salud de nuestros pacientes. El volumen de asistencia a pacientes externos está creciendo y evolucionando con rapidez. Es por eso que también debemos garantizar la sostenibilidad del sistema en un entorno con presión creciente sobre los costes. Como respuesta a esta necesidad, el Ministerio de Sanidad, las Consejerías de Salud de las Comunidades Autónomas y otros agentes como las sociedades científicas, hospitales, etc., están desarrollando planes y estrategias en torno al paciente crónico.

En 2012 la SEFH publicó el «Plan Estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Atención Farmacéutica al Paciente Crónico», cuyo objetivo principal era establecer las líneas de trabajo para mejorar la atención a los pacientes crónicos por parte del Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria (FH). Posteriormente, la SEFH llevó a cabo un proceso de reflexión con el fin de identificar el punto de partida para abordar las líneas estratégicas descritas en el Plan. Como resultado de este proceso de reflexión, la SEFH concluyó que el eje 2, «Orientación centrada en el paciente: la estratificación como herramienta del nuevo modelo de atención», constituiría un marco esencial para avanzar en una mejor atención a los pacientes crónicos desde la posición del FH y para el desarrollo de futuras actuaciones en este sentido. En esta línea la SEFH desarrolló en el año 2013 el «Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria», en 2014 el «Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos Pediátricos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria» y en 2015 el «Modelo de selección y Atención Farmacéutica al paciente VIH y/o VFIC de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria».

En 2014, la SEFH puso en marcha el Proyecto Mapex, Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo, a través del cual se buscaba reforzar el marco de actuaciones que permitieran a los FH anticiparse a las necesidades de estos pacientes con el objetivo último de contribuir de manera

eficaz a la consecución de los resultados en salud y a la sostenibilidad del sistema. Dentro de este proyecto, se establecieron unos objetivos en base a unos pilares estratégicos consensuados por un comité de expertos y se definieron las iniciativas a llevar a cabo para la consecución de estos objetivos. Entre las diversas iniciativas propuestas, se priorizó el desarrollo, implantación y evaluación de modelos de estratificación de pacientes para determinadas patologías y evaluar los beneficios clínicos de la atención farmacéutica en función de dicha estratificación. En 2016 se publicó el Modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria donde quedan recogidos los aspectos clave de las tres cualidades básicas que definen el modelo de atención farmacéutica que responde a los retos y necesidades actuales de los pacientes (C: capacidad; M: motivación, O: oportunidad). De acuerdo con las guías americanas para el manejo de la DA, los farmacéuticos se encuentran en una posición privilegiada y adecuada para apoyar tanto a los pacientes y familiares como a los médicos especialistas.

Los farmacéuticos pueden evaluar la comprensión de los pacientes sobre su enfermedad y el plan de tratamiento, así como reforzar las medidas no farmacológicas y promover el cumplimiento del tratamiento. También desempeñan un papel clave en la optimización y el control continuos de la seguridad, eficacia e interacciones farmacológicas.

Así pues, las responsabilidades básicas de los farmacéuticos, tanto comunitarios como hospitalarios, para los pacientes con DA que describen las guías son:

- Mejorar la adherencia a través de la educación del paciente.
- Educar al paciente sobre la DA: resaltar el uso apropiado del tratamiento de la DA, los objetivos de la terapia, los desencadenantes de la DA que se deben evitar, cuándo consultar al médico y revisión de mitos y malentendidos en el manejo de la DA.
- Trabajar con los pacientes para crear objetivos SMART (específicos, medibles, alcanzables, relevantes y basados en el tiempo) como un medio para proporcionarles a los pacientes un marco estructurado para establecer objetivos de tratamiento para ellos mismos en el manejo de su DA.

- Optimización y monitorización continua de la terapia de DA: seguridad, eficacia, interacciones farmacológicas y cumplimiento de la terapia prescrita a fin de evitar complicaciones potencialmente graves y malos resultados del tratamiento.
- Recomendar cuidados básicos de la piel con crema hidratante adecuada, adaptando las recomendaciones de humectantes según el paciente, la gravedad de la enfermedad y la ubicación, incluyendo la tolerancia, el coste, el mecanismo de acción, la ausencia de agentes sensibilizantes o fragancias.
- Velar por el uso apropiado de corticosteroides tópicos para conseguir un alivio sintomático seguro y sin efectos adversos
- Mejorar la comunicación entre el prescriptor y el paciente.
- Liderar actividades educativas para los miembros de la comunidad, como charlas educativas gratuitas en la farmacia o en un centro comunitario, orientadas a educar al público sobre los conceptos básicos del cuidado de la DA y desestigmatizar la DA dentro de la comunidad.

El grupo GTEII hemos participado en jornadas, sesiones y planes de mejora estratégicos para abordar la DA de manera global e interdisciplinar. Dos ejemplos, entre otros, serían la iniciativa estratégica de salud ViDA (Vivir con Dermatitis Atópica) y el plan de mejora asistencial colaborativo para el manejo y seguimiento de la DA. El objetivo principal del proyecto ViDA fue identificar y priorizar necesidades no cubiertas en el manejo del paciente con DA grave desde la perspectiva de los profesionales sanitarios y los pacientes. Fue un proyecto multicéntrico donde participaron médicos del servicio de Dermatología tanto adulta como pediátrica, profesionales de la evaluación de medicamentos (cuerpo de farmacéuticos de la Sanidad Nacional), Farmacia Hospitalaria y el representante de una de las asociaciones de pacientes existentes. Con la priorización de las necesidades se obtuvo un decálogo de 10 necesidades en DA grave, 5 de las cuales fueron consideradas esenciales y 5 recomendables, permitiendo a los profesionales sanitarios focalizarse en las que resultan claves a la hora de establecer actuaciones o estrategias que permitan mejorar el manejo del paciente con DA grave.

El plan de mejora asistencial colaborativo para el manejo y seguimiento de la DA tuvo como objetivo principal concienciar sobre la importancia de la atención multidisciplinar en el paciente con DA, identificando la controversia de la situación actual, proponiendo líneas de mejora asistencial, y debatiéndolo de forma conjunta compartiendo experiencias para estimular la cooperación y coordinación asistencial.

En esta línea, las guías sugieren que los farmacéuticos representan un pilar clave en el sistema de atención de la salud y son los principales candidatos para abogar por la integración de los problemas de salud de los pacientes, en este caso para velar por un abordaje óptimo multidisciplinar de la DA.

3. EL MODELO CMO

Este modelo parte de la idea fundamental de aportar valor desde la práctica farmacéutica de las consultas externas, tanto a los pacientes, en función de sus necesidades, como al sistema sanitario y a la sociedad. Se basa en tres cualidades básicas que definen el modelo de atención farmacéutica: capacidad (C), motivación (M) y oportunidad (O).

- **C: capacidad.** Entendida como la posibilidad de atender a los pacientes y proveer de atención farmacéutica a todos ellos, siempre en función de sus necesidades. Obviamente, estas irán mucho más allá de las meramente farmacoterapéuticas. Todas ellas se deberán entender y atender para establecer con los pacientes una relación integral y de una manera continuada en el tiempo. La herramienta fundamental será el uso de modelos de estratificación.
- **M: motivación.** La capacidad de alinear objetivos a corto plazo con objetivos a largo plazo, en relación con la farmacoterapia, es el motor fundamental de la relación del farmacéutico de hospital con los pacientes. Este planteamiento difiere del clásico basado en la identificación, prevención y manejo de problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación. El alineamiento con el resto de profesionales

sanitarios que atienden al paciente, y la ayuda en la consecución de los objetivos (planteando, diseñando y llevando a cabo todas aquellas intervenciones sanitarias necesarias para que el paciente logre su situación clínica ideal, acorde con sus circunstancias), son la principal fuerza de trabajo en el modelo CMO. La relación con los pacientes sobrepasa el clásico abordaje de refuerzo y estímulo en la adherencia, analizando la adherencia desde una perspectiva más abierta, al considerar no solo la consecuencia de no tomar la medicación, sino también todos los condicionantes que la afectan negativamente (creencias, percepciones, etc) y, al ir un paso antes, analizando incluso la propia posesión de los fármacos (no adherencia primaria), y otro después, estableciendo las medidas adaptadas, individualizadas y coordinadas en el tiempo para poder alcanzar este objetivo. Partiendo de la premisa que el paciente y su motivación son el pilar fundamental de actuación en el nuevo modelo, la herramienta básica de trabajo en la interacción con los pacientes debe poner el énfasis claramente en este aspecto. En este sentido, la entrevista clínica se debe sobrepasar para alcanzar la entrevista motivacional.

■ **O: oportunidad.** Llevar a cabo atención farmacéutica más allá de la presencia física de los pacientes en las consultas externas de los hospitales, para poder tomar decisiones en tiempo real o en tiempo útil que permitan a los pacientes cumplir con sus objetivos farmacoterapéuticos. Este planteamiento conlleva pensar que trabajamos no ya para el hospital, sino desde el hospital. La relación entre el paciente y el profesional sanitario pasa de la clásica paternalista a un modelo en el que el paciente quiere participar en la toma de decisiones sobre su salud. El paciente informado y empoderado o experto (consecuencia del acceso a la abundante información disponible a través de internet) son conceptos cada vez más frecuentes. En ese escenario, la clásica aportación de información oral y escrita que complementaba la actuación farmacéutica en consultas externas ya no aporta valor a la mayoría de pacientes. Sobre esa base, la información visual y emocional son dos escalones superiores que deben formar parte de la actividad farmacéutica. No hace falta decir que la telefarmacia y el uso de las tecnologías de la información y la comunicación y las del aprendizaje y el conocimiento nos van a conectar directamente con los pacientes en este nuevo modelo.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, editor. N Engl J Med. 25 de marzo de 2021;384(12):1136-43.
2. Nutten S. Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 1:8-16.
3. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990-2017. Br. J. Dermatol. febrero de 2021;184(2):304-9.
4. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Armario-Hita JC. Severe Atopic Dermatitis In Spain: A Real-Life Observational Study. TCRM. diciembre de 2019; Volume 15:1393-401.
5. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2020;34(12):2717-44.
6. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. Journal of the American Academy of Dermatology. 1 de junio de 2022;86(6):1335-1336.e18.
7. Wong ITY, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. Can Pharm J (Ott). 30 de mayo de 2017;150(5):285-97.
8. Calleja MÁ, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de farmacia hospitalaria. Badalona: Euromedice Vivactis; 2016.
9. Jordi Cohen, Jaume Ribera, Héctor de Paz, Susana Aceituno. INFORME DE RESULTADOS: Iniciativa estratégica de salud ViDA: Vivir con Dermatitis Atópica. Caja Alta Edición & Comunicación. 2021.

CAPÍTULO 02



VISITA DE INICIO

M^a Teresa Acín Gericó

Subdirección de Farmacia y Prestaciones.
Servicio Navarro de Salud – Osasunbidea

Rosa M^a Romero Jiménez

Servicio de Farmacia.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

1. CUMPLIMIENTO DE CRITERIOS DE INICIO

Los fármacos de dispensación hospitalaria disponibles actualmente para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) grave en pacientes adultos son abrocitinib, baricitinib, dupilumab, tralokinumab y upadacitinib.

Para que el paciente con DA grave pueda iniciar el tratamiento con estos fármacos en el SNS, es necesario que cumplan los criterios de financiación del protocolo farmacoclínico de los fármacos disponibles para la DA grave y que se haya realizado el registro en Valtermed¹.

Se consideran pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con estos fármacos los pacientes con dermatitis atópica grave que cumplan con todos los criterios indicados a continuación¹⁻⁶:

1. Edad \geq 18 años.
2. Eczema Area and Severity Index (EASI) \geq 21
3. Physician global assessment (PGA/IGA) \geq 3
4. Afectación mínima del área de superficie corporal (BSA) \geq 10%
5. Candidatos a tratamiento sistémico
6. Refractarios a medicación tópica
7. Con experiencia previa de uso de ciclosporina y con respuesta insatisfactoria o en los casos en que el uso de ciclosporina esté contraindicado.

En cuanto al tratamiento de menores de 18 años, la financiación de dupilumab para el tratamiento de la dermatitis atópica grave se restringe a pacientes de 6 a 17 años y la de upadacitinib para pacientes de 12 a 17 años. Con ambos fármacos, los pacientes deben ser candidatos a tratamiento sistémico, con EASI \geq 21, refractarios a medicación tópica que además presenten experiencia previa de uso de ciclosporina con respuesta insatisfactoria o en los que el uso de ciclosporina esté contraindicado.

Se debe valorar cuidadosamente los inicios de tratamiento y comprobar los siguientes criterios¹⁻⁶:

1. Historial de inmunosupresión incluyendo infecciones oportunistas invasivas (como tuberculosis, histoplasmosis, listeriosis, aspergillosis, neumocistosis, coccidiomicosis). En el caso de baricitinib, abrocitinib y upadacitinib, los pacientes deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis antes de comenzar el tratamiento y no se debe iniciar el tratamiento en caso de enfermedad activa. Se debe considerar la administración de tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento en pacientes con tuberculosis previa latente no tratada.
2. Infección activa (crónica o aguda) que requiera tratamiento sistémico con antibióticos, antivirales, antiparasitarios, antiprotozoos o antifúngicos en las 2 semanas previas a iniciar tratamiento.
3. Historia de infección por VIH o serología positiva para VIH, infección activa por virus de Hepatitis B o hepatitis C.
4. Historial de cáncer en los 5 años previos a iniciar tratamiento, excepto carcinoma de cérvix in situ completamente tratado o carcinoma basocelular o escamoso no metastásico de piel completamente tratado y resuelto.
5. Enfermedades concomitantes graves: diabetes no controlada, insuficiencia renal grave (paciente en diálisis), fallo cardíaco III-IV NYHA, afectación hepato-biliar, enfermedad autoinmune mayor activa. Además, en el caso de upadacitinib o baricitinib, el tratamiento no se debe iniciar en pacientes con un recuento absoluto de linfocitos menor a $0,5 \times 10^9$ células/l, un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1×10^9 células/l o con niveles de hemoglobina menores a 8 g/dl. El tratamiento se puede iniciar una vez que los valores han superado estos límites. En el caso de abrocitinib, no se debe iniciar el tratamiento en pacientes con un recuento de plaquetas menor a $150 \times 10^3/\text{mm}^3$, un recuento absoluto de linfocitos menor a $0,5 \times 10^9$ /mm³, un recuento absoluto de neutrófilos menor a $1,2 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina menor a 10 g/dl.
6. Embarazo: hay datos limitados relativos al uso de dupilumab y tralokinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos

perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Solamente se debe utilizar dupilumab durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. En el caso de tralokinumab, es preferible evitar el uso durante el embarazo. Baricitinib, abrocitinib y upadacitinib están contraindicados durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil tienen que utilizar un anticonceptivo eficaz durante y por lo menos 1 semana después del tratamiento en el caso de baricitinib y 4 semanas con upadacitinib y abrocitinib.

