

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

## ATENCIÓN FARMACÉUTICA A LOS PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA, HIDRADENITIS SUPURATIVA Y URTICARIA

Raúl Prats Ortega

PATROCINAN:



## 1. INTRODUCCIÓN

Con la aparición de las terapias biológicas, se ha conseguido proporcionar un tratamiento eficaz a pacientes con estados graves de algunas patologías inflamatorias (psoriasis, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal). Con el curso de los años y de la investigación con estas terapias biológicas, se está pudiendo tratar a las formas graves de otras patologías, menos conocidas en el ámbito de la Farmacia Hospitalaria pero que, a buen seguro, irán cobrando fuerza conforme se vayan encontrando nuevas alternativas terapéuticas para las mismas.

En el módulo que aquí desarrollamos veremos una actualización de tres patologías dermatológicas, como son la Dermatitis Atópica, la Hidradenitis Supurativa y la Urticaria Crónica Espontánea. Estas patologías tienen en común que su patrón inflamatorio afecta a la piel, pudiendo llegar a ser muy incapacitante para los pacientes que lo sufren con mayor gravedad.

En tanto que la longitud del tema está limitada, intentaré transmitir de forma resumida lo que se conoce actualmente de estas tres patologías, así como sus tratamientos actuales y posibles alternativas terapéuticas futuras. Lamentablemente no podremos profundizar tanto como debiéramos, pero en las referencias bibliográficas se pueden encontrar revisiones, cuya lectura ampliará los conocimientos de aquellos que puedan estar interesados.

Los objetivos de cada patología lo veremos en sus apartados específicos.

## 2. DERMATITIS ATÓPICA

### 2.1. OBJETIVOS DEL TEMA

- ) Conocer qué es la Dermatitis Atópica, así como su impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- ) Conocer cuáles son los mecanismos por los que tiene lugar la patología, así como los factores desencadenantes, para analizar después las posibles terapias disponibles.
- ) Conocer el papel de las terapias biológicas en los casos más graves, así como las líneas futuras actualmente en investigación.



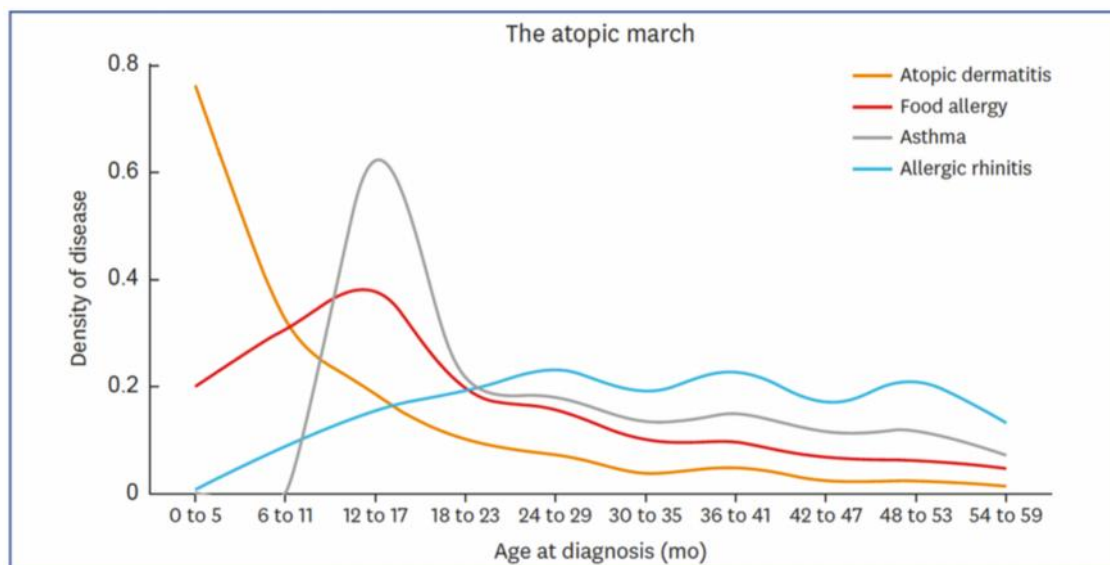
## 2.2. INTRODUCCIÓN

Si queremos entender la dimensión del impacto en pacientes y familiares, así como la prevalencia de una enfermedad, debería de bastar con saber que existe el Día Mundial de la Dermatitis Atópica, aunque una búsqueda en Google nos devolverá realmente dos "Días Mundiales", siendo estos el 14 de septiembre y el 27 de noviembre.

Podemos definir la dermatitis atópica como "una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, de etiología multifactorial, que combina lesiones ecematosas con una distribución característica, piel seca e intenso prurito y que, habitualmente, tiene lugar en personas con una historia personal o familiar de enfermedades atópicas (asma bronquial o rinitis alérgica)". (1)

La Dermatitis Atópica se ha relacionado con otras enfermedades atópicas de carácter inmunológico/inflamatorio, como son el asma y la rinitis alérgica, llegando a conocerse como la "Triada de la Atopía" y que, en un grupo de pacientes pueden presentarse todas ellas de forma secuencial, siendo la primera la Dermatitis Atópica, en los primeros meses de vida, seguida de alergias alimentarias y rinitis alérgica antes de los 5 años de vida, apareciendo finalmente el asma bronquial. (2)





Tomada de: Tham EH, et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):4-15.

Esta secuencia, conocida como "Marcha atópica", está discutida hoy en día, dado el bajo número de pacientes que la presentan efectivamente (alrededor del 7%) (3), presentando la mayoría de pacientes de Dermatitis Atópica formas leves y autorresolutivas, fácilmente manejables.

Se manifiesta con mayor frecuencia en niños (90%) que en adultos. La prevalencia en niños de entre 0 y 16 años es de alrededor de un 16%, aunque en los últimos años se está incrementando. Los síntomas suelen ir desapareciendo hacia la edad adulta, si bien un 10% continuará con la Dermatitis Atópica en su fase adulta. En adultos de mediana edad ya es prácticamente inexistente. (4 y 5)

En un meta-análisis reciente se observó que solo 1 de cada 5 niños continuaban teniendo la Dermatitis Atópica a los 8 años de edad y que la duración media de la enfermedad era de 3 años. (6)

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Los factores de riesgo son:

- ) *Factores genéticos*: mayor riesgo en personas con antecedentes familiares de atopía (dermatitis alérgica, asma o rinitis alérgica), alteraciones en el gen de la filagrina y/o sexo femenino.
- ) *Factores ambientales*: mayor riesgo en personas que vivan en países industrializados, centros urbanos, exposición activa o pasiva al humo de tabaco, y nivel socioeconómico alto.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: prurito, xerosis (sequedad de piel), eritema, exudación, descamación y excoriaciones (signos de rascado). En algunos casos graves el paciente puede sufrir una sobreinfección bacteriana y liquenificación. Apareciendo esta sintomatología en forma de brotes.

Estas manifestaciones clínicas conllevan una disminución de la calidad de vida tanto del paciente, como de los cuidadores principales. El impacto psicosocial, así como económico, aumenta conforme más grave es la enfermedad, suponiendo costes directos en forma de adquisición de tratamientos, así como indirectos (Tiempo requerido para la aplicación de los tratamientos, absentismo laboral, etc...).

PATROCINAN:



## 2.3. ETIOPATOGENIA

No hay un mecanismo claro que explique la etiopatogenia de la Dermatitis Atópica, más bien parece ser una interrelación entre 3 factores principales: (8 y 9)

- ) Predisposición genética
- ) Alteración de la barrera cutánea
- ) Alteración del sistema inmune

Estableciéndose un círculo vicioso, en el que una alteración de la barrera cutánea por predisposición genética provoca la entrada de alérgenos, que sobre estimulan al sistema inmune provocando, entre otras, picor, el cual provoca a su vez un rascado, nueva alteración de la barrera cutánea y vuelta a empezar. Otra causa del picor podría ser la sequedad de piel debida a una deshidratación debida a pérdida de la misma debido a la alteración de la piel. El proceso inflamatorio contribuirá también a debilitar la barrera cutánea y, finalmente, esta inflamación crónica caracterizará la fase crónica de la enfermedad.



### 2.3.1. Alteraciones de la piel

La piel es considerada un órgano en sí misma, actuando como barrera protectora frente a agresiones externas, también contribuye a la captación de información del entorno (mediante receptores de tacto, presión, dolor y temperatura), pero también tiene funciones homeostáticas (contribuye a regular la temperatura, el contenido de agua del cuerpo, etc...).

La piel se compone de dos capas, la epidermis (más superficial), la dermis (más profunda, vascularizada y con glándulas sebáceas y sudoríparas, así como folículos pilosos) y por debajo quedaría el tejido subcutáneo (antiguamente conocido como hipodermis).

La capa que más nos interesa a la hora de estudiar la Dermatitis Atópica es la epidermis, la cual a su vez se compone de 6 estratos, con capas de células nucleadas pegadas a la dermis y terminando con capas de células planas, queratinizadas, en contacto con el exterior.

Las alteraciones que afectan a la epidermis pueden ser de varios tipos:

- )] Disminución de las ceramidas que contribuyen a la cohesión de los corneocitos.
- )] Alteración en las proteínas de unión fuerte, claudinas y ocludinas (Claudina-1, Claudina-23 y ZO-1).
- )] Déficit de Filagrina, bien por una mutación en el cromosoma 1q21 (10-30% de los pacientes), bien por déficit de expresión mediado por el sistema inmune.



Todas estas alteraciones comprometerán la retención de agua, provocando sequedad de piel, y comprometerán la integridad de la misma. Una pérdida de agua provocará a su vez una alcalinización del estrato corneo, lo que a su vez activará proteasas (KLK-5, KLK-7, KLK-14) responsables del desprendimiento de corneocitos. Otros mecanismos de activación de estas proteasas es la disminución de producción de inhibidores de estas proteasas (LEKTI), codificadas en el gen SPINK5.

Otros genes que se cree que pueden tener influencia en la Dermatitis Atópica son: TNFRSF6B, KIF3A, OVOL1, ADAMTS10/ACTL9 o TMEM79.

### 2.3.2. Actividad inflamatoria

Como se ha dicho anteriormente, lo que definirá en esencia a la Dermatitis Atópica es un proceso inflamatorio, el cual, en la fase aguda de la enfermedad podrá contribuir a establecer el círculo vicioso que agrave la enfermedad, pero que determinará la fase crónica con una piel engrosada, inflamada, hipervascularizada e hiperenervada, lo que provocará dolor, prurito y el resto de sintomatología característica.

La actividad inflamatoria es una consecuencia del sistema inmune, el cual se compone del sistema inmune innato y el adaptativo.

### 2.3.2.1. Sistema Inmune Innato

Una vez un antígeno atraviesa las barreras de piel y mucosas, los queratinocitos y otras células presentadoras de antígenos, mediante receptores Toll-like y Nod-Like, pueden reconocerlos y activarse. La activación iniciará la cascada de respuesta rápida del organismo frente al patógeno, empezando con la liberación de péptidos antimicrobianos y de citoquinas. Los péptidos antimicrobianos a su vez estimularán la secreción de citoquinas por parte de los queratinocitos (IL-25, IL-33 y TSLP), que a su vez estimularán a los Linfocitos Th2, los cuales a su vez secretarán otras citoquinas (IL-4, IL-5 e IL-13).