7. Antes de iniciar el tratamiento con abrocitinib, baricitinib o upadacitinib, se recomienda que todos los pacientes tengan actualizadas las vacunas, incluidas las vacunas profilácticas frente al virus del herpes zóster, de acuerdo con las recomendaciones de vacunación vigentes.
8. En cuanto a abrocitinib, baricitinib y upadacitinib, según la nota de seguridad publicada el 2 de Noviembre de 2022, sobre los riesgos de reacciones adversas graves con los inhibidores de las Janus quinasas (JAK), se consideran efectos de clase los riesgos asociados a la utilización de tofacitinib para la artritis reumatoide en pacientes que presentaban determinados factores de riesgo, mostrando un aumento del riesgo de neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del TNF alfa⁷. Por tanto, en pacientes mayores a 65 años, pacientes fumadores o exfumadores y aquellos con factores de riesgo cardiovascular adicionales o para el desarrollo de neoplasias, se recomienda utilizar inhibidores JAK únicamente cuando no se disponga de otras alternativas terapéuticas, siendo necesario reducir la dosis para disminuir el riesgo de aparición de estas reacciones adversas graves. Además, se utilizarán con precaución en pacientes con otros factores de riesgo de tromboembolismo venoso.
9. En el caso de abrocitinib, no se recomienda el tratamiento concomitante con inductores moderados o potentes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (como rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

2. REGISTRO INICIAL DE DATOS

Deberán registrarse en VALTERMED los siguientes datos de forma previa al inicio del tratamiento¹:

1. Datos generales del paciente:

- NHC
- Sexo
- Fecha de nacimiento

2. Datos basales del diagnóstico de la DA grave: (OBLIGATORIOS)

- Fecha de diagnóstico de la dermatitis atópica grave:
- Fecha medición de las escalas:
 - Puntuación EASI
 - Puntuación PGA/IGA (0-4)
 - BSA (%)
- Paciente procedente de uso compasivo: (si/no)
- Paciente procedente de ensayo clínico y en uso compasivo: (si/no)
- Tratamiento previo recibido
 - 1. Medicación de uso tópico (si/no):
 - Fecha de la última administración
 - 2. Medicación sistémica:
 - Experiencia previa con ciclosporina: (si/no)

Si la respuesta es sí (insatisfactoria/intolerancia), indicar fecha de última administración. Si la respuesta es no, explicar motivo: (contraindicación/otros).

3. Administración (OBLIGATORIO)

- Fecha de inicio de tratamiento (primera administración).

3. POSOLOGÍA DE LOS FÁRMACOS DISPONIBLES PARA LA DERMATITIS ATÓPICA

TABLA 1.

POSOLOGÍA DE LOS FÁRMACOS DISPONIBLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA²⁻⁶

Fármaco	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Observaciones
Dupilumab	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg /14 días (1 inyección subcutánea)	Para menores de 18 años ver tabla 2
Upadacitinib	No inducción	15-30 mg/ 24h por vía oral (dosis efectiva más baja)	Reducir dosis a 15 mg/ 24 h en: - pacientes \geq 65 años - pacientes de 12 a 17 años que pesen al menos 30 kg - insuficiencia renal grave entre 15-30ml/min
Baricitinib	No inducción	4 mg/ 24 h por vía oral	Reducir dosis a 2 mg /24 h en: - pacientes \geq 75 años - antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes - aclaramiento de creatinina 30-60 ml/min. - tratamiento concomitante con inhibidores fuertes del transportador de aniones orgánicos 3 (probenecid) - considerar 2 mg/24 h en pacientes que alcancen control sostenido de la enfermedad.
Tralokinumab	600 mg (4 inyecciones de 150 mg)	300 mg /14 días (2 inyecciones de 150 mg por vía subcutánea)	Considerar 300 mg/ 28 días en pacientes que consigan aclaramiento total o casi total de la piel después de 16 semanas de tratamiento.

Fármaco	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Observaciones
Abrocitinib	No inducción	200 mg/ 24h por vía oral. Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja. La dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. La dosis máxima diaria es de 200 mg.	<p>Reducir dosis inicial a 100 mg/ 24 h en:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacientes ≥ 65 años. - tratamiento concomitante con inhibidores duales potentes del CYP2C19 y moderados del CYP2C9, o inhibidores específicos potentes del CYP2C19 (fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina): reducir a 100-50 mg /24h. - en insuficiencia renal moderada (FG de 30 a < 60 ml/min): reducir a 100-50 mg/24 h. - en insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min): reducir a 50 mg/24h una vez al día. La dosis máxima diaria es de 100 mg. - considerar 200 mg/ 24h en pacientes que reciben agentes reductores del ácido (como antiácidos, inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2).

TABLA 2.
POSOLOGÍA DE DUPILUMAB EN PEDIATRÍA²

Edad	Peso corporal	Dosis inicial	Posología mantenimiento
6 - 11 años	< 60 kg	300 mg día 0 y 14	300 mg/ 28 días
	≥ 60 kg	600 mg	300 mg/ 14 días
12 - 17 años	< 60 kg	400 mg	200 mg/ 14 días
	≥ 60 kg	600 mg	300 mg/ 14 días

4. ENTREVISTA CON EL PACIENTE:

En la entrevista de inicio, se debe explicar al paciente el objetivo del tratamiento: eliminar el prurito, las lesiones y mejorar su calidad de vida. Además, es importante explicarle la forma de administración del fármaco, la importancia de la adherencia al tratamiento, la conservación en el domicilio, y los efectos adversos y su manejo.

En los pacientes con DA, independientemente de la gravedad o antecedentes, se recomiendan hábitos de prevención, entre los que se encuentran un buen cuidado de la piel, mediante el uso de cremas emolientes para mantener la piel hidratada y tratar la piel en caso de irritación⁸. Es muy importante el cumplimiento del cuidado diario de la piel (hidratación), además del tratamiento farmacológico que tenga el paciente (ya sea en el tratamiento en brotes agudos o de forma crónica). La falta de adherencia al tratamiento puede deberse a no obtener la eficacia que se espera con el tratamiento, a la aparición de efectos adversos, a no entender bien la forma de administración o a olvidos en la toma de la medicación⁹.

Es fundamental la creación de equipos multidisciplinares en los que dermatólogos, alergólogos, enfermeros, farmacéuticos, psicólogos y todos los profesionales sanitarios que intervienen, se coordinen para conseguir una implicación del paciente desde todos los ámbitos y una adecuada adherencia y optimización de la terapia. Debido al elevado número de factores que influyen sobre la adherencia, es necesario un abordaje individualizado para cada paciente y reforzarla, según los factores que se hayan identificado en cada caso concreto. La periodicidad en su medida se establecerá en cada visita de seguimiento. Es importante recordarle al paciente que, en caso de buena eficacia, debe mantener el cumplimiento del tratamiento establecido, para evitar recaídas y empeoramiento de la enfermedad.

Entre los factores pronóstico de mala adherencia se pueden encontrar la persistencia de síntomas, como piel seca, picor, prurito, descamación o lesiones

eccematosas. En caso de lesiones graves, extensas, que afectan a zonas críticas o que pueden alterar el sueño nocturno, se recomienda consultar al dermatólogo^{10,11}.

Otros factores de interés y que en caso de práctica incorrecta pueden enmascarar una mala adherencia al tratamiento, se encuentran:

- Alimentación. Aunque no hay evidencia de una dieta o alimento concreto, individualmente se puede estudiar y consultarle al paciente si algún alimento puede estar empeorando las lesiones. Por ejemplo: alimentos picantes, ácidos o incluso las bebidas alcohólicas pueden empeorar el picor.
- Hidratación de la piel. Es importante es buen cuidado de la piel. Se recomienda utilizar generosamente cremas hidratantes y geles suaves en el aseo corporal. Las cremas o emolientes evitan la pérdida de agua a través de la piel, actúan para conservar la humedad y restauran los componentes lipídicos de la piel.
- Hábitos de vida. Estrés, ejercicio físico intenso o los baños calientes pueden incrementar el picor y es conveniente evitarlos.
- Tipo de prenda de vestir. Recomendar usar ropa de algodón y evitar tejidos sintéticos o de lana. Se recomienda recortar las etiquetas de la ropa, así como evitar abrigarse demasiado para minimizar el sudor.
- Exposición al sol. Prudencia y protección con el sol.

Se deben proporcionar ayudas para mejorar el cumplimiento y dar información de forma verbal y escrita. También puede ser útil para el paciente la información disponible en la página de la asociación de afectados por la DA: <https://asociacionafectadosdermatitistopica.com/>

Se informará a los pacientes sobre la posibilidad de los siguientes efectos adversos más relevantes en los tratamientos prescritos para la DA.

TABLA 3.
EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES EN EL TRATAMIENTO
DE LA DERMATITIS ATÓPICA²⁻⁵

Tratamiento	Efectos adversos
Dupilumab	Reacciones en el lugar de inyección (incluye eritema, edema, prurito, dolor e hinchazón), conjuntivitis, enrojecimiento facial, artralgias, herpes oral y eosinofilia.
Upadacitinib	Infecciones de vías respiratorias altas. Acné, herpes simple, dolor de cabeza, elevación de creatinquinasa, tos, foliculitis, dolor abdominal, náuseas, neutropenia, pirexia y gripe. Reacciones adversas graves: neumonía, celulitis, meningitis bacteriana. Infecciones oportunistas: tuberculosis, herpes zóster multidermático, candidiasis oral/esofágica, criptococosis.
Baricitinib	Infecciones de vías respiratorias altas. Reactivación de virus herpes simple. Aumento niveles lípidos dependientes de la dosis y transaminasas.
Tralokinumab	Infecciones de vías respiratorias altas. Reacciones en el lugar de inyección, conjuntivitis y conjuntivitis alérgica, queratitis, eosinofilia, eccema herpético, inmunogenicidad.
Abrocitinib	Náuseas, cefalea, acné, aumento de la creatinfosfoquinasa en sangre, vómitos, mareos, dolor abdominal superior, infección por herpes simple y herpes zoster.

No existen estudios a largo plazo sobre la seguridad de los inhibidores orales de la JAK en pacientes con dermatitis atópica, por lo que los beneficios y los riesgos deben evaluarse en cada paciente antes de iniciar el tratamiento^{7,8}.

En general, se recomienda precaución de uso en todos los pacientes y especialmente en aquellos con infecciones crónicas o recurrentes, que han estado expuestos a tuberculosis, con antecedentes de infección grave u oportunista, que han residido o viajado a regiones endémicas de tuberculosis o micosis; o con enfermedades subyacentes que puedan predisponerles a

padecer una infección. Deben ser vigilados estrechamente por la aparición de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento. En el caso de los inhibidores orales de la JAK, si se desarrolla una infección, se debe vigilar cuidadosamente al paciente y el tratamiento se debe interrumpir temporalmente si el paciente no responde al tratamiento estándar. El tratamiento no se debe reanudar hasta que se resuelva la infección^{3,4,6}.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Protocolo farmacoclínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes adultos en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200131_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica__grave_adultos.pdf
2. Ficha técnica Dupixent®. Sanofi-Aventis. [consultado: 11/10/22]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
3. Ficha técnica Rinvoq®. Abbvie. [consultado: 16/10/2022] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
4. Ficha técnica Olumiant®. Lilly. [consultado: 16/10/2022] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf
5. Ficha técnica Adtralza®. Leo Pharma. [consultado: 11/10/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adtralza-epar-product-information_es.pdf
6. Ficha técnica Cibinqo®. Pfizer. [consultado: 10/02/2023] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_es.pdf

7. Nota de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios: Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. 2 de Noviembre de 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>
8. Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema). En UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 16 de mayo de 2022). Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema?search=dermatitis%20atopica&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H2371941123
9. Patel N., Feldman S.R. (2017). Adherence in Atopic Dermatitis. In: Fortson E, Feldman S, Strowd L. (eds) Management of Atopic Dermatitis. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1027. Springer, Cham.
10. Ribó, P., Gómez, S., (15 de mayo de 2020). Dermatitis atópica. PortalCLÍNICA Hospital Universitari Barcelona. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/dermatitis-atopica/tratamiento-en-el-clinic>
11. Guía para pacientes con dermatitis atópica. Academia Española de Dermatología y venereología. 2020. Disponible en: <https://aedv.es/wp-content/uploads/2020/06/Gui%CC%81a-dermatitis-ato%CC%81pica-VF.pdf>

CAPÍTULO 03



VISITA DE SEGUIMIENTO

Olatz Ibarra Barrueta

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Galdakao, Bizkaia

Beatriz Baza Martinez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia

1. INTRODUCCIÓN

El proceso de atención farmacéutica (AF) contempla el seguimiento del paciente para comprobar que se alcanzan los objetivos terapéuticos, recoger datos de seguridad y resolver todas las dudas relacionadas con el tratamiento, así como abordar los cambios del mismo.

En la visita de seguimiento, se debe valorar principalmente la efectividad, seguridad del tratamiento y la adherencia. Además, se deben registrar datos del paciente, incluidos los PROMs y PREMs y planificar las visitas sucesivas, todo ello en el marco de la entrevista clínica con el paciente.

Para optimizar el proceso de seguimiento del paciente con dermatitis atópica y una vez realizada la visita basal o el seguimiento indicado en Valtermed, debemos definir la necesidad o prioridad del paciente y cómo se ha de enfocar la AF tal y como se describe en el capítulo siguiente. Posteriormente la frecuencia de seguimiento se establecerá según la prioridad del paciente.

2. EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

La DA es una enfermedad inflamatoria crónica, por lo que el objetivo principal del tratamiento es obtener una remisión de los síntomas y evitar la aparición de brotes de la enfermedad.

Las escalas más utilizadas para establecer la gravedad de la enfermedad son las siguientes:

<ul style="list-style-type: none"> ■ EASI (0-72) ■ PGA (0-4) ■ IGA (0-5) ■ BSA (0-100 %) 	<p>Requeridas en VALTERMED</p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis 0-103) ■ POEM (Patient Oriented Eccema Measure 0-28) ■ NRS (Numerical Rating Scale 0-10) que mide la intensidad del prurito. 	<p>Otras escalas ampliamente empleadas para definir la gravedad de la dermatitis atópica.</p>

Estas escalas se utilizan también para valorar si el tratamiento está siendo efectivo.

Un SCORAD > 50 o un EASI 21-50 indica dermatitis atópica grave.

Un SCORAD > 25 o un EASI 7,1-21 indica dermatitis atópica moderada

El protocolo farmacoclinico de abrocitinib, dupilumab, tralokinumab, baricitinib y upadacitinib establece en qué medida tienen que disminuir dichas escalas para considerar que el tratamiento está siendo eficaz.

Criterios de respuesta definidos en VALTERMED

Dupilumab	<ul style="list-style-type: none"> ■ EASI-50 respecto a su valoración inicial. ■ Reducción en el PGA/IGA mayor o igual a 2 puntos respecto a su puntuación inicial basal. <p>Esta respuesta debe mantenerse o bien mejorar.</p>
Tralokinumab	
Baricitinib	
Upadacitinib	
Abrocitinib	

Además de los datos básicos que establece VALTERMED para evaluar la eficacia del tratamiento, tenemos que valorar en la visita de seguimiento otros datos que nos permitan optimizar el mismo.

Tralokinumab	<p><i>Evaluación de la eficacia del tratamiento a las 16 semanas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ En pacientes con buena respuesta (aclaramiento total o casi total de la piel: EASI75, EASI90, EASI100), considerar aumentar el intervalo de dosis a cada 4 semanas, salvo en pacientes con elevado peso corporal (>100kg). ■ En pacientes con respuesta parcial, considerar mantener la pauta de tratamiento cada 2 semanas. Algunos pacientes pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado cada dos semanas después de 16 semanas. ■ En pacientes sin respuesta, debe considerarse la interrupción del tratamiento. ■ No requiere ajuste en IR o IH ■ No indicado en menores de 18 años.
Dupilumab	<p><i>Evaluación de la eficacia del tratamiento a las 16 semanas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Considerar la interrupción del tratamiento en cualquier paciente sin beneficio clínico en la semana 16. ■ No requiere ajuste en IR o IH. ■ Indicado en niños a partir de los 6 años.

Baricitinib	<p><i>Evaluación de la eficacia del tratamiento en la semana 8:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Considerar la interrupción del tratamiento en cualquier paciente sin beneficio clínico en la semana 8. ■ Se recomienda utilizar baricitinib 2 mg/24 h en los siguientes casos: <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 75 años. - Antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes. - Determinadas interacciones farmacocinéticas. - FG 30-60 ml/min: baricitinib 2 mg/24 h ■ No usar si FG < 30 ml/min ■ No requiere ajuste en IH leve-moderada. No usar en IH grave ■ Indicado sólo en pacientes adultos
Upadacitinib	<p><i>Evaluación de la eficacia del tratamiento en la semana 12:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Debe considerarse la interrupción del tratamiento en cualquier paciente sin beneficio clínico en la semana 12. ■ La posología de upadacitinib será de 30 mg cada 24 horas excepto en las siguientes situaciones, donde se recomienda upadacitinib 15 mg/24 h: <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes mayores de 65 años . - Para pacientes de 12-17 años que pesen más de 30 kg. - Pacientes con baja carga de enfermedad. - Pacientes con FG 15-30 ml/min. ■ No requiere ajuste en IH leve-moderada. No usar en IH grave. ■ Indicado a partir de los 12 años de edad.
Abrocitinib	<p><i>Evaluación de la eficacia del tratamiento en la semana 12:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ■ La posología de abrocitinib será de 200 mg/ 24 horas (Dosis máxima), excepto en pacientes mayores de 65 años, donde se recomienda 100 mg/24 h. ■ Ajuste de dosis en IR: FG 30-60 ml/min- reducir la dosis a la mitad (100 mg o 50 mg/ 24h); FG<30ml/min- la dosis inicial recomendada es de 50 mg/ 24h (dosis máxima diaria de 100 mg). ■ Contraindicado en IH grave ■ Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja. Durante el tratamiento, la dosis se puede reducir o aumentar según la tolerabilidad y la eficacia. ■ Debe considerarse la interrupción del tratamiento en cualquier paciente sin beneficio clínico después de 24 semanas. ■ Indicado a partir de los 12 años de edad.

FG: filtrado glomerular; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal.

El calendario establecido en Valtermed, condiciona en qué momento debe realizarse la visita de seguimiento por parte del clínico y consecuentemente la visita de seguimiento farmacoterapéutico, así como el registro de determinadas variables de seguridad y eficacia:

	Registro VALTERMED			Registro complementario (opcional)
Dupilumab	Semana 16	Semana 24	Semana 52	Cada 6 semanas a partir de la semana 52
Tralokinumab	Semana 16	Semana 24	Semana 52	
Baricitinib	Semana 8	Semana 16	Semana 52	Cada 24 semanas a partir de la semana 52
Upadacitinib	Semana 12	Semana 16	Semana 52	
Abrocitinib	Semana 12	Semana 16	Semana 52	

A partir de la semana 52, cobra especial importancia la estratificación del paciente, para establecer la pauta de seguimiento más adecuada.

3. ESTRATIFICACIÓN O PRIORIZACIÓN DE PACIENTES

El modelo de estratificación de pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas (EII) contempla 23 variables, agrupadas en los siguientes apartados:

- 1. Variables demográficas:** sexo, edad, peso, paciente embarazada o paciente con deseo de embarazo.
- 2. Variables sociosanitarias y del estado cognitivo y funcional:** hábitos de vida no saludables: alcohol y/o drogadicción, tabaquismo; factores relacionados con el trato paciente-profesional: barreras de comunicación; soporte social, familiar y condiciones socioeconómicas; situación laboral; calidad de vida; desórdenes mentales, deterioro cognitivo y dependencia funcional
- 3. Variables clínicas y de utilización de servicios sanitarios:** comorbilidades; multidisciplinaridad; nº hospitalizaciones y visitas a urgencias; actividad de la enfermedad

4. **Variables relacionadas con el tratamiento:** polimedicación, interacciones, intolerancias, adherencia. Además de las variables específicas para EII de tipo dermatológico.

La herramienta de estratificación del paciente con EII, elaborada por la SEFH en 2019, está disponible en el siguiente enlace :

<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

Cada una de las variables tiene asignada un peso relativo y la suma de los mismos otorga la puntuación total (puntuación máxima del modelo: 75). Según la puntuación alcanzada en la estratificación se clasificarán los pacientes en prioridad 1, 2 ó 3.

Las pacientes embarazadas o con deseo de embarazo se asignarán directamente al nivel de prioridad 1, independientemente de la puntuación obtenida en el modelo de estratificación. En el caso del paciente pediátrico se recomienda aplicar el Modelo de Selección y AF de Pacientes crónicos pediátricos de la SEFH.

<https://www.sefh.es/mapex/documentos/pacientes-chronicos-pediatricos.pdf>



Periodicidad para valorar al paciente de acuerdo al Modelo de estratificación de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas.

Todos los pacientes	Al inicio del tratamiento
Pacientes prioridad 1	Periodicidad semestral
Pacientes prioridad 2	Periodicidad anual salvo que se cumpla alguna de las siguientes situaciones: a) Decisión del profesional b) Cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EII.
Pacientes prioridad 3	En el caso de que se detecte la necesidad debido a: a) Decisión del profesional b) Cuando exista algún cambio en el tratamiento de la EII.

4. SEGURIDAD

El seguimiento de la tolerancia y aparición de efectos adversos durante el tratamiento es esencial. La monitorización de reacciones adversas, tanto las referidas por el paciente mediante PROMs, como las detectadas por los profesionales, incluidas las que alteran parámetros de laboratorio, son imprescindibles en el seguimiento, especialmente las reacciones asociadas a la vía de administración, infecciones, etc.

El perfil de reacciones adversas de los inhibidores de IL (dupilumab y tralokinumab) es diferente al de los inhibidores de la JAK (abrocitinib, upadacitinib, baricitinib) que presentan un perfil de seguridad más complejo y requieren una monitorización más estrecha.

- Inhibidores de IL4/13 por inmunogenicidad

- Inhibidores JAK: necesario control analítico trimestral y revisar interacciones con tratamiento concomitante.

Check List Efectos Adversos	Tralokinumab	Dupilumab
Infecciones del tracto respiratorio superior.	✓	✗
Artralgias	✗	✓
Reacciones en el punto de inyección	✓	✓
Conjuntivitis: recomendar el uso continuado de lágrimas artificiales.	✓	✓
Eosinofilia	✓	✓
Infecciones cutáneas por herpes simple	✓	✓
Infecciones helmínticas: suspender el tratamiento y reanudar dupilumab una vez realizado el tratamiento antihelmíntico (muy importante en niños)	✓	✓

Si es necesario interrumpir el tratamiento con dupilumab por aparición de efectos adversos (queratitis, úlceras corneales), los pacientes pueden ser tratados de nuevo con éxito. Sin embargo, con los nuevos fármacos disponibles, si la interrupción va a ser prolongada y existe alta carga de enfermedad, se debe plantear el cambio a un fármaco con distinto perfil de efectos adversos.

Check List Efectos Adversos	Baricitinib	Upadacitinib	Abrocitinib
Infección del tracto respiratorio superior	✓✓	✓✓	✓
Acné	✓	✓✓	✓
Hiperlipidemia: muy frecuente	✓✓	✗	✓
Infección por herpes simple y zoster	✓	✓	✓
Infección del tracto urinario, neumonía	✓	✗	✓
Cefalea, náuseas y dolor abdominal	✓	✓	✓✓
Neutropenia, anemia (Hb <8)	✗	✓	✓
Elevación de enzimas hepáticas y CK	✓	✓	✓
Trombocitosis (> 600.000 plaquetas)	✓	✗	✗
Tos, foliculitis	✗	✓	✗

✓✓ INCIDENCIA > 10 %

5. ADHERENCIA A LA MEDICACIÓN

La baja adherencia a la medicación en dermatitis atópica, especialmente a los tratamientos tópicos, se ha relacionado con el fracaso del tratamiento. Por ello, se recomienda monitorizar la adherencia al tratamiento en cada visita, idealmente con dos métodos de medida, como pueden ser los registros de dispensación de farmacia (RDF), a través del cual se calcula la tasa de posesión de la medicación (TPM) y cuestionarios validados en nuestro entorno. Esta estimación se ha de acompañar con la entrevista clínica para confirmar el dato.

A falta de cuestionarios específicos validados en dermatitis atópica, se pueden utilizar cuestionarios generales para tratamientos crónicos como puede ser el test de Morisky- Green original, o incluso la escala analógica visual (EVA).

El objetivo es identificar correctamente al paciente no adherente. Una vez detectado el problema de adherencia, se han de identificar los factores o barreras que lo condicionan y diseñar estrategias individualizadas para corregirlo.

6. COMORBILIDADES

Se estima que un 61 % de los pacientes adultos con dermatitis atópica (DA) padecen al menos un tipo de comorbilidad atópica, como asma, rinitis alérgica o alergia alimentaria. También se ha descrito un mayor riesgo de comorbilidades no atópicas, como otros trastornos cutáneos, ciertas enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer.

La presencia de comorbilidades suele condicionar la elección del tratamiento inicial en la dermatitis atópica severa. Durante el seguimiento debemos de tener en cuenta interacciones con el tratamiento concomitante, la aparición de remisión y la influencia de las comorbilidades en la adherencia. Si el paciente estaba en tratamiento con corticoides tópicos o sistémicos, debe realizarse una

retirada gradual de los mismos al iniciar el inmunosupresor sistémico. Debemos asegurarnos de que el paciente lo está haciendo correctamente y de que no hay efecto rebote.

7. REGISTRO DE LA VISITA DE SEGUIMIENTO

Check-list de seguimiento	Datos a registrar
Fecha de visita	Fecha
Efectividad-validación farmacéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Valorar objetivo terapéutico: EASI, PGA, BSA. • Revisar el tratamiento integral y posibles cambios • Calcular adherencia por RDF
Entrevista con el paciente	<ul style="list-style-type: none"> • Recoger dudas con respecto al tratamiento prescrito • Recoger datos de seguridad/ tolerancia • Confirmar datos de RDF en entrevista y aplicar cuestionarios de adherencia • Revisar la técnica de administración
Información oral y/o escrita	<ul style="list-style-type: none"> • Informar y/o educar al pacientes según los problemas relacionados con los medicamentos que se hayan encontrado
Plan farmacoterapéutico	<ul style="list-style-type: none"> • Registrar dispensaciones (también el lote en la dispensación) • Escribir en la historia clínica: nivel de prioridad del paciente y frecuencia de seguimiento, incidentes y plan farmacoterapéutico

RDF: Registro de dispensación de farmacia.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Modelo de estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Setiembre 2018. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
2. Herramienta de estratificación del paciente de inmunomediadas. SEFH, Mayo 2019. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
3. Protocolo farmacoclínico dupilumab. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm>
4. Informes de posicionamiento terapéutico del dupilumab. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informes-de-posicionamiento-terapeutico-enfermedad/#Dermatitis-atopica>

CAPÍTULO 04

ATENCIÓN FARMACÉUTICA

Julia Sánchez Gundín

Servicio de Farmacia.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Nuria Carballo Martínez

Servicio de Farmacia. Hospital del Mar, Barcelona

El objetivo principal de este capítulo consiste en establecer un modelo de Atención Farmacéutica personalizado para el tratamiento y seguimiento de la dermatitis atópica (DA) de moderada a grave y adecuarse a las necesidades del paciente en función de su complejidad, patología, comorbilidades y terapia/s que recibe.