Se ha demostrado que en los pacientes con Dermatitis Atópica la síntesis de péptidos antimicrobianos (AMP), así como una disfunción de los receptores de patrones moleculares de patógenos, lo que provocará un mal funcionamiento de la respuesta inmune innata, disminuyendo la presentación de antígenos al sistema inmune adaptativo, y provocando una mayor predisposición a padecer infecciones cutáneas.

### 2.3.2.2. Sistema Inmune Adaptativo

Es un sistema más lento que la innata, pero más específico del antígeno y tiene memoria.

La fase aguda de la Dermatitis Atópica viene mediada por los linfocitos Th2, los cuales liberan citoquinas IL-4, IL-5, IL-13, IL-31, que a su vez provocarán una alteración en la barrera cutánea por varios mecanismos: disminución de péptidos antimicrobianos, disminución de la diferenciación terminal mediada por IL-4 e IL-13,

disminución de la producción de ceramidas y disminución de proteínas vitales para el estrato corneo como la Filagrina.

Simultáneamente, la IL-25, IL-31 y TSP segregadas por los queratinocitos favorecerá la activación de las células dendríticas, las cuales viajarán a los ganglios linfáticos para que presenten los antígenos a los linfocitos T vírgenes, provocando la diferenciación en linfocitos Th2 (mediado por la IL-4), regresando estos Th2 a la lesión e infiltrándose de manera masiva en la dermis y epidermis, generando una gran inflamación

IL-4 e IL-5 aumentarán la permeabilidad vascular, favoreciendo la entrada de basófilos y mastocitos, los cuales se unirán a los anticuerpos IgE segregados por las células B de memoria (resultantes de la activación de las células B naïve), provocando la sensibilización del paciente.

Toda esta inflamación provocará un picor incoercible, secundario a una hiperinervación debida al aumento de secreción del Nerve Growth Factor (NFG) y la disminución de la producción de inhibidores como la Semaforina 3<sup>a</sup>, incremento de mediadores del picor (IL-31) y umbrales más bajos para la estimulación de los nervios. Otros mediadores serían: sustancia P, TSLP y endotelina-1. A consecuencia de este picor se producirá un fenómeno de rascado que aumentará la degradación de la barrera cutánea.

Los antihistamínicos anti-H1 no consiguen eliminar el picor, pudiendo sugerir que la Histamina no estaría involucrada, si bien, se están realizando estudios con anti-H4 con resultados prometedores. (9)



13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Las fases crónicas se caracterizan por una piel muy inflamada, consecuencia de la respuesta inflamatoria crónica y el rascado, produciéndose un engrosamiento y liquenificación. El infiltrado va a ser mucho más complejo, añadiéndose al Th2 otros linfocitos Th1, Th17, Th22 y Th9. Capaces de producir nuevas citoquinas: IL-22, IL-17, IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-9, las cuales continuarán incrementando el estado inflamatorio de la piel y la cronificación de la patología.

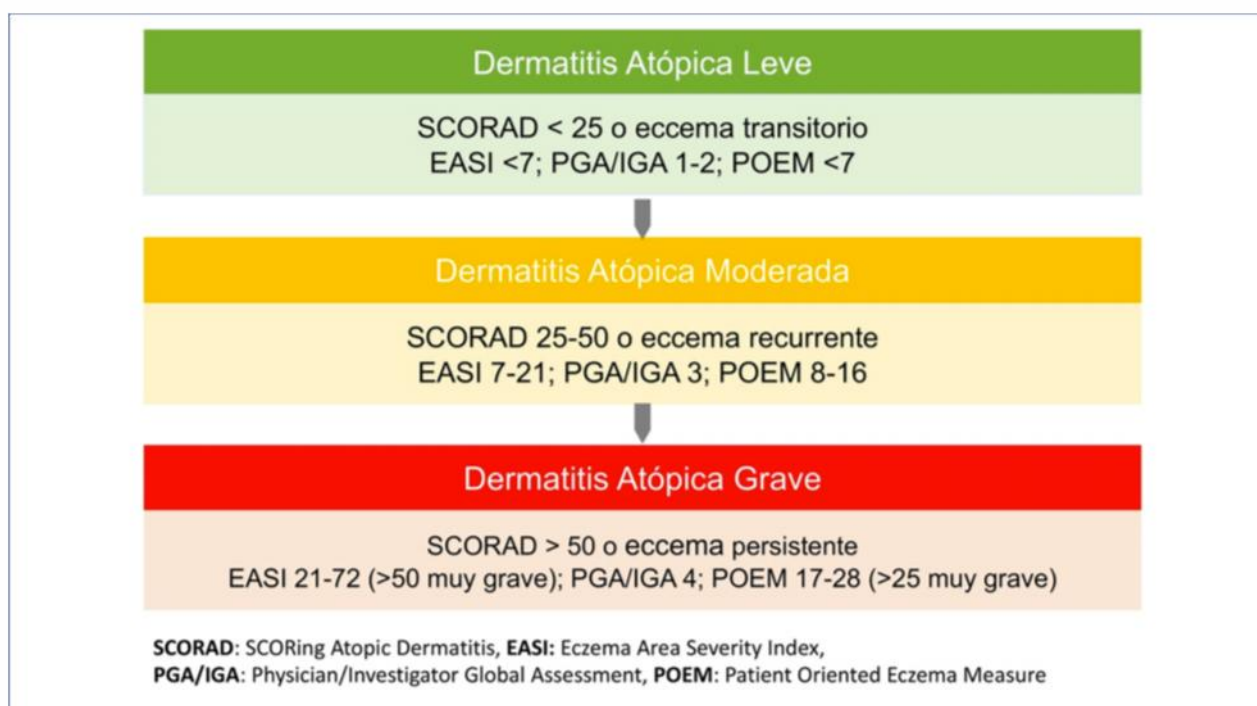
PATROCINAN:    

## 2.4. ESCALAS APLICABLES A LA DERMATITIS AGUDA

Hay varias escalas aplicables a la Dermatitis Atópica, las cuales nos permiten clasificar la gravedad, así como monitorizar la evolución de la enfermedad:

- J SCORAD (SCORING Atopic Dermatitis)
- J EASI (Eczema Area Severity Index)
- J PGA/IGA (Physician/Investigator's Global Assessment)
- J POEM (Patient Oriented Eczema Measure)
- J DLQI (Dermatitis Life Quality Index)

Los cuatro primeros miden la gravedad de la enfermedad, mientras que el quinto mide la calidad de vida del paciente.



No hay ninguna escala estándar, las tres más utilizadas son EASI, SCORAD y POEM. En la imagen superior se puede ver la gravedad de la enfermedad que se corresponde con la puntuación de cada escala.

No vamos a profundizar en las escalas, pero hay que tener en cuenta los siguientes aspectos diferenciales:

- J) EASI (10): mide extensión e intensidad de las lesiones. No mide sensaciones subjetivas (ej: picor o sequedad cutánea). Subestima la gravedad de las lesiones faciales. Es muy parecido al PASI y, de hecho, se valora la variación de forma igual al PASI, con el EASI 50, EASI 75 y EASI 90.
- J) SCORAD (11): evalúa la extensión y la intensidad de las lesiones, también las sensaciones subjetivas del paciente mediante escala visual analógica. Es la escala más completa.
- J) POEM (12): valora la gravedad desde el punto de vista del paciente, no teniendo en cuenta la extensión de la enfermedad. La principal limitación es que la evaluación es totalmente subjetiva y la valoración de los signos objetivos los realiza una persona no experta.



## 2.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO

### 2.5.1. Objetivo

El objetivo principal del tratamiento es conseguir una remisión completa de la sintomatología, o que las manifestaciones sean tan leves que no interfieran en la calidad de vida del paciente, sin la aparición de exacerbaciones bruscas.

### 2.5.2. Prevención y medidas no farmacológicas

La mayoría de pacientes con manifestaciones leves de Dermatitis Atópica controlarán estos síntomas manteniendo unos buenos hábitos del cuidado de la piel, procurando mantener su integridad, eliminando factores irritantes (sustancias irritantes, estrés).

#### 2.5.2.1. Limpieza e hidratación de la piel

En la etiopatogenia hemos visto que los pacientes con Dermatitis Atópica tendrán la piel seca aun cuando no tenga brotes, es por ello que deben de mantener una adecuada higiene de la piel y mantener una correcta hidratación, lo que contribuirá a mejorar el estado de la barrera cutánea, disminuyendo el paso de alérgenos y reduciendo el picor.

Para la higiene será recomendable el uso de un jabón sin perfumes, no irritante y un pH similar al de la piel (5-6). Baños o duchas diarios, con agua templada y cortos (5-10 min), contribuirán a retirar de la piel de forma mecánica de escamas, costras y posibles patógenos, disminuyendo la probabilidad de que estos atraviesen el estrato córneo. Tras el baño el paciente se tendrá que secar mediante suaves toques, sin frotar, y dejando la piel levemente húmeda.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

El uso de emolientes, contribuirá a evitar las pérdidas de agua a través de la piel, mejorando la hidratación de la misma. Hay multitud de emolientes en el mercado, lociones, cremas (o/w y w/o) y ungüentos. De forma general los ungüentos consiguen una mayor hidratación y menor picor en las zonas heridas o fisuras que las cremas, pero con una textura grasa que puede hacerlos menos cómodos en su manejo. Las lociones por el contrario son menos hidratantes, pero su facilidad de aplicación y su rápida absorción pueden hacerlos más atractivos para zonas extensas o permitir vestirse rápidamente.

No hay emolientes mejores ni peores, la elección entre uno u otro dependerá de las características del paciente, con el fin de que le sea agradable y lo utilice con frecuencia. Los emolientes no deberán de tener perfumes ni otros irritantes.

En función de la sequedad de la piel, puede ser necesario aplicar estos emolientes varias veces a lo largo del día (13). La aplicación se hará tras el baño con el fin de que mantenga la humedad residual del mismo. En caso de llevar algún tratamiento tópico, se podrá después del baño y justo antes del emoliente

Las soluciones de urea al 15% si bien pueden aumentar la hidratación, disminuyendo la sintomatología, pero pueden irritar la piel afectada, no siendo bien tolerada por algunos pacientes.

Se están desarrollando emolientes con ceramidas, si bien su beneficio sobre otros emolientes aún no ha sido establecido (13).

PATROCINAN: AstraZeneca NOVARTIS Pfizer SANOFI



### 2.5.2.2. Eliminación de irritantes y alérgenos

Los agentes causales más frecuentes son los agentes irritantes (detergentes y jabones), infecciones, alérgenos o cambios estacionales. Hay otros estímulos inespecíficos, como el sudor o la saliva, roce del pelo o la ropa, y el rascado.

Es conveniente llevar las uñas cortas y limpias, con el fin de que al rascarse no se agraven las lesiones y previniendo la sobreinfección de las heridas.

El uso de prendas sueltas, de tacto suave, de algodón (que absorba el sudor), de color blanco o tonos claros, disminuye el riesgo de que la ropa irrite la piel. Deben de lavarse y aclararse las prendas antes del primer uso. El lavado se hará con jabones neutros, sin utilizar suavizantes.

Es conveniente que el paciente no vaya abrigado en exceso, con el fin de evitar la sudoración, que éste quede atrapado entre la piel y las prendas, provocando irritación y prurito. Evitar también prendas de lana, nylon u otras fibras sintéticas.