La atención farmacéutica en el paciente con DA se basa en tres actuaciones principales:

- Seguimiento fármaco-terapéutico
- Formación y educación al paciente
- Coordinación con el equipo asistencial

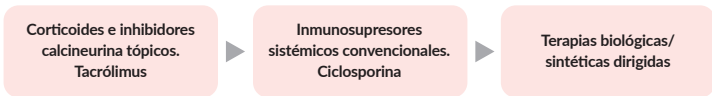
1. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El objetivo es garantizar la adecuación, efectividad y seguridad de los tratamientos.

1.1 Adecuación y efectividad: revisión, validación y conciliación del tratamiento de la DA de moderada a severa y del resto de medicación concomitante

Se llevará a cabo una valoración global del paciente teniendo en cuenta su tratamiento, patologías concomitantes, disfunciones orgánicas o alteraciones analíticas. Se revisará si existen potenciales interacciones entre el tratamiento para la DA y el resto de medicación concomitante. Además, se evaluarán las posibles contraindicaciones del tratamiento con otras patologías o estados fisiológicos y la necesidad de ajustes de posología en función de los parámetros analíticos.

FIGURA 1.
ALGORITMO GLOBAL DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DA
MODERADA-SEVERA¹



En el presente capítulo nos centraremos en el seguimiento del tratamiento con terapias sistémicas, principalmente aquellas de dispensación hospitalaria.

Inmunosupresores sistémicos convencionales: indicados en DA grave en pacientes candidatos a terapia sistémica. La ciclosporina es el inmunosupresor de elección y es el único que tiene indicación en DA, pero se pueden utilizar otros como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico (MMF/MPA). Se recomienda una dosis inicial de ciclosporina de 5 mg/kg/día, dividida en dos tomas y reducir gradualmente la dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día cada 2 semanas hasta, una vez alcanzada la respuesta, interrumpir tratamiento, ya que su uso a largo plazo está limitado por sus efectos adversos, especialmente en edad avanzada. La ciclosporina se caracteriza por su rápido inicio de acción, lo que es especialmente útil para el control rápido del prurito, sin embargo, es frecuente su reaparición tras la interrupción del tratamiento. Es importante evaluar posibles interacciones, sobre todo a nivel del CYP-P450, así como otros fármacos que puedan aumentar el riesgo de nefrotoxicidad (ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, AINES...).

TABLA 1.
TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES
SISTÉMICOS CONVENCIONALES^{2,3}

	Ciclosporina	Metotrexato	Azatioprina	Micofenolato
<i>Recomendación general</i>	Uso solo a corto plazo	Mantenimiento a largo plazo	Mantenimiento a largo plazo	En caso de intolerancia o contraindicación al resto
<i>Dosis inicial</i>	5 mg/kg/día, en 2 tomas	5-15 mg/semana*	50 mg/día***	MMF 1- 2 g/día MPA 0,7-1,44 g/día
<i>Dosis mantenimiento</i>	2,5-3 mg/kg/día, en 2 tomas	15 mg/semana** Se puede aumentar hasta 25 mg/semana	2-3 mg/kg/día	MMF 2- 3 g/día MPA 0,7-1,44 g/día
<i>Tiempo hasta respuesta</i>	2 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas	8-12 semanas

* Suplementar con ácido fólico.

** Inmunosupresión dual ciclosporina-metotrexato: los pacientes estables con ciclosporina pueden recibir una dosis de metotrexato de 5 a 10 mg/semana durante tres semanas, a partir de ahí la dosis de ciclosporina se reduce a la mitad y la de metotrexato se aumenta a 15-20 mg/semana. Después de dos semanas, se suspende la ciclosporina. Durante este período debe considerarse la profilaxis frente a *Pneumocystis*.

*** Antes de iniciar tratamiento, debe realizarse, si se dispone de ella, la prueba de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) para determinar si es necesario ajustar la dosis (TPMT heterocigoto 1-1.5 mg/kg/día).

Terapias biológicas y moléculas sintéticas dirigidas: los pacientes con falta de respuesta, contraindicación o intolerancia a ciclosporina son candidatos a tratamiento con inmunosupresores inhibidores de interleucinas (dupilumab o tralokinumab), o inhibidores selectivos de las enzimas janus quinasa (JAK) (baricitinib, upadacitinib y abrocitinib). Todos ellos tienen indicación en DA moderada-grave.

TABLA 2.
**TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE INTERLEUCINAS
E INHIBIDORES JAK²⁻⁴**

	Dupilumab	Tralokinumab	Upadacitinib	Baricitinib	Abrocitinib
<i>Mecanismo de acción</i>	IL-4/IL-13i	IL-13i	JAK1i JAK1/3i	JAK1 JAK2i	JAK1i
<i>Vía de administración</i>	Subcutánea	Subcutánea	Oral	Oral	Oral
<i>Recomendación general</i>	Mantenimiento a largo plazo	Mantenimiento a largo plazo	Mantenimiento a largo plazo	Mantenimiento a largo plazo	Mantenimiento a largo plazo
<i>Corticoides tópicos</i>	Administración recomendada	Administración recomendada	Con o sin	Con o sin	Con o sin
<i>Asociación a inmunosupresores convencionales</i>	Puede asociarse	Puede asociarse	No se recomienda (aumento riesgo infección)	No se recomienda (aumento riesgo infección)	No se recomienda (aumento riesgo infección)
<i>Pauta</i>	Dosis carga: 600 mg Mantenimiento: 300 mg/2semanas		15-30 mg/día*	4 mg/día	200 mg/día
<i>Ajuste dosis según edad</i>	-	-	15 mg en ≥ 65 años y de 12 a 17 años con peso >30 kg	2 mg, ≥ 75 años	100 mg en ≥ 65 años
				potentes inhibidores del OAT3	
<i>Insuficiencia hepática</i>	-	-	Contraindicado Child-Pugh C	Contraindicado Child-Pugh C	Contraindicado Child-Pugh C
<i>Insuficiencia renal</i>	-	-	ClCr <30 ml/min: 15 mg/día	ClCr 30-60ml/min: 2mg/día <30 ml/min: no se recomienda	ClCr30-60ml/min: 50-100 mg/día < 30ml/min: 50mg/día
<i>Tiempo hasta respuesta</i>	4-6 semanas	4-6 semanas	1-2 semanas	2-4 semanas	2 semanas

OAT3: transportador de aniones orgánicos 3.

* La dosis recomendada es de 15 mg/día, pudiéndose aumentar a 30 mg en pacientes que presentan una carga de enfermedad elevada y respuesta inadecuada a la dosis de 15 mg.

TABLA 3.

INTERACCIONES - INHIBIDORES SELECTIVOS DE LAS ENZIMAS JAK

	Upadacitinib Sustrato CYP3A4	Baricitinib Sustrato OAT3	Abrocitinib Sustrato CYP2C19/CYP2C9
CYP3A4 inhibidores (ketoconazol, claritromicina, ...)	↓15 mg/día*		
CYP3A4 inductores (rifampicina, fenitoína, ...)	Contraindicado**		
CYP2C19 inhibidores (fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina, ticlopidina, ...)			↓ a 50-100 mg/día*
CYP2C19/CYP2C9 inductores (rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína, ...)			Contraindicado**
OAT3 inhibidores (probenecid, ...)		↓ a 2 mg/día*	

OAT3: transportador de aniones orgánicos 3 | *inhibidores potentes | **inductores potentes

1.2 Seguridad: seguimiento y prevención de efectos adversos

Es necesario explicar al paciente en la visita farmacéutica de inicio los posibles efectos adversos relacionados con el tratamiento, así como la indicación verbal de posibles pautas para su manejo, reforzadas siempre con información escrita. A lo largo de las visitas farmacéuticas sucesivas, se realizará un seguimiento de la posible aparición de estos efectos adversos. Es importante proporcionar al paciente un contacto directo con el hospital, para que se sienta acompañado en el proceso y evitar posibles toxicidades, así como posibles abandonos del tratamiento por desconocimiento o miedo a los efectos adversos.

En cuanto a grupos de fármacos, los inhibidores de interleucinas presentan un perfil de seguridad más favorable que los inhibidores selectivos de las enzimas JAK que, si bien se pueden administrar por vía oral, tienen un perfil de seguridad más complejo, y requieren una monitorización estrecha.

Los resultados finales del estudio *ORAL Surveillance* indican que los pacientes tratados con tofacitinib para la artritis reumatoide y que presentaban determinados factores de riesgo, mostraban un aumento de riesgo de

neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso (TEV) y mortalidad, en comparación con los que recibieron inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa. Estos riesgos se consideran efectos de clase para todos los inhibidores JAK indicados en enfermedades inflamatorias según el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos", siendo obligado entregar al paciente el material informativo diseñado por el PRAC. Se recomienda que se utilicen únicamente cuando no se disponga de alternativas terapéuticas en ciertos grupos de población como pacientes ≥ 65 años, con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular o TEV, fumadores o ex-fumadores o con factores de riesgo de neoplasias malignas. Además los datos analizados sugieren que estos riesgos aumentan con la dosis administrada, por tanto, se recomienda reducir las dosis en los pacientes que deban ser tratados y que pertenezcan a alguno de estos grupos de riesgo.

TABLA 4.
PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS Y MANEJO

	Efectos adversos	Manejo
<i>Ciclosporina</i>	Nefrotoxicidad, hipertensión arterial, infecciones.	Monitorización presión arterial y creatinina sérica cada dos semanas durante tres meses, seguido de un control mensual.
<i>Metotrexato</i>	Hematológicos, gastrointestinales, aumento enzimas hepáticas.	Monitorización analítica periódica, incluyendo función hepática y hemograma. Hay que confirmar que el paciente se toma
<i>Azatioprina</i>	Hematológicos, gastrointestinales, aumento enzimas hepáticas.	Monitorización analítica periódica, incluyendo función hepática y hemograma.
<i>Micofenolato</i>	Fatiga, síntomas gripales y molestias gastrointestinales. Anomalías de laboratorio poco frecuentes.	Administrar comprimidos de recubrimiento entérico de micofenolato de sodio para reducir las náuseas.
<i>Dupilumab</i>	Conjuntivitis, blefaritis, sequedad ocular*.	Tratamiento preventivo con lágrimas artificiales**, uso de colirios antihistamínicos y, en caso necesario, la solicitud de una consulta a Oftalmología. ^{5,6} No se requieren pruebas de laboratorio ni monitorización durante el tratamiento.

	Efectos adversos	Manejo
<i>Tralokinumab</i>	Infección vías respiratorias superiores y conjuntivitis***.	No se requieren pruebas de laboratorio ni monitorización durante el tratamiento.
<i>Upadacitinib</i>	Infecciones, acné, herpes simple y herpes zóster, elevación de CK y cefalea.	Monitorización analítica, incluyendo hemograma, transaminasas (antes de iniciar tratamiento), y lípidos (12 semanas después de iniciar tratamiento).
<i>Baricitinib</i>	Infecciones, herpes simple y herpes zóster, náuseas, elevación de enzimas hepáticas, CK y lípidos, neutropenia, trombocitosis.	Precaución en pacientes con riesgo trombotico: edad avanzada, obesidad, antecedentes de TVP/EP o pacientes sometidos a cirugía e inmovilización.
<i>Abrocitinib</i>	Náuseas, infecciones, cefalea, acné, herpes simple y herpes zóster, elevación CK, vómitos, mareos y dolor abdominal.	Monitorización analítica, incluyendo hemograma y perfil lipídico (antes y 4 semanas después de iniciar tratamiento).

CPK: Creatina fosfoquinasa; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar.

* En la mayoría de los casos aparece durante las primeras semanas o meses de tratamiento, es generalmente leve o moderada y se resuelve con el tratamiento continuado con dupilumab.

** Lágrimas Artificiales (carmelosa sódica 0,5%, trehalosa 3% y/o hialuronato de sodio 0,15-0,4%).

***De carácter leve o moderado y muy similares a las causadas por dupilumab.

1.3 Situaciones especiales

■ Despistaje de tuberculosis, vacunación e interrupción del tratamiento

En el caso de inhibidores de la JAK antes de iniciar tratamiento:

- Hacer despistaje de tuberculosis y realizar tratamiento de la infección latente en caso de que sea necesario.
- Vacunación completa de acuerdo con las guías. Especial recomendación la vacuna del *Herpes Zoster* (Shingrix®).
- No iniciar en pacientes con infección activa - incluso localizada -, y debe ser interrumpido si se desarrolla una infección oportunista grave o si no se produce una correcta respuesta a la terapia antimicrobiana.

Estas medidas se han de tener en cuenta también en el caso del tratamiento con dupilumab o tralokinumab exceptuando el despistaje de tuberculosis.

▪ Embarazo y lactancia

TABLA 5.
MANEJO DEL TRATAMIENTO EN EMBARAZO Y LACTANCIA⁷

	Embarazo	Lactancia
<i>Ciclosporina</i>	Se aconseja interrumpir y en caso de no poder hacerlo, monitorizar estrechamente. Valorar beneficio/riesgo. Categoría C*	Contraindicado
<i>Metotrexato</i>	Contraindicado. Retirar de 3 a 6 meses antes de la concepción y utilizar ácido fólico durante esos meses y durante el embarazo. Categoría X*	Contraindicado
<i>Azatioprina</i>	Valorar beneficio/riesgo. Suspender 3 meses antes de la concepción. Categoría D*	No recomendado
<i>Micofenolato</i>	Contraindicado. Interrumpir 6 semanas antes de la concepción	Contraindicado
<i>Dupilumab</i>	Datos limitados. Valorar beneficio/riesgo. Varios casos publicados en la literatura	Se desconoce si se excretan en leche materna o si se absorbe después de la ingestión.
<i>Tralokinumab</i>	Datos limitados. Preferible evitar su uso	Valorar si es necesario interrumpir la lactancia o el tratamiento
<i>Upadacitinib</i>	Contraindicado	No recomendado
<i>Baricitinib</i>	Contraindicado	No recomendado
<i>Abrocitinib</i>	Contraindicado	No recomendado

* *Categoría de riesgo teratogéno de la FDA.*

2. FORMACIÓN Y EDUCACIÓN AL PACIENTE

En la sociedad actual, los pacientes tienen acceso a disponer de información suficiente para entender tanto su enfermedad como su tratamiento. Por ello, resulta esencial la formación y actualización por parte de los farmacéuticos hospitalarios para ofrecer a los pacientes con DA la mejor Atención Farmacéutica posible.

Hay 3 puntos importantes en los que hay que hacer hincapié:

- Promoción de la adherencia.
- Información y resolución de dudas.
- Proporcionar recursos web y aplicaciones.

2.1. PROMOCIÓN DE LA ADHERENCIA

El farmacéutico debe individualizar las intervenciones a realizar en cada paciente, promocionar la adherencia para conseguir un buen control de la enfermedad y, sobre todo, en caso de una inadecuada adherencia, intentar conocer los motivos que llevan a ello. Debe existir una correcta comunicación farmacéutico-paciente y se puede utilizar la entrevista motivacional para intentar resolver los problemas de adherencia identificados.

En la entrevista personal, hay que informar, motivar y concienciar a los pacientes de las consecuencias de la falta de adherencia, ofreciendo instrumentos para recordar la toma o la administración de la medicación (pastilleros, alarmas, calendarios, aplicaciones móviles...). También es importante adecuar los regímenes y las posologías a las rutinas del paciente y así, hacerle partícipe a la hora de decidir qué tratamiento es el más adecuado (tratamientos con distintas vías de administración y distintos perfiles de seguridad) adaptándonos a la medicina centrada en el paciente.

2.2. INFORMACIÓN Y RESOLUCIÓN DE DUDAS RELACIONADAS CON:

1. LA ENFERMEDAD

El paciente debe conocer la enfermedad para poder llevar a cabo un adecuado abordaje del tratamiento, así como de sus comorbilidades.

2. TRATAMIENTO

Al inicio del tratamiento farmacológico, es importante aportar información oral y escrita que incluya datos del medicamento como la posología, la duración del

tratamiento, la conservación y la forma de administración (uso de los dispositivos). También es importante transmitir los beneficios que se esperan alcanzar y cuando se espera que empiecen a notarse, así como la prevención de posibles efectos adversos y cómo manejarlos (ver tablas 1, 2 y 3 de seguimiento farmacoterapéutico). La información escrita es esencial, pues mejora la comprensión del tratamiento y esto puede llevar a una mayor adherencia.

Además de informar acerca del tratamiento, el farmacéutico debe aprovechar el seguimiento del paciente para fomentar estilos de vida saludable, recalcar la importancia del consumo responsable de alcohol, insistir a los pacientes fumadores para que abandonen el hábito tabáquico, prevenir la obesidad, combatir el estrés, etc.

3. RECOMENDACIONES NO FARMACOLÓGICAS

Control de la piel seca: para la higiene de la piel atópica se prefiere el uso de jabones no irritantes, sin perfumes y de pH similar al de la piel (ligeramente ácido). La higiene adecuada contribuye además a la eliminación mecánica de las escamas, las costras y los contaminantes bacterianos que puedan existir. También se recomienda el uso habitual de productos emolientes, puesto que revierten la situación de piel seca, mejoran la barrera cutánea y disminuyen el prurito y la permeación de alérgenos.⁸

Control del estrés psíquico: la DA especialmente en los casos más graves, deteriora la calidad de vida de los pacientes. Además, existe una correlación entre dermatitis y factores psicosociales, pues los síntomas cutáneos afectan a los aspectos psicosociales del paciente y viceversa. El estrés psicosocial y los estados emocionales (ansiedad, depresión) se asocian al empeoramiento de la dermatitis. La combinación de prurito persistente, estrés, depresión y ansiedad pueden conducir incluso a la ideación suicida.⁹

Eliminación de irritantes y alérgenos: los desencadenantes más habituales de la dermatitis son los irritantes (jabones y detergentes), las infecciones y los cambios estacionales⁸, aunque también existen otros múltiples estímulos inespecíficos que pueden agravar la dermatitis (Tabla 1)¹⁰.

TABLA 1.
LISTA DE FACTORES AGRAVANTES Y CONSEJOS
PARA LOS PACIENTES CON DA⁴⁰

Factores agravantes	Consejos a los pacientes
Ropa	Evitar el contacto de la piel con fibras textiles que irriten (lana, nylon, tejidos sintéticos...) No abrigar en exceso para evitar calor y sudoración.
Tabaco	Evitar la exposición al humo del tabaco.
Frío	Mantener una temperatura ambiente templada en la habitación para evitar el uso de mantas.
Exposición al sol	Tomar el sol con precaución.
Actividad deportiva	Sin restricciones. Se recomienda ducha y aplicación de emolientes después de la piscina.
Alimentación	Dieta normal, excepto que se compruebe la existencia de alguna alergia alimentaria.
Alérgenos domésticos	Ventilar las habitaciones, evitar los suelos enmoquetados, limpiar el polvo con bayetas húmedas, aspirar el suelo en lugar de barrer, lavar la ropa de cama a más de 55° y secar al sol, evitar la presencia en la cama de peluches o muñecos que no se puedan lavar.
Mascotas	Evitar de forma preventiva la presencia mascotas en casa por posibles alergias al epitelio del pelo de estas.
Polen	En caso de alergia demostrada, cerrar las ventanas en épocas de picos de polinización. Ventilar por la noche, a primera hora de la mañana o en días lluviosos.

2.3. PROPORCIONAR RECURSOS WEB Y APLICACIONES

El objetivo es que los pacientes puedan disponer de información fiable y complementar la información recibida en las consultas de Dermatología y de Farmacia Hospitalaria. Para ello, se ha de fomentar el uso de aplicaciones móviles, como es el caso de *Appdermis* y *Atopedia*, y el contacto con asociaciones de pacientes, ADEA (asociación familiares y pacientes de dermatitis atópica) y AADA (asociación de afectados por la dermatitis atópica). También, se puede hacer un seguimiento de los pacientes mediante el uso de nuevas tecnologías, aplicando programas de telefarmacia o la dispensación no presencial en Farmacia Hospitalaria en sus distintas modalidades, domiciliaria, a través de farmacias comunitarias y/o a través de centros de salud.

3. COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL

Es importante unificar criterios de tratamiento y seguimiento con los diferentes profesionales sanitarios implicados en el tratamiento de los pacientes con DA (Dermatología, Farmacia Hospitalaria, Enfermería) y entre los distintos niveles asistenciales. Las actuaciones que se pueden poner en práctica son:

1. Mantener reuniones periódicas entre los distintos profesionales sanitarios implicados para llevar a cabo nuevas actuaciones y establecer vías rápidas y efectivas de comunicación.
2. Desarrollar programas y algoritmos orientados a hacer un uso eficiente de los medicamentos.
3. Elaborar protocolos y guías de tratamiento.
4. Establecer canales de docencia y rotaciones de los residentes por los servicios de las distintas especialidades implicadas en el manejo de la DA.
5. Programar las visitas: planificar las visitas a la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos en coordinación con otras citas que se le programen al paciente en el hospital.
6. Facilitar el acceso del paciente a la consulta de atención farmacéutica mediante consultas telefónicas y/o mediante la utilización de tecnologías de la información y comunicación.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Timothy G Berger. Evaluation and management of severe refractory atopic dermatitis (eczema) in adults. *UpToDate*. Published online 2021:1-39. [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=management of severe refractoryatopicdermatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag_e_type=default&display_rank=1#H379361](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-severe-refractory-atopic-dermatitis-eczema-in-adults?search=management%20of%20severe%20refractoryatopicdermatitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usag_e_type=default&display_rank=1#H379361)

2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(5):657-682. doi:10.1111/jdv.14891
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(6):850-878. doi:10.1111/jdv.14888
4. Assessment G, Scale R. Informe de Posicionamiento Terapéutico (Rinvoq®) en Dermatitis Atópica. Published online 2022.
5. Russo F, Milanese N, Iannone M, et al. Tuscan Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of adult atopic dermatitis. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2020;155(3):253-260. doi:10.23736/S0392-0488.19.06527-1
6. Munera-Campos M, Carrascosa JM. RF-Conjunctivitis Associated With Dupilumab in Atopic Dermatitis. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(10):872-873. doi:10.1016/j.ad.2019.07.008
7. Napolitano M, Ruggiero A, Fontanella G, Fabbrocini G, Patrino C. New emergent therapies for atopic dermatitis: A review of safety profile with respect to female fertility, pregnancy, and breastfeeding. *Dermatol Ther*. 2021;34(1). doi:10.1111/dth.14475
8. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016 Oct; 43(10):1117-1145.
9. Wollenberg A, Oranje A, Deleuran M, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):729-47.
10. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 ;80(2):402-410.

CAPÍTULO 05



CRITERIOS FINALIZACIÓN DE TRATAMIENTO

Ana Belén Nievas Baños

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

Cristina Capilla Montes

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario del Sureste, Madrid

OBJETIVO

Este capítulo pretende identificar y definir los puntos críticos que, tras su valoración por el farmacéutico hospitalario, puedan requerir derivar al paciente a otros profesionales sanitarios que forman parte del equipo multidisciplinar asistencial.

Los objetivos que aborda el capítulo son:

1. Establecer los criterios para derivar a un paciente con dermatitis atópica (DA) moderada/grave al especialista en cualquier momento del proceso: inicio, cambio, mantenimiento/seguimiento, finalización del tratamiento.
2. Establecer los criterios específicos para cada uno de los medicamentos biológicos indicados dermatitis atópica y dispensados en los Servicios de Farmacia Hospitalaria.
3. Establecer los criterios de finalización/interrupción del tratamiento.

2. CRITERIOS DE DERIVACIÓN A DERMATOLOGÍA/INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Los criterios que pueden determinar la finalización/interrupción del tratamiento pueden ser:

- Falta de respuesta
- Reacciones adversas a medicamentos (RAM)
- Contraindicaciones
- Alteraciones significativas por presencia de comorbilidades y/o nuevos diagnósticos
- Situaciones especiales del paciente

- Inadecuada adherencia al tratamiento farmacológico
- Interacciones farmacológicas

2.1. FALTA DE RESPUESTA

CRITERIOS GENERALES

Aquéllos que, pasado el tiempo correspondiente, no cumplan con los siguientes resultados (ambos):

- Alcanzar EASI-50 respecto a su valoración inicial basal
- Reducción en el PGA \geq 2 puntos respecto a su valoración inicial basal.

Los pacientes en los que no se cumplan las variables anteriores, se les considerará *no respondedores* y debería ser interrumpido su tratamiento.

CRITERIOS ESPECÍFICOS

Inhibidores de la interleucina: Las mediciones se realizarán a la semana 16, 24 y 52 con una desviación justificada de ± 2 semanas, ausencia de respuesta entre las semanas 16-24 de tratamiento y éstos se mantengan en las mediciones a las 24 y 52 semanas.

Inhibidores de las JAK: Las mediciones iniciales se realizarán a las 8 semanas para baricitinib y a las 12 semanas para abrocitinib y upadacitinib.

2.2. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

CRITERIOS GENERALES

Es necesaria una estrecha monitorización para manejar correctamente los efectos adversos asociados a este tipo de fármacos. Se debe derivar al especialista y proponer suspensión del tratamiento en caso de:

- *Infecciones:* los pacientes con terapias biológicas y dirigidas presentan mayor incidencia de infecciones, sobre todo de vías respiratorias altas.
- *Reacciones de hipersensibilidad al principio activo y/o a sus excipientes.*

- *Reacciones cutáneas*: los tratamientos biológicos que requieren administración subcutánea, presentan como reacción adversa frecuente la aparición de dolor, hinchazón o prurito en la zona de inyección. Derivar al especialista y proponer suspensión del tratamiento en caso de una reacción cutánea grave.
- *Toxicidad hematológica*:
 - Anemia (cuando la hemoglobina < 8 g/dl)
 - Leucopenia (recuento absoluto de neutrófilos es $< 1 \cdot 10^9$ cél/l)
 - Linfopenia (RAL es $< 0,5 \cdot 10^9$ cél/l)
 - Trombopenia pueden requerir modificación de dosis o suspensión temporal de la terapia dirigida hasta alcanzar valores sanguíneos normales.

CRITERIOS ESPECÍFICOS

A continuación, se presentan las reacciones adversas más frecuentes y comunes entre fármacos biológicos y dirigidos que actúan sobre la misma diana:

- *Inhibidores de la interleucina 13* (tralokinumab): Los efectos secundarios más frecuentes fueron la exacerbación de la DA, cefalea, urticaria e infecciones del tracto respiratorio superior y reacciones en el lugar de inyección. Vigilar especialmente en:
 - Pacientes que desarrollan conjuntivitis ya que, si no se resuelve tras el tratamiento estándar, se deben someter a un examen oftalmológico y proponer derivación al oftalmólogo.
- *Inhibidores de la interleucina 4/13* (dupilumab): Los principales efectos adversos descritos en los estudios son nasofaringitis y las exacerbaciones de la DA, así como: las reacciones en el lugar de la inyección, cefalea, infecciones respiratorias del tracto superior, sinusitis, herpes oral, conjuntivitis y blefaritis. También se observó una mayor frecuencia de eosinofilia durante las primeras 16 semanas.