A la hora de la higiene, evitar el uso excesivo de jabones, con el fin de prevenir que un inadecuado aclarado deje rastros que puedan irritar posteriormente. Tener en cuenta que el uso continuado de emolientes que contengan laurilsulfato sódico puede terminar disminuyendo el grosor de la piel, favoreciendo la pérdida de agua, agravando la sequedad e irritación de la piel.

Para eliminar los alérgenos (polvo, ácaros, polen, etc...), una vez confirmada su relación con los episodios de Dermatitis Atópica, se deberá de ventilar bien las



estancias de la casa, limpiezas frecuentes de la casa, aspiración de mantas y sábanas, y dejando secar la ropa al sol.

La reducción del estrés psíquico también puede beneficiar el control de los síntomas de la Dermatitis Aguda.



### 2.5.3. Tratamiento farmacológico tópico

Con el fin de controlar los brotes, puede ser necesario utilizar algunos antiinflamatorios de forma adicional a lo expuesto en el punto anterior, bien un corticoide, bien el uso de tacrolimus tópico como ahorrador de corticoides en casos más graves o de mayor extensión. En casos muy graves puede llegar a ser necesario recurrir al corticoide oral o a la ciclosporina.

#### 2.5.3.1. Preparados de pomada de Hulla y Antralina

Desde hace muchos años se han preparado preparados con hulla o antralina para tratar casos de Dermatitis Atópica leve durante la fase aguda de la enfermedad, pero nunca como tratamiento de mantenimiento. Actúan como inmunomoduladores que contribuyen a disminuir la inflamación y a la formación correcta de los queratinocitos. El principal inconveniente que presentan son sus características organolépticas, pues manchan y presentan un olor fuerte, lo que ha provocado su desplazamiento por parte de otros preparados con mejores propiedades.

#### 2.5.3.2. Corticoides Tópicos

Los corticoides tópicos son la principal arma para tratar la Dermatitis Atópica, dadas sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras, contribuyendo a la reducción del prurito, rascado e irritación.

Son seguros si se administran por periodos cortos de tiempo, durante las fases agudas, y seleccionando la potencia del mismo en base a la edad del paciente, la extensión del área afectada y el grado de inflamación de la piel. La respuesta dependerá de la potencia seleccionada y de la capacidad de penetración del mismo.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

En niños y ancianos con pieles más finas será preferible utilizar los de menor potencia posible. Penetrarán fácilmente en zonas de pliegues cutáneos y más difícilmente en las palmas de las manos o plantas de los pies.

Hay distintos tipos de preparados, la elección de uno u otro dependerá del efecto que queramos conseguir. Los ungüentos, al ser más oclusivos, tendrán mayor efecto que cremas o pomadas. Ungüentos y pomadas se prefieren para las lesiones secas o liquenificadas, mientras que las cremas se suelen utilizar en lesiones exudativas. Lociones y geles se reservan para cuero cabelludo o zonas pilosas.

Como efectos adversos locales: atrofia cutánea, estrías, hipopigmentación, prurito inicial, rubefacción facial, acné y sobreinfecciones cutáneas bacterianas, micóticas o virales.

Los efectos secundarios sistémicos, debidos a la absorción transérmica del corticoide. Suelen ser infrecuentes, aunque pueden aparecer si se aplican en más del 10% de la superficie corporal, especialmente si se usan vendajes oclusivos. Lo más destacables son la supresión del eje hipotálamo-hipofisario (pudiendo provocar retraso en crecimiento de niños) y el Síndrome de Cushing.

Los corticoides tópicos disponibles actualmente en función de su potencia son:

- ) Potencia baja:
  - o Hidrocortisona (base o acetato) 0.1-2%
- ) Potencia intermedia:

PATROCINAN:



- Hidrocortisona butirato 0.1%
- Clobetasona 0.05%
- Fluocinolona acetónido 0.01%

) Potencia alta:

- Betametasona 0,025-0,1%
- Diflucortolona 0,1%
- Fluocinolona, acetónido 0,025%
- Fluocinónida 0,05%
- Fluocortolona 0,2%
- Fluticasona, propionato 0,05%
- Hidrocortisona, aceponato 0,127%
- Metilprednisolona, aceponato 0,1%
- Mometasona 0,1%
- Prednicarbato 0,25%

) Potencia muy alta:

- Clobetasol 0,05%
- Diflorasona 0,05%
- Diflucortolona 0,3%
- Fluocinolona, acetónido 0,2%

### 2.5.3.3. Inhibidores de la calcineurina

Se consideran tratamientos de segunda línea por detrás de los corticoides tópicos, debido a su menor experiencia y mayor coste.

Son inmunomoduladores que actúan inhibiendo la síntesis de citoquinas proinflamatorias: IL-2, IL-3, IL-4 (potente estimulador de eosinófilos) y TNF $\alpha$ . Son de acción rápida y con escasa absorción sistémica (aunque en grandes extensiones a tratar podría ser significativo). Esto los hace ideales para el tratamiento de la Dermatitis Atópica moderada o grave que no responde a corticoides. Especialmente, en zonas con piel fina (cuello, cara y zonas de pliegues) (15).

En España están comercializados tacrólimus (pomada al 0.1% y 0.03%) y pimecrólimus (crema al 1%).

Los efectos adversos son mayoritariamente en la zona de administración, pudiendo producir prurito, eritema e irritación. También se han descrito casos de sensación de calor local, que suele ceder espontáneamente antes de 30 minutos. En tanto que inmunomoduladores, pueden aumentar el riesgo de infecciones cutáneas.

No se deben de aplicar sobre zonas con infecciones activas, tampoco sobre lesiones neoplásicas y se debe de minimizar la exposición al sol o a la luz ultravioleta (es recomendable emplear protectores solares).

Tacrólimus se puede utilizar para el tratamiento tanto de brotes agudos, como para el mantenimiento (terapia proactiva) en aquellos pacientes que hayan respondido al tratamiento con tacrólimus, en estos casos se administra una vez al día, dos días a la semana. Tiene una potencia de acción similar a la de los corticoides de potencia media.

Pimecrolimus solo está indicado para tratar brotes, tiene potencia inferior a los corticoides tópicos de potencia media, e inferior potencia que tacrólimus (si bien provoca menos irritación local).

#### 2.5.3.4. Antibióticos y antifúngicos

Como se ha comentado a lo largo del tema, los pacientes con Dermatitis Atópica, al tener alterada la barrera cutánea, son propensos a sufrir infecciones. Además, el 70% de la superficie de la piel de los pacientes con Dermatitis Atópica está colonizada por *Staphylococcus aureus*, frente al 2-25% de las personas sin Dermatitis Atópica, por lo que son muy propensos a la infección por esta bacteria y, en segundo lugar, por *Streptococcus pyogenes* (16).

Solo se debe de aplicar tratamiento antibiótico tópico cuando exista constatación clínica de infección, durante el menor tiempo posible con el fin de evitar la aparición de resistencias. En caso de ser portadores nasales de *Staphylococcus aureus*, se deberá de tratar con mupirocina tópica intranasal durante 5-7 días con el fin de evitar infecciones recurrentes.

Los antibióticos tópicos más utilizados son: gentamicina, ácido fusídico, mupirocina y retapamulina.

Si bien existen en el mercado preparados tópicos con corticoides y antibióticos, en el caso de la Dermatitis Atópica lo aceptado es tratar con corticoide tópico si no hay infección, y si hay infección y se ha aislado el germen, usar el antibiótico adecuado



en exclusiva. Las combinaciones de corticoides y antibióticos quedarían reservadas para dermatitis de origen infeccioso, por picaduras de insectos y tratamientos de quemaduras.

En cuanto a las infecciones fúngicas, mayoritariamente están provocadas por *Trichophyton rubrum*, así como una sensibilidad aumentada a *Malassezia furfur*, *Pityrosporum orbiculare* y *Candida albicans* (17).

Los preparados antifúngicos tópicos más utilizados contienen ketoconazol al 2% (cremas, geles y champús) o ciclopirox (fungistático).

Existen preparados que combinan corticoides y fungicidas, de uso en casos de sobreinfecciones en lugares como pliegues o cuero cabelludo, los más habituales son: Dipropionato de betametasona + clotrimazol e Hidrocortisona + nitrato de miconazol.

Las reacciones adversas de los antifúngicos tópicos suelen ser leves y transitorias, pudiendo producir eritema, prurito o sensación de quemazón.





## 2.5.4. Tratamiento farmacológico sistémico

### 2.5.4.1. Antihistamínicos

Si bien se han utilizado ampliamente, su uso está controvertido, en tanto que la evidencia que soporta su uso es débil, al no existir ensayos clínicos concluyentes. Además, ya vimos en el apartado de etiopatogenia que la Histamina no parece que juegue un papel relevante en esta patología.

Se han venido utilizando los antihistamínicos de primera generación, dado que su acción anivel central y la sedación consecuente, pueda ser de interés en aquellos casos en los que el prurito no permita un adecuado descanso nocturno (18, 19).

Los antihistamínicos de primera generación más utilizados son: dexclorfeniramina 2 mg cada 4-6h (máx 12 mg/día), hidroxizina 25 mg cada 6-8h y difenhidramina 25-50 mg cada 6-8h (máx 200 mg/día).

Los principales efectos adversos, derivados de su actividad anticolinérgica serían: sequedad de boca, retención urinaria, trastorno gastrointestinal y la búsqueda somnolencia.

Los antihistamínicos de segunda generación podrían quedar reservados para aquellos casos en los que se asocie urticaria o rinitis alérgica (18).

### 2.5.4.2. Corticoides sistémicos

Si bien utilizaremos fundamentalmente corticoides tópicos para el tratamiento de las lesiones, para controlar casos graves y resistentes al tratamiento tópico se pueden

utilizar ciclos cortos de corticoides sistémicos (prednisona 0.5-1 mg/kg/día durante 5-7 días, sin precisar desescalado de dosis).

### 2.5.4.3. Inmunosupresores sistémicos

En aquellos casos de Dermatitis Atópica graves, refractaria a los tratamientos vistos previamente o fototerapia, se puede recurrir al uso de inmunosupresores, pero teniendo en cuenta los riesgos de infecciones o desarrollo de neoplasias.

El más utilizado es la ciclosporina, pero se pueden utilizar otros como metotrexato, azatioprina o micofenolato de mofetilo:

- J) *Ciclosporina*: dosis habitual de 2.5-5 mg/kg/día dividida en 2 dosis. Habrá que evaluar posibles interacciones, una vez alcanzada la respuesta hay que reducir hasta administrar la mínima dosis eficaz. Hay que ajustar la dosis caso de IR o IH. Es categoría C de riesgo teratógeno en la FDA.
- J) *Metotrexato*: antagonista del ácido fólico, con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Dosis habitual 10-20 mg/semana. Debe de tomarse ácido fólico a las 24h para prevenir la toxicidad medular. 60% presentarán alteraciones gastrointestinales. Categoría X de la FDA.

### 2.5.4.4. Antibióticos o antifúngicos sistémicos

Si los tratamientos tópicos no resultan eficaces, habrá que recurrir a los antibióticos y antifúngicos sistémicos durante 7-14 días. Los gérmenes más prevalentes son *S. aureus*, *St. Pyogenes*.