- **Inhibidores de JAK** (abrocitinib, baricitinib y upadacitinib): Aumento de la frecuencia de las infecciones del tracto respiratorio y urinario, así como alteraciones analíticas: anemia, leucopenia, dislipemias e incremento de enzimas hepáticas. Vigilar y derivar al especialista:
 - En caso de que el paciente se vaya a ver sometido a una inmovilidad prolongada o se observen nuevos riesgos cardiovasculares, ya que se ha detectado un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso, especialmente en mayores de 65 años o con factores de riesgo cardiovascular.
 - Signos de infección moderada o grave por el virus varicela zoster.
 - Usar con precaución en pacientes con enfermedad diverticular en tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides y opioides.

2.3. CONTRAINDICACIONES

CRITERIOS GENERALES

La presencia de tuberculosis activa o infección grave constituye una contraindicación de la terapia sistémica dirigida que obliga a la suspensión temporal del tratamiento.

Las terapias dirigidas están contraindicadas con vacunas de microorganismos vivos y atenuados.

CRITERIOS ESPECÍFICOS

Abrocitinib, baricitinib y upadacitinib están contraindicados en insuficiencia hepática grave.

2.4. ALTERACIONES SIGNIFICATIVAS POR PRESENCIA DE COMORBILIDADES Y/O NUEVOS DIAGNÓSTICOS

CRITERIOS GENERALES

En presencia de un nuevo diagnóstico de neoplasia maligna, descompensación de insuficiencia cardíaca, empeoramiento de enfermedad intersticial pulmonar, síndrome lupus-like, proceso desmielinizante o neuritis óptica y otro trastorno inmunomediado.

CRITERIOS ESPECÍFICOS

Infecciones con helmintos: pacientes en tratamiento con inhibidores de la IL 13 y IL 4/13 (tralokinumab y dupilumab): Vigilar estrechamente o derivar al especialista si los pacientes se infectan con helmintos ya que, si no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe interrumpir el tratamiento biológico hasta que se resuelva la infección.

Desarrollo de insuficiencia renal: pacientes en tratamiento con inhibidores JAK, ya que las dosis recomendadas en este caso son de 2 mg de baricitinib (no recomendándose su uso en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min), 15 mg de upadacitinib y 100 mg de abrocitinib si aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min y 50 mg de abrocitinib si aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

Desarrollo de insuficiencia hepática grave: no se recomienda el uso de los inhibidores de JAK.

Los pacientes con signos de infección activa por hepatitis B o C: para valorar continuación con fármacos inhibidores JAK.

2.5. SITUACIONES ESPECIALES DEL PACIENTE

- *Embarazo y lactancia:* es importante recordar a las pacientes en edad fértil la importancia de informar al dermatólogo si tienen deseo gestacional para una adecuada coordinación y poder mantener un adecuado tratamiento farmacológico.
- *Cirugía electiva:* en procedimientos de cirugía menor electiva, no se necesita interrumpir el tratamiento biológico ya que no hay evidencia de mayor riesgo de infección o alteración de la cicatrización.
- *Capacidad para conducir y utilizar máquinas:* los fármacos autorizados hasta la fecha para dermatitis atópica no influyen sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

CRITERIOS ESPECÍFICOS (tabla 1)

TABLA 1:
EMBARAZO Y LACTANCIA

	Embarazo	Lactancia	¿Cuándo suspender el tratamiento?
Abrocitinib	Contraindicado	Contraindicado	Uso de métodos anti-conceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 1-4 semanas tras finalizar el tratamiento.
Baricitinib	Contraindicado	Contraindicado	
Upadacitinib	Contraindicado	Contraindicado	
Dupilumab	Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción	Moléculas de alto peso molecular por lo que la cantidad secretada en leche es presumiblemente baja.	Posiblemente seguro, pero debido a la limitación de datos se recomienda valorar el beneficio sobre el feto y sobre la madre.
Tralokizumab			

2.6. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Una correcta adherencia al tratamiento farmacológico es uno de los factores que contribuye a alcanzar la eficacia del mismo. La no adherencia puede llevar a una valoración errónea de la eficacia al fármaco y dar lugar a un cambio de la estrategia terapéutica aumentando la dosis, acortando intervalos o asociando fármacos.

El farmacéutico hospitalario debe valorar el grado de adherencia por, al menos, dos métodos y detectar los factores pronósticos de incumplimiento en el paciente no adherente, revisando la conducta a adoptar ante el olvido de tomas de la medicación. Se comunicará periódicamente al especialista el grado de adherencia de los pacientes en tratamiento con terapia biológica y dirigida.

2.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

CRITERIOS GENERALES

Falta de respuesta al tratamiento

Es necesario derivar al especialista dermatólogo cuando en las visitas de seguimiento de Atención Farmacéutica detectemos que los pacientes no responden inicialmente al tratamiento de inducción (fallo primario) o tienen una pérdida de respuesta (fallo secundario) a la terapia biológica o sistémica dirigida.

En cada visita tanto de inicio como de seguimiento es fundamental obtener la historia farmacoterapéutica del paciente (medicamentos con y sin receta, suplementos y plantas medicinales), debiendo educar al paciente para que nos informe ante cualquier cambio (telefónicamente, telemáticamente o de forma presencial).

Interacciones farmacológicas

Es necesario revisar la posibilidad de interacciones con sustratos, inductores o inhibidores de las vías de metabolización mencionadas y valorar la relevancia clínica de las mismas a la adherencia al tratamiento farmacológico. Sería conveniente tener una historia farmacoterapéutica completa del paciente incluyendo complementos alimenticios, vitaminas, productos sanitarios y plantas medicinales así como los cambios o modificaciones que se lleven a cabo durante el tratamiento.

CRITERIOS ESPECÍFICOS

Las diferentes vías metabólicas que presentan los fármacos biológicos hacen que la probabilidad de que se produzcan interacciones directas, sea pequeña. Sin embargo, con los inhibidores de JAK se deben tener algunas precauciones que se resumen en la tabla 2.

TABLA 2:
POSIBLES INTERACCIONES

	Interacción in vitro estudiada	Fármacos implicados	Acción
Abrocitinib	Sustrato CYP2C9/C19	Fluvoxamina Fluconazol Fluoxetina Ticlopidina	Reducir la dosis a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.
		Rifampicina Apalutamida, enzalutamida Efavirenz Fenitoína	No se recomienda utilizar concomitantemente.
		Efecto sobre otros fármacos metabolizados por CYP2C9/19: citalopram, omeprazol..	Puede ser necesario ajustar la dosis de esos fármacos. Consultar en sus fichas técnicas.
	Inhibidores de ácido gástrico	IBPs; Anti H2	Recomienda la dosis de 200 mg.
Baricitinib	Sustrato de OAT3	Leflunomida Teriflunomida	Precaución (posible utilización de dosis de 2mg).
		Ibuprofeno Diclofenaco	
	Sustrato de Pgp/BCRP	Ciclosporina Metotrexato (sustrato de múltiples transportadores)	No se esperan interacciones clínicamente significativas.
CYP3A	Simvastatina Etinilestradiol Levonorgestrel		

	Interacción in vitro estudiada	Fármacos implicados	Acción
Upadacitinib	Efecto sobre el metabolismo de upadacitinib CYP3A4	Inhibidores: Ketoconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol Claritromicina	No se recomienda la dosis de upadacitinib de 30 mg si el paciente está en tratamiento crónico con estos medicamentos. Reducir dosis a 15mg/día.
		Inductores: Rifampicina Fenitoína	Reducir el efecto de upadacitinib. Contraindicados.
	Inducción del CYP3A	Rosuvastatina Atorvastatina Etinilestradiol Levonorgestrel Metotrexato Sustratos CYP (1A2;2B6;2C9;2C19;2D6)	No necesario ajuste de dosis.
	Aumento de actividad de otros inmunosupresores potentes	Azatioprina Ciclosporina Tacrolimus/FAMEs I-JAK	No se recomienda, ya que no se puede excluir un riesgo de inmunosupresión adicional.

3. VISITA DE FINALIZACIÓN

La realización de una visita de finalización del tratamiento biológico o dirigido debe realizarse mediante entrevista con el paciente y se deben registrar en la historia clínica aspectos como:

- Fecha de finalización
- Motivo de finalización del tratamiento
- Historial fármaco-terapéutico
- Fecha de reinicio si procede

Dependiendo del motivo de finalización o suspensión del tratamiento:

- Registro de la RAM y notificación en el Sistema Español de Farmacovigilancia (<https://www.notificaram.es/Pages/CCAA.aspx#no-back-button>)
- Indicar la situación especial: embarazo, lactancia.
- Falta de adherencia.
- Interacciones farmacológicas detectadas y su grado de significación clínica y resolución.
- Falta de respuesta al tratamiento: fecha de derivación al dermatólogo.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Adtralza®. Ficha técnica. Acceso en mayo de 2022. Disponible en: www.aemps.gob
2. Dupixent®. Ficha técnica. Acceso en mayo de 2022. Disponible en: www.aemps.gob
3. Rinvoq®. Ficha técnica. Acceso en mayo de 2022. Disponible en: www.aemps.gob
4. Olumiant®. Ficha técnica. Acceso en mayo de 2022. Disponible en: www.aemps.gob
5. Viladrich et al. Documento de Consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Arch Bronconeumol. 2016; 52(1):36-45.
6. Guía de fármacos en embarazo, lactancia y fertilidad. Grupo GTEII-SEFH. Sociedad española de farmacia hospitalaria ISBN: 9788409180721
7. Comisión Permanente de Farmacia. Protocolo fármaco-clínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes adultos en el sistema Nacional de salud.

8. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. V1 Fecha de publicación: 15 de enero de 2019. Disponible:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPTdupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf?x17133>
9. Vives-Vilagut R, Gasol-Boncompte M, Carrascosa Carrillo M. Dermatitis atòpica: com la tractem?. Butll Inf Ter. 2020 Febr.;31(01):1-8.
10. Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed). 2020 Apr;111(3):205-221. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.11.002. Epub 2020 Jan 20. PMID: 31964499.

CAPÍTULO 06



PROMs EN DERMATITIS ATÓPICA

Gabriel Mercadal Orfila

Servicio de Farmacia. Hospital Mateu Orfila, Menorca

Carlos Seguí Solanes

Servicio de Farmacia. Hospital General de Granollers, Barcelona

1. INTRODUCCIÓN A LA ASISTENCIA SANITARIA BASADA EN VALOR

La evaluación del estado de salud desde la perspectiva de los pacientes tiene más de 50 años de historia, no obstante, el término ‘Resultados Reportados por los Pacientes’ (*Patient Reported Outcomes*, [PRO o PROM]) (1) es más reciente, y su aparición permite evitar la confusión con otros términos como “calidad de vida” u otros similares.

La característica común entre los distintos constructos agrupados bajo el término PROM, es que recogen información directamente del paciente sin interpretación alguna por parte de los profesionales sanitarios.(1)Esta nueva forma de abordar más estrechamente los pacientes, viene intrínseco a un cambio de paradigma en la atención sanitaria basa en valor, una aproximación que pretende conseguir los mejores resultados en salud con el menor coste, es decir siendo eficientes.(3,4)

2. DEFINICIÓN DE PROMS Y PREMS

La definición de los PRO por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) es: “Un PRO es cualquier informe del estado de salud de un paciente, que proviene directamente del paciente, sin interpretación de la respuesta del paciente por parte de un médico o cualquier otra persona”.(5)

Por su parte, los PREMs (*Patient Reported Experience Measures*), miden aspectos relevantes de la calidad percibida de los procesos de atención sanitaria y complementan el valor de los PROMs.

Los PREMs típicamente recogen la experiencia sobre la atención, los tratamientos y el soporte recibido, aspectos todos ellos relevantes para la mejora de la calidad de los servicios. Y sus puntuaciones son en buena parte independientes de la salud percibida.

La integración de los ePROMs en los sistemas de información hospitalaria (HIS) es uno de los grandes retos que deberemos afrontar en el futuro más inmediato.

3. PROMS /PREMS EN DERMATITIS ATÓPICA

3.1. INTRODUCCIÓN

Las afectaciones cutáneas tienen un gran impacto en la calidad de vida de las personas que los sufren. Por ello, un abordaje completo de estas patologías, debe incluir la utilización de cuestionarios reportados por el paciente, dado que los profesionales sanitarios, pueden subestimar la severidad e impacto de los síntomas, y el estigma que conlleva una afección dérmica visible (14).

Con el objetivo de incorporar el uso de PROMs en los ensayos clínicos, la FDA publicó una guía para la industria (5) , y en 2012 constituyó el “*Patient focused drug development*” en el que se aborda una aproximación sistemática en el desarrollo de medicamentos que tenga en cuenta la experiencia de los pacientes, su perspectiva, necesidades y prioridades (8). Todo ello ha ido encaminado a dar voz a los pacientes para poner en valor lo que realmente les importa, y que sea incorporado tanto al desarrollo como a la evaluación de medicamentos y productos sanitarios.

En la actualidad, los PROMs constituyen una información complementaria fundamental a las variables clínicas valorados por los profesionales, tanto en ensayos clínicos, como en la práctica clínica rutinaria. Además, ayuda a clínicos, agentes reguladores y a la administración a entender el impacto de su patología desde la perspectiva y experiencia de los pacientes en su vida diaria.

3.2. IMPACTO DE LA DERMATITIS ATÓPICA EN LA CALIDAD DE VIDA Y OTROS DOMINIOS

La dermatitis atópica (DA) conlleva un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren y en sus familias, siendo la patología dermatológica con mayor impacto en calidad de vida, entre las patologías crónicas de la piel (14,17).