### 2.5.5. Tratamiento farmacológico biológico

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

Desde Julio de 2017 se encuentra comercializado Dupilumab (Dupixent®), anticuerpo monoclonal recombinante IgG4 frente al IL-4, que bloquea la señalización de IL-4 e IL-13. Con indicación en Dermatitis Atópica moderada o grave en adultos. La dosis de carga son 600 mg sc en la semana 0, seguido de 300 mg sc cada dos semanas a partir de la semana 2.

La eficacia viene avalada por los resultados de los ensayos clínicos SOLO-I y SOLO-II, logrando reducciones del 70%, 50% y 35% del EASI 50, 75 y 90 respectivamente, mientras que el brazo placebo logró reducciones en el 25%, 15% y 8% de los pacientes. Contando con un perfil de seguridad muy favorable, con solo un 2% de abandonos debidos a efectos adversos. Siendo los más comunes las reacciones en el lugar de inyección y las infecciones (conjuntivitis, blefaritis, etc...).

Estos resultados lo harían ideal para situarlo como un escalón previo al uso de inmunosupresores sistémicos, al evitar los efectos adversos relacionados con los mismos. La sorpresa saltó en enero de 2019 cuando se publicó el IPT de la AEMPS, en la que se decidía no financiar este tratamiento (20).

Con fecha 3 de febrero de 2020, la AEMPS ha decidido financiar el tratamiento de Dupilumab, tras conseguir un acuerdo de riesgo compartido con el laboratorio comercializador. Este acuerdo establece que, si un paciente no responde en la semana 16, el laboratorio correrá a cargo del coste del tratamiento. Así mismo se establecen otros cortes hasta la semana 52, en las que, si el paciente no responde en alguna de los mismos, el laboratorio se hará cargo de las dosis administradas desde el corte inmediatamente anterior hasta el actual.

PATROCINAN:



Ante la falta de registros electrónicos para el registro de la evolución de los pacientes, pese a la existencia de Upadaticinib (sin conexión con el ID del paciente por parte de los Servicios Centrales de las Comunidades), todo apunta a que los Servicios de Farmacia tendremos una nueva carga burocrática.

### 2.5.6. Líneas de futuro

Al igual que en las patologías que veremos posteriormente, el tratamiento de los casos moderados y graves de Dermatitis Atópica es un campo con investigación muy activa. Sin embargo, a diferencia de las otras dos patologías, no solo se está investigando con terapias basadas en anticuerpos monoclonales, sino también en pequeñas moléculas de síntesis química. También se está investigando tanto para acción sistémica (vía subcutánea, intravenosa u oral), como para acción tópica (21).

En el campo de los anticuerpos monoclonales se están investigando moléculas cuya diana sean IL4, IL13, IL17, e IgE, o sus receptores. Mientras que en el campo de las moléculas de síntesis química se está investigando antagonistas de la fosfodiesterasa 4, inhibidores de JAK, entre otras (21, 22, 23).

En la actualidad hay ensayos clínicos activos tanto con medicamentos sistémicos como Baricitinib y Upadaticinib y Apremilast; como con medicamentos de uso tópico ruloxitinib.

## 2.6. IDEAS PARA LLEVAR A CASA

- J Es una patología con una gran prevalencia en niños, que se va resolviendo conforme crecen los pacientes. Si bien un 10% continuará en su fase adulta.
- J La gran mayoría de casos son leves, que se podrán tratar con medidas higiénicas y tratamientos tópicos con o sin principios activos.
- J Los casos moderados o graves tienen un gran impacto en la calidad de vida, por lo que deben de abordarse farmacológicamente para lograr el control de los síntomas.
- J El primer paso del tratamiento es eliminar o minimizar los factores desencadenantes.
- J El segundo paso consiste en mantener la piel hidratada y limpia, con el fin de mantener la integridad de la misma.
- J El uso de corticoides se hará en función de la edad del paciente, la extensión de piel a tratar y el grosor de la piel, con el fin de minimizar los efectos adversos sistémicos. Siempre en ciclos cortos para controlar las reagudizaciones.
- J La piel de los pacientes presenta una flora bacteriana distinta a la de las personas sin Dermatitis Atópica, con elevada presencia de *S. aureus*.
- J En caso de infección confirmada, habrá que tratar con antibióticos o antifúngicos, tópicos o sistémicos en función de la gravedad de la infección.
- J El uso de antihistamínicos no está plenamente establecido, utilizándose más los de primera generación por su efecto sedante, que por su efecto anti-histamínico.
- J Los corticoides sistémicos se utilizarán en caso de no poder controlar la sintomatología con los tópicos. Siempre en ciclos cortos.

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- ) Los inmunosupresores, actualmente gold standard del tratamiento de la Dermatitis Atópica grave, pueden ser útiles para su control, pero con el inconveniente de los efectos adversos.
- ) Parece que Dupilumab por fin ha llegado para quedarse, habrá que ver qué experiencia clínica real nos proporciona y ver el hueco terapéutico que ocupa.

PATROCINAN:    

## 2.7. BIBLIOGRAFÍA

1. Eichenfield LF, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:338-51
2. Tham EH, et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(1):4-15.
3. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014 Oct 21;11(10):e1001748.
4. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children *Inmunology Allergy Clin North Am* 2010;30:269-280
5. Zeppa L, Bellini V, Lisi P. Atopic dermatitis in adults. *Dermatitis* 2011;22:40-46
6. Kim JP, Chao LX, Simpson EL, et al. Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):681-687.e11.
7. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med.* 2014 Oct 21;11(10):e1001748.
8. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14.
9. Otsuka A, Nomura T, Rerknimitr P, et al. The interplay between genetic and environmental factors in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Rev.* 2017;278(1):246-262.
10. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al. The Eczema Area and Severity Index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. EASI Evaluator Group. *Exp Dermatol* 2001; 10(1):11–18.
11. Stalder JF, Atherton DJ, Bieber T, et al. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186:23–31.
12. Spuls PI, Gerbens LAA, Simpson E, et al. Patient-Oriented Eczema Measure (POEM), a core instrument to measure symptoms in clinical trials: a Harmonising Outcome Measures for



- Eczema (HOME) statement. Br J Dermatol 2017; 176: 979–984.
13. Comité Nacional de Dermatología. [Atopic dermatitis: national consensus 2013]. Arch Argent Pediatr. 2014 Jun;112(3):293-4.
  14. Garnacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R, Moreno-Giménez JC. Atopic dermatitis:update and proposed management algorithm. Actas Dermosifiliogr. 2013;104(1):4-16
  15. Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. J Dermatol. 2018;45(8):936-942.
  16. Totté JE, van der Feltz WT, Hennekam M, et al. Prevalence and odds of Staphylococcus aureus carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Oct;175(4):687-95.
  17. Okokon EO, Verbeek JH, Ruotsalainen JH, et al. Topical antifungals for seborrhoeic dermatitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(5):CD008138.
  18. He A, Feldman SR, Fleischer AB Jr. An assessment of the use of antihistamines in the management of atopic der- matitis. J Am Acad Dermatol. 2018;79(1):92-96.
  19. Matteredne U, et al. Oral H1 antihistamines as 'add-on' therapy to topical treatment for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012167.
  20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. Consulta online el 4 de febrero de 2020 en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-dupilumab-Dupixent-dermatitis-atopica.pdf>.
  21. Patel N, Strowd LC. The Future of Atopic Dermatitis Treatment. Adv Exp Med Biol. 2017;1027:185-210
  22. Igawa K. Future trends in the treatment of atopic dermatitis. Immunol Med. 2019 Mar;42(1):10-15.
  23. Siegfried E. Video interview on the American Journal of Managed Care's website. Visitado el 11 de febrero de 2020 en <https://www.ajmc.com/insights/biologics-treatment-adolescent-atopic-derm/the-future-of-atopic-dermatitis-management>.





### 3. HIDRADENITIS SUPURATIVA

#### 3.1. OBJETIVOS DEL TEMA

Son objetivos de esta parte del tema:

- ) Conocer qué es la Hidradenitis Supurativa y la evolución del conocimiento de la misma que se describió por primera vez.
- ) Unas nociones de la etiología más aceptada, factores agravantes y desencadenantes.
- )Cuál es la secuencia terapéutica más aceptada.
- ) Conocer qué líneas de futuro se están investigando.

### 3.2. INTRODUCCIÓN

La hidradenitis supurativa (HS), también conocida como enfermedad de Verneuil (el primero que la investigó a finales del s XIX), hidrosadenitis, apocrinitis o acné inverso, se ha definido como una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, recurrente y debilitante, que habitualmente se presenta tras la pubertad con lesiones profundas, inflamadas y dolorosas, afectando a las áreas corporales con presencia de glándulas apocrinas, siendo las regiones más frecuentemente afectadas la axilar, inguinal y anogenital (1).

El nombre de hidradenitis proviene del griego, donde *hidros* significa sudor y *aden* significa glándula, mientras que supurativa proviene de la palabra latina *suppurare*, que significa formar o echar pus. Es una descripción muy gráfica, en tanto que uno de los síntomas se pensaba que era la salida de pus por las glándulas sudoríparas.

Se caracteriza por la aparición de nódulos dolorosos, abscesos, trayectos fistulosos, cicatrices fibrosas y cambios de coloración de la piel en las zonas intertriginosas, principalmente en las axilas, la región submamaria, las ingles, los glúteos, la región perianal y genital. Estos nódulos inflamatorios pueden formar abscesos supurativos crónicos y recurrentes con la formación de trayectos fistulosos subcutáneos interconectados con salida de secreción purulenta de olor desagradable. Estas lesiones pueden tener un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes.



Fuente: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

Ante la ausencia de datos en España, la Asociación de Enfermos de Hidradenitis Suppurativa (ASENDHI) publicó en 2015 un barómetro (2) con el que pretendían arrojar un poco de luz sobre esta patología tan desconocida, en este se constataba que los pacientes tardaban una media de 9 años y visitar a casi 15 médicos para obtener el diagnóstico desde la aparición de los síntomas, el servicio más visitado era el de Urgencias (58%, seguido de Dermatología -16%- y Atención Primaria – 14%), de media han tenido 6 cirugías, el 87% dice que la patología afecta a su calidad de vida, y un 31% que le afecta gravemente, finalmente los aspectos en los que más afectaba son: 20% problemas psicológicos, 20% vida sexual, 16% relaciones sociales y 16% problemas laborales.

Afecta a un 1-4% de la población, si bien son datos que necesitarían un mejor análisis, pues en distintos estudios arrojan prevalencias muy distintas. No obstante, conforme se va conociendo más la enfermedad, se diagnostican más casos (3).

No se dispone de un código CIE que unifique esta patología, utilizándose distintos CIE para codificar distintas sintomatologías (quistes, abscesos, etc...). En el

documento de consenso (4) se recomienda utilizar el código CIE 705.83 "Hidradenitis Supurativa".

Suele afectar más a mujeres, pero es más severa en hombres. La distribución en mujeres suele ser submamaria (22%) e ingles (93%), mientras que en los hombres se da en glúteos (40%) y región perianal (51%) (5, 6, 7).

La sintomatología puede aparecer tras la pubertad, mientras que la edad media de inicio es de 20 años de edad. La Hidradenitis Supurativa empeorará hasta alcanzar el máximo en la tercera o cuarta década de vida, mejorando después (en las mujeres postmenopáusicas prácticamente desaparecerá, mientras que los hombres pueden presentar fases activas hasta una edad avanzada) (5, 8).

Es una patología crónica, que cursará con periodos de gran actividad, seguida de periodos de remisión.

### 3.3. ETIOPATOGENIA

La Hidradenitis Suppurativa se considera una enfermedad inflamatoria de la unidad pilosebácea, si bien no tiene un mecanismo perfectamente establecido, originalmente se pensaba que estaba relacionado con las glándulas apocrinas, actualmente lo más aceptado es que una hiperqueratitis que, a su vez, provocaría una obstrucción del folículo piloso, evitando que el contenido del mismo pueda salir fuera, con lo que se formarán quistes, los cuales pueden infectarse, eventualmente se produciría una ruptura de los folículos pilosos que, al liberar el contenido en la dermis, provocarían una hiperreacción inflamatoria, con la llegada de células inflamatorias que secretarán citoquinas proinflamatorias, lo que agravará el proceso. Estos quistes pueden explotar, liberando un pus denso y maloliente, contribuyendo a la formación de fístulas.

Las citoquinas que se están estudiando en el contexto de la Hidradenitis Suppurativa son:

- J) **IL-1 $\beta$** : se ha podido establecer que está muy incrementada en biopsias de piel con enfermedad activa frente a piel sana. Estimula la secreción de IL-10. Sus valores disminuyen con el uso de fármacos anti-TNF- $\alpha$ , o su acción se modula mediante moléculas antagonistas del receptor de IL-1 (anakinra).
- J) **TNF- $\alpha$** : también se ha encontrado que las concentraciones de TNF- $\alpha$  son más altas en piel lesionada que en sana. También contribuye a aumentar la secreción de IL-10.
- J) **IL-10**: es una citoquina anti-inflamatoria, induciendo la maduración de los linfocitos T reguladores e inhibiendo los Th (1, 2 y 17). Su sobreexpresión provocará una inhibición del sistema inmune, que terminará causando sobre

infección a causa de patógenos que agravará el cuadro. Inhibe la síntesis de IL-22. La nicotina estimula su producción. Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  logran regularla indirectamente.

- J) IL-17: producida por los Th17, con papel clave en otras patologías autoinmunes como psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal. Favorece la expresión de IL-22, TNF- $\alpha$  y péptidos antimicrobianos. Su expresión no está regulada por la IL-10.
- J) IL-22: debido a la sobreexpresión de IL-10, los niveles de IL-22 se ven disminuidos (9), influyendo en la disminución de los péptidos antimicrobianos.
- J) IL-12, IL-23: Su sobreexpresión tiene que estar relacionado con la patología, puesto que se han descrito casos de mejoría tratando a los pacientes con ustekinumab. Si bien su papel está controvertido.
- J) Péptidos antimicrobianos: ya vistos en la Dermatitis Atópica, por su función protectora de la barrera cutánea. Se verán disminuidos por la sobreexpresión de IL-10 (9).
- J) Receptores Toll-Like: estos receptores están relacionados con el reconocimiento de antígenos por parte del sistema inmune innato. Se observa una sobreexpresión de TLR2 y supresión de TLR4 (10). Al perderse la vía de señalización del Notch mediada por los TLR4, los macrófagos continuarán secretando citoquinas proinflamatorias, se inhibe el ciclo del crecimiento del pelo, favoreciendo la formación de quistes. El tabaco también altera la vía del Notch.

## 3.4. FACTORES DE RIESGO

### 3.4.1. Genéticos

Se estima que aproximadamente el 40 % de los pacientes tiene familiares afectados. Actualmente se están estudiando qué factores genéticos pueden estar implicados (10).

### 3.4.2. Hormonales

La pubertad, menstruación y menopausia tienen un papel relevante en la Hidradenitis Suppurativa (11, 12).

### 3.4.3. Tabaquismo

Ser fumador se asocia con mayor probabilidad de enfermedad (9.6 veces más) y con mayor severidad (13).

### 3.4.4. Sobrepeso y obesidad

Se ha establecido una fuerte asociación entre obesidad y severidad de la Hidradenitis Suppurativa, debido a que hay mayor irritación por fricción entre pliegues, también un reblandecimiento de las zonas, entre otros motivos (13, 14).

### 3.4.5. Productos cosméticos irritantes o rasurado

En tanto que contribuyen a aumentar la irritación e inflamación de la zona.

### 3.4.6. Estrés emocional

Como se vio en la Dermatitis Atópica, es un factor que puede tener relevancia en la alteración del sistema inmune.



### 3.5. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

#### 3.5.1. Artritis HLA B27 negativa y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Sendos autores han podido establecer una asociación entre la Hidradenitis Supurativa y la Enfermedad de Crohn del 16% (15) o la artritis HLA B27 negativa del 1% (16).

#### 3.5.2. Síndrome metabólico

Los pacientes con Hidradenitis Supurativa presentaban con mayor frecuencia hipertrigliceridemia, hipo-HDL-colesterolemia, e hiperglucemia que la población sana (17).

#### 3.5.3. Alteraciones psicológicas

También se ha podido establecer una mayor frecuencia de depresión u otros trastornos psicológicos en pacientes con Hidradenitis Supurativa que en población sana (18).



### 3.6. ESCALAS PARA MEDIR LA HIDRADENITIS SUPURATIVA

No está consensuada una escala que sirva para estadificar la Hidradenitis Supurativa y evaluar la evolución de la misma, ya que todas las que existen tienen sus ventajas e inconvenientes.

#### 3.6.1. Hurley

Es una escala cualitativa, publicada por Hurley en 1989, y que clasifica la enfermedad en 3 estadios:

- ) *Hurley I*: Formación de abscesos, únicos o múltiples, sin trayectos fistulosos ni cicatrización.
- ) *Hurley II*: Abscesos recurrentes, con trayectos fistulosos y cicatrices, únicos o múltiples, lesiones ampliamente separadas entre ellas.
- ) *Hurley III*: Afectación difusa o casi total, o múltiples abscesos y trayectos fistulosos interconectados en toda el área afecta.

Se estima que un 68% de los pacientes están en el estadio I, 28% en estadio II y, tan solo, un 4% en estadio III.

Tiene la ventaja de ser rápida de aplicar, pero la limitación de que es cualitativa y estática, no valorando la evolución, ni teniendo en cuenta la extensión de las áreas afectadas, ni el número de lesiones en las mismas.

### 3.6.2. HiSCR

Es el acrónimo de Hidradenitis Supurativa Clinical Response (19), diseñado y validado como criterio de respuesta de un tratamiento, permitiendo valorar la gravedad de la enfermedad y fijar un objetivo terapéutico.

Se define como una reducción del 50% en el recuento de abscesos y nódulos inflamatorios (AN), sin aumento de abscesos o fístulas drenantes respecto a la situación basal. Si bien se puede hacer como con el PASI, definiendo AN50, AN75 y AN100 como la reducción de un 50, 75 y 100% de AN respectivamente frente a la situación basal. Es una variable dicotómica.

### 3.6.3.HS-PGA

Es el acrónimo de Hidradenitis Supurativa Physician Global Assessment, siendo uno de los métodos más utilizados hoy en día en los ensayos clínicos para evaluar la respuesta terapéutica.

Clasifica la enfermedad en 6 estadios, en función del número de abscesos, fístulas, nódulos inflamatorios y nódulos no inflamatorios:

- J) *Sin lesiones:* 0 en cada apartado.
- J) *Mínimo:* 1 o más nódulos no inflamatorios.
- J) *Leve:* 1 absceso o 1 fístula y ningún nódulo no inflamatorio, o ningún absceso o fístula y 5 o menos nódulos inflamatorios.
- J) *Moderado:* ni abscesos ni fístulas y más de 5 nódulos inflamatorios; o un absceso o fístula y más de un nódulo no inflamatorio; o entre 2-5 abscesos o fístulas y menos de 10 nódulos inflamatorios.

- )] Severo: entre 2 y 5 abscesos o fístulas y más de 10 nódulos inflamatorios.
- )] Muy severo: más de 5 abscesos o fístulas.

Es rápida, cuantitativa y tiene en cuenta la evolución. Como limitación tiene que todas las zonas se computan como si fuera una misma.

### 3.6.4.IHS4

Hace referencia a la International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (20), propuesta recientemente por la European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF), el cual aplica la siguiente fórmula:

IHS4 = 1 x No de nodulos inflamatorios + 2 x No de abscesos + 4 x No de fistulas drenantes.

Clasificándose la enfermedad en Leve si obtiene 3 o menos, Moderado entre 4 y 10, y grave si es mayor de 10.

### 3.6.5.Otras

Otras escalas que miden otros aspectos importantes de la Hidradenitis Suppurativa son:

- )] *Escalas Visuales Analógicas (EVA)*: medida y evolución del dolor.
- )] *Dermatology Life Quality Index (DLQI)*: medida de la calidad de vida.
- )] *Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)*: ansiedad y síndromes depresivos.
- )] *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*: medida de cómo afecta la enfermedad a la actividad diaria y al trabajo.

## 3.7. TRATAMIENTO

### 3.7.1. Medidas generales

A todos los pacientes con Hidradenitis Supurativa hay que recomendarles que dejen el tabaco, pierdan exceso de peso, control de los factores de riesgo cardiovasculares, evitar uso de irritantes en zonas afectadas, y preferir la depilación láser a la rasuración.

### 3.7.2. Quirúrgico

Si no se consigue controlar y disminuir el proceso inflamatorio mediante tratamiento médico, o se considera que hay que disminuir la carga inflamatoria de forma drástica en nódulos o fístulas aislados, habrá que realizar un abordaje quirúrgico, con el fin de eliminar áreas afectadas.

Es complejo el delimitar las áreas a extirpar, debido a que la piel suele estar desestructurada y con cicatrices, pudiendo servirse los cirujanos de la ecografía, con el fin de establecer los límites en función los recorridos de las fístulas, los abscesos, y diferenciar la piel inflamada de la piel sana.

Esta resección provocará una baja de la carga inflamatoria, sobretodo en casos de Hidradenitis Supurativa moderada o severa, pero no es una terapia curativa, existe el riesgo de recidiva, por lo que hay que continuar con el seguimiento del paciente (4), bien por parte del dermatólogo o del médico de atención primaria.

En la fase preoperatoria habrá que reducir todo lo posible el grado de inflamación en aquellos pacientes con fase activa, por ello, se recomienda administrar en los casos leves o moderados un ciclo de 10-12 semanas de antibióticos (rifampicina 300 mg cada 12 horas asociado a clindamicina 300 mg cada 12 horas). En los casos graves habrá que administrar adicionalmente un ciclo corto de 3 días de prednisona 1 mg/kg, con pauta descendente durante 10-14 días, hasta la operación. En aquellos pacientes no respondedores se puede utilizar adalimumab con dosis de inducción de 160 mg la semana 0, seguido de 80 mg en la semana 2 y 40 mg cada semana a partir de la semana 4 (16, 21, 22).

También es aconsejable conseguir la cesación tabáquica previo a la operación, no solo por su influencia en la propia enfermedad, sino como el efecto negativo de la nicotina en la recuperación tisular posterior a una intervención quirúrgica.

No es el propósito de este documento profundizar en las técnicas anestésicas o quirúrgicas, si estos temas son de interés, puede acudir al Informe Hércules como punto de partida (16).