Esto se debe a la elevada carga de síntomas y signos dermatológicos de la DA, además de presentar un inicio precoz, curso crónico y afectación en esfera psicológica y social. Dentro de los síntomas más importante cabe destacar: picor, descamación, sequedad, dolor, fatiga, alteraciones del sueño, así como la elevada prevalencia de depresión, ansiedad y una baja autoestima(18-20).

Todo ello viene refrendado por múltiples estudios (11,13-17) que ilustran dicho impacto en el día a día de los pacientes con DA.

Así, podemos destacar que los pacientes con DA:

- La mayoría refieren una reducción en sus deseos sexuales
- Más de 2/3 de los pacientes refieren evitar la interacción social debido a su apariencia
- Más de 1/3 de los pacientes refieren baja autoestima
- El 25% de los pacientes refieren alteración en su vida social debido al estigma de la DA
- El 90 % refiere alteraciones para dormir y consecuentemente fatiga durante el día
- En los ensayos clínicos, más de 2/3 de los pacientes refieren picor diario y picor insoportable en las últimas 2 semanas
- Alrededor de 1/3 de los pacientes refieren dolor cutáneo al menos una vez por semana
- Más del 50% de los pacientes tienen como comorbilidad asma o rinitis alérgica
- Los pacientes con DA tienen un riesgo incrementado de enfermedad inflamatoria intestinal, vitíligo o alopecia areata

- Hasta 1/3 de los niños con DA tienen alguna intolerancia alimentaria
- Los pacientes con DA tienen 3 veces más riesgo de sufrir una infección cutánea y 2 veces más riesgo de tener infecciones no cutáneas
- Los adultos con DA tienen el doble de riesgo de tener depresión y ansiedad y 4 veces más riesgo de conductas suicidas
- La DA generalizada tiene un impacto en la calidad de vida de los niños que la sufren superior a la de niños con fibrosis quística, asma o psoriasis
- Los pacientes con DA moderada-severa tienen puntuaciones peores en cuestionarios de salud mental y física que pacientes con diabetes o patología cardíaca
- Los pacientes con DA moderada-severa tiene más pérdida de AVACs(año de vida ajustado por calidad) que pacientes con alteraciones autoinmunes como diabetes, alergias alimentarias o patología cardíaca

Los aspectos más comúnmente evaluados en estudios clínicos en DA son síntomas como el prurito y la calidad de vida relacionada con la dermatología en los dominios de actividades diarias, ocio, trabajo y escuela, relaciones personales y trastornos del sueño.

Prueba de ello es el resultado en 2013 del “*Global Burden of Disease Study*”, en el que la DA fue identificada como la patología dermatológica con mayor nivel de discapacidad entre la población con afectaciones dermatológicas(9) En un estudio europeo (18)con más de 1.000 pacientes con DA moderada-severa, se detectó que el 26% de pacientes perdían 6 o más días al año debido a la DA.

En el mismo sentido, en 2013 el *US National Health and Wellness Survey*, determinó que, entre las patologías dermatológicas, la DA tiene el mayor impacto tanto en cuestionarios específico de dermatología (*Dermatology Life Quality Index*) como genéricos (EuroQol 5 Dimension), asociándose a peores resultados en calidad de vida, que patologías como la diabetes o patología coronaria(15,19).

La carga económica de la DA incluye costes directos del tratamiento y costos indirectos, como la pérdida de productividad de los pacientes o sus familias (28). En un estudio neerlandés (21), se calculó una media de costes anuales de 10.040 euros de pérdidas laborales en pacientes con DA moderada-severa.

En el *US National Health and Wellness Survey* (15) mencionado anteriormente, se detectó que los pacientes con DA tenían unos costes directos anuales de 10.000 dólares vs controles sin DA, y mayor presentismo (21,1% vs 16,1%) y absentismo (9,9 % vs 3,6%).(13)

En definitiva, la carga económica asociada a la DA es muy elevada, con un gran impacto para el sistema sanitario.

3.3. INICIATIVA HOME DE HARMONIZACIÓN DE UN CORE DE MEDIDAS DE RESULTADOS EN DERMATITIS ATÓPICA

En el año 2015 se llevó a cabo la cuarta reunión del consenso HOME (22), una iniciativa para validar y estandarizar el uso de un *core* de medidas de resultados en salud para un abordaje sistematizado de pacientes con DA. El conjunto de dominios que se deben evaluar (Tabla 1) para el abordaje de estos pacientes es: EASI, para el control clínico, el POEM (*Patient-Oriented Eczema Measure*) y NRS picor como PROMs, RECAP o ADCT para el control y seguimiento a largo plazo y DLQi y sus variantes para evaluar calidad de vida.

3.4. PRINCIPALES PROMS UTILIZADOS EN DERMATITIS ATÓPICA

Existen múltiples PROMs tanto genéricos como específicos para la DA, que nos permiten evaluar desde la perspectiva del paciente la discapacidad que le produce en su día a día los síntomas dermatológicos como el picor, escozor, la fatiga, limitación para realizar actividades y el impacto en la salud física, psíquica y social (10,23)

No está absolutamente definido cómo, cuándo y qué PROMs deben incorporarse en el manejo del paciente con DA, si bien disponemos de diversas

iniciativas cómo el consenso HOME, comentado en el apartado anterior, que nos orientan sobre los PROMs a utilizar.

En este sentido, el resumen de la **Tabla 2**, permite elegir entre diversos PROMs en función del dominio que se desee monitorizar (actividad de la enfermedad, calidad de vida, fatiga etc). Algunos de estos PROMs son específicos de DA, otros son utilizados en diversas entidades dermatológicas y otros son genéricos y comunes a otras patologías

Entre los PROMs más utilizados tanto genéricos como específicos podemos encontrar:

EuroQoL 5D-5L (EuroQol 5 dimensions) (24)

PROM genérico que valora el estado de salud, primero en niveles de gravedad en 5 dimensiones (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar, ansiedad /depresión) y luego en una escala visual analógica (EVA) de evaluación más general.

Sus propiedades han sido valoradas tanto en población general como en grupos con patologías y se cuenta con un índice de valores de preferencias para los estados de salud, obtenidos en población española.(34).

Su puntuación va de 0 (peor estado de salud) a 1 (mejor estado de salud posible). La MDCl (mínima diferencia clínicamente importante) entre valor basal y el valor evaluado, es $> 0,05$ puntos de incremento.(26)

SF-36 (Short Form 36) (27)

Es uno de los cuestionarios de calidad de vida genérico más utilizados, y más completos que existen, evaluando hasta 8 dominios: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, función social, vitalidad, rol emocional, salud mental.

Las puntuaciones de cada una de las 8 dimensiones del SF-36 oscilan entre los valores 0 (peor estado de salud) y 100 (mejor estado de salud posible). La MDCl entre valor basal y el valor evaluado, es de $> 2,5$ puntos de incremento para resumen componente físico (PCS: *physical component summary*) o para el

resumen del componente mental (MCS: *mental component summary*).(26)

Existen versiones simplificadas del SF-36 en las que se reducen el número de preguntas, como el SF-6D. (28)

QoLIAD (*Quality of Life Index for Atopic Dermatitis*) (29)

Es un cuestionario de 25 preguntas para implementar en adultos con DA. Las preguntas se puntúan en un sistema de respuesta verdadero/falso; con lo que las puntuaciones oscilan en un rango de 0 (mejor) a 25 (peor). El cuestionario ha mostrado confiabilidad test-retest, consistencia interna y validez de constructo. Adicionalmente, se ha corroborado que se correlaciona con la gravedad de la DA y los brotes.

Cabe destacar que los creadores afirman que QoLIAD debe ser utilizado junto con el DLQI, ya que el DLQI evalúa la función diaria, mientras que el QoLIAD evalúa el impacto de dichas funcionalidades.

POEM (*Patient-oriented eczema measure*) (30)

Es un PROM específico para DA seleccionado habitualmente para su uso en ensayos clínicos, y recomendado por el consenso HOME también en práctica habitual.

Es un cuestionario con 7 ítems que evalúa la severidad de la DA desde la perspectiva del paciente, interrogando sobre picor, alteración del sueño, sangrado, humedad, agrietamiento, descamación y sequedad.

Se obtiene una puntuación entre 0-28, cuanto mayor puntuación, mayor afectación. Se trata de un instrumento cuya validez, fiabilidad, capacidad de detección de cambios ha sido ampliamente demostrado en la literatura científica. (22)

NRS picor (*Numerical rating scale*)

El NRS picor es una variable unidimensional que oscila de 0-10 (peor picor imaginable), validado en múltiples estudios (40,41), que sólo proporciona información sobre la intensidad del picor. Ha mostrado validez, con buena

correlación con la EVA (escala visual analógica) y fiabilidad test-retest. Además, también se ha demostrado que hay menos datos “missing” para NRS en comparación con la EVA, y que los pacientes indicaron preferencia por NRS sobre la EVA. (31,32)

Se considera que una puntuación 0-3 = picor leve, 4-6 = moderado, 7-10 = severo. Una reducción de 2-3 puntos se considera la MDCl para la mejora del picor. (41).

DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) y **CDLQI** (*Children's Dermatology Life Quality Index*)

El DLQI es un cuestionario clásicamente utilizado en ensayos clínicos en afecciones dermatológicas para medir el impacto en calidad de vida. Evalúa síntomas y sentimientos, actividades diarias, ocio, trabajo, colegio, relaciones personales, y eventos adversos del tratamiento. (33)

Se trata de una medida que ha sido ampliamente utilizada en ensayos clínicos con pacientes con DA, y está recomendado por la iniciativa HOME como una de las mejores medidas para evaluar la calidad de vida de pacientes con DA.(22,34), dada su elevada fiabilidad interna, fiabilidad test-retest, validez y sensibilidad al cambio.(35)

En estudios de pacientes con DA, el DLQI ha mostrado elevada correlación con el POEM ($r=0.78$; $p<0.001$) (30) y SCORAD ($r=0.42$, $p<0.001$). (16)

El rango de puntuación oscila entre 0-30, con mayores puntuaciones indicando peor calidad de vida. Se considera significativo un cambio del DLQI de >4 puntos en el tiempo.(36)

Por su parte el CDLQI, es el cuestionario más utilizado para medir calidad de vida en niños de 4 a 16 años con patología dermatológica. Los niños completan el cuestionario con la ayuda de un adulto, y se evalúa el picor, pérdida de sueño, amistades, intimidación, desempeño escolar, participación en deportes y disfrute de las vacaciones. Es un cuestionario ampliamente usado en niños con DA.(37)

El *Family Dermatology Life Quality Index* evalúa la calidad de vida relacionada con la salud en los miembros de la familia o parejas de los pacientes.

Skindex 29 (38)

Se trata de un PROM desarrollado para evaluar calidad de vida que contiene 29 ítems relacionados con manifestaciones clínicas, emociones y funcionalidad. Se obtiene una puntuación de 0 a 100, con mayores puntuaciones indicando peor calidad de vida.

En una revisión de instrumentos de calidad de vida de pacientes con patología dermatológica, se recomienda el Skindex-29 como instrumento de elección. (39) Además, ha sido un instrumento ampliamente utilizado en ensayos con pacientes con DA.(40)

Cabe destacar, que algunos estudios, han señalado que el Skindex-29 es un mejor instrumento para evaluar severidad y es más sensible a detectar cambios en el espectro del dominio de las emociones.(17)

Por otro lado, tenemos múltiples PROMs con constructos más específicos para la evaluación de aspectos concretos como la fatiga, satisfacción con la medicación, satisfacción con la administración del inyectable que se tenga que administrar... Todos ellos nos aportan información fundamental, para un abordaje completo y centrado en el paciente.

Entre los más destacados para evaluar dominios más específicos encontramos:

FACIT-F (41)

Permite evaluar la fatiga, y su impacto en las actividades diarias y la funcionalidad del paciente.

Tiene un rango de puntuación posible de 0 a 52, siendo 0 la peor posible y 52, la mejor posible. La MDCl en el FACIT es una diferencia entre el valor basal y el evaluado, superior a 4 puntos. (26)

TSQM (*Treatment Satisfaction Questionnaire Medicine*) (42)

Evalúa la satisfacción de los pacientes con la eficacia, seguridad, conveniencia y satisfacción global con el tratamiento.

La puntuación de cada dominio oscila de 0 a 100 con mayores puntuaciones indicando mayores grados de satisfacción

SIAQ (*Self-Injection Assessment Questionnaire*) (43)

Nos permite valorar la satisfacción del paciente con el proceso de autoinyección , y con el dispositivo de inyección.

Comprende módulos de preinyección y postinyección, organizados en un marco conceptual de tres y seis dominios (preinyección: sentimientos acerca de las inyecciones; autoconfianza y satisfacción; seguido de postinyección: facilidad de uso; dolor y reacciones cutáneas; sentimientos acerca de las inyecciones; autoconfianza; autoimagen; y satisfacción).

No obstante, no cubre características específicas de inyectables asociados a dispositivos electrónicos.

WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) (44)

Mide el efecto sobre la productividad laboral y no laboral. Examina el absentismo, presentismo y la discapacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria.

Cambios en puntuaciones del WPAI > 7% pueden ser considerado como cambios considerables en la productividad del lugar de trabajo. (45)

Ha sido validado en población española (46), mostrando que la reproductibilidad del test es adecuada.

Finalmente, en cuanto a cuestionarios para evaluar la experiencia de los pacientes (**PREMS**) con su proceso asistencial, percepciones y satisfacción, podemos destacar que los más utilizados son el del Pickert Institute (PPE), que tiene versión validada y traducida al castellano (47) o el CAHPS(48) (*Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems*).