De forma orientativa se adjunta las principales técnicas quirúrgicas y sus tasas de recidiva medias (23):

- J Escisión amplia 13%
  - o Cierre primario 15%
  - o Colgajo 8%
  - o Injerto 6%
- J Escisión local 22%



) Desteckamiento 27%

PATROCINAN: AstraZeneca   NOVARTIS   SANOFI

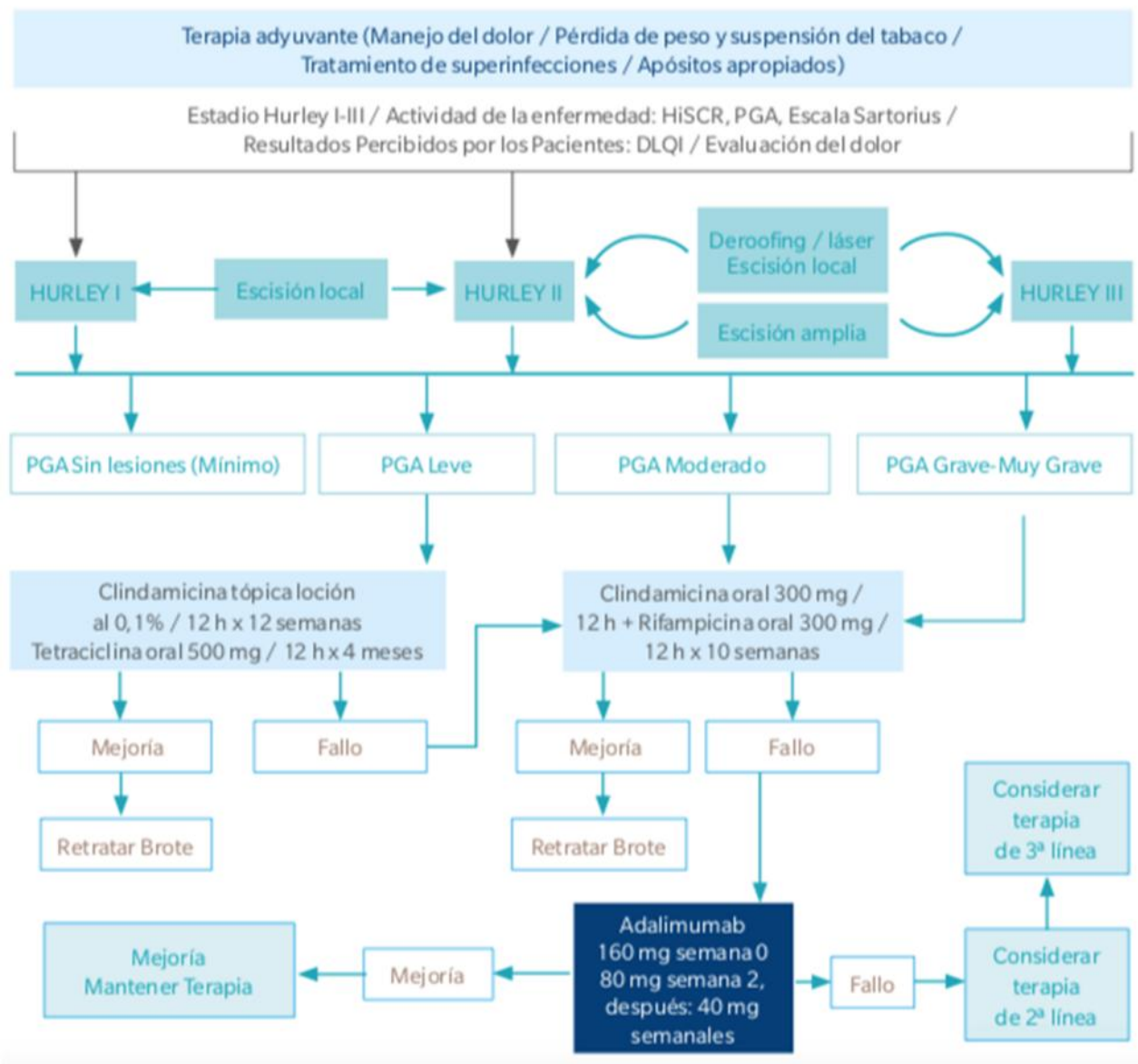


### 3.7.3. Farmacológico

Como hemos visto anteriormente, la Hidradenitis Suppurativa es una enfermedad infradiagnosticada, con visitas médicas a múltiples especialistas, lo que hacía que hubiera una variabilidad de tratamientos muy amplia.

Con la constitución del Foro Europeo de la Hidradenitis Suppurativa (EHSF) y la publicación en 2016 de las guías europeas para el tratamiento de la Hidradenitis Suppurativa (24), se está intentando armonizar y dotar de evidencia clínica a los tratamientos a administrar. Por otro lado, con la incorporación de los tratamientos biológicos al arsenal terapéutico, se está pudiendo controlar los casos más graves con Adalimumab (único fármaco biológico indicado para la Hidradenitis Suppurativa a día de hoy), pero aún no hay evidencia suficiente acerca de que alternativa terapéutica utilizar para tratar los casos refractarios a Adalimumab, cayendo en uso de otros biológicos, principalmente indicados para la psoriasis, en forma de casos clínicos.

**Diagnóstico de HS establecido por dermatólogos u otros profesionales**



Fuente: Informé Hércules (4)

3.7.3.1. Tratamiento antiinflamatorio y del dolor

La Hidradenitis Suppurativa cursa primariamente con una inflamación de los conductos pilosos y dolor, que cause alteraciones del sueño y limitaciones



funcionales. Por ello se puede recurrir a antiinflamatorios no esteroideos, ascendiendo en la escala de la OMS en los casos más graves.

En caso de necesitar mayor poder antiinflamatorio se puede recurrir a la administración de corticoides en ciclos cortos, por su poder antiinflamatorio e inmunosupresor. También hay casos en los que se ha logrado remitir la inflamación con ciclosporina.

### 3.7.3.2. Tratamiento antibiótico

Como hemos visto antes, esta patología cursa con una infección del tejido inflamado, por lo que habrá que instaurar un tratamiento antibiótico.

En los casos leves de la enfermedad (Hurley I o Hurley II) se aplicará Clindamicina tópica al 0.1% sobre las zonas afectadas cada 12 horas. Puede ser necesario completar con Tetraciclina oral 500mg cada 12h.

En los casos moderados (Hurley II o Hurley III), el tratamiento antibiótico se instaurará por vía oral, asociando Clindamicina 300mg cada 12h junto con Rifampicina 300mg cada 12h.

Habrà que avisar a los pacientes en tratamiento con rifampicina que se puede producir una coloración anaranjada de las secreciones corporales, así como reducir la eficacia de los anticonceptivos. Serà necesario revisar el tratamiento del paciente para evitar interacciones y vigilar la posible infección por C.difficile.

### 3.7.3.3. Tratamiento con retinoides

Están destinados a tratar la hiperqueratosis y la obstrucción del folículo piloso. comercializados están la isotretinoína, la acitretina y la alitretinoína.

Como efectos adversos más frecuentes tenemos xerosis (sequedad de piel), hiperlipidemia y depresión.

Los retinoides se consideran teratogénicos, por lo que se deberán de evitar en mujeres con deseo de embarazarse o embarazadas. Dejar un periodo de aclarado de 5 semanas en el caso de Isotretinoína y alitretinoína, y 3 años en el de Acitretina.

### 3.7.3.4. Tratamiento hormonal

Anteriormente vimos que la menstruación y la menopausia pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, por ello se ha estudiado el uso de antiandrógenos para mejorar el control de la enfermedad en mujeres (25).

### 3.7.3.5. Tratamiento con anticuerpos monoclonales

El objetivo del tratamiento con anticuerpos monoclonales es bloquear los efectores o los receptores implicados en la regulación del sistema inmune.

A día de hoy el único que tiene la autorización es adalimumab, anticuerpo monoclonal que se une al TNF- $\alpha$  evitando que pueda actuar, basándose en los estudios de fase III PIONEER-I y PIONEER-II. Se utiliza al doble de dosis estándar en AR o Psoriasis, iniciando con una dosis de carga de 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg a la semana u 80 mg cada 15 días a partir de la

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

semana 4. Con este tratamiento se consigue mejorar notablemente la sintomatología de los pacientes.

Se han hecho algunos ensayos clínicos con muestra pequeña con infliximab, midiendo a la semana 8 una reducción del 50% en la escala HS-Severity Index (no validada) y mejora en la calidad de vida (DQLI), no había diferencias significativas en la mejora de la HS-SI a las 8 semanas, pero sí en la DQLI. La dosis administrada fue de 5 mg/kg, que se encuentra dentro del rango habitual de este fármaco, sería interesante estudiar si con dosis más altas es más efectivo, aunque con el consiguiente incremento de efectos adversos.

Los principales efectos adversos asociados al uso de anti-TNF- $\alpha$  suelen ser reacciones en el lugar de administración, síndrome gripal, infecciones, molestias digestivas. Hay que tener precaución antes de intervenciones quirúrgicas y valorar el balance beneficio-riesgo en mujeres embarazadas. A este respecto, la Ficha Técnica constata que no se debe de tratar a la paciente durante el embarazo, y utilizar un sistema anticonceptivo hasta 5 meses tras la última dosis de Adalimumab. No obstante, la evidencia actual de uso de adalimumab en embarazadas apuntaría a que es un fármaco seguro para el embarazo. Julsgaar et al (27) han demostrado que adalimumab e infliximab eran indetectables en recién nacidos, otros estudios han concluido que no hay diferencias significativas en pérdidas, complicaciones del embarazo, infecciones del recién nacido, etc., ejemplo el estudio retrospectivo de Luu et al (28). Por ello, las guías actuales de reumatología y digestología suelen recomendar su administración hasta la semana 20-25, aunque si para lograr la remisión de la enfermedad en la madre fuera necesario administrar adalimumab se

PATROCINAN:



podría con razonable seguridad, siempre teniendo en cuenta que el recién nacido puede presentar cierto grado de inmunosupresión.

Como veremos en el punto 3.7.4, las segundas y terceras líneas no están definidas todavía, encontrándonos en la práctica clínica el uso off-label de varios anticuerpos monoclonales, pero también varios ensayos clínicos en fase II y III.

### 3.7.4. Líneas de futuro

En los últimos años el arsenal terapéutico se ha ampliado en los últimos años con la incorporación de los anticuerpos monoclonales. Su etiopatogenia, si bien no está clara, hemos visto que tiene muchas probables dianas: IL 17, IL 12, IL 23, IL 1 $\alpha$  y C5a.

Actualmente hay una serie de ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales, un ensayo con risankizumab en fase II y dos ensayos en fase III con secukinumab y bimekizumab. En [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) hay registrados varios, por ejemplo, con brodalumab y bermekinab.

El uso de anticuerpos monoclonales abre la puerta a la individualización posológica, dada su alta variabilidad interindividual, y más en los administrados vía subcutánea, donde generalmente se administran a dosis fijas con independencia de las características del paciente. Esta estrategia ha demostrado su utilidad en aumentar el porcentaje de pacientes respondedores (disminuyendo fracasos primarios y secundarios) y ser costo-efectiva frente al ajuste de dosis tradicional (29, 30).

Actualmente hay publicado un modelo farmacocinético de adalimumab en Hidradenitis Suppurativa (31), basado en el ensayo clínico fase II y los fase III (PIONEER-I y PIONEER-II). En el último congreso celebrado en Atenas de la EHSF hemos presentado un póster con la validación del modelo en nuestra población, conjuntamente con el Servicio de Dermatología, como primer paso para evaluar la viabilidad de individualizar las dosis en base al modelo farmacocinético (32).

### 3.8. IDEAS PARA LLEVAR A CASA

- J Es una patología que todavía estamos descubriendo y definiendo, hasta el punto de que la Fundación Europea de la Hidradenitis Suppurativa (EHSF) se creó en 2012 y su primer meeting fue en 2014.
- J El informe Hércules da una medida de la diversidad en la atención médica y pérdida de seguimiento que tienen los pacientes.
- J La etiopatogenia no se conoce exactamente, pero está claro que es una alteración del sistema inmune, que provocará un proceso inflamatorio, en la que intervienen múltiples citoquinas: IL 17, IL 12, IL 23, IL 1 $\alpha$  y C5a.
- J Las escalas para la evaluación de la gravedad no están todavía consensuadas, si bien las más relevantes son: HiSCR, HS-PGA y IHS4.
- J Hay multitud factores de riesgo que pueden contribuir a desencadenar o agravar la hidradenitis, debiendo actuar sobre ellos: tabaco, obesidad, estrés, etc...
- J El tratamiento no puede ser exclusivamente quirúrgico, pues el riesgo de recaídas es muy alto. Debiendo de utilizarse en caso de abscesos o fístulas de gran extensión o para disminuir carga inflamatoria.
- J El tratamiento farmacológico incluirá siempre el uso de antibióticos para controlar la infección, valorar el uso de AINEs o corticoides para controlar la inflamación y, en segundo escalón, el uso de adalimumab.
- J Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos con otros anticuerpos monoclonales frente a las citoquinas implicadas en la activación del sistema inmune, con el fin de utilizarlos como tercera y posteriores líneas.
- J El papel de la individualización posológica basándose en un modelo farmacocinético, todavía no se ha establecido, pero puede ser prometedor.

### 3.9. BIBLIOGRAFÍA

1. Dessau, First International Conference on Hidradenitis Suppurativa, 30 marzo-1 abril, 2006, Dessau, Alemania.
2. Barómetro de la hidradenitis supurativa, Encuesta sobre la problemática de los pacientes con Hidradenitis Supurativa en España. ASENDHI. 2015. <http://svadcf.es/documentos/noticias/general/pdf/104>.
3. Jemec GB, Heidenheim M, Nielsen NH. The prevalence of hidradenitis suppurativa and its potential precursor lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(2 Pt 1):191-4
4. Informe Hércules, documento de consenso entre varias sociedades científicas y de pacientes españolas. Visitado online en febrero de 2020. [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/hidradenitis/InformeHercules5\\_06\\_17.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/hidradenitis/InformeHercules5_06_17.pdf)
5. Vazquez BG, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):97-103
6. Revuz JE, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: Results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4): 596-601.
7. Shahi V, et al. Prevalence of hidradenitis suppurativa: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dermatology.* 2014;229(2):154-8.
8. Martorell A, et al. An Update on Hidradenitis Suppurativa (Part I): Epidemiology, Clinical Aspects, and Definition of Disease Severity. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(9):703-15.
9. Wolk K, et al. Deficiency of IL-22 Contributes to a Chronic Inflammatory Disease: Pathogenetic Mechanisms in Acne Inversa. *J Immunol* January 15, 2011, 186 (2) 1228-1239.
10. Genetic and molecular profiling. Conference on EHSF congress. Athens 2020.
11. Herane MI, Alarcón R. Hidrosadenitis supurativa y procesos afines. *Mas dermatol.* 2012;164-12.
12. J. Pedraz, E. Daudén. Manejo práctico de la hidrosadenitis supurativa. *Actas Dermo-*

- sifiliog. 2008; 99: 101-110.
13. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161(4):831-9.
  14. König A, Lehmann C, Rompel R, Happle R. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198(3):261-4.
  15. van der Zee HH, de Winter K, van der Woude CJ, Prens EP. The prevalence of hidradenitis suppurativa in 1093 patients with inflammatory bowel disease. *Br J Dermatol* 2014;171:673-675.
  16. Martorell A, García FJ, Jiménez-Gallo D, et al. Actualización en hidradenitis suppurativa (II): aspectos terapéuticos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2015. p. 716–24.
  17. Sabat R. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One*. 2012;7(2):e31810.
  18. Shavit E, Dreiherr J, Freud T, et al. Psychiatric comorbidities in 3207 patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:371-376
  19. Kimball AB, Jemec GBE, Yang M, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol*. 2014 Dec;171(6):1434–42
  20. T. Tzellos; European Hidradenitis Suppurativa Foundation. Validation of HS4 scoring system and development and validation of a novel scoring system to assess hidradenitis suppurativa severity. *Experimental Dermatology* 2017 (O17-2)
  21. Revuz JE, Jemec GBE. Diagnosing Hidradenitis Suppurativa. *Dermatologic Clinics*. 2016. p. 1–5.
  22. C.C. Zouboulis, et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 April; 29(4):619-44.
  23. Mehdizadeh A, Hazen PG, Bechara FG, et al Recurrence of hidradenitis suppurativa after surgical management: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5 Suppl 1):S70-7.



24. Gulliver W, Zouboulis C, Prens E et al. Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acné inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Ev Endocr Metab Disord* 2016;17:343-51.
25. Nazary M, et al. Pathogenesis and pharmacotherapy of Hidradenitis suppurativa. *Eur J Pharmacol* . 2011 DEC; 672(1-3):1-8.
26. Grant A, et al. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):205.
27. M, Christensen LA, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-119.
28. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNF [alpha] use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1669-1677
29. Martelli, L., Olivera, P., Roblin, X. et al. *J Gastroenterol* (2017) 52: 19.
30. Guidi L, Pugliese D, Panici T, et al. Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 12, Issue 9, September 2018, Pages 1079–1088.
31. Nader A, Beck D, Noertersheuser P, et al. Population Pharmacokinetics and Immunogenicity of Adalimumab in Adult Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa. *Clin Pharmacokinet*, 2017 Sep;56(9):1091-1102.
32. Gras E, Martínez G, Prats R, Martorell A. External evaluation of population pharmacokinetic model of adalimumab in patients with hidradenitis suppurativa (abstract ID 76). Consultado en web el 5 de Febrero de 2020, <https://ehsf2020.com/wp-content/uploads/2020/01/PROGRAM-1.pdf>.

## 4. URTICARIA CRÓNICA

### 4.1. OBJETIVOS DEL TEMA

Son objetivos de esta parte del tema:

- ) Conocer qué es urticaria crónica espontánea y distinguirla de otras urticarias o angioedemas con etiología conocida.
- ) Unas nociones de posibles etiologías y factores agravantes.
- )Cuál es la secuencia terapéutica más aceptada.
- ) Conocer qué líneas de futuro se están investigando.

## 4.2. INTRODUCCIÓN

La urticaria es una enfermedad inflamatoria de la piel. Se caracteriza por la presencia de ronchas o habones, prurito y, en ocasiones, angioedema. Es una enfermedad que transcurre en forma de brotes, aunque si no se trata, estos pueden ser muy seguidos. La urticaria aguda es aquella que dura menos de 6 semanas, y la crónica la que dura más de seis semanas. En este tema hablaremos en exclusiva de la Urticaria Crónica que no está desencadenada por ningún factor conocido. Por ello, si bien no es necesario a priori pruebas complementarias para el diagnóstico de la Urticaria Crónica, sí que habrá que hacer un buen diagnóstico diferencial que permita descartar los factores desencadenantes, puesto que, ni todas las urticarias (especialmente las provocadas por estímulos físicos), ni todos los angioedemas (por ejemplo, los mediados por la bradiquinina) se consideran Urticaria Crónica

La Urticaria Crónica, también conocida como "Urticaria Crónica Espontánea", "Urticaria Crónica Idiopática" o "Urticaria Crónica No Alérgica", engloba tanto a la urticaria como al angioedema, desde que en una guía internacional de 2017 se incluyó el angioedema aislado sin urticaria en la definición de Urticaria Crónica (1). Aproximadamente un 50% de los pacientes presentarán solo urticaria, un 40% presentará un fenotipo mixto de urticaria y angioedema, y el 10% restante presentará solo angioedema.

La prevalencia de la Urticaria Crónica se estima que es del 1% en EEUU (2), siendo similar a lo publicado en España e Italia (3, 4), si bien en un estudio previo de la prevalencia en España hecha por los mismos autores la cifraba en un 2.6% (5).

Las mujeres tienen el doble de prevalencia que los hombres. Se desarrolla tanto en niños como en adultos, si bien es más frecuente a partir de los 40 años. Es una patología que suele remitir espontáneamente, de forma que en el 52% cede antes de los 4 meses, en un 19% entre 5 y 6 meses, en un 9% entre 7 y 12 meses, en un 9% entre 1 y 5 años y un 11% lo padecerá más de 5 años (3, 5).

La sintomatología generalmente se limita a la piel y tiene dos manifestaciones:

- J) *Urticaria*, caracterizada por la aparición de ronchas o pústulas (de diversas formas), pudiendo presentar eritema alrededor, elevado prurito, y que cada lesión suele desaparecer antes de las 24 horas. Aquellas lesiones que duren más de 24 horas, que sean dolorosas o con sensación de quemazón, pueden ser sugestivas más de un proceso de vasculitis más que de Urticaria Crónica. Si bien se puede presentar en cualquier parte del cuerpo, pueden aparecer con mayor frecuencia en pliegues cutáneos o en zonas donde la ropa esté en contacto con la piel.
- J) *Angioedema*, es una inflamación transitoria de la submucosa, que aparece generalmente en labios, mejillas, bolsas oculares, extremidades y genitales. Las lesiones podrán ser ligeramente dolorosa, insensible o con sensación de hormigueo, pero generalmente sin prurito. Su duración se prolongará hasta las 72 horas (6).

Los angioedemas de garganta o lengua generalmente serán debidos a efectos adversos de medicamentos (por ejemplo IECAs), hereditario o por déficit del inhibidor de C1.



Esta patología presenta un elevado coste para el paciente y para la sociedad, consecuencia del impacto físico, alteración del descanso por el prurito, y el impacto en la vida laboral o escolar.

El seguimiento de los pacientes no tiene un claro referente actualmente, pudiendo ser seguidos por alergólogos, dermatólogos y médicos de Atención Primaria. Al igual que en las otras dos patologías de este tema, sería conveniente garantizar el correcto seguimiento del paciente.



### 4.3. ETIOPATOGENIA

No está claramente establecida la patogenia de la Urticaria Crónica, si bien la causa más probable sea una alteración del sistema inmunológico, que desencadene una liberación de Histamina por parte de los mastocitos o basófilos, mediada bien por IgE, otros anticuerpos y otros factores plasmáticos, bien por una alteración de la vía de señalización de los mismos mastocitos y basófilos. Esta liberación de Histamina y otros mediadores vasoactivos provocarán vasodilatación local, aumento del flujo y de la permeabilidad vascular, lo que provocará la típica roncha si es en capas superficiales, o al angioedema si es en capas más profundas (6).