Por su parte la iniciativa PARIS de la OCDE, ha escogido el P3CEQ(*person-centred coordinated care experience questionnaire*) (49), que dispone de 11 ítems y tiene versión en castellano. Este cuestionario, evalúa la experiencia del paciente en su cuidado mediante la conjunción de 2 constructos: el cuidado centrado en el paciente y la coordinación asistencial

4. RECOMENDACIONES DE USO

La recogida de PROMs de forma sistemática permite conocer la evaluación de la DA en nuestros pacientes. Por ello, es muy importante realizar un abordaje integral, que incluya la recogida de los mismos de forma estandarizada

A pesar de que no existen recomendaciones en relación con la periodicidad para recoger los PROMs, una propuesta razonable sería contestar los distintos cuestionarios, en el momento basal, semanas 8, 16, 52 y posteriormente cada 6 meses, en consonancia con las recomendaciones dadas por la AEMPS en el protocolo farmacoclínico de uso de las diferentes novedades terapéuticas aparecidas en los últimos años(dupilumab, upadacitinib, baricitinib o tralokinuamb). (50)

La propuesta para poder realizar un seguimiento completo, debería incluir al menos un PROM de cada uno de los siguientes dominios:

- Calidad de vida genérico (EuroQoL 5D o SF-36)
- Picor (NRS)
- PROM específico de los síntomas de la dermatitis atópica (POEM)
- Afectación en la calidad de vida por patología dermatológica (DLQI o QoLIAD).

Idealmente se pueden utilizar otros cuestionarios en función del paciente, o del dominio que queramos evaluar.

Una vez recogidos los PROMs, es importante compartir esta información con el resto del equipo multidisciplinar, así como con el paciente, para poder realizar decisiones compartidas adaptadas a la necesidad de cada paciente.

5. CONCLUSIONES/PUNTOS CLAVE DEL CAPÍTULO

- La dermatitis atópica es una patología con elevada afectación física, mental y social tanto para los pacientes como sus familias, y consecuentemente conlleva un impacto económico sustancial tanto para el paciente como para el sistema.
- Existen múltiples PROMs que se han validado para su uso en el marco de la DA. No obstante, dado que no todos permiten obtener la misma información, se recomienda usar distintos PROMs en función de los dominios que se quieran evaluar.
- Los resultados obtenidos de los PROMs pueden servir para mejorar la información a la hora de tomar decisiones a múltiples niveles, desde el ámbito clínico/paciente, al de los proveedores, los financiadores y los reguladores.
- La utilización de ePROMs que permitan al paciente reportar estos cuestionarios telemáticamente desde cualquier dispositivo (Smartphone, tablet, pc...) ayudarán a su incorporación real en práctica clínica real, a lo que habrá que unir que dichos ePROMs se integren con los sistema de información de cada centro.

TABLA 1.

PROPUESTA DE “CORE” DE RESULTADOS A MEDIR SEGÚN CONSENSO HOME

	VARIABLE
Signos clínicos	EASI
PROMs	POEM y NRS-picor
Control largo plazo	RECAP o ADCT
Calidad de vida	DLQI (adultos), CDLQI(niños), IDQoL (bebés)

EASI: Eczema Area Severity Index; POEM: patient oriented eczema measure; RECAP: recap of atopic eczema; ADCT: atopic dermatitis control tool; DLQI: dermatology life quality index; CDLQI: Children's Dermatology Life Quality Index; IDQOL: infant's Dermatitis Quality of Life Index

TABLA 2.
PRINCIPALES PROMS UTILIZADOS EN DERMATITIS ATÓPICA

PROM	Tipo de instrumento	Población objetivo	Número de ítems	Dominios cubiertos	Puntuación
SF-36	Genérico	Población general	36	Físico, social y salud mental	0-100*
EQ5D	Genérico	Población general	5 y 1 EVA	Movilidad, actividades vida diaria, escala psicológica, social y dolor.	0-100*
DLQI	Específico dermatología	Adultos con alteración dermatológica	10	Síntomas dermatológicos, actividades diarias, trabajo, vida social.	0-30* Interpretación: 0-1 = sin efecto, 2-5 = pequeño efecto en la vida del paciente, 6-10 = moderado efecto, 11-20 = gran efecto, and 21-30 = muy gran efecto
CDLQI	Específico dermatología	Niños 4-46 con alteración dermatológica	10	Síntomas físicos, cuestiones psicosociales	0-30* Interpretación: 0-1 = sin efecto , 2- 6= pequeño efecto en la vida del paciente, 7-12 = moderado efecto, 13-18 = gran efecto, and 19-30 = muy gran efecto
Skin-dex-29	Específico dermatología	Pacientes con alteración dermatológica	30	Síntomas, emociones, función.	0-100* Interpretación < 5 = sin efecto, 6-15 = leve, 18-36 = moderado , > 37 = severo
NRS prurito	Específico dermatología	Pacientes con prurito	1	Prurito	0-10*

PROM	Tipo de instrumento	Población objetivo	Número de ítems	Dominios cubiertos	Puntuación
5D-prurito	Específico dermatología	Pacientes con prurito	5	Duración, grado, distribución, discapacidad	≤8 = NRS score de 0, 9-11 = prurito leve, 12-17 = prurito moderado, 18-21 = prurito severo, and ≥22 = prurito muy severo
QoLIAD	Específico dermatitis atópica	Adultos con dermatitis atópica	25	Necesidades del individuo	0-25*
POEM	Específico dermatitis atópica	Pacientes con dermatitis atópica	7	Frecuencia de síntomas	0-28* Interpretación: 0-2 = sin afectación; 3-7 = leve, 8-16 = moderado, 17-24 = severo, and 25-28 = muy severo

* Indica peor estado

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. octubre de 2004;7 Suppl 1:S4-8.
2. Tarlov AR. Shattuck lecture—the increasing supply of physicians, the changing structure of the health-services system, and the future practice of medicine. N Engl J Med. 19 de mayo de 1983;308(20):1235-44.
3. Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 23 de diciembre de 2010;363(26):2477-81.
4. Porter ME, Teisberg EO. How physicians can change the future of health care. JAMA. 14 de marzo de 2007;297(10):1103-11.

5. FDA. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. Food and Drug Administration (FDA). [Internet]. [citado 17 de julio de 2021]. Disponible en: Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM193282.pdf>
6. Carroll CL, Balkrishnan R, Feldman SR, Fleischer AB, Manuel JC. The burden of atopic dermatitis: impact on the patient, family, and society. *Pediatr Dermatol.* junio de 2005;22(3):192-9.
7. Townshend AP, Chen C-M, Williams HC. How prominent are patient-reported outcomes in clinical trials of dermatological treatments? *Br J Dermatol.* noviembre de 2008;159(5):1152-9.
8. Food and Drug Administration. CDER patient-focused drug development. 2018. <https://www.fda.gov/Drugs/Development/CDER/patient-focused-drug-development/ucm579400.htm>.
9. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* junio de 2014;134(6):1527-34.
10. Vakharia PP, Cella D, Silverberg JI. Patient-reported outcomes and quality of life measures in atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* octubre de 2018;36(5):616-30.
11. Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of Atopic Dermatitis With Sleep Quality in Children. *JAMA Pediatr.* 1 de mayo de 2019;173(5):e190025.
12. Deckert S, Kopkow C, Schmitt J. Nonallergic comorbidities of atopic eczema: an overview of systematic reviews. *Allergy.* enero de 2014; 69(1):37-45.

13. Drucker AM, Wang AR, Li W-Q, Severson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* enero de 2017;137(1):26-30.
14. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet Lond Engl.* 1 de agosto de 2020;396(10247):345-60.
15. Eckert L, Gupta S, Amand C, Gadkari A, Mahajan P, Gelfand JM. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life and productivity in adults in the United States: An analysis using the National Health and Wellness Survey. *J Am Acad Dermatol.* agosto de 2017;77(2):274-279.e3.
16. Holm JG, Agner T, Clausen M-L, Thomsen SF. Quality of life and disease severity in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* octubre de 2016;30(10):1760-7.
17. Higaki Y, Kawamoto K, Kamo T, Ueda S, Arikawa J, Kawashima M. Measurement of the impact of atopic dermatitis on patients' quality of life: a cross-sectional and longitudinal questionnaire study using the Japanese version of Skindex-16. *J Dermatol.* diciembre de 2004;31(12):977-82.
18. Ring J, Zink A, Arents BWM, Seitz IA, Mensing U, Schielein MC, et al. Atopic eczema: burden of disease and individual suffering - results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* julio de 2019;33(7):1331-40.
19. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* septiembre de 2018;121(3):340-7.
20. Herd RM, Tidman MJ, Prescott RJ, Hunter JA. The cost of atopic eczema. *Br J Dermatol.* julio de 1996;135(1):20-3.

21. Ariëns LFM, van Nimwegen KJM, Shams M, de Bruin DT, van der Schaft J, van Os-Medendorp H, et al. Economic Burden of Adult Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis Indicated for Systemic Treatment. *Acta Derm Venereol.* 1 de julio de 2019;99(9):762-8.
22. Chalmers JR, Simpson E, Apfelbacher CJ, Thomas KS, von Kobyletzki L, Schmitt J, et al. Report from the fourth international consensus meeting to harmonize core outcome measures for atopic eczema/dermatitis clinical trials (HOME initiative). *Br J Dermatol.* julio de 2016;175(1):69-79.
23. Barrett A, Hahn-Pedersen J, Kragh N, Evans E, Gnanasakthy A. Patient-Reported Outcome Measures in Atopic Dermatitis and Chronic Hand Eczema in Adults. *The Patient.* octubre de 2019;12(5):445-59.
24. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy Amst Neth.* julio de 1996;37(1):53-72.
25. Herdman M, Badia X, Berra S. [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria.* 15 de octubre de 2001;28(6):425-30.
26. 2013 Annual Meeting Abstract Supplement. *Arthritis Rheum.* octubre de 2013;65(S10):S1-1331.
27. Alonso J, Prieto L, Antó JM. [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc).* 27 de mayo de 1995;104(20):771-6.
28. Poder T.G., Gandji E.W. SF-6D value sets: a systematic review. *Value Health.* 2016;19: pp. A282.
29. Whalley D, McKenna SP, Dewar AL, Erdman RA, Kohlmann T, Niero M, et al. A new instrument for assessing quality of life in atopic dermatitis: international development of the Quality of Life Index for Atopic Dermatitis (QoLIAD). *Br J Dermatol.* febrero de 2004;150(2):274-83.

30. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The patient-oriented eczema measure: development and initial validation of a new tool for measuring atopic eczema severity from the patients' perspective. *Arch Dermatol.* diciembre de 2004;140(12):1513-9.
31. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* septiembre de 2012;92(5):502-7.
32. Reich AHJ, Ramus M, Ständer S, et al. New data on the validation of VAS and NRS in pruritus assessment: Minimal clinically important difference and itch frequency measurement. *Acta Dermatovenereol* 2011;91:636.
33. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* mayo de 1994;19(3):210-6.
34. Heintz D, Chalmers J, Nankervis H, Apfelbacher CJ. Eczema Trials: Quality of Life Instruments Used and Their Relation to Patient-reported Outcomes. A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 15 de junio de 2016;96(5):596-601.
35. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* noviembre de 2008;159(5):997-1035.
36. Basra MKA, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. *Dermatol Basel Switz.* 2015;230(1):27-33.
37. Blome C, Radtke MA, Eissing L, Augustin M. Quality of Life in Patients with Atopic Dermatitis: Disease Burden, Measurement, and Treatment Benefit. *Am J Clin Dermatol.* abril de 2016;17(2):163-9.

38. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol.* noviembre de 1997;133(11):1433-40.
39. Both H, Essink-Bot M-L, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol.* diciembre de 2007;127(12):2726-39.
40. Adler-Cohen C, Czarnowicki T, Dreiher J, Ruzicka T, Ingber A, Harari M. Climatotherapy at the Dead Sea: an effective treatment modality for atopic dermatitis with significant positive impact on quality of life. *Dermat Contact Atopic Occup Drug.* abril de 2012;23(2):75-80.
41. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* mayo de 2005;32(5):811-9.
42. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes.* 26 de febrero de 2004; 2:12.
43. Keininger D, Coteur G. Assessment of self-injection experience in patients with rheumatoid arthritis: psychometric validation of the Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ). *Health Qual Life Outcomes.* 13 de enero de 2011;9:2.
44. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmaco Economics.* noviembre de 1993; 4(5):353-65.

45. Sandborn WJ, Reilly MC, Brown MCJ, Brabant Y, Gerlier LC. Minimally Important Difference for WPAI:CD Scores: Defining Relevant Impact on Work Productivity in Active Crohn's Disease: 962. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* [Internet]. 2007;102. Disponible en: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2007/09002/Minimally_Important_Difference_for_WPAI_CD_Scores_962.aspx
46. Vergara M, Montserrat A, Casellas F, Villoria A, Suarez D, Maudsley M, et al. A new validation of the Spanish Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire-Crohn's disease version. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* octubre de 2011;14(6):859-61.
47. Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, Sánchez Rodríguez C, Molina-Ruiz A, Tamayo-Velázquez MI, Suess A, et al. [Cross-cultural adaptation and validation of the Picker Patient Experience Questionnaire-15 for use in the Spanish population]. *Rev Calid Asist Organo Soc Espanola Calid Asist.* octubre de 2009;24(5):192-206.
48. Darby C, Crofton C, Clancy CM. Consumer Assessment of Health Providers and Systems (CAHPS): evolving to meet stakeholder needs. *Am J Med Qual Off J Am Coll Med Qual.* abril de 2006;21(2):144-7.
49. Lloyd H, Fosh B, Whalley B, Byng R, Close J. Validation of the person-centred coordinated care experience questionnaire (P3CEQ). *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* 1 de agosto de 2019;31(7):506-50. Dirección General de Cartera Básica de, de Sanidad Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo farmacoclínico del uso de dupilumab en la dermatitis atópica grave en pacientes adultos en el sistema nacional de salud [Internet]. [citado 27 de abril de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/202001_31_Protocolo_dupilumab_dermatitis_atopica__grave_adultos.pdf



MAT-ES-2300677 V1 Marzo 2023

PATROCINA

sanofi