Se han conseguido aislar 2 moléculas de IgGm una contra el receptor de IgE y la otra contra la propia IgE, en el 30-50% de pacientes con Urticaria Crónica. Estas moléculas IgG provocarían la liberación de Histamina desde los mastocitos situados en la dermis, bien directamente, bien activando el sistema del complemento, pero los niveles de estos anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad, y se encuentran en otras patologías autoinmunes (7, 8, 9, 10).

En relación con factores plasmáticos que provoquen la activación de los mastocitos, no se ha encontrado ninguno que destaque particularmente, ni tampoco se ha conseguido explicar porqué se activan solo los mastocitos de la dermis y no el resto de mastocitos del cuerpo, lo que provocaría una anafilaxia. Se han hecho algunos estudios en los que se ha puesto en contacto suero de pacientes con Urticaria Crónica con series de mastocitos in vitro y han provocado la degranulación de los mismos y la salida de Histamina. Una línea de mastocitos carecía de receptores para

IgE y en otra muestra de suero se retiraron los IgG, pese a esto continuó la degranulación (11, 12).

En pacientes con Urticaria Crónica parece que están alterados los factores de coagulación, encontrándose activada la vía extrínseca de la cascada de coagulación. Se sabe que la trombina es capaz de activar a mastocitos y basófilos, permitiendo su paso de los vasos a los tejidos (13, 14), así como de aumentar la capacidad de liberación de Histamina de los mastocitos de la IgG, por medio de la secreción de C5a (15). Demostrando que la influencia de esta vía, hay publicado un ensayo clínico en el que se comprobó que algunos pacientes con Urticaria Crónica respondían al tratamiento con warfarina (16, 17, 18), también hay casos publicados con heparina o ácido tranexámico (19, 20).

No obstante, ninguno de estos hallazgos permite establecer claramente una etiopatogenia, por lo que todavía tiene que investigarse en este campo.



#### 4.4. ESCALAS TERAPÉUTICAS

La escala más utilizada es la Urticaria Activity Score (UAS), que tiene en cuenta los principales síntomas de la enfermedad (el picor y la presencia y número de ronchas), valorando su gravedad del 0 al 3, con lo que la puntuación de un día varía entre 0 y 6. Como las ronchas suelen desaparecer en 24h, se suele recurrir al UAS7, que tiene en cuenta las valoraciones de 7 días seguidos. Ha sido validada para los ensayos clínicos y para la práctica clínica.

También se pueden emplear Visual Analogic Scales (VAS), para medir la gravedad o intensidad de los síntomas, existiendo una adaptación española de la Itch Intensity Scale.

También es conveniente valorar la calidad de vida de los pacientes, existiendo varias escalas, siendo la más conocida la DQLI.

Estas y otras escalas se recogen en una revisión de Jáuregui et al (21), por si se desea ampliar información al respecto.



## 4.5. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento será lograr la minimización o eliminación de la sintomatología, en tanto que no hay terapias que consigan curar la patología, o disminuir la duración de la patología, si bien esta suele desaparecer en un 80% de los casos antes del año de evolución.

### 4.5.1. Evitar factores exacerbantes

La Urticaria Crónica, por definición, no tiene factores desencadenantes, aunque se ha visto que algunos factores pueden agravar los síntomas: calor, fuerte humedad y ropa apretada.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos puede provocar la exacerbación de la urticaria en algunos pacientes entre 1 y 4 horas posteriores a la ingesta, cediendo antes de 48 horas de dejar de tomar el antiinflamatorio. También pueden provocarlo salicilatos u opiáceos (6).

Se considera que algunos alimentos pueden contribuir a la liberación de Histamina, por lo que sería recomendable evitar durante los brotes: conservas, salazones, ahumados, embutidos, fresas, plátanos, huevo, quesos, mariscos, chocolate (6).

También sería recomendable evitar situaciones de estrés o irritantes como el alcohol.

## 4.5.2. Medicamentos

### 4.5.2.1. Antihistamínicos

Como se menciona en la etiopatogenia, en tanto que la formación de la roncha, como del angioedema, se basa en la liberación de histamina, el uso de antihistamínicos tendrá un papel muy importante.

Serán de elección los antihistamínicos de segunda generación, en tanto que, al contrario que los de primera generación, carecen del efecto anticolinérgico, ni atraviesan la barrera hematoencefálica, no teniendo efecto sedante. Los más conocidos son: cetirizina, ebastina, loratadina, levocetirizina, desloratadina, etc...

Lo normal será iniciar la terapia con un antihistamínico de segunda generación a la dosis habitual, reevaluar la situación a las 4 semanas. En caso de no controlar los síntomas, se podrá aumentar la dosis hasta 4 veces la dosis estándar, volviendo a reevaluar a las 2-4 semanas. El tratamiento será con dosis continuas y no a demanda. Reevaluar a las 4 semanas (6, 22).

### 4.5.2.2. Corticoides

Como se ha comentado en las otras dos patologías, su perfil de actividad y seguridad los hace adecuados para el control de las exacerbaciones no controladas de ronchas o angioedemas, mediante ciclos cortos de 3-7 días y desescalado posterior durante 10 días. Uno de uso habitual es la prednisona 0.5mg/kg/día (22).

#### 4.5.2.3. Anticuerpo monoclonal

Omalizumab/Xolair® es un anticuerpo monoclonal humano frente a la IgE, al reducir la cantidad libre de la misma, reducirá la liberación de histamina. Por ello, solo se debe de utilizar en aquellos casos en los que la reacción esté mediada por la IgE (monitorizando las concentraciones plasmáticas de IgE), y siempre tras el uso de antihistamínicos.

La dosis habitual será de 150-300 mg cada 4 semanas, aunque se deberá de individualizar al caso práctico de cada paciente. Entre la semana 16 y la 24 debe de evaluarse la respuesta al fármaco, con el fin de decidir si continuar o suspender (23).

Si bien las principales reacciones son locales, en las primeras dosis se debe de vigilar al paciente durante al menos 4 horas para evitar reacciones de hipersensibilidad.

Con la reciente comercialización de dos anticuerpos monoclonales frente a la IL-5 y uno frente al receptor de IL-5, con la indicación de asma eosinofílica, se podría abrir una alternativa. Actualmente hay registrados en clinicaltrials.gov un ensayo fase IV con Benralizumab/Fasenra® vs placebo en pacientes con urticaria crónica resistente antihistamínicos, y otro ensayo clínico fase I con Mepolizumab (Nucala®). En un artículo recientemente publicado por Kolchir P et al (23) se analizan las distintas opciones para pacientes con Urticaria Crónica resistente a antihistamínicos, tanto a día de hoy como de futuro a medio plazo.

#### 4.5.2.4. Ciclosporina vía oral

Actúa como inmunosupresor, podría ser una alternativa a aquellos pacientes que fracasasen al control con antihistamínicos u omalizumab. La dosis inicial sería de 2.5 mg/kg/día, pudiendo aumentar hasta un máximo de 5 mg/kg/día. La duración habitual del tratamiento será de 8 semanas, pero se ha demostrado que la administración hasta 1 año es eficaz y bien tolerado. Caso de obtenerse respuesta, se debería de ir reduciendo progresivamente la dosis y, llegado el caso, suspender el tratamiento hasta la siguiente recaída.

Como precauciones, habrá que controlar la presión arterial y la función hepática, debiendo de reducir dosis en caso de alteración de la misma, ya que la ciclosporina se metaboliza en el hígado.

### 4.5.3. Embarazadas

Los antihistamínicos de segunda generación tienen categoría B, si bien no hay constancia de daño fetal, pero se excretan por leche materna. Por ello, intentar controlar la urticaria con la dosis mínima de anti-H1 de segunda generación: cetirizina, levocetirizina, loratadina y clorfeniramina (6).

### 4.5.4. Niños

Evitar siempre el uso de anti-H1 de primera generación, usando los siguientes en función de la edad del niño (6):

- ] < 6 meses: cetirizina y loratadina recomendados a mínima dosis posible durante el mínimo periodo de tiempo posible.
- ] 6 meses – 2 años: ketotifeno, cetirizina y loratadina.
- ] 2 – 12 años: cetirizina, levocetirizina, loratadina, desloratadina y ebastina.
- ] > 12 años: como los adultos.

#### 4.6. IDEAS PARA LLEVAR A CASA

- J La urticaria crónica es una enfermedad inflamatoria con duración mayor de 6 semanas.
- J La urticaria crónica puede presentar ronchas y/o angioedemas.
- J No tiene factores desencadenantes conocidos.
- J En la mayoría de casos suele ceder espontáneamente y presentarse con una afectación leve.
- J No está claro el mecanismo por el que se generan las lesiones.
- J La generación de lesiones está mediada fundamentalmente por la Histamina.
- J El tratamiento está bastante estandarizado, iniciando con antihistamínicos hasta no controlar con dosis máximas, pasando a omalizumab.
- J Se continúa investigando moléculas para tratamientos de líneas avanzadas.

#### 4.7. BIBLIOGRAFÍA

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73:1393
2. Greaves M. Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:664.
3. Gaig P, Olona M, Muñoz D, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004; 14:214.
4. Lapi F, Cassano N, Pegoraro V, et al. Epidemiology of chronic spontaneous urticaria: results from a nationwide, population-based study in Italy. *Br J Dermatol* 2016; 174:996
5. Ferrer M, Gaig P, Muñoz D. Estudio sobre la prevalencia de urticaria crónica en España. *Alerg Inmunol Clin* 2002; 17(Extraordinario núm 2):49-50.
6. Sierra C, Zaragoza V, Alamar R. Aproximación a la Clínica, Diagnóstico y Manejo de la Urticaria. *Enferm Dermatol.* 2017; 11(32)
7. Kaplan AP. Chronic urticaria: pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:465.
8. Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013; 68:27
9. Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. *J Invest Dermatol* 1996; 106:1001.
10. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *J Clin Invest* 1995; 96:2606
11. Eckman JA, Hamilton RG, Gober LM, et al. Basophil phenotypes in chronic idiopathic urticaria in relation to disease activity and autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1956.
12. Bossi F, Frossi B, Radillo O, et al. Mast cells are critically involved in serum-mediated vascular leakage in chronic urticaria beyond high-affinity IgE receptor stimulation. *Allergy* 2011; 66:1538.
13. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs

13 ABRIL - 29 NOVIEMBRE 2020

# ATENCIÓN FARMACÉUTICA

A PACIENTES EXTERNOS

- of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1113.
14. Asero R, Tedeschi A, Coppola R, et al. Activation of the tissue factor pathway of blood coagulation in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:705
  15. Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, et al. Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:89
  16. Parslew R, Pryce D, Ashworth J, Friedmann PS. Warfarin treatment of chronic idiopathic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1161.
  17. Mahesh PA, Pudupakkam VK, Holla AD, Dande T. Effect of warfarin on chronic idiopathic urticaria. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75:187.
  18. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med* 2010; 5:97.
  19. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol* 2005; 153:216.
  20. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152:384.
  21. Jaúregui I, et al. Assessment of Severity and Quality of Life in Chronic Urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014; Vol. 24(2): 80-86.
  22. Bernad A, D'Amelio C. Urticarias y Angioedemas, Guías de actuación en Urgencias. Clínica Universidad de Navarra. Septiembre 2018.
  23. Ficha técnica de Xolair®. Fuente: CIMA. Consultada en febrero 2020.
  24. Kolkhir P, et al. New treatments for chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 124(2020)2-12.

PATROCINAN:

