



abor^{DA}

Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Recopilación 2.ª Edición (2024)

Con el aval de



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ISBN: 978-84-9905-346-2

Con el patrocinio

sanofi

abor^{DA}

Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica



Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Recopilación 2.ª Edición (2024)

Comité científico



COORDINADOR

**Dr. Juan
Francisco
Silvestre
Salvador**

Hospital General
Universitario
Dr. Balmis. Alicante



**Dr. Enrique
Gómez de
la Fuente**

Hospital
Universitario
Ramón y Cajal.
Madrid



**Dra. Ana
Martín-Santiago**

Hospital
Universitari Son
Espases. Palma
de Mallorca



**Dr. Francisco
Javier Ortiz
de Frutos**

Hospital Universitario
12 de Octubre.
Madrid

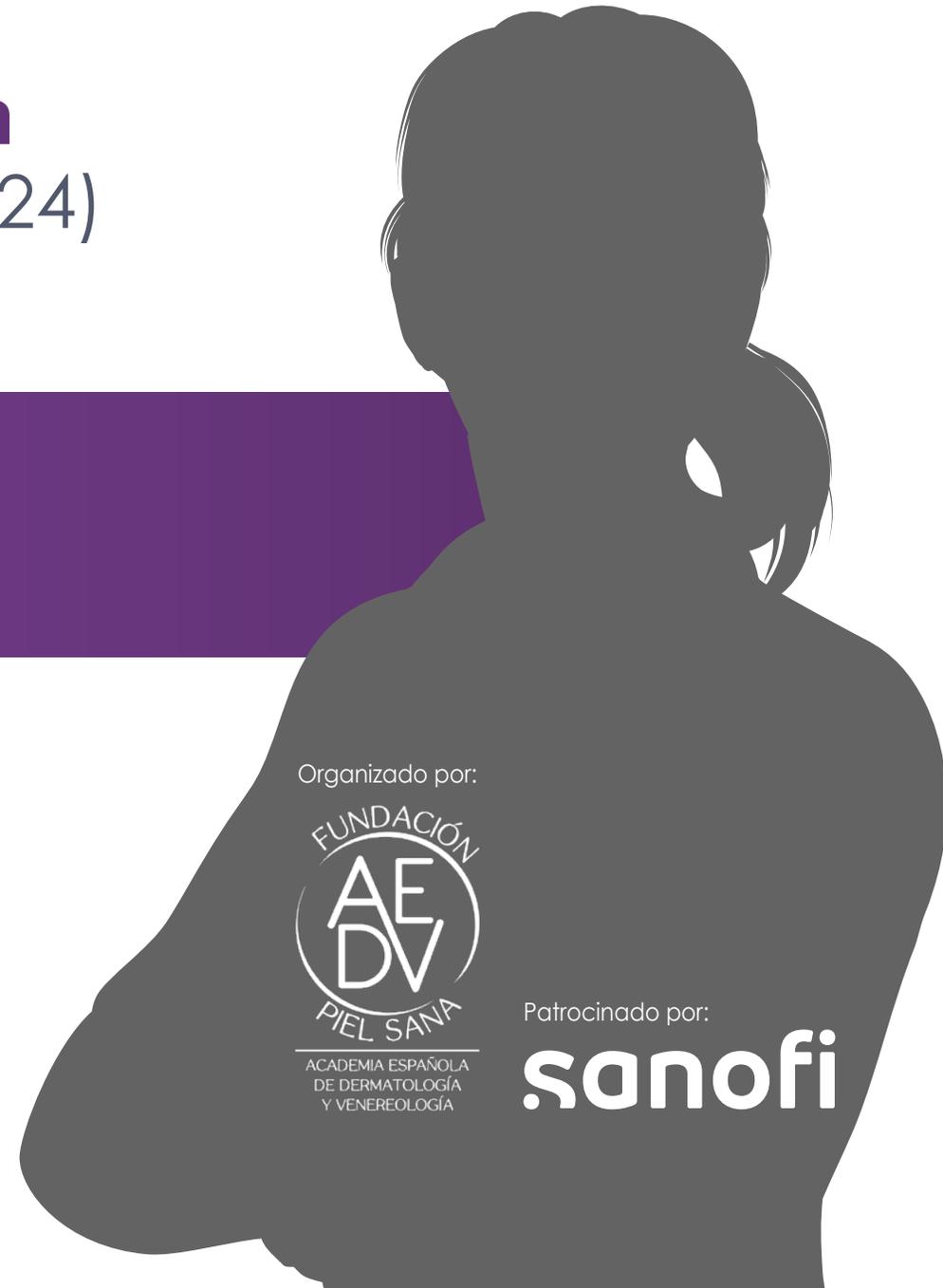
Organizado por:



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

Patrocinado por:

sanofi



Índice de autores

Maialen Azcona Rodríguez

Hospital Universitario de Navarra.
Pamplona

Emilio Berná Rico

Hospital Universitario
Ramón y Cajal. Madrid

Kevin Díez Madueño

Hospital Universitario Infanta
Leonor. Madrid

Joaquín Espiñeira Sicre

Hospital Universitario San Juan de
Alicante. Comunidad Valenciana.
Alicante

Vanesa Fatsini Blanch

Hospital Universitario Araba.
Vitoria-Gasteiz

Alejandro García Vázquez

Complejo Hospitalario
Universitario de Albacete

Juan Carlos Hernández

Hospital Universitario Virgen del
Rocío. Sevilla

Miguel Antonio Lasheras Pérez

Hospital Universitari i Politècnic
La Fe. Valencia

Ana Llull Ramos

Hospital Universitari Son
Espases. Palma de Mallorca
(Islas Baleares)

Mar Luque Luna

Hospital Clínic. Barcelona

Nerea Manzanares Oliver

Hospital del Mar. Barcelona

Nerea Mohino Farré

Hospital Universitari Joan XXIII.
Tarragona

Álvaro Prados-Carmona

Hospital Universitario Clínico
San Cecilio. Granada

Luca Schneller-Pavelescu

Hospital Vega Baja.
Orihuela (Alicante)

Gerald Selda Enríquez

Hospital Universitario Ramón
y Cajal. Madrid

Guillermo Servera Negre

Hospital Universitario La Paz.
Madrid



aborDA

Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Recopilación
2.^a Edición (2024)

Presentación

Ciencias
básicas y
aplicadas

Clínica y
diagnóstico

Manejo
terapéutico

Índice temático

Ciencias básicas y aplicadas

Implicación de las comorbilidades no atópicas a través de la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado y la respuesta Th22 en la etiopatogenia del prurito sin lesiones cutáneas y del prurigo crónico

Joaquín Espiñeira Sicre

Lipidómica en dermatitis atópica

Ana Lull Ramos

Evaluación de biomarcadores tisulares en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento tópico o sistémico: una revisión sistémica

Miguel Antonio Lasheras Pérez

Microbiota intestinal y DA: un enfoque emergente en la fisiopatología de la enfermedad

Kevin Díez Madueño

Clínica y diagnóstico

Comorbilidades no atópicas de la dermatitis atópica

Nerea Manzanares Oliver

Psoriasis y dermatitis atópica: ¿dos entidades o dos polos de la misma entidad?

Luca Schneller-Pavelescu

Eccema de manos atópico

Maialen Azcona Rodríguez

Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica. Evaluación multiterritorial con ecografía vascular y comparación con psoriasis

Emilio Berná Rico

Dermatitis persistente de cabeza y cuello

Vanesa Fatsini Blanch

Manejo terapéutico

Efectos secundarios de los nuevos tratamientos sistémicos: ¿es la edad un factor determinante?

Guillermo Servera Negre

Estudio transversal acerca de los hábitos de prescripción en el manejo del prurito de la dermatitis atópica en España en 2024

Nerea Mohino Farré

La consulta de enfermería en dermatitis atópica

Alejandro García Vázquez

Actualización y novedades de los tratamientos tópicos en dermatitis atópica

Juan Carlos Hernández Rodríguez

Terapias sistémicas avanzadas.

RWD & pipeline

Álvaro Prados-Carmona

Tratamiento con dupilumab para la dermatitis atópica combinado con otros biológicos por enfermedades concomitantes

Mar Luque Luna

Intercambiabilidad de los tratamientos biológicos en los pacientes con dermatitis atópica

Gerald Selda Enríquez



Juan Francisco Silvestre Salvador

Coordinador de Aborda

Es un placer presentar este recopilatorio de los contenidos de la segunda edición de nuestro proyecto AborDa. Programa de formación de excelencia en dermatitis atópica dirigido a dermatólogos. Cada vez estoy más orgulloso de formar parte de este proyecto, innovador en su concepción y formato. Por segundo año consecutivo, mis expectativas han sido claramente desborDAdas. En esta ocasión, hemos mentorizado a 16 dermatólogos jóvenes talentosos, seleccionados basándonos en su interés y méritos en el campo de la dermatitis atópica. En esta formación hemos realizado una aproximación integral a la dermatitis atópica de una forma integral, y se han abarcado tanto aspectos prácticos clínico-terapéuticos como mecanismos fisiopatogénicos implicados en la misma. En nuestras reuniones ha habido exposiciones brillantes y debates muy enriquecedores, y han surgido ideas y proyectos comunes. Algunos de estos trabajos han quedado o quedarán plasmados en forma de presentaciones a congresos, manuscritos originales o revisiones en publicaciones científicas, e incluso en tesis doctorales. Y es que

una de nuestras prioridades ha sido formar de manera diferencial y transversal, más allá de los conocimientos científicos, al dermatólogo joven especializado en dermatitis atópica, y orientarlo hacia el trabajo en equipo, la cooperación entre pares, y a compartir experiencias para mejorar el AborDAje de los pacientes. Pero lo más importante ha sido la creación de una atmósfera de amistad profesional que perdurará en el tiempo y que, con toda seguridad, dará frutos en un futuro no muy lejano.

Hoy compartimos en este recopilatorio los conocimientos y best practices que han surgido de AborDA. Se trata de un material que pone en valor y da una nueva vida al trabajo realizado por alumnos y tutores, gracias al apoyo de Sanofi y la AEDV, y que deseo que sirva para allanar el camino a otros dermatólogos con interés en la dermatitis atópica. Espero que sea de vuestro agrado.

Dr. Juan Francisco Silvestre Salvador

Coordinador científico de AborDA



Ciencias básicas y aplicadas

- Implicación de las comorbilidades no atópicas a través de la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado y la respuesta Th22 en la etiopatogenia del prurito sin lesiones cutáneas y del prurigo crónico
- Lipidómica en dermatitis atópica
- Evaluación de biomarcadores tisulares en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento tópico o sistémico: una revisión sistémica
- Microbiota intestinal y DA: un enfoque emergente en la fisiopatología de la enfermedad





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Implicación de las comorbilidades no atópicas a través de la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado y la respuesta Th22 en la etiopatogenia del prurito sin lesiones cutáneas y del prurigo crónico

Dr. Joaquín Espiñeira Sicre

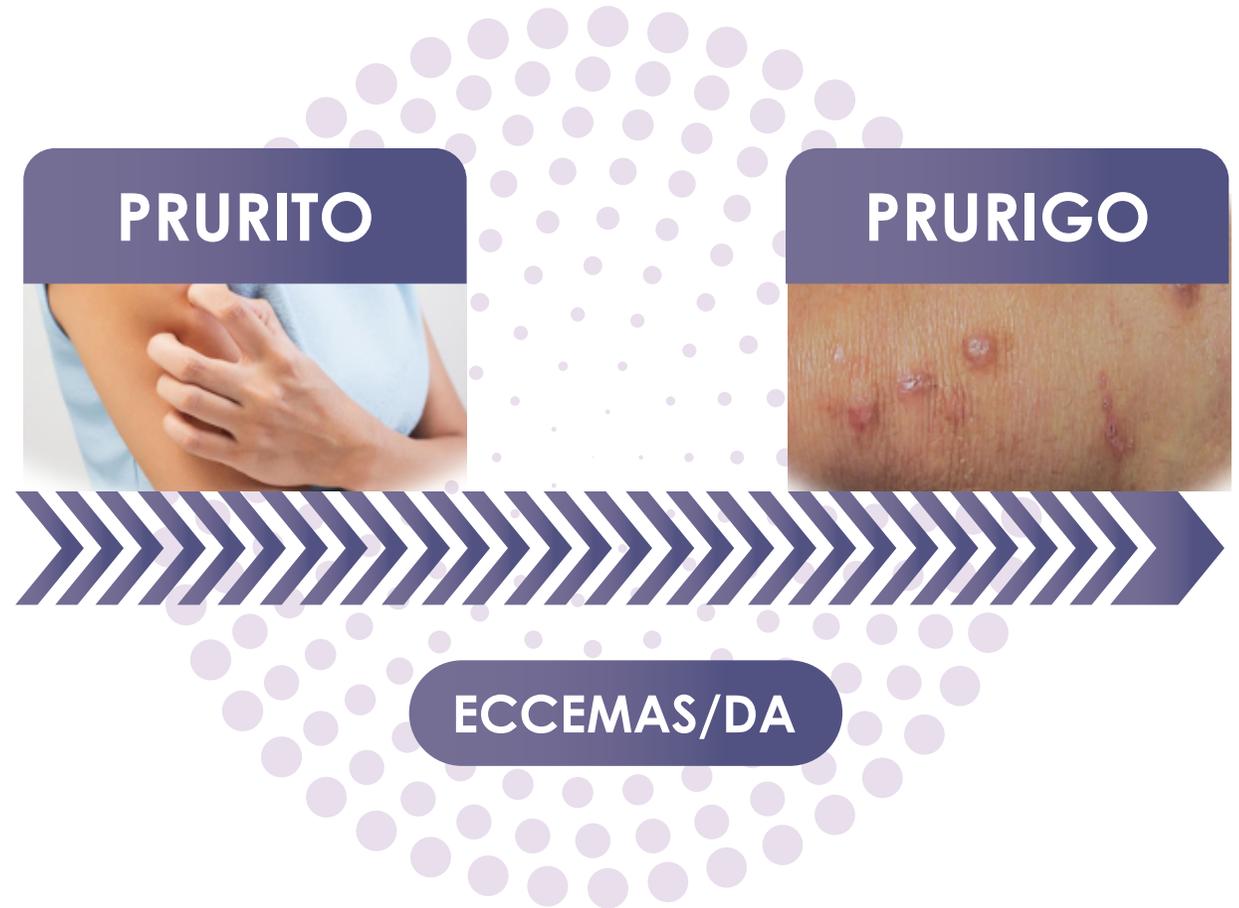
Facultativo especialista en Dermatología M-Q y Venereología.

Hospital Universitario San Juan de Alicante. Comunidad Valenciana. Alicante



Antecedentes y justificación

- El prurito sin lesiones y el prurigo crónico son dos de las enfermedades dermatológicas que más se asocian con múltiples comorbilidades no atópicas.
- Y a medio camino entre ambas, en un porcentaje elevado de pacientes con comorbilidades no atópicas, también nos encontramos con que las lesiones cutáneas de prurigo se acompañan de eccemas, o que estos eccemas aparecen sin lesiones de prurigo.
- Todo esto sin antecedentes de atopia.



COMORBILIDADES NO ATÓPICAS



Enfermedades endocrinas y metabólicas

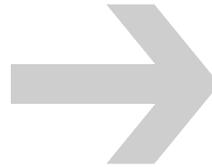
Dm
Obesidad
Síndrome metabólico



Enfermedad
psiquiátrica



Enfermedad
cardiovascular



RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA DE BAJO GRADO VS. INFLAMAGING

- **Respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado:** aumento de dos a tres veces en las concentraciones de mediadores inflamatorios circulantes que suelen asociarse con la inmunidad innata.
- **Inflamaging:** asocia inflamación sistémica con la edad.
- Se está estudiando si los pacientes que ya tienen de base una dermatitis atópica pueden ver incrementada esta inflamación sistémica e invertir el proceso, generando así las comorbilidades. En el caso de la enfermedad psoriásica, ya estaría demostrado.





¿Existe alguna relación entre el prurito y/o prurigo con las comorbilidades no atópicas?

Para poder responder a esta pregunta debemos centrarnos en la fisiopatogenia del prurigo crónico, puesto que es la enfermedad por excelencia que ha demostrado más asociación con estas comorbilidades.

Su patogenia es realmente compleja, sobre la que sabemos que hay una disregulación neuronal e inmunológica donde los macrófagos y los linfocitos parecen jugar un papel importante.

En todo este entresijo de citocinas y neuropéptidos hay dos poblaciones que han destacado, que son la población Th2 y las Th22, menos estudiadas pero que parecen tener un papel importante.

Actualmente en esta patogenia también se le está dando importancia a las Th17.

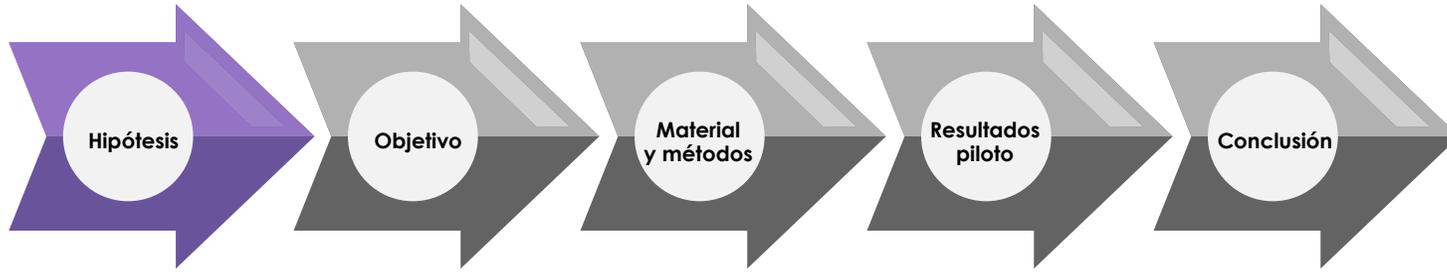


TH22 E IL-22



- IL producida por Th17, Th1 y especialmente Th22.
- **Th22:** liberan grandes cantidades de IL-22 pero también producen IL-13, IL-26, TNF- α y granzima B.
- **Estímulo:** IL-6, IL-1b y otros (TNF- α , IL-21, IL-23).
- **Función sistémica:** modulación inmunológica. Actúa sobre epitelios de tejidos.
- **Efectos cutáneos:** proliferación de los queratinocitos, en la alteración de la barrera cutánea y en la inducción de respuesta Th2 local y sistémica e inducción de prurito.





Existe una relación entre la respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado propia de las comorbilidades no atópicas y el prurito sin lesiones y el prurigo crónico, que está mediada por Th22 e IL-22.

Los linfocitos Th22, la IL-22 y los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado (IL-1 β , IL-6) están más elevados en los pacientes con prurito o prurigo crónico asociados a enfermedades sistémicas que en los pacientes solamente con enfermedades sistémicas.





Demostrar niveles significativamente más elevados de Th22, IL-22 y de los marcadores de respuesta inflamatoria sistémica de bajo grado (IL-1 β , IL-6) en pacientes con prurito sin lesiones cutáneas o prurigo con o sin eccemas asociados a comorbilidades no atópicas respecto a pacientes solamente con comorbilidades.





Diseño: estudio observacional, transversal, analítico, correlacional y multicéntrico*.



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes **>18 años**
- Diagnosticados de **prurito sin lesiones cutáneas >6 semanas o prurigo crónico**.
- Que tengan al menos **enfermedad sistémica**, entendiendo por enfermedad sistémica ansiedad/depresión, cardiopatía isquémica crónica, dislipemia, HTA, diabetes mellitus y/o síndrome metabólico.

*Datos del estudio llevado a cabo por el autor en dos centros que se publicarán a su finalización.

J Espiñeira, et al. Comorbilidades sistémicas, prurigo crónico no atópico y posible papel de la vía Th22. Comunicación oral presentada Sábado 21. Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.





Diseño: estudio observacional, transversal, analítico, correlacional y multicéntrico*.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN



- Pacientes que estén recibiendo **tratamiento inmunosupresor** o que lo hayan recibido en un periodo inferior al mes antes del inicio del estudio, excluyendo antihistamínicos, neuromoduladores y corticoides tópicos.
- Pacientes que tengan como **única comorbilidad una dermatitis atópica con antecedentes de comorbilidades atópicas.**
- Pacientes con **enfermedad renal crónica avanzada (FG <15 mL/min) y/o cirrosis hepática avanzada (CHILD-C) y/o cirrosis biliar primaria.**
- Pacientes con **neoplasia hematológica/de órgano sólido** en los últimos 12 meses previos al inicio del estudio. Si antecedentes de neoplasia >12 meses del inicio, se excluyen también aquellos que no estén en remisión completa de su enfermedad.
- Pacientes con **alotrasplante/ autotrasplante de progenitores hematopoyéticos con enfermedad de injerto contra receptor** diagnosticada.
- Pacientes con **otra enfermedad cutánea o enfermedad sistémica con manifestaciones cutáneas que son causa conocida de prurito** (enfermedades autoinmunes con manifestaciones cutáneas, psoriasis, liquen plano...) y que estén activas en el momento del estudio.

*Datos del estudio llevado a cabo por el autor en dos centros que se publicarán a su finalización.

J Espiñeira, et al. Comorbilidades sistémicas, prurigo crónico no atópico y posible papel de la vía Th22. Comunicación oral presentada Sábado 21. Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.





N.º (%)

Sexo	Prurigo	Prurito	Comorbilidades
Hombre	9 (34,6)	12 (50)	10 (62,5)
Mujer	17 (65,4)	12 (50)	6 (37,5)
Raza	N= 74		
Europeo	24 (92,3)	22 (91,7)	16 (100)
Afroamericano	2 (7,7)	1 (4,2)	0 (0)
Latinoamericano	0 (0)	1 (4,2)	0 (0)
Fumador			
No	13 (50)	21 (87,5)	9 (60)
Sí	9 (34,6)	2 (8,3)	2 (13,3)
Exfumador	4 (15,4)	1 (4,2)	4 (26,7)
Consumidor alcohol			
	8 (30,8)	5 (20,8)	4 (26,7)

Edad (años)	Prurigo	69,38 ± 13	41-88
	Prurito	71,54 ± 8,44	50-90
	Comorbilidades	72 ± 13	44-87
IMC	Prurigo	28,52 ± 7,2	18,3-55,9
	Prurito	29,38 ± 5,25	21-39,4
	Comorbilidades	26,95 ± 3,05	22-32,9
N.º Comorbilidades	Prurigo	5,92 ± 3,33	2-14
	Prurito	5,71 ± 1,68	2-10
	Comorbilidades	4 ± 2	1-7

Datos del proyecto RPUR22 en desarrollo en el Hospital Universitario San Juan de Alicante y cuyo ponente es el investigador principal.

J Espiñeira, et al. Comorbilidades sistémicas, prurigo crónico no atópico y posible papel de la vía Th22. Comunicación oral presentada Sábado 21. Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.





Características basales de los pacientes con prurigo y comorbilidades n(%)

Localización	n= 26	
Miembros	1 (3,8)	
Miembros inferiores (MM.II.) y tronco	1 (3,8)	
Generalizado	20 (76,9)	
Tronco	1 (3,8)	
Portarretratos	3 (11,5)	
Eccema acompañante	n= 26	
No	11 (42,3)	
Sí	15 (57,7)	
	Media ± DS	Rango
NRS prurito	5,6 ± 2,89	0-10
DLQI	7 ± 6,5	1-25
IGA prurigo	3 ± 1,047	0-3

Características basales de los pacientes con prurigo y comorbilidades n(%)

Localización	n= 24	
Generalizado	13 (54,2)	
MM.SS. y tronco	1 (4,2)	
Portarretratos	1 (4,2)	
Tronco	8 (33,3)	
Genital	1 (4,2)	
	Media ± DS	Rango
NRS prurito	6,29 ± 2,74	1-10
DLQI	7 ± 6,440	1-21

Datos del proyecto RPUR22 en desarrollo en el Hospital Universitario San Juan de Alicante y cuyo ponente es el investigador principal.

J Espiñeira, et al. Comorbilidades sistémicas, prurigo crónico no atópico y posible papel de la vía Th22. Comunicación oral presentada Sábado 21. Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



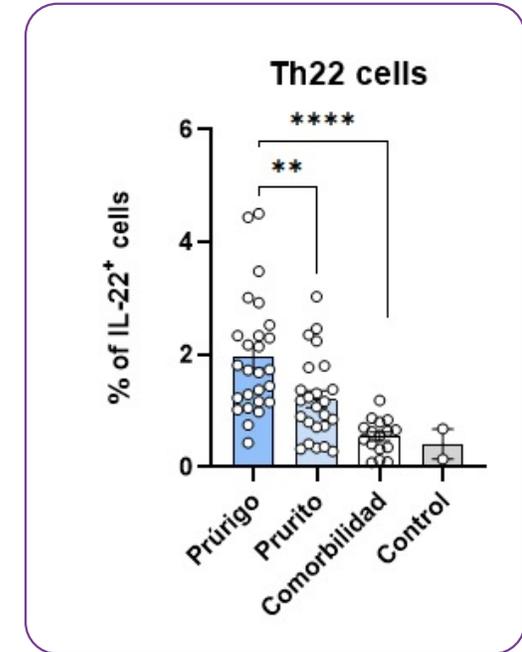
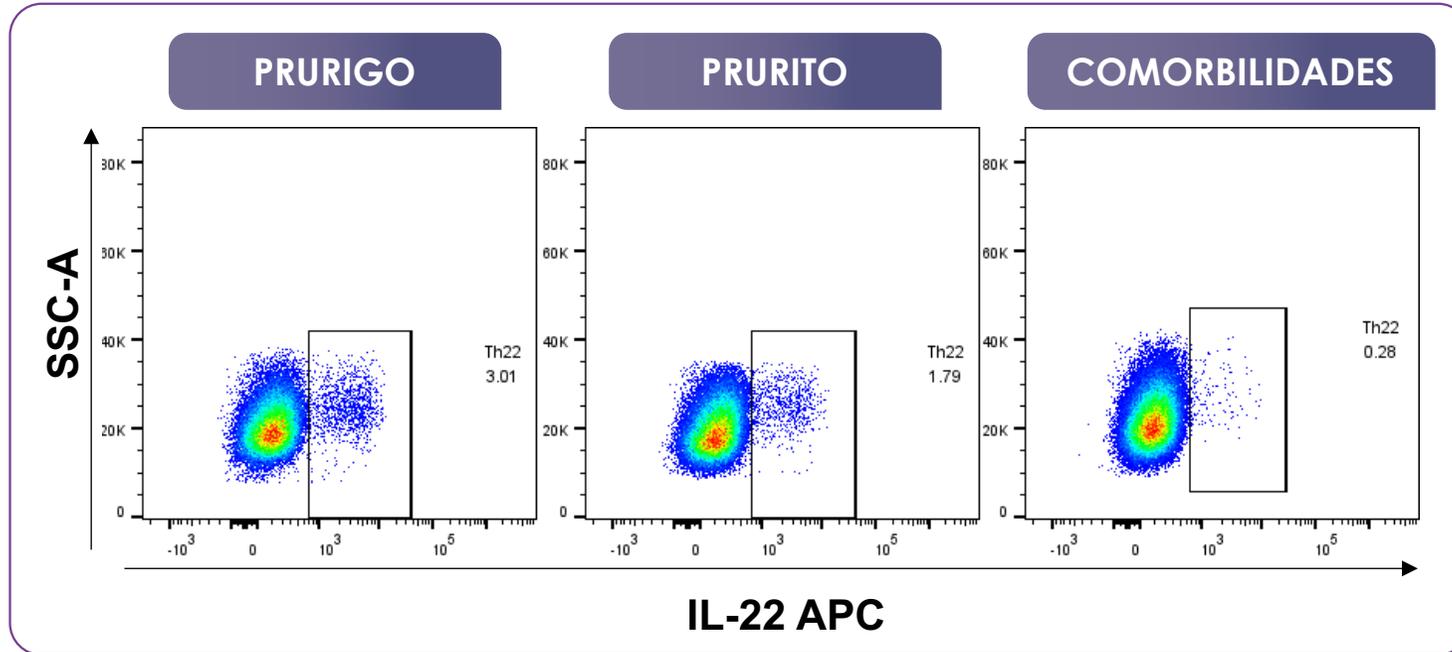


Prueba diagnóstica (n)		Resultado		N.º (%)	
		Media ± DS	Mediana (RIQ)	Rango	p
Determinación IgE	Prurigo (n= 25)	490,31 ± 380,43	78 (310)	15-1834	0,000
	Prurito (n= 24)	128,16 ± 337,77	16 (14)	15-1524	
	Comorbilidades(n= 16)	42,87 ± 88,97	15 (17,25)	15-375	
PCR	Prurigo (25)	0,552 ± 0,99	0,34 (0,71)	0,1-7,05	0,213
	Prurito (24)	0,378 ± 0,344	0,22 (0,535)	0,1-1,35	
	Comorbilidades (16)	0,48 ± 0,9	0,13 (0,147)	0,1-2,86	
VSG	Prurigo (25)	19,96 ± 15,2	14 (23,5)	3-56	0,034
	Prurito (24)	11,42 ± 8,78	6,50 (14)	2-30	
	Comorbilidades (16)	9,94 ± 5,99	9 (10,5)	2-23	

Datos del proyecto RPUR22 en desarrollo en el Hospital Universitario San Juan de Alicante y cuyo ponente es el investigador principal.

J Espiñeira, et al. Comorbilidades sistémicas, prurigo crónico no atópico y posible papel de la vía Th22. Comunicación oral presentada Sábado 21. Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.





En los pacientes con prurigo con o sin eccemas hay niveles sistémicos de Th22 más elevados que en los pacientes con prurito sin lesiones, y más todavía que en los pacientes con comorbilidades solamente. Aún falta por determinar por Elisa los niveles de interleucinas y correlacionar, pero estos resultados son prometedores.

Datos del proyecto RPUR22 en desarrollo en el Hospital Universitario San Juan de Alicante.

J Espiñeira, et al. Comorbilidades sistémicas, prurigo crónico no atópico y posible papel de la vía Th22. Comunicación oral presentada Sábado 21. Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.





- La población celular Th22 junto con la IL-22 podrían jugar un papel fundamental en la relación entre comorbilidad no atópica y prurito sin lesiones o prurigo crónico.
- Las comorbilidades no atópicas podrían jugar un papel en el origen y/o persistencia del prurigo crónico y el prurito sin lesiones cutáneas.
- El desequilibrio de trastornos sistémicos puede tener un reflejo a nivel cutáneo y ser la piel el primer órgano de expresión clínica de dichos trastornos.
- El abordaje terapéutico de la vía Th22 puede ser una diana terapéutica en determinados perfiles de pacientes.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Lipidómica en dermatitis atópica

Dra. Ana Lull Ramos

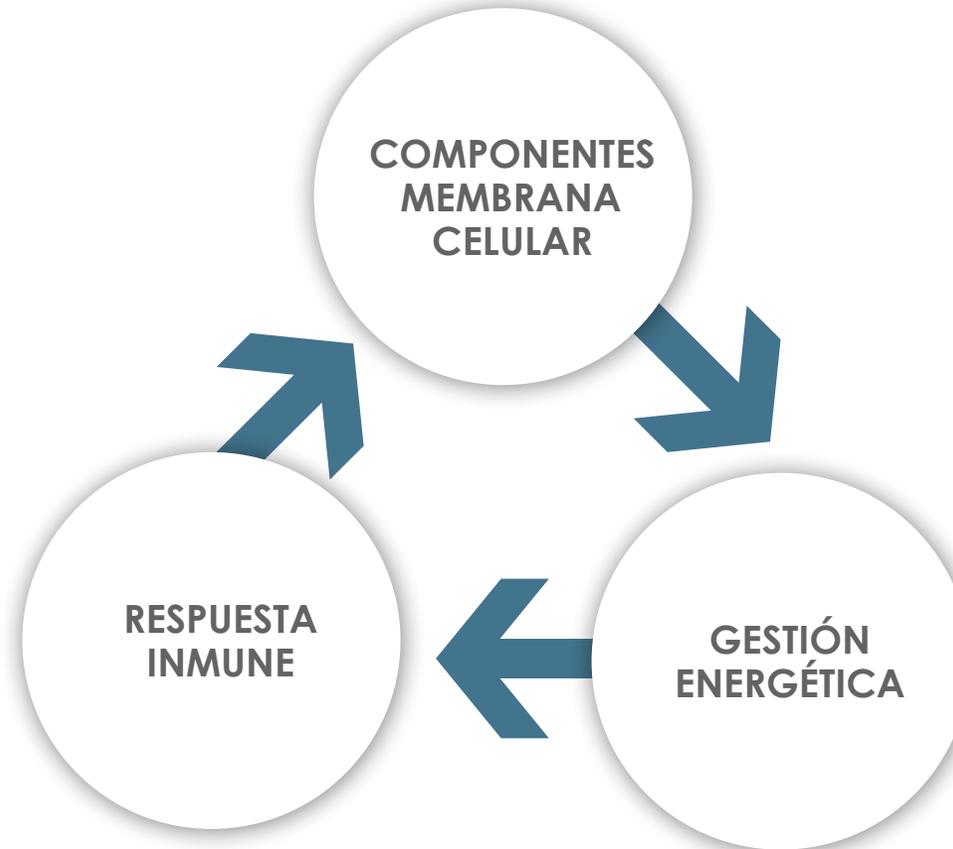
Facultativo especialista en Dermatología M-Q y Venereología.
Hospital Universitario San Juan de Alicante. Comunidad Valenciana. Alicante



Lipidómica

Campo que analiza la estructura, las funciones y las alteraciones de los lípidos

FUNCIONES DE LOS LÍPIDOS



LIPIDÓMICA



MUESTRA

Líquida o sólida



PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Esencial la
congelación para
mantener los
lípidos estables



ADQUISICIÓN DE DATOS

Espectrometría
de masas



PROCESAMIENTO DE DATOS

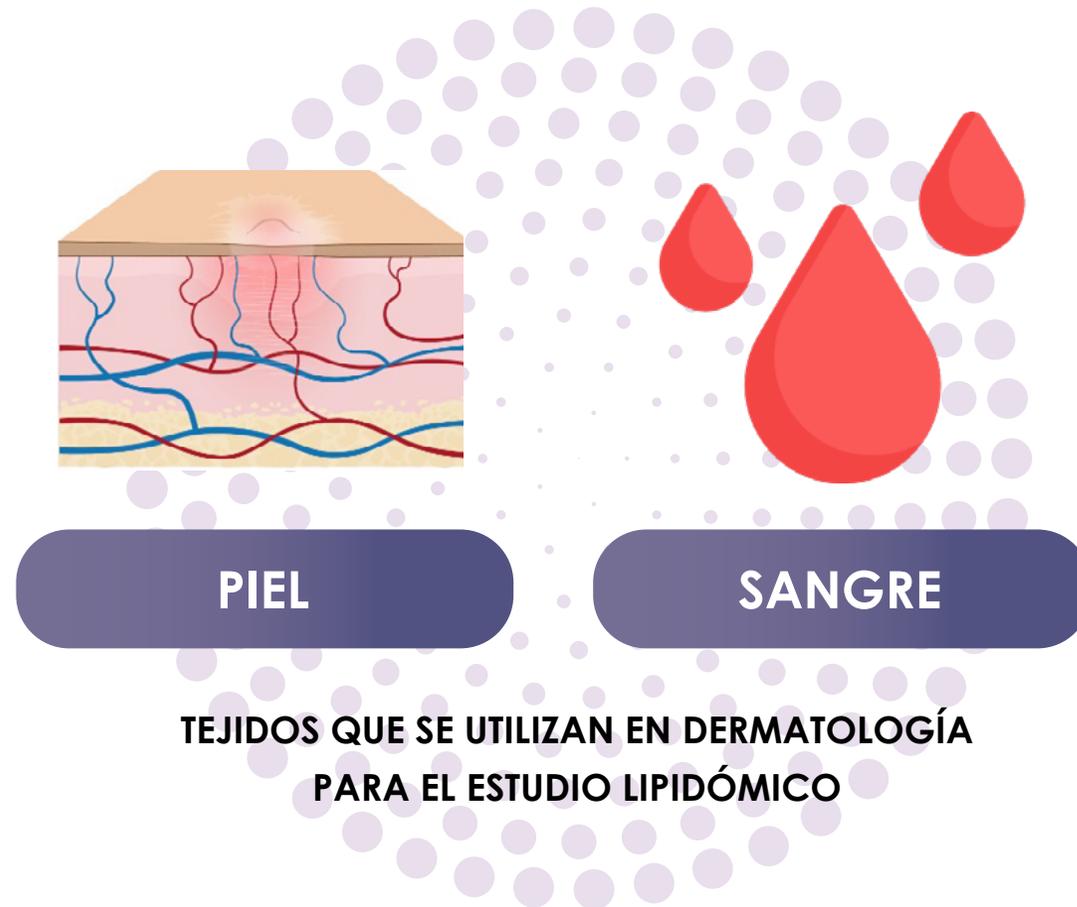


INTERPRETACIÓN DE DATOS

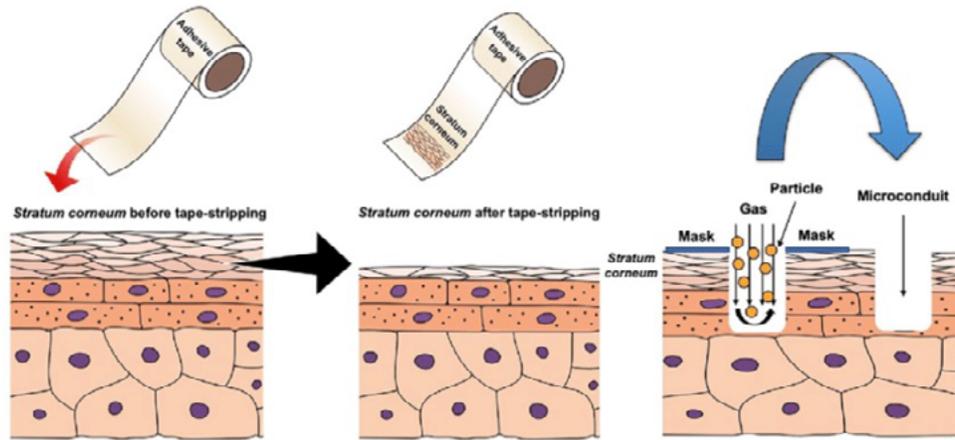


Lipidómica en dermatosis

- La lipidómica se utiliza en varias enfermedades dermatológicas: psoriasis, liquen plano, dermatitis atópica, hidradenitis supurativa, acné vulgar, rosácea o dermatitis seborreica
- Los objetivos de su uso son, entre otros: descubrir variantes de la enfermedad, predecir el pronóstico, descubrir vacíos en la patogenia de la enfermedad, llegar a una medicina personalizada

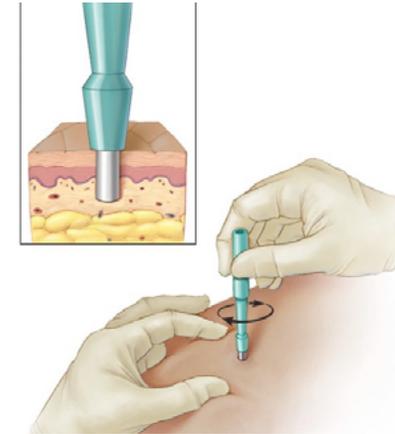


TEST DEL CELO



- El test del celo puede ser un buen procedimiento estándar para evaluar los marcadores de diferenciación epidérmica del estrato córneo y de la capa granular superior de la epidermis.
- Estrategia segura y fiable para evaluar las características celulares y moleculares de la barrera cutánea tanto en niños como en adultos.

BIOPSIA DE PIEL



- Extraerse de los compartimentos dérmico y epidérmico separados enzimáticamente de biopsias de piel, que se utilizan cada vez más para estudios genéticos y traslacionales sobre la composición lipídica de la piel en un entorno tridimensional.





PSORIASIS

Probablemente la dermatosis más asociada a alteraciones lipídicas en sangre y piel

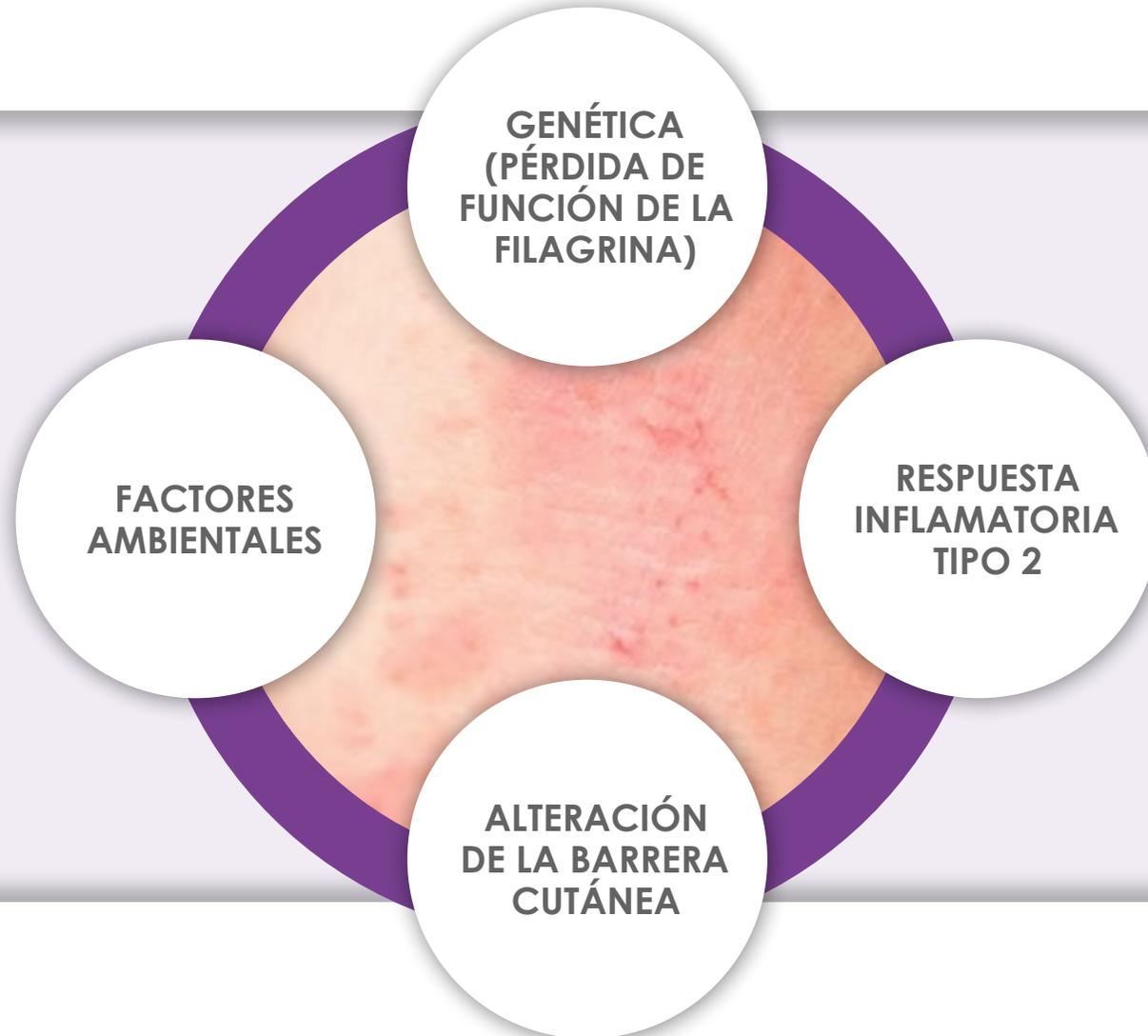
Asociación con sm

EPIDERMIS

– ácidos grasos libres y
+ colesterol, alteraciones
en las ceramidas...



Dermatitis atópica



LOS LÍPIDOS SON UNO DE LOS COMPONENTES PRINCIPALES DE LA BARRERA CUTÁNEA.
PRODUCIDOS POR LOS QUERATINOCITOS Y LAS GLÁNDULAS SEBÁCEAS

50 %
CERAMIDAS

25 %
COLESTEROL

15 %
ÁCIDOS
GRASOS
LIBRES





Se han descrito alteraciones en los lípidos en pacientes con dermatitis atópica

Trieb M, et al.	Abnormal composition and function of high-density lipoproteins in atopic dermatitis patients. Allergy. 2019; 74(2): 398-402.
Trieb M, et al.	Abnormal composition and function of high-density lipoproteins in atopic dermatitis patients. Allergy. 2019; 74(2): 398-402.
Wang H, et al.	Application of lipidomics to reveal differences of facial skin surface lipids between atopic dermatitis and healthy infants. J Cosmet Dermatol. 2020; 19(6): 1528-1534.
Yin H, et al.	Dysregulated lipidome of sebum in patients with atopic dermatitis. Allergy. 2023; 78(6): 1524-1537.
Janssens M, et al.	Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. J Lipid Res. 2012; 53(12): 2755-2766.



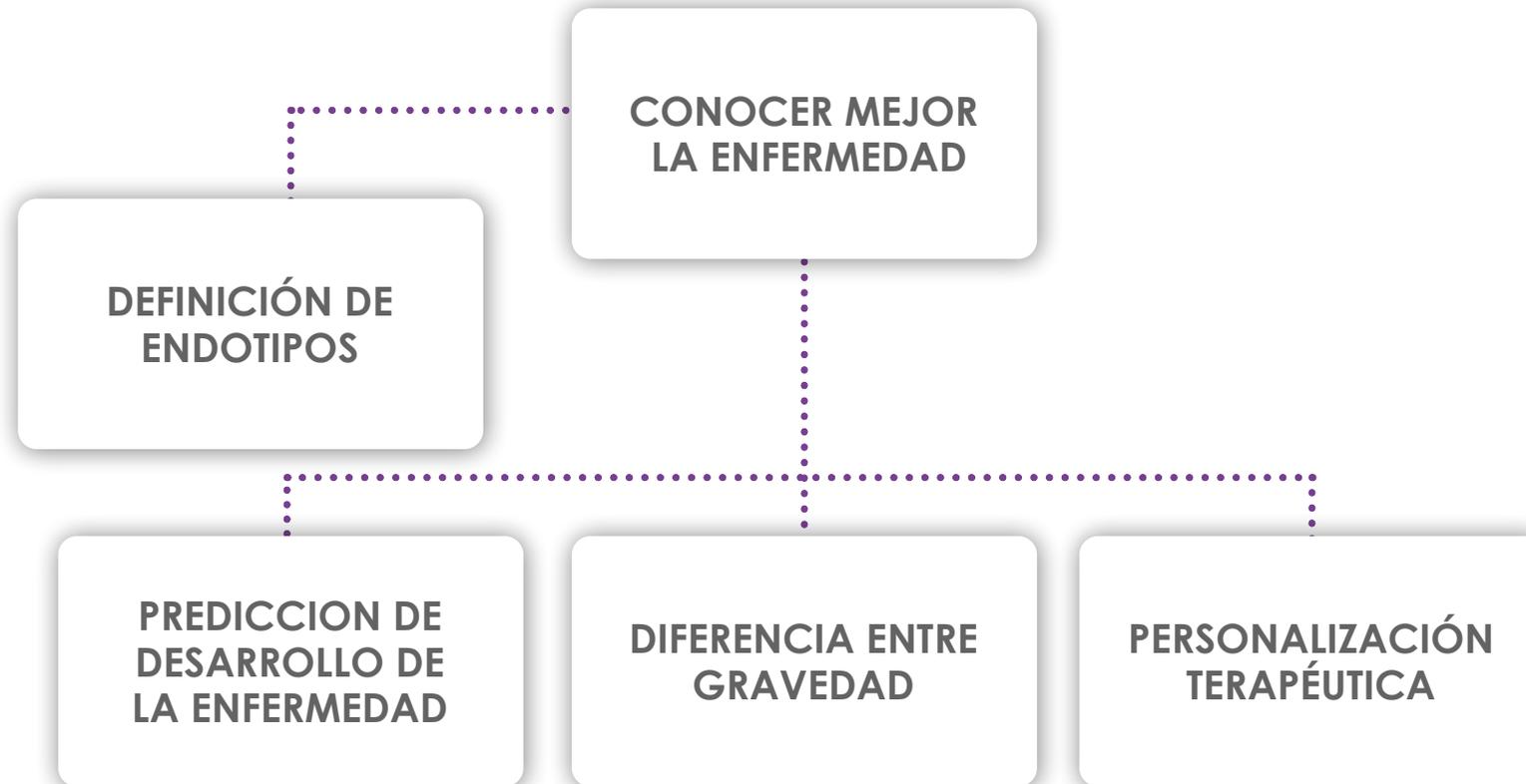


Se encuentra relación entre las alteraciones de la composición lipídica de la piel y cambios en el microbioma cutáneo

Kim J, et al.	Staphylococcus aureus causes aberrant epidermal lipid composition and skin barrier dysfunction. <i>Allergy</i> . 2023; 78(5): 1292-1306.
Emmert H, et al.	Stratum corneum lipidomics analysis reveals altered ceramide profile in atopic dermatitis patients across body sites with correlated changes in skin microbiome. <i>Exp Dermatol</i> . 2021; 30(10): 1398-1408.
Baurecht H, et al.	Epidermal lipid composition, barrier integrity, and eczematous inflammation are associated with skin microbiome configuration. <i>J Allergy Clin Immunol</i> . 2018 May;141(5):1668-1676.e16.



Implicación de la “ómica” en dermatitis atópica



Ghosh D, et al. Leveraging multilayered “omics” data for atopic dermatitis: a road map to precision medicine. *Front Immunol.* 2018; 9: 2727. Carrascosa-Carrillo JM, et al. Toward precision medicine in atopic dermatitis using molecular-based approaches. *Actas Dermosifiliogr.* 2024; 115(1): T66-T75. English, Spanish. Li S, et al. Lipidomic analysis of epidermal lipids: a tool to predict progression of inflammatory skin disease in humans. *Expert Rev Proteomics.* 2016; 13(5): 451-456.



Lipidómica en dermatitis atópica

- Se propone la posible utilidad de la suplementación personalizada en pacientes con da tras el estudio lipidómico para prevenir la enfermedad y disminuir los síntomas inflamatorios.
- El desequilibrio del metabolismo de los fosfolípidos podría estar implicado en la exacerbación de la da por la obesidad.
- La actividad de la glándula sebácea está alterada en pacientes con DA, tanto en zonas sebáceas ricas como pobres, y los resultados difiere entre sexos. Podría ayudarnos en la definición de fenotipos, relacionados con la gravedad y el género.
- Alteraciones de los lípidos de las glándulas sudoríparas en pacientes con DA.
- Cambios en los lípidos en pacientes con DA y deficiencia en filagrina en piel lesional y piel sana.

Nowowiejska J, et al. Lipid alterations and metabolism disturbances in selected inflammatory skin diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(8): 7053. Bhattacharya N, et al. Transcriptional control and transcriptomic analysis of lipid metabolism in skin barrier formation and atopic dermatitis (AD). *Expert Rev Proteomics.* 2019; 16(8): 627-645. Ahn YM, et al. Integrated omics analysis uncovers the culprit behind exacerbated atopic dermatitis in a diet-induced obesity model. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(8): 4143. Kobiela A, et al. Keratinocyte-derived small extracellular vesicles supply antigens for CD1a-restricted T cells and promote their type 2 bias in the context of filaggrin insufficiency. *Front Immunol.* 2024; 15: 1369238. Cavallo A, et al. Biosignatures of defective sebaceous gland activity in sebum-rich and sebum-poor skin areas in adult atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2024; 33(3): e15066. Lino Y, et al. Dysregulated ceramide metabolism in mouse progressive dermatitis resulting from constitutive activation of Jak1. *J Lipid Res.* 2023; 64(2): 100329. Jacques C, et al. Evaluation of a novel skin emollient cream on skin lipidome and lipid organization. *Skin Pharmacol Physiol.* 2023; 36(3): 125-139. Olejnik A, et al. Fatty acids profile and the relevance of membranes as the target of nutrition-based strategies in atopic dermatitis: a narrative review. *Nutrients.* 2023; 15(17): 3857.





Predicción del desarrollo de dermatitis atópica basado en la lipidómica

Berdyshev E, et al.	Stratum corneum lipid and cytokine biomarkers at age 2 months predict the future onset of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2023; 151(5): 1307-1316.
Hoji A, et al.	Cord blood sphingolipids are associated with atopic dermatitis and wheeze in the first year of life. J Allergy Clin Immunol Glob. 2022; 1(3): 162-171.





Los cambios en la lipidómica y la metabolómica inducidos por Dupilumab podrían deberse a la reducción de la inflamación de la piel

Zhang L, et al. Integrated metabolomics and lipidomics study of patients with atopic dermatitis in response to dupilumab. Front Immunol. 2022; 13: 1002536.



33
pacientes

- 58 % EASI 75 y grupo buenos respondedores
- + EA en buenos respondedores
- Glicerofosfolípidos, la vía más alterada en este estudio
- Fosfatidilcolina (incrementada en pacientes con DA) decrece tras tratamiento con dupilumab
- + cambios en el perfil metabólico de los buenos respondedores





Posible implicación en cambios lipidómicos del resto de nuevas terapias en dermatitis atópica

Tollenaere MAX, et al.	Skin barrier and inflammation genes associated with atopic dermatitis are regulated by interleukin-13 and modulated by tralokinumab in vitro. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2021; 101 (4): adv00447.
Sander N, et al.	Blockade of IL-13 signaling improves skin barrier function and biology in patients with moderate to severe atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol.</i> 2024 Mar 26; ljae138.
Flori E, et al.	JAK/STAT inhibition normalizes lipid composition in 3D human epidermal equivalents challenged with Th2 cytokines. <i>Cells.</i> 2024; 13(9): 760.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

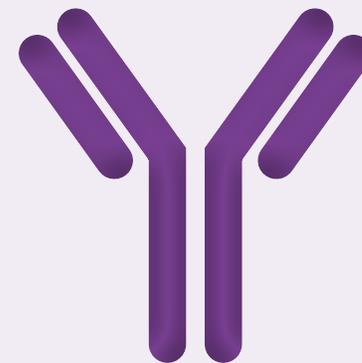
Evaluación de biomarcadores tisulares en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento tópico o sistémico: una revisión sistémica

Dr. Miguel Antonio Lasheras Pérez
Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

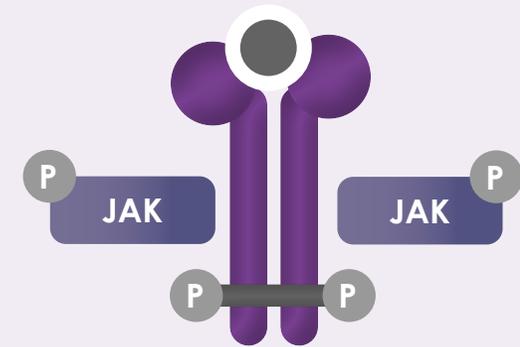


Los endotipos podrían orientar en la elección del fármaco en la dermatitis atópica

- Actualmente, se ha descrito la existencia de endotipos, es decir, subgrupos de pacientes con dermatitis atópica en los que determinados perfiles de citocinas cobran una relevancia mayor. En algunos pacientes la vía Th2 parece ser más importante, mientras que en otros, como la etnia asiática o la edad pediátrica, cobran mayor importancia otras vías, como la Th1 y la Th17.
- Las terapias disponibles tienen dianas dirigidas:



Dupilumab y tralokinumab actúan sobre la vía Th2 (IL-13 y/o IL-4)



Upadacitinib, baricitinib y abrocitinib actúan sobre la vía Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-22 e IL-31), Th1 (interferón gamma, IL-12 e IL-15) y Th17 (IL-12, IL-22 e IL-23)

PUEDA QUE HAYA PACIENTES QUE REQUIERAN EL BLOQUEO MULTIVÍA



Aplicaciones de los biomarcadores



La elección de uno u otro fármaco en dermatitis atópica se basa en el ensayo-error. Es necesario encontrar biomarcadores. Los hay de diferentes tipos:

- **Biomarcadores riesgo/susceptibilidad.** Ej.: BRCA1/2 y riesgo de cáncer de mama.
- **Biomarcadores diagnósticos.** Ej.: hemoglobina glicosilada en el diagnóstico de la diabetes mellitus.
- **Biomarcador pronóstico.** Ej.: BRCA1/2 y riesgo de desarrollar una segunda neoplasia.
- **Biomarcadores predictivos.** Ej.: ciertas mutaciones en la fibrosis quística permiten seleccionar el fármaco adecuado.
- **Biomarcadores farmacodinámicos.** Ej.: anticoagulantes e INR.
- **Biomarcadores de seguridad.** Ej.: bilirrubina y riesgo de hepatotoxicidad.
- **Biomarcador de monitorización.** Ej.: niveles de carga viral VHC y antivirales.



Los biomarcadores tisulares no se han estudiado tanto como los séricos y hematológicos

Por el momento, la mayor parte de la investigación se ha centrado en el estudio de los biomarcadores séricos. Los niveles de quimiocina regulada y activada del timo (TARC) y de lactato deshidrogenasa (LDH), y el recuento de eosinófilos se correlacionan con la gravedad de la dermatitis atópica.

El estudio de piel lesional puede ser interesante; representa el ambiente inflamatorio único de la enfermedad y, en especial, la búsqueda de un biomarcador tisular que prevea la respuesta a un fármaco.



Justificación y objetivos

Debido a la frecuencia, relevancia e impacto de la dermatitis atópica en la sociedad y el sistema sanitario, es pertinente revisar la literatura en busca de biomarcadores tisulares que sean de utilidad en la práctica clínica. Para ello se realiza la siguiente revisión sobre la evaluación de biomarcadores tisulares durante el tratamiento tópico y/o sistémico de la dermatitis atópica.

OBJETIVOS DE ESTE TRABAJO



**IDENTIFICAR
BIOMARCADORES
TISULARES EN LA
DERMATITIS ATÓPICA
EVALUADOS ANTES
Y DESPUÉS DEL
TRATAMIENTO TÓPICO
O SISTÉMICO**

**SEÑALAR
CUÁLES
PODRÍAN SER
DE UTILIDAD EN
LA PRÁCTICA
DIARIA**

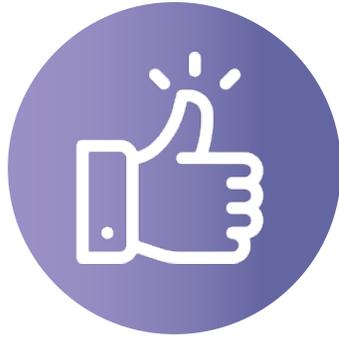


Materiales y métodos: búsqueda bibliográfica

BASE	SECUENCIA DE BÚSQUEDA	Resultados
PubMed	Biomarkers [mh] OR biomarkers [tiab] OR markers [tiab] OR endotypes [tiab] OR precision medicine [mh] OR precision medicine [tiab] OR personalized medicine [tiab]) AND (dermatitis, atopic [mh] OR atopic dermatitis [tiab] OR atopic eczema [tiab])	1402
WOS	(TI=(Biomarkers OR markers OR endotypes OR precision 1218 medicine OR personalized medicine) OR AB=(Biomarkers OR markers OR endotypes OR precision medicine personalized medicine) AND (TI=(dermatitis, atopic OR atopic dermatitis OR atopic eczema) OR AB=(dermatitis, atopic OR atopic dermatitis OR atopic eczema)	1218
Scopus	Biomarkers OR markers OR endotypes OR precision medicine OR personalized medicine) AND (dermatitis, atopic OR atopic dermatitis OR atopic eczema)	67



Materiales y métodos: criterios de inclusión y exclusión



CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Ensayos clínicos y artículos originales sobre biomarcadores tisulares antes y después de un tratamiento tópico y/o sistémico.
- Artículos publicados en los últimos 10 años.
- Artículos en inglés o español.



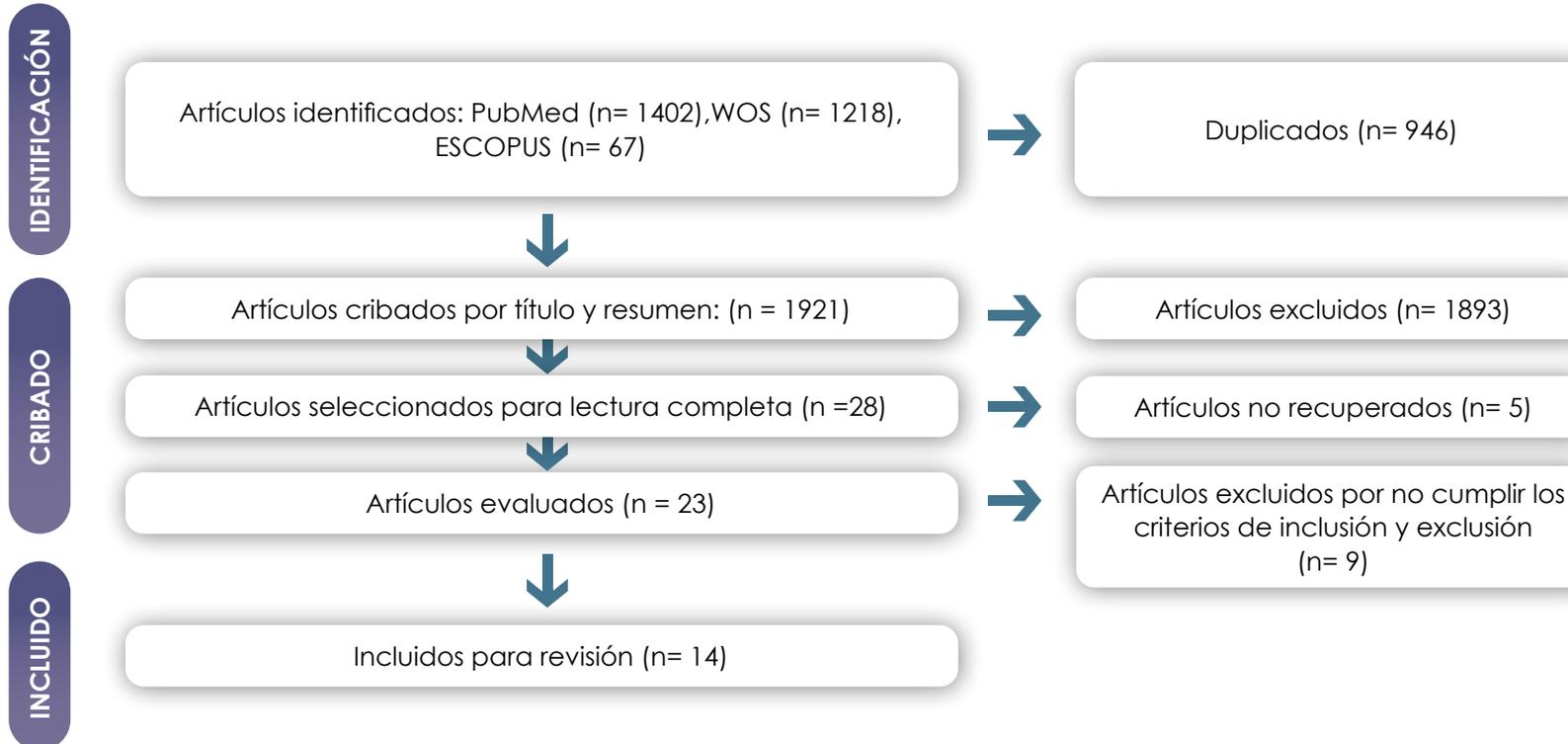
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Menos de 10 pacientes.
- No alcanzar las 4 semanas de tratamiento en los fármacos tópicos/fototerapia ni las 12 semanas en los fármacos sistémicos.



Materiales y métodos: flujo de artículos y escala de gradación de evidencia (escala SIGN50)

ARTÍCULOS IDENTIFICADOS EN BASES DE DATOS



GRADO DE EVIDENCIA	TIPO DE ARTÍCULO
1	Metaanálisis, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
2	Ensayos de cohortes y caso-control
3	Estudios analíticos sin grupo control: casos, series de casos
4	Opinión de expertos

Tabla creada por el ponente.





Se identificaron 6 estudios con fármacos tópicos

Fishbein AB, et al.	Biomarkers of response to topical crisaborole in patients with mild/moderate pediatric atopic dermatitis from minimally invasive tape strip transcriptome. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2024; 90(3): 629-632.
McAleer MA, et al.	Topical corticosteroids normalize both skin and systemic inflammatory markers in infant atopic dermatitis. <i>Br J Dermatol.</i> 2021; 185(1): 153-163.
Kezic S, et al.	Children with atopic dermatitis show increased activity of β -glucocerebrosidase and stratum corneum levels of glucosylcholesterol that are strongly related to the local cytokine milieu. <i>Br J Dermatol.</i> 2022; 186(6): 988-996.
Brunner PM, et al.	A mild topical steroid leads to progressive anti-inflammatory effects in the skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2016; 138(1): 169-178.
Koppes SA, et al.	Stratum corneum tape stripping: monitoring of inflammatory mediators in atopic dermatitis patients using topical therapy. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2016; 170(3):187-193.
Murata S, et al.	Interleukin-8 levels in the stratum corneum as a biomarker for monitoring therapeutic effect in atopic dermatitis patients. <i>Int Arch Allergy Immunol.</i> 2021; 182(7): 592-606.



Resultados

AUTOR	ESTUDIO	INTERVENCIÓN	N.º (CONTROLES VS PACIENTES)	TÉCNICA	RESULTADO	TIPO	SIGN
<i>Fishbein AB et. 13</i>	Cohorte prospectiva	Menores (3 meses a 17 años) con DA tratados con crisaborol 2% por 4 semanas. Se tomaron muestras mediante tira adhesiva de piel lesional. Se clasificaron en respondedores si tenían una reducción del IGA o del IGAxBSA.	16	Tira adhesiva (x20): transcriptoma.	En el grupo de respondedores (n=9), la expresión génica cambio significativamente pre y post tratamiento, con cambios en la expresión de 1215 genes. El inhibidor de la fosfodiesterasa 4 fue capaz de mejorar significativamente los genes relacionados con la queratinización (descenso del inhibidor de la peptidasa Kazal tipo 1, KRT85, 38 y 77; aumento de genes relacionados con la formación de la envoltura cornificada y de la matriz extracelular). Diferente expresión en genes relacionados con las células TCD8 y células B.	M	3
<i>McAleer MA et al. 14</i>	Cohorte prospectiva	Menores de 12 meses con DA en tratamiento con corticoides tópicos (en función de su severidad) durante 6 semanas. Se tomo tira adhesiva de piel lesional y no lesional. Se evaluó el OSCORAD, TEWL, biomarcadores séricos Y genotipo de filagrina.	94 (20 vs 74)	Tira adhesiva (x8): inmunoensayo.	Se observó una mejoría en el SCORAD y TEWL con el tratamiento, independientemente del genotipo. La mayor parte de biomarcadores del estrato córneo mejoraron, sin alcanzar los valores de los controles, fue especialmente relevante IL-8 e IL-18 y factores de angiogénesis (Flt-1 y VEGF-A). Algunos biomarcadores córneos disminuyeron (IL-8 e IL-18), mientras que los séricos iguales no. El descenso en algunos biomarcadores del estrato córneo (IL-8, CCL17, y otros) correlacionaron con la mejora del SCORAD/OSCORAD.	M	2
<i>Kezic S et al. 15</i>	Cohorte prospectiva	Menores de 12 meses con DA en tratamiento con corticoides tópicos (en función de su severidad). Se tomaron muestras adhesivas de piel lesional y no lesional. Se evaluó SCORAD, OSCORAD, TEWL y biomarcadores séricos.	39 (22 vs 17)	Tira adhesiva (x8): inmunoensayo.	A nivel basal, los pacientes presentaban una función barrera alterada por el TEWL y una actividad de GBA mayor y mayores niveles de G1Chol que en controles. Con el tratamiento, se redujo el nivel de GBA y glucosilcolesterol. La mejoría del G1Chol correlacionó con OSCORAD y TEWL. La actividad de GBA con TEWL. Ambas se correlacionaron con ciertos biomarcadores séricos.	M	2



Resultados

AUTOR	ESTUDIO	INTERVENCIÓN	N.º (CONTROLES VS PACIENTES)	TÉCNICA	RESULTADO	TIPO	SIGN
Brunner P et al. ¹⁶	Cohorte prospectiva	Adultos con DA en tratamiento con acetónido de triamcinolona 0.025% por 16 semanas. Se tomaron biopsias de piel lesional y no lesional. Se evaluó el SCORAD.	15	Biopsia: IHC y transcriptoma	. La expresión génica mostró una mejoría del 25.6% a la semana 4 y del 71.8% a la semana 16. Se redujo la expresión de diferentes genes: Th2 (CCL17, CCL18, CCL22, y CCL26), Th17 (PIP3 y CXCL2), de células dendríticas (CD83 y CD86), células T (CD28 y granzima B). El tratamiento redujo la positividad de K16 en la IHC y el grosor epidérmico; también descendió la positividad de células TCD3 y subgrupos de células dendríticas (CD206, FcεR11).	M	3
Koppes S et al. ¹²	Cohorte prospectiva	Adultos con DA tratados con Dermalex (emoliente a base de ceramidas y magnesio) durante 6 semanas. Se tomaron muestras mediante tira adhesiva de las zonas lesionales (zona volar del brazo o fosa poplítea); en el caso de controles de la espalda. Se midió el OSCORAD y TEWL.	110 (20 vs 90)	Tira adhesiva (x8): inmunoensayo	La mayor parte de marcadores inflamatorios estaban más elevados en el grupo con DA. Tras el tratamiento de 6 semanas, se redujeron significativamente los niveles de citoquinas de la vía Th2 (IL-4, IL-13, CCL2, CCL22, CCL17 y TARC), citoquinas reguladoras (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-8, IL-10), y otros (proteína sérica amiloide A y proteína C reactiva y VCAM-1). El OSCORAD y TEWL mejoraron significativamente. Solo en el subgrupo con DA moderada, el descenso de CCL17 e IL-8 correlacionaron con el descenso de OSCORAD.	M	2
Murata S et al. ⁹	Cohorte prospectiva	Adultos con DA en tratamiento con ungüento de betametasona por 4-6 semanas. Se evaluó con tira adhesiva en antebrazo, abdomen y zona más severa. También se midió SCORAD, TEWL y contenido de agua y biomarcadores del suero (células sanguíneas, % eosinófilos, LDH, IgE y TARC).	22	Tira adhesiva (x5): inmunoensayo.	A nivel basal, el nivel de IL-8 correlacionó con el SCORAD y con la pérdida de TEWL. No con el nivel de agua. Con el tratamiento, el SCORAD, TEWL, contenido de agua y biomarcadores séricos (excepto IgE) mejoraron. El nivel de IL-8 disminuyó significativamente con el tratamiento y correlacionó con la mejora del SCORAD y con el contenido de agua, con el descenso de biomarcadores séricos, (excepto IgE), no con el TEWL.	M	3





Se identificaron 2 estudios con fármacos sistémicos clásicos o fototerapia

Bogaczewicz J, et al.	Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. <i>Int J Dermatol.</i> 2016; 55(8): 856-863.
Ungar B, et al.	An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. <i>J Invest Dermatol.</i> 2017; 137(3): 603-613.



Resultados

AUTOR	ESTUDIO	INTERVENCIÓN	N.º (CONTROLES VS PACIENTES)	TÉCNICA	RESULTADO	TIPO	SIGN
<i>Bogaczewicz J et al.</i> ¹⁷	Cohorte prospectiva	Adultos con DA en tratamiento con fototerapia UVA1. Se evaluó el SCORAD y biomarcador sérico TSLP. Se tomó una biopsia basal y a las 4 semanas.	25	Biopsia: RNA de ciertas citoquinas.	Basalmente y después del tratamiento, la expresión sérica de TSLP correlacionaron con la de TARC e IL-13 tisular. El tratamiento con fototerapia UVA 1 aumentó significativamente los niveles de TARC y no disminuyó TSLP, IL-5, IL-13. No se encontró correlación entre el SCORAD post-terapia y las citoquinas.	M	3
<i>Ungar B et al.</i> ¹⁸	Cohorte prospectiva	Adultos con DA tratados con ciclosporina 12 semanas. Se tomaron biopsias de piel lesional y no lesional. Se evaluaron biomarcadores séricos y SCORAD.	25	Biopsia: IHC y RNA de ciertas citoquinas.	Diversos biomarcadores tisulares correlacionaron con la mejoría del SCORAD, la mayor correlación era con piel no lesional. Entre ellos destaca: Th2 (IL13, CCL18), Th22 (IL22), e infiltrados inflamatorios (CD206*). Por otro lado, los cambios en biomarcadores séricos correlacionaron con los cambios solo con piel no lesional (CCL17, CXCL10, CCL22, CCL2, e IL-13).	M	3





Se identificaron 6 estudios con fármacos biológicos o iJAK

Singh K, et al.	Baseline skin cytokine profiles determined by RNA in situ hybridization correlate with response to dupilumab in patients with eczematous dermatitis. <i>J Am Acad Dermatol.</i> 2023; 88(5): 1094-1100.
Pažur K, et al,	Proteomic, miRNA and bacterial biomarker patterns in atopic dermatitis patients and their course upon anti-IL-4R α therapy. <i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i> 2024.
Kishi R, et al.	Effects of dupilumab on itch-related events in atopic dermatitis: implications for assessing treatment efficacy in clinical practice. <i>Cells.</i> 2023; 12(2).
He H, et al.	Tape-strip proteomic profiling of atopic dermatitis on dupilumab identifies minimally invasive biomarkers. <i>Front Immunol.</i> 2020 Aug 6 [cited 2024 Jun 12]; 11: 565656.
Guttman-Yassky E, et al.	Targeting IL-13 with tralokinumab normalizes type 2 inflammation in atopic dermatitis both early and at 2 years. <i>Allergy.</i> 2024.
Guttman-Yassky E, et al.	Effect of abrocitinib on skin biomarkers in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. <i>Allergy [Internet].</i> 2024; 79(5).



Resultados

AUTOR	ESTUDIO	INTERVENCIÓN	N.º (CONTROLES VS PACIENTES)	TÉCNICA	RESULTADO	TIPO	SIGN
<i>Singh K et al.</i> ¹⁹	Cohorte retrospectiva	Adultos con DA en tratamiento con dupilumab (con mediana de seguimiento de 8 meses). Se evaluaron las biopsias basales y se comparó con la respuesta del paciente (respuesta completa si IGA 0 o 1, respuesta parcial si IGA 2 o 3).	61	Biopsia (parafinada): IHC y RISH	Los niveles altos de IL-13 correlacionaron significativamente con la respuesta completa. En menor medida, también correlacionó con IL-4. Las citoquinas de la vía Th1 (interferón gamma) y Th3 (IL17A) correlacionaron con una respuesta subóptima.	P	3
<i>Pazur K et al.</i> ²⁰	Cohorte prospectiva	Adultos con DA en tratamiento con dupilumab durante 6 meses. Se evaluaron biomarcadores séricos y cultivo de la región interescapular. Se evaluó el IGA, SCORAD y BSA	89 (39 vs 50)	Cultivo bacteriano: PCR.	La cantidad de <i>S. aureus</i> disminuyó con el tratamiento. El ratio de <i>S. aureus</i> correlacionaba con la gravedad. El ratio de bacterias no correlacionaba con la respuesta al tratamiento.	M	2
<i>Kishi R et al.</i> ²¹	Cohorte prospectiva	Adultos con DA en tratamiento con dupilumab por 16 semanas. Se tomaron biopsias de piel lesional. Se evaluaron biomarcadores séricos	12	Biopsia: IHC.	Se redujo significativamente el grosor epidérmico, lo que correlacionaba con P-NRS. El número de fibras nerviosas intraepidérmicas no varió. El nivel sérico de IL-31 correlacionaba con el número de fibras nerviosas intraepidérmicas.	M	3



Resultados

AUTOR	ESTUDIO	INTERVENCIÓN	N.º (CONTROLES VS PACIENTES)	TÉCNICA	RESULTADO	TIPO	SIGN
He H et al. ²²	Cohorte prospectiva	Adultos con DA en tratamiento con dupilumab por 16 semanas. Se tomaron tiras adhesivas de piel lesional y no lesional. Se midió EASI.	26	Tira adhesiva (x18): inmunoensayo.	Basalmente, 184 proteínas se encontraban sobre-reguladas en piel lesional frente a piel no lesional, de las cuales 136 se redujeron con el tratamiento (mejoraron un 66.2%). Se redujeron significativamente diferentes biomarcadores de macrófagos (CSF1, CD163), células dendríticas (CLEC10A, CD40, TNF), células T (CD4, CD5, GZMA, IL-2RA, CCL19, TNFRSF9, EZR), proteínas de inflamación general (MMP12), Th2 (CCL13, CCL17, CCL23, IL-1RL1/ST2/IL-33R), Th17/Th22 (IL-12B, IL-17RA, CXCL1, KYNU, S100A12), respuesta inmune innata (IL-6, IL-8, IL-17C, IL-6R). También se redujeron significativamente las citoquinas relacionadas con la angiogénesis. Existía una correlación entre los niveles de CSF1, CCL13, CCL23, KYNU e IL-6R con la mejoría del EASI.	M	3
Guttman-Yassky et al. ²³	ECA	Adultos con DA en tratamiento con tralokinumab por 16 semanas. Se tomaron biopsias de piel lesional y no lesional. Se evaluaron biomarcadores séricos	50 (15 vs 35)	Biopsia: IHC, transcriptoma.	A la semana 16, se redujeron significativamente el grosor epidérmico, la positividad de células con la CK16 y el Ki-67 y aumentó la loricrina y el péptido microbiano S100A7. La expresión de genes desregulados se normalizó en un 46.6%. Se redujo significativamente la expresión de genes de la vía Th2, Th22/IL-22 y Th17. Aumentó la expresión de genes de diferenciación epidérmica (CLDN1 y LOR).	M	1
Guttman-Yassky et al. ²⁴	ECA	Adultos con DA en tratamiento con abrocitinib por 12 semanas. Se tomaron biopsias de piel lesional y no lesional. Se midieron biomarcadores séricos. Se evaluó P-NRS, IGA, EASI.	46 (16vs30)	Biopsia: IHC, transcriptoma.	Se redujo la expresión de las vías Th1 (CXCL9, CXCL10, CXCL11) Th2 (CCL18), Th17 (IL-36G, PI3, DEFB4B) y Th22 (S100A8, S100A9, S100A12). Aumentó la expresión de genes de diferenciación epidérmica (CLDN8, CLDN23, LOR, filagrina). Disminuyó la hiperplasia epidérmica y el Ki-67. Se redujo el infiltrado inflamatorio de ciertas poblaciones de células dendríticas (CD11c+, FcεR1+, and CD206+). Las reducción en la hiperplasia epidérmica, CCL18, S100A8, S100A9, y S100A12 correlacionaron con el P-NRS, IGA, y EASI.	M	1



Discusión

- Por el momento, los biomarcadores detectados en dermatitis atópica con mayor evidencia son séricos y se correlacionan con la gravedad (TARC17, CCL22, CCL26, CCL27) y el número de eosinófilos.
- A nivel tisular con **fármacos tópicos**:
 - CCL17 e IL-8 se correlacionan con las escalas de gravedad antes y después de los corticoides.
 - Los niveles basales de interferón gamma altos se asociaban a buena respuesta a corticoides.
- No se encontraron biomarcadores de respuesta a crisaborol.
- A nivel tisular con **fármacos sistémicos clásicos y fototerapia**:
 - El estudio con fototerapia no permitió llegar a conclusiones útiles.
 - La evaluación de biomarcadores en piel no lesional se correlacionaba mejor con biomarcadores séricos y la gravedad en el caso de ciclosporina.

McAlear MA, et al. Topical corticosteroids normalize both skin and systemic inflammatory markers in infant atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2021; 185(1): 153-163.

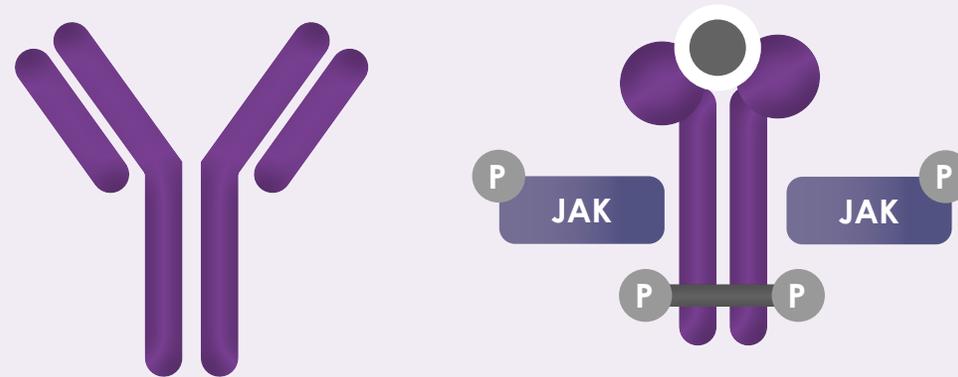
Fishbein AB, et al. Biomarkers of response to topical crisaborole in patients with mild/moderate pediatric atopic dermatitis from minimally invasive tape strip transcriptome. J Am Acad Dermatol. 2024; 90(3): 629-632.

Bogaczewicz J, et al. Medium-dose ultraviolet A1 phototherapy and mRNA expression of TSLP, TARC, IL-5, and IL-13 in acute skin lesions in atopic dermatitis. Int J Dermatol. 2016; 55(8): 856-863.

Ungar B, et al. An integrated model of atopic dermatitis biomarkers highlights the systemic nature of the disease. J Invest Dermatol. 2017; 137(3): 603-613.



- En lo que respecta a **biomarcadores en pacientes con terapias avanzadas**:
 - Dupilumab y abrocitinib lograron normalizar genes de las vías Th1, Th2, Th3 y Th22.
 - Tralokinumab actuó en las vías Th2, Th3 y Th22.
 - Los niveles altos de IL-13 se asociaban a una buena respuesta a dupilumab, mientras que los de Th1 y Th3 se correlacionaban con respuestas subóptimas.



Singh K, et al. Baseline skin cytokine profiles determined by RNA in situ hybridization correlate with response to dupilumab in patients with eczematous dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88(5): 1094-1100.

Pažur K, et al. Proteomic, miRNA and bacterial biomarker patterns in atopic dermatitis patients and their course upon anti-IL-4R α therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024.

Kishi R, et al. Effects of dupilumab on itch-related events in atopic dermatitis: implications for assessing treatment efficacy in clinical practice. *Cells.* 2023; 12(2).

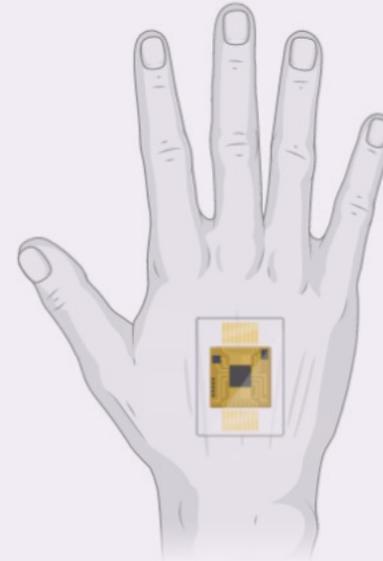
He H, et al. Tape-strip proteomic profiling of atopic dermatitis on dupilumab identifies minimally invasive biomarkers. *Front Immunol.* 2020 Aug 6 [cited 2024 Jun 12]; 11: 565656. Disponible en: www.frontiersin.org

Guttman-Yassky E, et al. Targeting IL-13 with tralokinumab normalizes type 2 inflammation in atopic dermatitis both early and at 2 years. *Allergy.* 2024 [cited 2024 May 19]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38563683/>

Guttman-Yassky E, et al. Effect of abrocitinib on skin biomarkers in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Allergy.* 2024 May 1 [cited 2024 May 19]; 79(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38108208/>



- No hay suficiente evidencia para poder implantar un biomarcador tisular en la práctica diaria.
- La biopsia tisular es una técnica cruenta.
- La tira adhesiva es una técnica no invasiva pero no estandarizada.
- Otro factor por esclarecer es si la muestra se debe tomar de piel lesional o no lesional.



He H, et al. Tape-strip proteomic profiling of atopic dermatitis on dupilumab identifies minimally invasive biomarkers. *Front Immunol.* 2020 Aug 6 [cited 2024 Jun 12]; 11: 565656.
Guttman-Yassky E, et al. Targeting IL-13 with tralokinumab normalizes type 2 inflammation in atopic dermatitis both early and at 2 years. *Allergy.* 2024.



Limitaciones

- Los artículos son muy heterogéneos tanto en técnica utilizada como en diseño y medición, lo que dificulta la síntesis de datos.
- Son de escasa evidencia científica, la mayoría no tienen grupo control y solo dos son ensayos clínicos aleatorizados.

Conclusiones

- Se han identificado diferentes biomarcadores tisulares de utilidad, pero por el momento ninguno de ellos parece ser aplicable a la práctica diaria.
- Es necesario determinar qué procedimiento y técnica serían coste-eficientes.



aborDA

Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

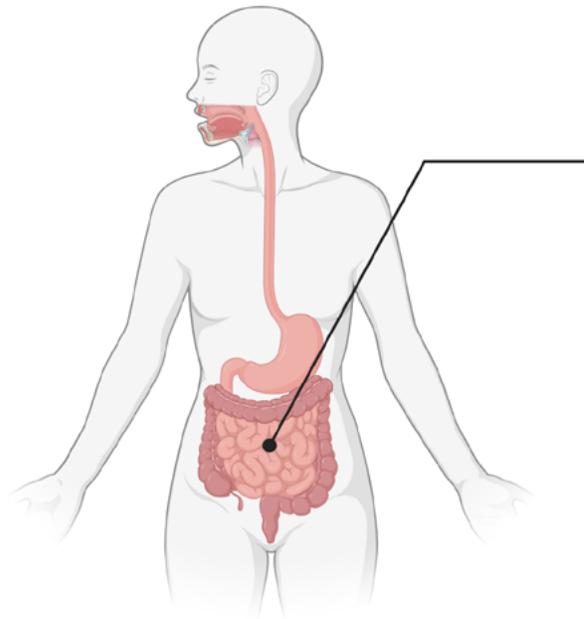
Microbiota intestinal y DA: un enfoque emergente en la fisiopatología de la enfermedad

Dr. Kevin Díez Madueño

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid



Microbiota: una capa más de conocimiento para el abordaje multiómico de la enfermedad



- La MI es el consorcio microbiano más complejo del ser humano
 - Bacterias, arqueas, hongos, virus, parásitos
 - 100 trillones de arqueas, hongos y células bacterianas
 - >1.000 especies de microorganismos
 - 10 veces más células que el propio huésped
 - 1-2 Kg de peso del huésped
 - Genoma 150 veces más rico que el del ser humano
-
- Digestión, metabolismo, nutrición
 - Protección frente a patógenos
 - Función barrera del lumen digestivo
 - Producción de compuestos esenciales (vitaminas, aminoácidos y neurotransmisores)
 - Influencia sobre el sistema neuroendocrino
 - Maduración y regulación del sistema inmunitario

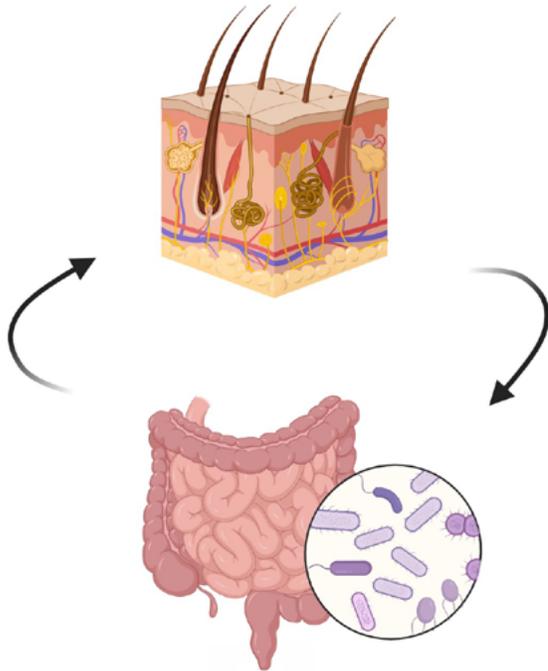


Figuras creadas por el autor mediante BioRender

Keeney KM, et al. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. Annu Rev Microbiol. 2014; 68(1): 217-235. Patterson E, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgrad Med J. 2016; 92(1087): 286-300.



Microbiota intestinal y DA



Figuras creadas por el autor mediante BioRender

La disbiosis cutánea es un factor ya demostrado en el desarrollo de la DA, la aparición de brotes y el ciclo de la inflamación. La disbiosis cutánea se define principalmente por una menor diversidad y una abundancia aumentada en *S. aureus*

La disbiosis intestinal por hábitos occidentalizados e industrialización se ha relacionado con el aumento de la prevalencia e incidencia de alergias y atopia en ambientes urbanos

Múltiples teorías relacionan disbiosis intestinal y atopia:

- Hipótesis dieta-microbiota
- Hipótesis de la higiene
- Relación microbiota y epitelio intestinal
- Relación ácidos grasos de cadena corta (AGCC) e inmunomodulación
- Teoría de la barrera intestinal permeable

Kim JE, et al. Microbiome of the skin and gut in atopic dermatitis (AD): understanding the pathophysiology and finding novel management strategies. *J Clin Med.* 2019; 8(4): E444.

Song H, et al. Faecalibacterium prausnitzii subspecies-level dysbiosis in the human gut microbiome underlying atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137(3): 852-860.

Kloepfer KM, et al. The microbiome as a gateway to prevention of allergic disease development. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022; 10(9): 2195-2204.

Pothmann A, et al. The microbiome and atopic dermatitis: a review. *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20(6): 749-761.

Kang MJ, et al. Interactions between IL-17 variants and *Streptococcus* in the gut contribute to the development of atopic dermatitis in infancy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021; 13(3): 404.

Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut.* 2019; 68(8): 1516-1526.



Se cree que la MI puede ser un factor clave —y revolucionario— en la comprensión de la DA (y de las enfermedades Th-2 dependientes en general)

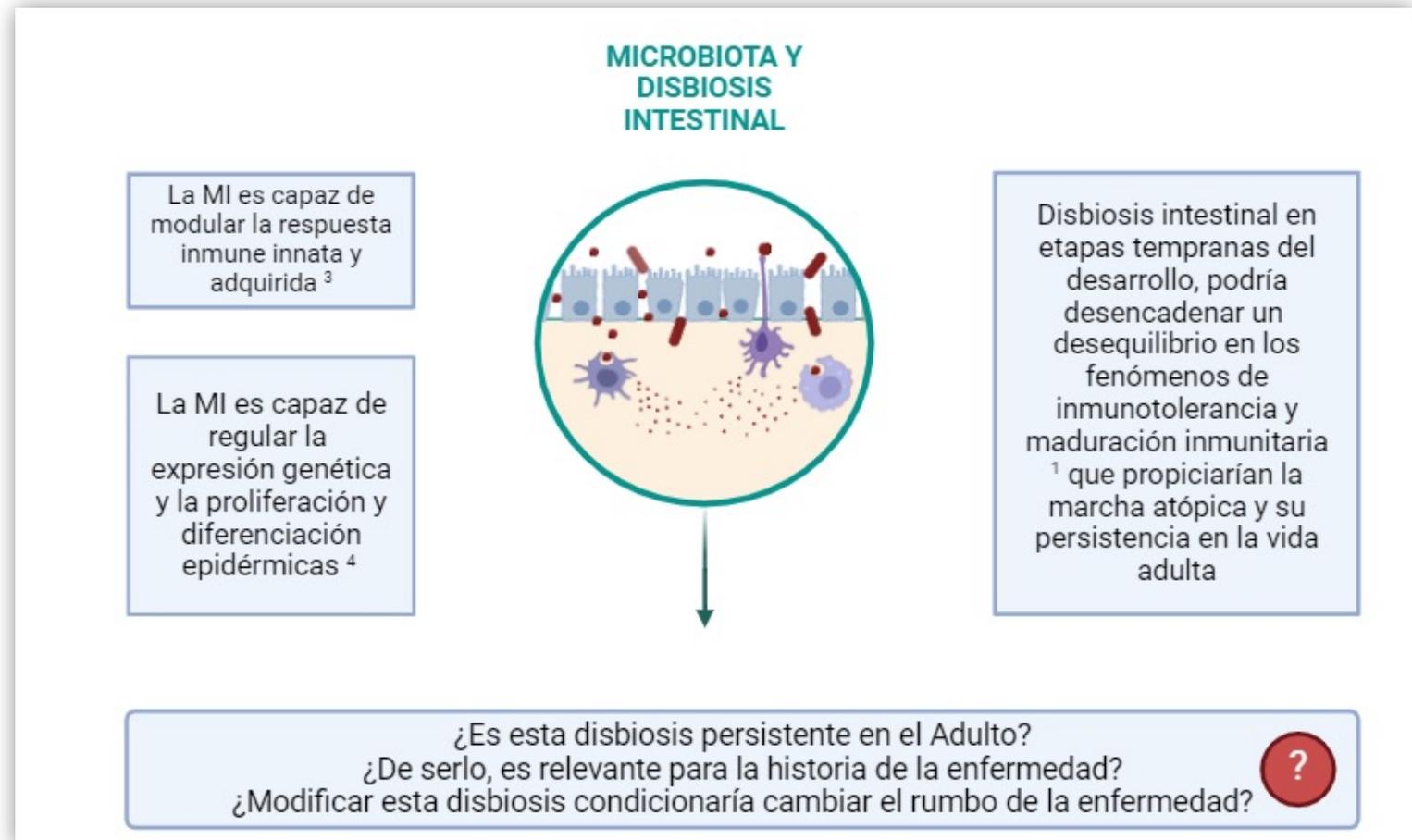


Figura creada por el autor mediante BioRender



Microbiota intestinal y DA

- En la actualidad, algunos trabajos confirman que las alteraciones de la MI neonatal preceden al desarrollo de atopia
- Distintos estudios revelan que los niños con DA sufren disbiosis intestinal
- Se sugiere que una **maduración** intestinal inadecuada (disbiosis) en fases tempranas de la vida podría conducir a una **respuesta inmunitaria alterada en el adulto**, siendo un detonante para el desarrollo de atopia (alergias, asma y/o DA)

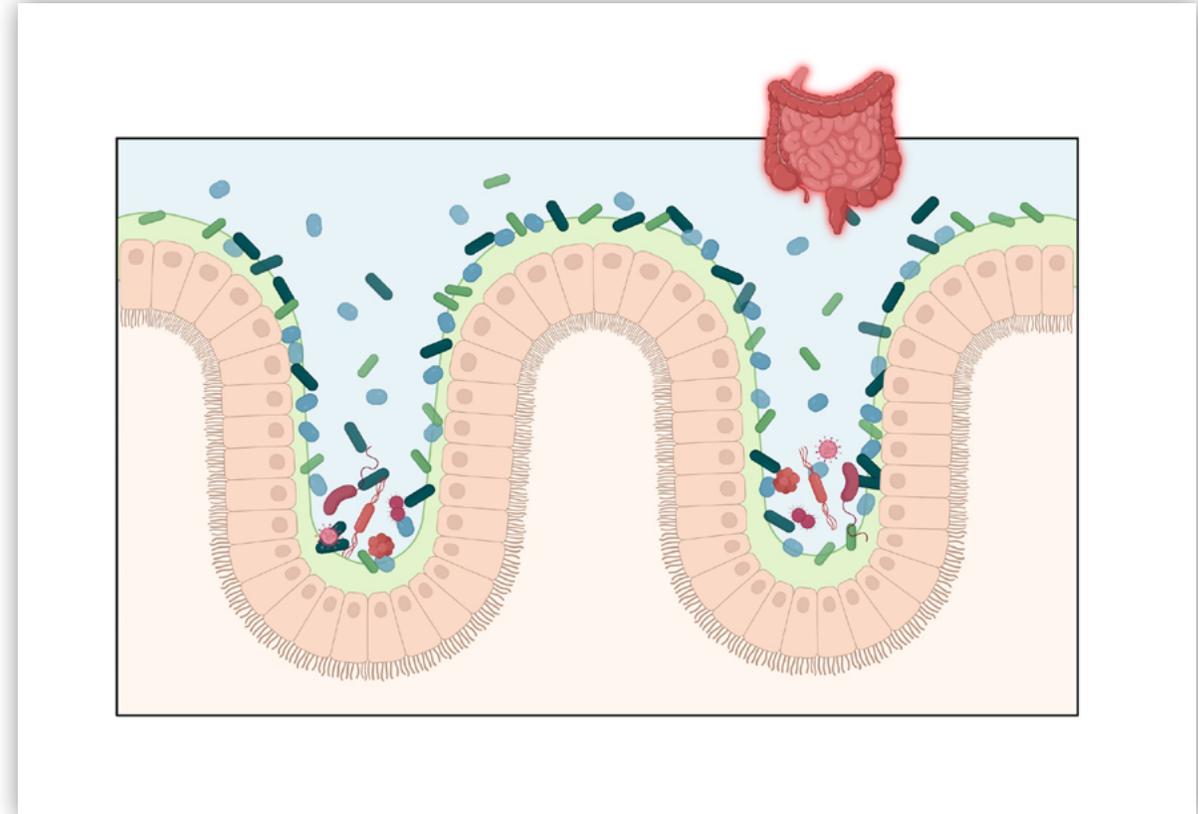


Figura creada por el autor mediante BioRender



Revisión sistemática

- Revisar la literatura centrada en el análisis de la MI de adultos con DA, describiendo si existen diferencias entre la microbiota fecal de adultos con atopia y adultos sanos (disbiosis intestinal)
- También se analizaron los ensayos clínicos que estudiaron la MI de pacientes con atopia, así como la eficacia y seguridad de intervenciones sobre esta microbiota con el objetivo de mejorar la enfermedad
- Analizar la información disponible para comprender el papel que cumple la MI y la disbiosis intestinal en la fisiopatología de la DA del adulto



Revisión sistemática de la Literatura

Declaración PRISMA 2020

2 autores independientes realizaron la búsqueda
1 tercer autor independiente decidió en casos de conflicto

Algoritmo de búsqueda

((("dermatitis, atopic" AND "Gastrointestinal Microbiome")) OR ((("atopic dermatitis" OR "atopic eczema" OR "eczema" AND ("fecal microbiota" OR "fecal microbiome" OR "gut microbiota" OR "gut microbiome" OR "intestinal microbiota" OR "intestinal microbiome"))

PubMed EMBASE WOS



Resultados

- **15 artículos** fueron incluidos en la revisión (6 observacionales y 9 intervencionistas)
- **11 estudios** analizaron **poblaciones orientales** y **4 poblaciones occidentales**
- Respecto al marco temporal, el **40 % de los artículos se publicaron en 2022** (6/15)
- Técnica de identificación microbiana más empleada: **16 sRNA ribosomal** (10/15)
- Solo **2 estudios** emplearon **metagenómica**



Su YJ, et al. Differences in gut microbiota between allergic rhinitis, atopic dermatitis, and skin urticaria. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(9): e25091.

Matsumoto M, et al. Comparison of fecal microbiota and polyamine concentration in adult patients with intractable atopic dermatitis and healthy adults. *Microbiol Immunol*. 2007; 51(1): 37-46.

Hua X, et al. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*. 2016; 3: 172-179.

Fang Z, et al. Bifidobacterium longum mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis. *Gut Microbes*. 2022; 14(1): 2044723.

Li W, et al. Inverse association between the skin and oral microbiota in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2019; 139(8): 1779-1787.e12.

Liu T, et al. Study of the specificity of gut microbiota in adult patients with delayed-onset of atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022; 50(6): 128-136.

Han CY, et al. Exploring the differences in the gut microbiome in atopic dermatitis according to the presence of gastrointestinal symptoms. *JCM*. 2022; 11(13): 3690.

Thirion F, et al. Changes in gut microbiota of patients with atopic dermatitis during balneotherapy. *CCID*. 2022; 15: 163-176.

Wang Y, et al. Effect of a novel E3 probiotics formula on the gut microbiome in atopic dermatitis patients: a pilot study. *Biomedicines*. 2022; 10(11): 2904.

Mashiah J, et al. Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Immun Inflamm Dis*. 2022; 10(3): e570.

Matsumoto M, et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(2): 209-216.e7.

Fang Z, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr*. 2020; 59(5): 2119-2130.

Roessler A, et al. The effect of probiotics on faecal microbiota and genotoxic activity of faecal water in patients with atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2012; 31(1): 22-29.

Matsumoto M, et al. LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T-helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clin Experimental Allergy*. 2007; 37(3): 358-370.

Drago L, et al. Effects of Lactobacillus salivarius LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24(4): 1037-1048.



Resultados de estudios observacionales

- Resultados heterogéneos
- Ninguno de los estudios demostró disbiosis a expensas de una reducción en la diversidad fecal de adultos con DA
- Sí se encuentran **diferencias significativas puntuales** en esta composición, en algunos géneros y familias seleccionados

Géneros más frecuentemente encontrados en adultos con DA («bacterias asociadas a enfermedad»)

Orden Bacteroidales (género *Bacteroides*)
Familia *Enterobacteriaceae* (géneros *Escherichia-Shigella*)
Clostridium (perfringens)

Géneros más frecuentemente encontrados en adultos sanos («bacterias asociadas a protección»)

Prevotella
Lactobacillus
Streptococcus
Bifidobacterium
Clostridium (Clostridium clúster IV, subclúster XIV)
Faecalibacterium (prausnitzii)

Matsumoto M, et al. Comparison of fecal microbiota and polyamine concentration in adult patients with intractable atopic dermatitis and healthy adults. *Microbiol Immunol.* 2007; 51: 37-46.
Hua X, et al. Allergy associations with the adult fecal microbiota: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine.* 2016; 3: 172-179.
Li W, et al. Inverse association between the skin and oral microbiota in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2019; 139: 1779-1787.e12.
Su Y-J, et al. Differences in gut microbiota between allergic rhinitis, atopic dermatitis, and skin urticaria. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100: e25091.
Liu T, et al. Study of the specificity of gut microbiota in adult patients with delayed-onset of atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2022; 50: 128-136.
Han C-Y, et al. Exploring the differences in the gut microbiome in atopic dermatitis according to the presence of gastrointestinal symptoms. *JCM.* 2022; 11: 3690.



«Firma intestinal» típica de sujetos con DA

- Una menor abundancia en AGCC se ha asociado con una menor capacidad para producir inmunotolerancia (menor inducción de linfocitos T reguladores [Treg]). Este concepto tiene mayor relevancia en la infancia que durante la etapa adulta evidentemente
- *Bifidobacterium*,
Lactobacillus, *Clostridium*,
Bacteroides o *Streptococcus*

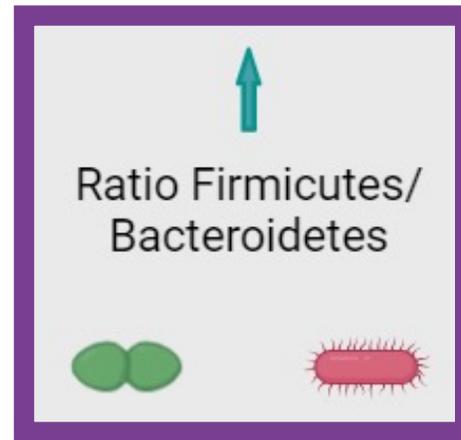


Figura creada por el autor mediante BioRender

Abrahamsson TR, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):434-440.e2.
Lee MJ, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(4): 1310-1319.
Lee MJ, et al. Disordered development of gut microbiome interferes with the establishment of the gut ecosystem during early childhood with atopic dermatitis. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2068366.
Fang Z, et al. Bifidobacterium longum mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2044723.
Fang Z, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr.* 2020; 59(5): 2119-2130.



«Firma intestinal» típica de sujetos sanos

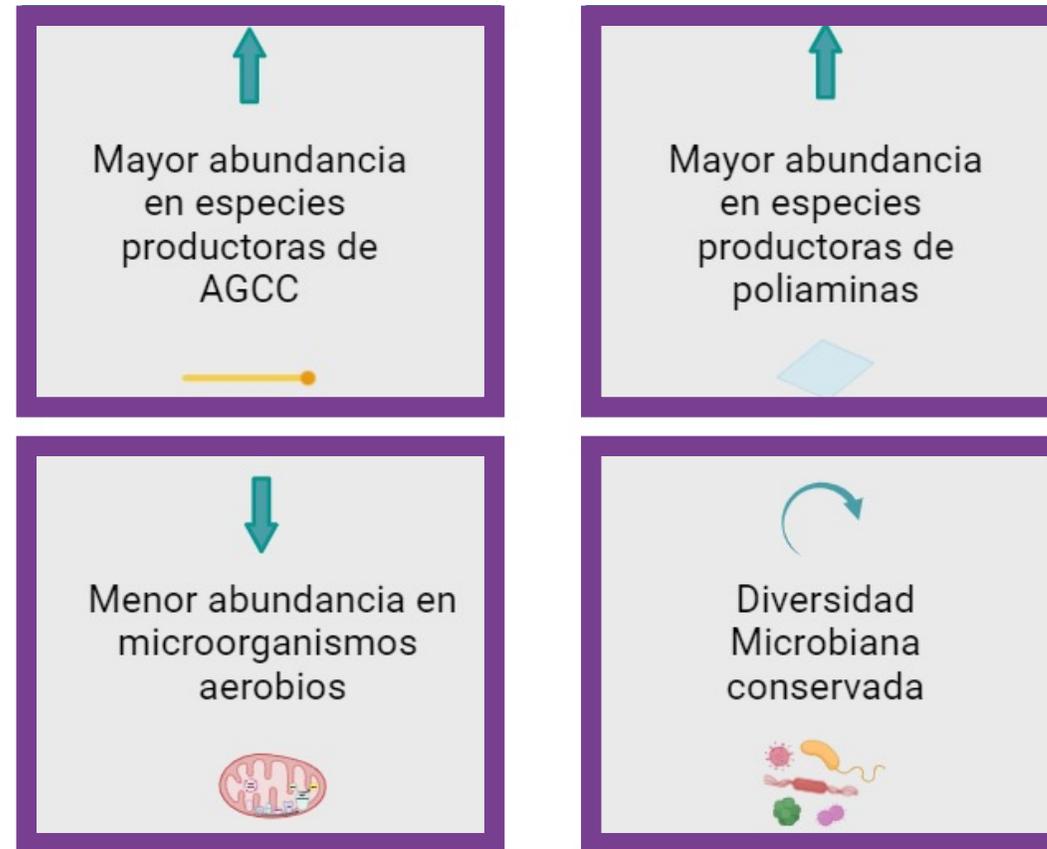


Figura creada por el autor mediante BioRender

Abrahamsson TR, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):434-440.e2.

Lee MJ, et al. Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(4): 1310-1319.

Lee MJ, et al. Disordered development of gut microbiome interferes with the establishment of the gut ecosystem during early childhood with atopic dermatitis. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2068366.

Fang Z, et al. Bifidobacterium longum mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 2044723.

Fang Z, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr.* 2020; 59(5): 2119-2130.



Resultados de estudios intervencionistas

Probiótico	Trasplante fecal	Balneoterapia
<i>Bifidobacterium</i> y/o <i>Lactobacillus</i> los más empleados (8/8)	N inicial 15 pacientes N final 9 pacientes	96 pacientes
Todos demuestran mejoría de SCORAD, EASI y/o DLQI, siendo significativo en 7/8	Todos presentaron una mejoría significativa en la SCORAD así como una reducción significativa del empleo de corticoides tópicos	Mejoría de la enfermedad: el SCORAD se redujo en un 33,8 % al final del estudio
Demostración de persistencia en la composición fecal ulterior	Demostración de persistencia en la composición fecal ulterior	Se demostraron cambios significativos entre composición de la MI
No AE descritos	No AE descritos	No AE descritos
No metaanálisis realizados Heterogeneidad	N muestral reducida	Cambios en la alimentación, fotoexposición, ejercicio físico o estrés durante la intervención; pudieron ser factores distractores en la mejoría de síntomas y la composición intestinal No se han encontrado otros estudios en la literatura en niños o adultos que empleen esta terapia

Fang Z, et al. *Bifidobacterium longum* mediated tryptophan metabolism to improve atopic dermatitis via the gut-skin axis. *Gut Microbes*. 2022; 14: 2044723.

Thirion F, et al. Changes in gut microbiota of patients with atopic dermatitis during balneotherapy. *CCID*. 2022; 15: 163-176.

Wang Y, et al. Effect of a novel E3 probiotics formula on the gut microbiome in atopic dermatitis patients: a pilot study. *Biomedicines*. 2022; 10: 2904.

Mashiah J, et al. Clinical efficacy of fecal microbial transplantation treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Immun Inflamm Dis*. 2022; 10(3): e570.

Matsumoto M, et al. Antipruritic effects of the probiotic strain LKM512 in adults with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113(2): 209-216.e7.

Fang Z, et al. Probiotics modulate the gut microbiota composition and immune responses in patients with atopic dermatitis: a pilot study. *Eur J Nutr*. 2020; 59: 2119-2130.

Roessler A, et al. The effect of probiotics on faecal microbiota and genotoxic activity of faecal water in patients with atopic dermatitis: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2012; 31: 22-29.

Matsumoto M, et al. LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the T_H1 helper type 1 cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clin Experimental Allergy*. 2007; 37: 358-370.

Drago L, et al. Effects of *Lactobacillus salivarius* LS01 (DSM 22775) treatment on adult atopic dermatitis: a randomized placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011; 24: 1037-1048.

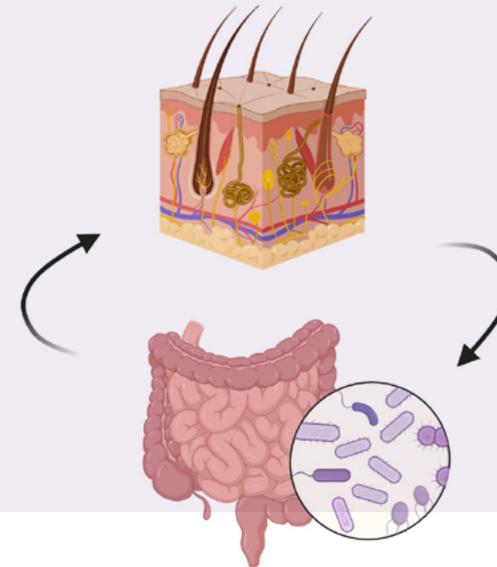


Discusión

Mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la relación disbiosis intestinal y DA



- Eje intestino-piel y teoría de la barrera intestinal permeable
- Relación ácidos grasos de cadena corta (AGCC) e inmunomodulación
- Relación con otras moléculas:
 - Metabolismo de las poliaminas
 - Metabolismo del triptófano
 - Otras no encontradas en esta revisión



Discusión

Colonización y maduración de la MI

- El periodo neonatal y la lactancia son los momentos de mayor relevancia de cara a la modulación del SI a través de la adquisición de la MI (primer año de vida como momento de mayor plasticidad)
- La plasticidad sigue presente en el adulto, pero de una forma limitada (enterotipos estables)
- Factores de riesgo que conduzcan a una maduración o colonización intestinal alterada precoz se relacionarían directamente con la aparición de enfermedad inmunomediada
- Existe, por tanto, una ventana de oportunidad, en la que podemos modificar el rumbo de la inmunomodulación microbiota dependiente, y es la lactancia

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ALTERACIONES EN LA MI

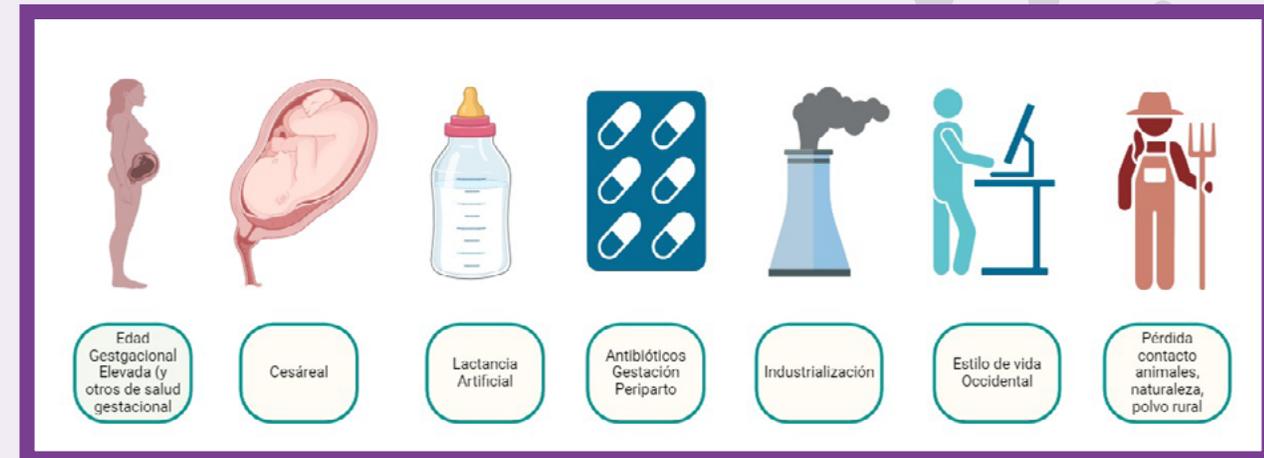


Figura creada por el autor mediante BioRender

Gensollen T, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016; 352(6285): 539-544.

Arieta MC, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med*. 2015; 7(307): 307ra152.

Elholm G, et al. Become a farmer and avoid new allergic sensitization: adult farming exposures protect against new-onset atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132(5): 1239-1241.

Gensollen T, et al. Correlation between early-life regulation of the immune system by microbiota and allergy development. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4): 1084-1091.

Díez Madueño K, et al. Análisis metagenómico de la microbiota intestinal de una cohorte de adultos españoles con dermatitis atópica. Comunicación oral presentada Sábado 21.

Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



Recomendaciones

- A pesar de los resultados de nuestra revisión, no existe evidencia que permita recomendar el empleo de probióticos en pacientes con DA
- La World Allergy Organization (WAO) propone el empleo de probiótico exclusivamente en:
 - Mujeres embarazadas con niños con alto riesgo de alergia
 - Lactantes con alto riesgo de alergia
 - **Esta guía no define claramente qué es «alto riesgo de alergia»**
- Makrgeorgou y colaboradores publicaron en 2018 una revisión Cochrane en la que estudiaban la eficacia del empleo de probióticos en la DA:
 - Concluyen que los probióticos carecen de eficacia diferencial en la mejoría de los síntomas o calidad de vida percibida
 - Estos autores sugieren innecesario, dado el elevado número de pacientes y la potencia del estudio, realizar ensayos clínicos adicionales que estudien el efecto de estas cepas probióticas en el control de la DA



Conclusiones

- **El papel de la MI en la fisiopatología de la DA continúa siendo controvertido.**

No obstante, cada vez hay más evidencia y ciertas vías se encuentran bien encajadas dentro de la fisiopatología de la enfermedad

- En la RS **no se encontraron diferencias significativas** a nivel de diversidad entre adultos sanos y enfermos

- Las características comunes de la MI de sujetos sanos son una **menor abundancia en aerobios** y una **mayor abundancia en especies productoras de AGCC y poliaminas**

- Los ensayos demostraron que el **consumo de probióticos** (*Bifidobacterium* y/o *Lactobacillus*) y el TF modificaron la composición de la microbiota fecal de los participantes y se

asociaron a una mejoría significativa en el control de la enfermedad

- Se necesitan **nuevos estudios** (en especial de metagenómica) que permitan conocer más profundamente la composición y la función características del microbioma intestinal de pacientes con atopia

- En la actualidad **no se pueden dar recomendaciones** sobre medidas terapéuticas que modifiquen el microbioma intestinal

- Una **clave terapéutica** en la prevención primaria y secundaria de las alergias y de la atopia puede ser el tratamiento mediante modulación intestinal en etapas tempranas del desarrollo y no durante la madurez (adulto)



Clínica y diagnóstico

- Comorbilidades no atópicas de la dermatitis atópica
- Psoriasis y dermatitis atópica: ¿dos entidades o dos polos de la misma entidad?
- Eccema de manos atópico
- Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica. Evaluación multiterritorial con ecografía vascular y comparación con psoriasis
- Dermatitis persistente de cabeza y cuello





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Comorbilidades no atópicas de la dermatitis atópica

Dra. Nerea Manzanares Oliver

Hospital del Mar. Barcelona



Dermatitis atópica

RECURSOS SANITARIOS

ABSENTISMO LABORAL



Prurito

Asociación con otras entidades
que trascienden de la esfera cutánea



ENFERMEDADES
CARDIOVASCULARES



SALUD MENTAL

- Dermatitis inflamatoria crónica con elevada prevalencia
- Impacto significativo en la CALIDAD DE VIDA
- Alta CARGA SOCIOECONÓMICA

Silverberg JI, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: a population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(3): 340-347.

Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(8): 984-992.

Birdi G, et al. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2020; 59(4): e75-e91.

Drucker AM, et al. The burden of atopic dermatitis: summary of a report for the National Eczema Association. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(1): 26-30.

Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123(2): 144-151.

Laughter MR, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. *Br J Dermatol.* 2020; 184(2): 304-309.



Estudios epidemiológicos

En la última década varios estudios epidemiológicos han puesto el foco en la posible asociación entre la dermatitis atópica (DA) y las enfermedades cardiovasculares (ECV)

- Estudio de cohorte retrospectivo
- Base de datos del National Health Research Institute de Taiwán
- 20 323 pacientes con DA y 20 323 controles
- Pareados por edad, sexo, fecha de inclusión en la base y comorbilidades
- La incidencia de **ICTUS** en pacientes con DA fue significativamente superior, tras ajustar por edad, sexo, medicación cardioprotectora y múltiples factores de riesgo cardiovascular



Su VYF, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. Ann Med. 2014; 46(2): 84-89





- Cohorte danesa publicada por Andersen et al.
- La DA grave (definida como aquella tratada con fármacos sistémicos) se asoció con un mayor riesgo de **ICTUS y MUERTE DE ORIGEN CV** ajustando por edad y sexo
- Sin embargo, esta relación se perdió en modelos con un ajuste más exigente, incluyendo variables como el estado socioeconómico o la presencia de DM/HTA/tabaquismo

Andersen YMF, et al. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(1): 310-312.e3





- Cohorte canadiense compuesta por 21 379 pacientes con DA y 237 740 controles
- La presencia de DA fue un **factor protector** para el desarrollo de IAM e ictus
- PERO... importantes problemas metodológicos
- Definición de DA > Autorreporte del paciente con base en la cuestión: *¿Ha recibido en alguna ocasión un diagnóstico de eccema?*
- La pregunta puede mostrar una **gran sensibilidad** para detectar DA, pero sin duda **su especificidad es baja**

Drucker AM, et al. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. Br J Dermatol. 2017; 177(4): 1043-1051



- A pesar de las controversias, podemos observar cómo la gran mayoría muestran una asociación entre la DA y al menos un evento cardiovascular mayor (ictus, cardiopatía isquémica/IAM)

EL ORIGEN DE ESTE POSIBLE INCREMENTO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DA TODAVÍA ES UN TEMA CONTROVERTIDO

Alteración en los hábitos de vida que observamos frecuentemente en estos enfermos

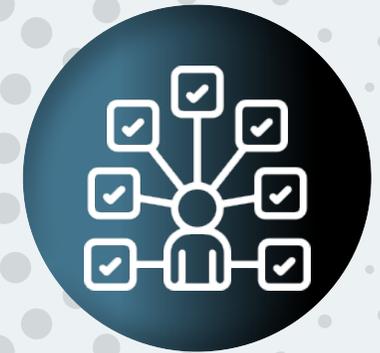


Inflamación sistémica (especialmente intensa en formas moderadas-graves)



Alteración en hábitos de vida

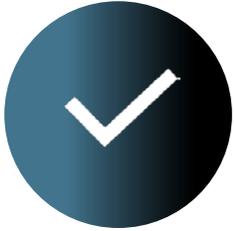
- La DA es una enfermedad con un importante impacto en los hábitos de vida
- En un estudio estadounidense, Silverberg y Greenland encuentran que los pacientes con eczema presentaron una menor probabilidad de realizar actividad física diaria
- Los pacientes con historia de eczema también mostraron mayores odds de tabaquismo, consumo de alcohol, HTA, prediabetes e IMC
- Otros trabajos posteriores han confirmado esta tendencia al **SEDENTARISMO**
- Del mismo modo, en una revisión sistemática-metaanálisis en la que se incluyeron 86 estudios y 680 176 sujetos, el diagnóstico de DA se asoció con mayores probabilidades tanto de **TABAQUISMO ACTIVO** como de **TABAQUISMO PASIVO**



Drucker AM, et al. Atopic dermatitis is not independently associated with nonfatal myocardial infarction or stroke among US women. *Allergy*. 2016; 71(10): 1496-1500.
Silverberg JI, et al. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3): 721-728.e6.
Silverberg JI, et al. Atopic dermatitis is associated with less physical activity in US adults. *J Invest Dermatol*. 2016; 136(8): 1714-1716.
Strom MA, et al. Associations of physical activity and sedentary behavior with atopic disease in United States children. *J Pediatr*. 2016; 174: 247-253.e3.
Silverberg JI, et al. Sleep disturbances in adults with eczema are associated with impaired overall health: a US population-based study. *J Invest Dermatol*. 2015; 135(1): 56-66.
Li JC, et al. Sleep disturbance and sleep-related impairment in adults with atopic dermatitis: a cross-sectional study. *Dermatitis*. 2018; 29(5): 270-277.
Kantor R, et al. Association of atopic dermatitis with smoking: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75(6): 1119-1125.e1.



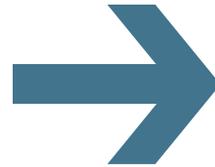
Alteración en hábitos de vida



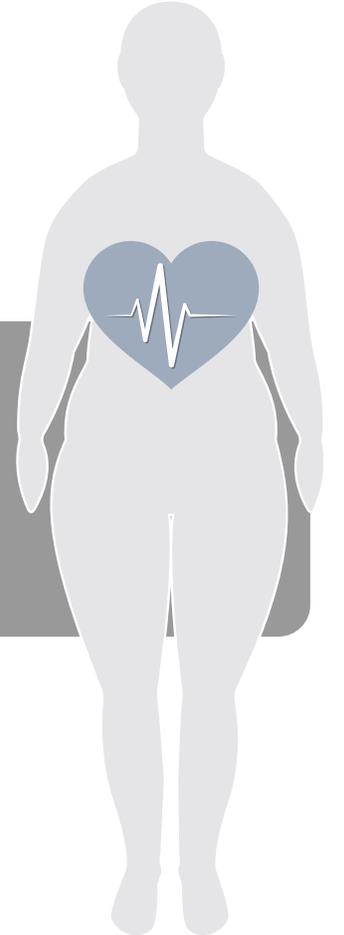
La OBESIDAD podría ser otra comorbilidad asociada con la DA

Existen trabajos que reportan un aumento de la prevalencia de obesidad y de obesidad central tanto en la infancia como en la edad adulta

Xie B, et al. Associations of obesity with newly diagnosed and previously known atopic diseases in Chinese adults: a case-control study. Sci Rep. 2017; 7: 43672



- En un metaanálisis en el que se incluyeron 30 estudios, los pacientes con sobrepeso/obesidad presentaron mayores odds de tener DA que los sujetos con un peso normal

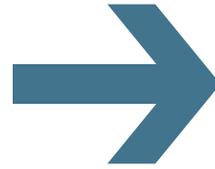


- Las causas que subyacen en esta asociación no se conocen por completo, pero basándonos en resultados de distintos trabajos podríamos estar ante una RELACIÓN BIDIRECCIONAL
- En este sentido, la presencia de sobrepeso/obesidad a los 5 años de edad se ha asociado con el desarrollo de DA a los 9 y a los 15 años
- Lo que no está claro es si la gravedad de la DA se asocia con un mayor riesgo de obesidad

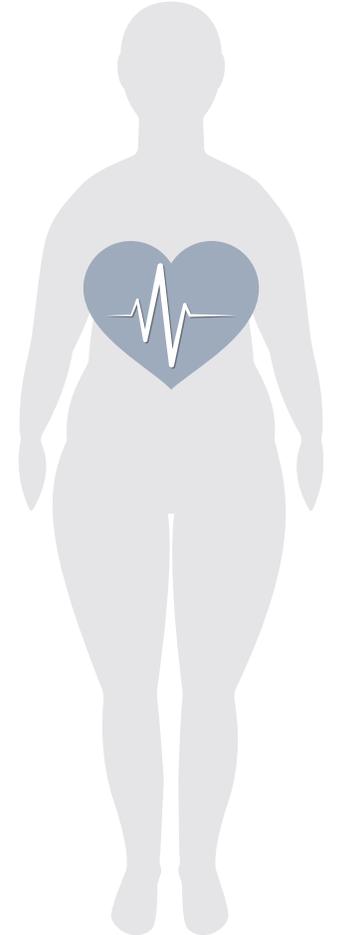


Alteración en hábitos de vida

Sicras-Mainar A, et al. Economic impact of atopic dermatitis in adults: a population-based study (IDEA Study). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018; 109(1): 35-46



La prevalencia de obesidad varió del 13,6 % en pacientes con DA leve al 32,9 % en sujetos con formas graves



- Ascott A, et al. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(5): 1821-1829.
- Silverberg JI, et al. Central obesity and high blood pressure in pediatric patients with atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(2): 144-152.
- Lee SI, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. *J Korean Med Sci*. 2001; 16(2): 155-164.
- Augustin M, et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. *Dermatology*. 2015; 231(1): 35-40.
- Kusunoki T, et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19(6): 527-534.
- Silverberg JI, et al. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol*. 2012; 166(3): 498-504.
- Luo X, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study. *BMC Public Health*. 2013; 13: 12.
- Ascott A, et al. Atopic eczema and obesity: a population-based study. *Dermatol*. 2021; 184(5): 871-879.
- Zhang A, et al. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and metaanalysis. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(4): 606-616.e4.
- Silverberg JI, et al. Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127(5): 1180-1186.e1.
- Manjunath J, et al. Association of obesity in early childhood with atopic dermatitis in late childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 87(2): 426-427.



Alteración en hábitos de vida

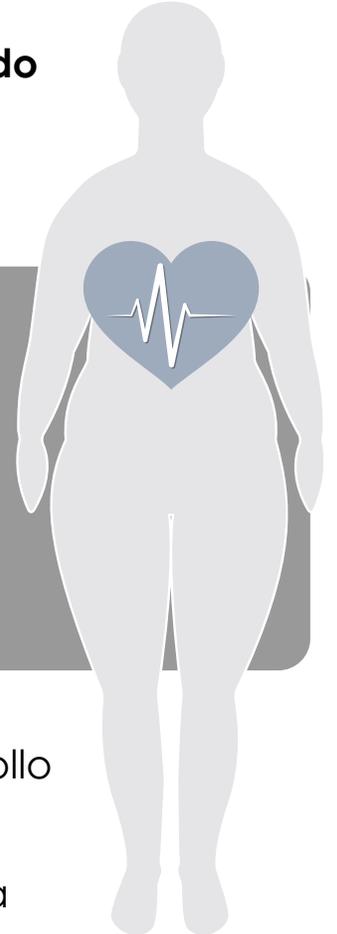


Los estudios que han evaluado la relación entre DA e HIPERTENSIÓN ARTERIAL han arrojado resultados aún menos consistentes

Yousaf M, et al. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2022; 186(2): 227-235



- Analiza 19 trabajos
- Los sujetos con DA presentaron mayores odds de sufrir HTA comparados con los controles sanos (OR 1,16; IC del 95 %: 1,04-1,30)
- Fueron las formas moderadas-graves, y no la DA leve, las que se asociaron con mayores probabilidades de HTA



- Sin embargo, varios fármacos empleados para el tratamiento de la DA se han asociado con el desarrollo de HTA, especialmente **ciclosporina** y los **corticoides orales**
- La mayoría de los modelos multivariados empleados en los distintos trabajos publicados hasta la fecha no ajustan por estas variables

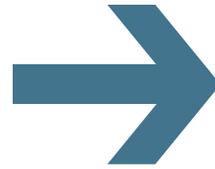
Taler SJ, et al. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. Drug Saf. 1999; 20(5): 437-449.

Mebrahtu TF, et al. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. CMAJ. 2020; 192(12): E295-E301.

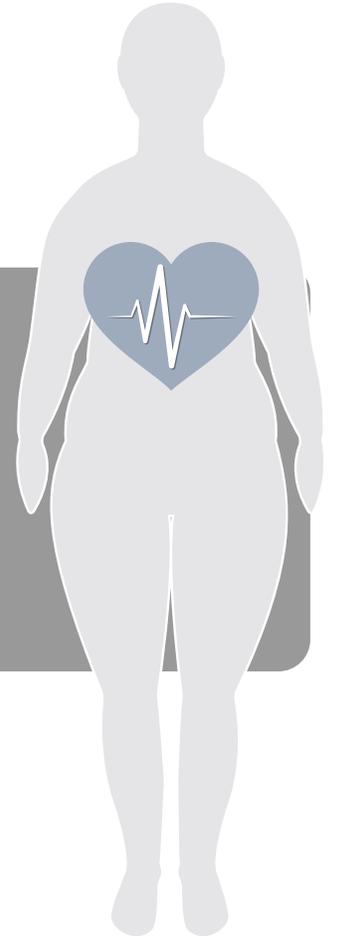


Alteración en hábitos de vida

Davis DMR, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. J Am Acad Dermatol. 2022; 86(6): 1335-1336.e18



- La DA se asoció a un incremento del 13 % en la odds de presentar HIPERCOLESTEROLEMIA (OR 1,13; IC del 95 %: 1,09-1,18)
- Algunos trabajos ponen de manifiesto de nuevo un efecto de la gravedad de la enfermedad sobre la incidencia o prevalencia de la misma

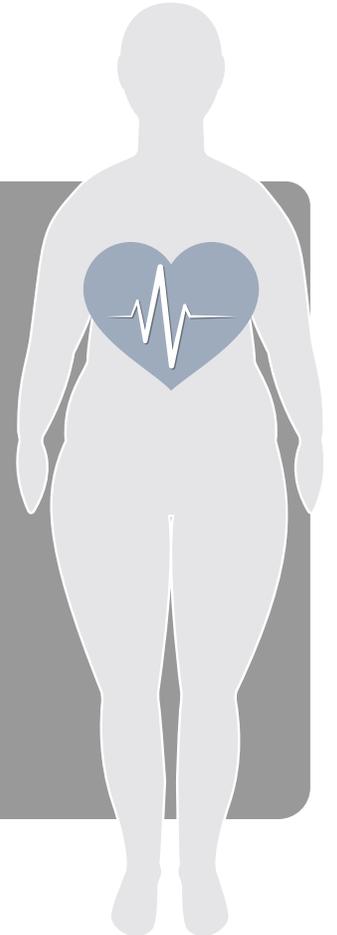


Alteración en hábitos de vida

Trieb M, et al. Abnormal composition and function of high-density lipoproteins in atopic dermatitis patients. Allergy. 2019; 74(2): 398-402



- Podrían existir alteraciones lipoproteicas más allá de las identificadas en un perfil lipídico convencional
- En un estudio reciente se identificaron en pacientes con DA alteraciones en la composición del HDL, distintas a las encontradas en psoriasis
- El HDL de estos pacientes presentó un menor poder antiinflamatorio
- Además, se observó una disminución en la actividad de la paraoxonasa, enzima con importantes funciones antioxidantes



Wan J, et al. Incidence of cardiovascular disease and venous thromboembolism in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11(10): 3123-3132.e3.

Kok W, et al. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study. Acta Derm Venereol. 2019; 99(7): 652-656.

Trieb M, et al. Abnormal composition and function of high-density lipoproteins in atopic dermatitis patients. Allergy. 2019; 74(2): 398-402.



Alteración en hábitos de vida



La relación con la DM TIPO 2 y con el SÍNDROME METABÓLICO es mucho más desconcertante

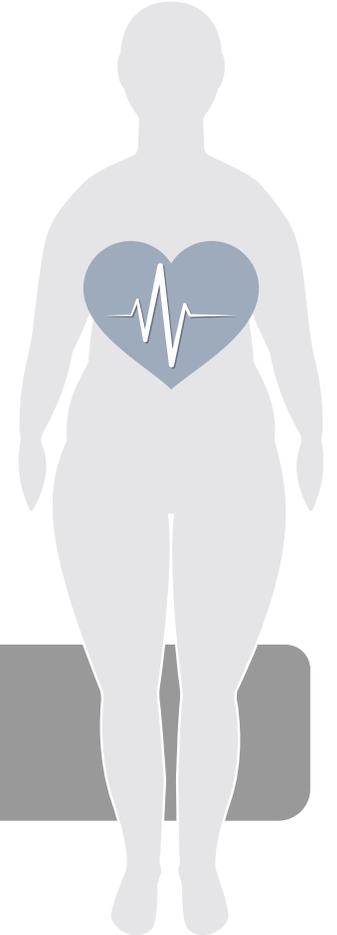
Existen trabajos en los que la DA se asoció a un menor riesgo de DM, otros trabajos no han encontrado una asociación, y en otros se observa una asociación positiva (especialmente en formas moderadas-graves de DA)

Los 2 metaanálisis al respecto publicados hasta el momento no resuelven esta cuestión

Thyssen JP, et al. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018; 178(6): 1272-1279

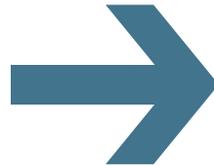


- No encuentra una asociación estadísticamente significativa, aunque los estudios mostraron una gran heterogeneidad

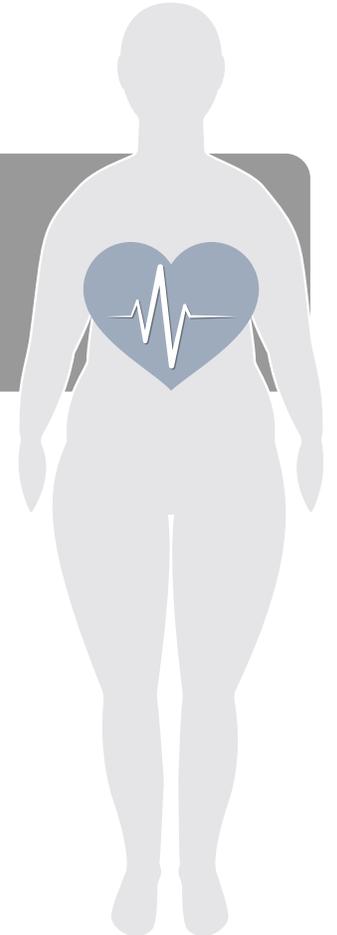


Alteración en hábitos de vida

Davis DMR, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(6): 1335-1336.e18



- La DA presentó una asociación inversa con la presencia de DM (OR 0,89; IC del 95 %: 0,80-0,99), especialmente con la DM tipo 2 (OR 0,83; IC del 95 %: 0,76-0,90)

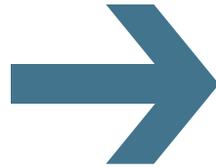


Silverberg JI, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 121(5): 604-612.e3.
Drucker AM, et al. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. *Br J Dermatol.* 2017; 177(4): 1043-1051.
Drucker AM, et al. Atopic dermatitis is not independently associated with nonfatal myocardial infarction or stroke among US women. *Allergy.* 2016; 71(10): 1496-1500.
Egeberg A, et al. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy.* 2017; 72(5): 783-791.
Sicras-Mainar A, et al. Impacto económico de la dermatitis atópica en adultos: estudio de base poblacional (estudio IDEA). *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018; 109(1): 35-46.
Sung YF, et al. Increased risk of stroke in patients with atopic dermatitis: a population-based, longitudinal study in Taiwan. *Journal of Medical Sciences.* 2017; 37(1): 12-18.
Wan J, et al. Incidence of cardiovascular disease and venous thromboembolism in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11(10): 3123-3132.e3.
Silverberg JI, et al. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(3): 721-728.e6.
Kok W, et al. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(7): 652-656.
Radtke MA, et al. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(1): 151-157.
Lee JS, et al. Correlation between socioeconomic status and atopic dermatitis in Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey (2007–2014). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31(9): 1509-1515.
Andersen YMF, et al. Adult atopic dermatitis and the risk of type 2 diabetes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(3): 1057-1059.
Arima K, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. *J Dermatol.* 2018; 45(4): 390-396.
Thyssen JP, et al. A possible association between a dysfunctional skin barrier (filaggrin null-mutation status) and diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2011; 1(1): e000062.
Lee SW, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus in adult patients with atopic dermatitis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2023; 204: 110883.

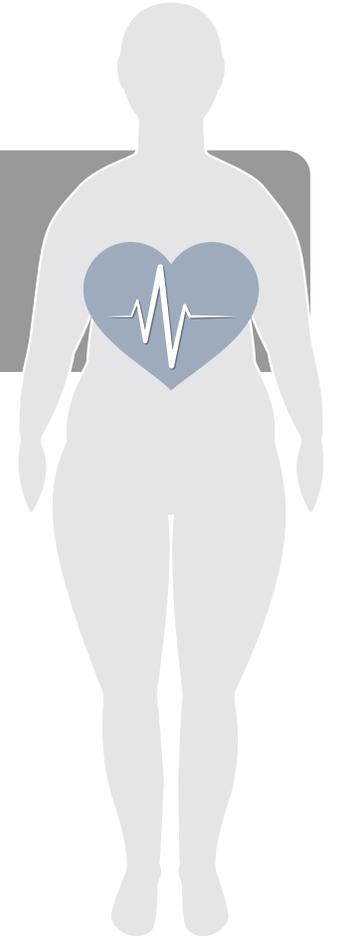


Alteración en hábitos de vida

Lee JH, et al. Association between metabolic syndrome and atopic dermatitis in Korean adults. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97(1): 77-80



- Las mujeres con DA presentaron un mayor riesgo de sufrir síndrome metabólico



Shalom G, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(9): 1762-1767.

Ballantyne CM, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. *JAMA.* 1989; 262(1): 53-56.

Lo A. Immunosuppression and metabolic syndrome in renal transplant recipients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2004; 2(4): 263-273.

Andersen YMF, et al. Association between topical corticosteroid use and type 2 diabetes in two European population-based adult cohorts. *Diabetes Care.* 2019; 42(6): 1095-1103.

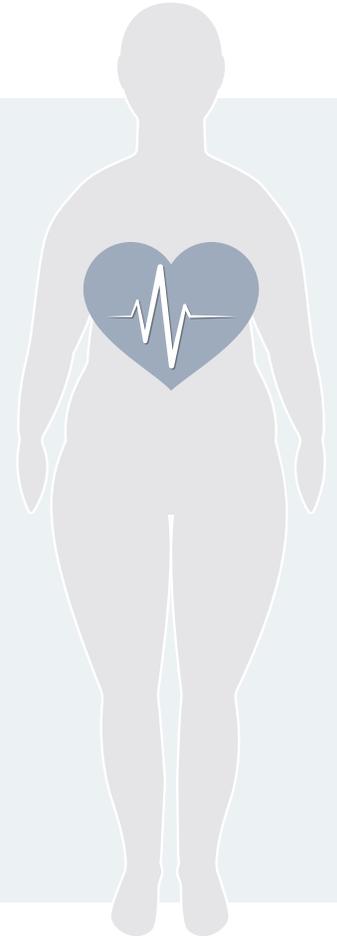
Gether L, et al. Effects of topical corticosteroid versus tacrolimus on insulin sensitivity and bone homeostasis in adults with atopic dermatitis - A randomized controlled study. *Allergy.* 2023; 78(7): 1964-1979.

Gether L, et al. Normal insulin sensitivity, glucose tolerance, gut incretin and pancreatic hormone responses in adults with atopic dermatitis. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22(11): 2161-2169.



Alteración en hábitos de vida

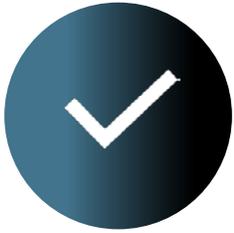
- Sin embargo, en un trabajo de Shalom et al., la DA se asoció con un menor riesgo de presentar tanto DM como síndrome metabólico
- No obstante, cuando los datos se estratificaron en función de la gravedad del cuadro, se observó una mayor prevalencia de ambas entidades en formas moderadas-graves de DA
- Algunos de los fármacos empleados en formas moderadas-graves de DA pueden confundir esta asociación, ya que no solo impactan negativamente sobre la TA sino que además se asocian al desarrollo de DLP y de resistencia a la insulina
- De hecho, incluso el uso de corticoides tópicos se ha relacionado con el desarrollo de DM tipo 2
- En definitiva, debemos ser especialmente cautos a la hora de interpretar los resultados de estos grandes estudios epidemiológicos
- Son necesarios más estudios centrados en pacientes con DA moderada-grave que no se encuentren bajo los efectos de terapias sistémicas para valorar adecuadamente el efecto propio de esta enfermedad sobre el metabolismo hidrocarbonado



Inflamación sistémica y aterosclerosis

- La relación entre inflamación y **aterosclerosis** es un hecho bien establecido desde hace décadas
- La aterosclerosis no es más que una enfermedad inflamatoria crónica de la pared vascular
- En un primer momento, este proceso inflamatorio se atribuyó mayoritariamente al daño endotelial secundario a los FRCV clásicos (HTA, tabaquismo, DM, DLP)
- Sin embargo, el foco se ha desplazado a las **enfermedades inmunomediadas**
- Distintas moléculas inflamatorias como el **TNF- α** tienen la capacidad de producir disfunción endotelial, acelerando el desarrollo de la aterosclerosis
- El estrés oxidativo, distintas transformaciones estructurales en las lipoproteínas (LDL pequeñas y densas o un aumento en la oxidación de estas), así como la posible producción de anticuerpos dirigidos contra componentes endoteliales o plasmáticos, también podrían jugar un papel en la aterogénesis acelerada de los estados inflamatorios crónicos
- De hecho, los eventos CV son la principal causa de muerte en enfermos con artritis reumatoide o psoriasis, entre otras, no explicándose este aumento de riesgo por el mero incremento en la prevalencia de algunos FRCV que vemos en estas entidades
- Tanto es así que la psoriasis se incluye dentro de los factores que incrementan el riesgo CV en las guías de prevención cardiovascular primaria de la American Heart Association y de la European Society of Cardiology

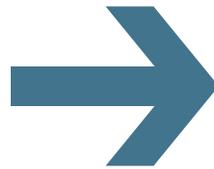




Por otra parte, el impacto de la DA sobre la salud mental está recibiendo cada vez más atención

Rønnstad ATM, et al. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2018; 79(3): 448-456.e30

Patel KR, 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



• 2 metaanálisis al respecto ponen de manifiesto cómo los pacientes con esta enfermedad tienen tasas significativamente más elevadas de DEPRESIÓN, ANSIEDAD e IDEACIÓN SUICIDA que la población general, especialmente en aquellos sujetos con formas moderadas-graves

- Tanto es así que hasta 1 de cada 5 sujetos con DA (20,1 %) tuvieron depresión, y en casi el 30 % se reportó el uso de antidepresivos
- Prevalencia de ideación suicida: 12,2 % (con DA) vs. 6,4 % (sin DA)
- El prurito intenso, las alteraciones del sueño y de la calidad de vida, y el aislamiento social que presentan estos enfermos podrían estar detrás de estas asociaciones





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Psoriasis y dermatitis atópica: ¿dos entidades o dos polos de la misma entidad?

Dr. Luca Schneller-Pavelescu
Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante)





Genética y proteómica

Giardino E, Sinibaldi C, Chini K, Moschese V, Marulli G, Provini A, et al. Co-localization of susceptibility loci for psoriasis (PSORS4) and atopic dermatitis (ATOD2) on human chromosome 1q21. Hum Hered. 2006.



- Se detectan bases genéticas que podrían explicar el solapamiento entre ambas entidades.
- Los loci PSORS4 y ATOD4 están en el mismo brazo del cromosoma 1 y en zonas bastante próximas.

Baurecht H, Hotze M, Brand S, Büning C, Cormican P, Corvin A, et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. Am J Hum Gen. 2015.



- Estudio de secuenciación genómica masiva.
- Se detecta un alto grado de coincidencia entre psoriasis y dermatitis atópica.
- Se propone que sea una alteración de un mismo mecanismo biológico pero en distinto sentido en cada una de las patologías.

Kamsteeg M, Jansen PAM, van Vlijmen-Willems IM, van Erp PE, Rodijk-Olthuis D, van der Valk PG, et al. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. Br J Dermatol. 2010.



- Estudio a nivel de expresión de diferentes loci implicados en las diferentes patologías.
- Basándose en ello se detecta una semejanza entre la dermatitis atópica y la dermatitis de contacto irritativa.
- Los loci sobreexpresados en las diferentes patologías inflamatorias son los mismos, pero se expresan en mayor o menor grado según cada una de ellas.



Traks T, Reemann P, Eskla KL, Ottas A, Jagomäe T, Liira R, et al. High-throughput proteomic analysis of chronic inflammatory skin diseases: psoriasis and atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2024



- Estudio de proteómica en el que se analizan las proteínas expresadas por diferentes loci implicados.
- Se detecta una semejanza bastante elevada entre psoriasis y dermatitis atópica en el PCoA.

Kim JE, Lee J, Huh YJ, Kim K, Chaparala V, Krueger JG, et al. Genomic profiling of the overlap phenotype between psoriasis and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2024.



- Estudio en el que se investiga la expresión de loci implicados en la inmunidad Th1, Th2 y Th17.
- Aunque se confirma que las vías Th1 y Th17 están mayormente implicadas en la psoriasis y la Th2 en la dermatitis atópica, todas ellas están sobreexpresadas en ambas patologías.
- Nuevamente en el PCoA se encuentra un elevado grado de solapamiento entre ambas y se describe un grupo diferente, con un aumento de expresión marcado de todas las vías que se describe como «fenotipo overlap».

Fischer G, Doll A, Uereyener D, Roenneberg S, Hillig C, Weber L, et al. Gene expression-based molecular test as diagnostic aid for the differential diagnosis of psoriasis and eczema in formalin-fixed and paraffin-embedded tissue, microbiopsies, and tape strips. *J Invest Dermatol.* 2023.



- Estudio en el que se analizan la sensibilidad y la especificidad de la determinación de expresión de diferentes loci en muestras de tejido en formol y parafina como herramienta diagnóstica para diferenciar psoriasis de dermatitis atópica.
- Se detecta un valor predictivo positivo elevado en muestras en formol con micropunch, especialmente en cuanto a los loci CCL27 y NOS2.





Inmunopatología

Fujimura T, Okuyama R, Ito Y, Aiba S. Profile of FOXP3+ regulatory T cells in eczematous dermatitis, psoriasis vulgaris and micosis fungoides. Br J Dermatol. 2008.



- Estudio de colonias de linfocitos en muestras de epidermis.
- La densidad de células FoxP3+ en epidermis y dermis permitiría diferenciar entre psoriasis y dermatitis atópica.
- Además, el número de linfocitos es muy inferior al presente en cuadro de micosis fungoides.

Guttman-Yassky E, Krueger JG. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? Curr Opin Immunol. 2017.



- Artículo publicado por el Equipo de Trabajo de Dermatitis Atópica del Hospital Mount Sinai de Nueva York.
- Plantean el solapamiento de la vía Th17 y Th2/Th22 entre ambas patologías.
- Papel relevante de la vía Th17 en cuadros de dermatitis atópica pediátrica, dermatitis atópica intrínseca y dermatitis atópica en asiáticos.
- Plantean ambas patologías como dos polos de un mismo continuo.

Primiani-Moy A, Murali M, Kroshinsky D, Duncan LM, Nazarian M. Immunologic overlap of helper T-cell subtypes 17 and 22 in erythrodermic psoriasis and atopic dermatitis. JAMA Dermatol. 2015.



- Estudio que analiza la densidad de células Th17 y Th22 mediante técnicas de IHQ en biopsias de pacientes con cuadros de eritrodermia.
- Se comprueba que en estos casos hay un alto grado de solapamiento entre ambas patologías, por lo que tendrían vías comunes.



Bridgwood C, Newton D, Bragazzi N, Wittmann M, McGonagle D. Unexpected connections of the IL23/IL17 and IL4/IL13 cytokine axes in inflammatory arthritis and enthesitis. *Semin Immunol.* 2021.



- Estudio que hipotetiza sobre la interconexión entre ambas vías a raíz de cuadros de psoriasis y lesiones psoriasiformes en pacientes en tratamiento con dupilumab.
- Se teoriza que la ruta de la IL4/13 regula la vía IL17/23, por lo que, al anularla, se produciría una hiperactivación de esta segunda vía en algunos pacientes con predisposición.

Böhner A, Jargosch M, Müller NS, Garzorz-Stark N, Pilz C, Lauffer F, et al. The neglected twin: numular eczema is a variant of atopic dermatitis with codominant Th2/Th17 immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2023.



- Estudio que compara la expresión de IL23A, IL17A e IL17F en muestras de piel con dermatitis atópica, psoriasis y eccema numular.
- Elevado solapamiento de expresión de interleucinas entre psoriasis y eccema numular.
- Se hipotetiza que el carácter «en placa» del eccema numular podría deberse a su semejanza inmunológica con la psoriasis.

Cohen JN, Bowman S, Laszik ZG, North JP. Clinicopathological overlap of psoriasis, eczema and psoriasiform dermatoses: a retrospective study of T helper type 2 and 17 subsets, interleukin 36, and β -defensin 2 in spongiotic psoriasiform dermatitis, sebopsoriasis, and tumor necrosis factor α inhibitor – associated dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2020.



- Estudio que analiza la presencia de determinados mediadores en muestras de piel de dermatosis inflamatorias.
- Se aprecia una expresión más elevada de IL36 y BD2 en muestras de psoriasis que en patología eccematosa, pero en cuadros con solapamiento se encuentran unos niveles moderadamente elevados.





Histología

Tsai YC, Tsai TF. Overlapping features of psoriasis and atopic dermatitis: from genetics to immunopathogenesis to phenotypes. Int J Mol Sci. 2022.



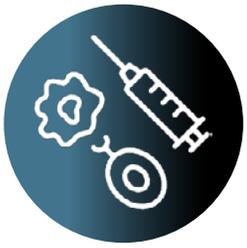
- Revisión bibliográfica que resume aspectos que hemos ido comentando hasta ahora.
- En el apartado de solapamiento a nivel histológico, explica que, aunque hay cambios típicos de cada dermatosis inflamatoria (espongiosis en dermatitis atópica y paraqueratosis en psoriasis, por ejemplo), parece que no son cambios patognomónicos y que debe contemplarse la posibilidad de un continuo, no solo a nivel clínico sino también a nivel histológico.

Kim JE, Lee J, Huh YJ, Kim K, Chaparala V, Krueger JG, et al. Genomic profiling of the overlap phenotype between psoriasis and atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 2024.



- Estudio en el que se investiga la expresión de loci implicados en la inmunidad Th1, Th2 y Th 17, comentado anteriormente.
- Incluye una parte en la que se analiza mediante IHQ la presencia de distintos marcadores en biopsias de dermatitis atópica, psoriasis y overlap.
- Se encuentran semejanzas a nivel de expresión de células CD3 y CD11 en dermis y epidermis, lo que sería un punto más a favor de un continuo.





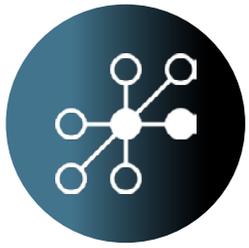
Fenotipos clínicos

Müller S, Welchowski T, Schmid M, Maintz L, Herrmann N, Wilsmann-Theis D, et al. Development of a clinical algorithm to predict phenotypic switches between atopic dermatitis and psoriasis (the “Flip-Flop” phenomenon). *Allergy*. 2024.



- Artículo en el que un grupo de investigación presenta una herramienta que están desarrollando para diferenciar entre psoriasis, dermatitis atópica y cuadros de solapamiento: *flip-flop score*.
- Aunque aún no presentan datos de la herramienta, hacen una revisión extensa sobre el tema y ya hablan del solapamiento como un cuadro establecido.
- Contemplan diferentes maneras de llegar a cuadros de solapamiento:
 - Aparición simultánea de psoriasis y dermatitis atópica (muy infrecuente).
 - Viraje entre ambas:
 - Tras un tratamiento biológico.
 - Sin un tratamiento biológico como causa.
- Esta clasificación podría utilizarse para ordenar este tipo de cuadros de solapamiento.





Solapamiento: *flip-flop* no inducido

Kouwenhoven TA, Bronckers IMGJ, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M, Seyger MMB. Psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019.

Docampo A, Sánchez-Pujol MJ, Belinchón I, Miralles J, Lucas A, García L. Response to psoriasis dermatitis: an overlap condition of psoriasis and atopic dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019.

Bardazzi F, Pileri A, Clarizio G, Pilipenko A, Loi C, Sacchelli L, et al. Psoriasis dermatitis: a new entity or a different phenotypic expression of psoriasis and atopic dermatitis? *Ital J Dermatol Venereol*. 2024.



- Carta al editor y respuesta en la que se realizan recogidas de series de pacientes pediátricos con cuadro de solapamiento.
- Se incide en la frecuencia de este cuadro en la población pediátrica frente a población adulta.



- Estudio descriptivo de series de pacientes.
- Incluye a 123 pacientes con psoriasis, 96 con dermatitis atópica y 26 con solapamiento.
- Los pacientes con solapamiento presentaban antecedentes familiares de ambas patologías, presentando buena respuesta al tratamiento con fármacos anti-IL17 y anti-IL23.



Solapamiento: *flip-flop* no inducido

Forward E, Lee G, Fischer G. Shades of grey: what is paediatric psoriasisiform dermatitis and what does it have in common with childhood psoriasis? Clin Exp Dermatol. 2021.



- Artículo que, a raíz de una revisión bibliográfica del cuadro de solapamiento en edad pediátrica, plantea un algoritmo de manejo diagnóstico y terapéutico de estos cuadros.
- Es notable que, ante estos cuadros, el artículo plantea que deben manejarse como un cuadro de psoriasis.

Bozek A, Zajac M, Krupka M. Atopic dermatitis and psoriasis as overlapping syndromes. Mediators Inflamm. 2020.



- Estudio observacional de series de pacientes en el que se incluyen 28 pacientes con psoriasis, 41 con dermatitis atópica y 38 con solapamiento.
- Se encuentra en el cuadro de solapamiento una mayor prevalencia en hombres, una mayor prevalencia de obesidad, así como niveles más elevados de IL17, mayores incluso que en el grupo de pacientes con psoriasis.





Reacciones farmacológicas eccematosas

Al-Janabi A, Foulkes AC, Mason K, Smith CH, Griffiths CEM, Warrem RB. Phenotypic switch to eczema in patients receiving biologics for plaque psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020.



- Estudio de revisión bibliográfica sobre reacciones eccematosas a fármacos biológicos.
- Aunque no son eventos frecuentes, el mayor número de casos se ha descrito con anti-TNF, seguido de anti-IL17. Los casos descritos con anti-IL23, aunque también existen, son marginales.

Li Y, Liu H, Zhang F. Biologics-induced immunophenotypic cross-switching in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Indian J Dermatol*. 2023.



- Artículo de revisión bibliográfica similar al anterior.
- Al ser más novedoso, incluye casos de reacciones eccematosas con anti-IL23 modernos, como guselkumab y tildrakizumab, aunque las conclusiones son las mismas que en el primer artículo.

Deubelbeiss C, Kolios AGA, Anzengruber F, French LE, Yawalkar N, Kempf W, et al. TNF α and IL17A are differentially expressed in psoriasis-like vs eczema-like drug reactions to TNF α antagonists. *J Cut Pathol*. 2017



- Artículo que analiza niveles de RNAm de IL17A y TNF α en pacientes con reacciones psoriasiformes, eccematosas y controles sanos.
- Encuentran niveles muy elevados de ambos en pacientes con reacciones psoriasiformes, pero moderadamente elevados en pacientes con reacciones eccematosas.



Zundell MP, Gottlieb AB, Stanger R. Atopic dermatitis as a paradoxical reaction to secukinumab in a patient with plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2024.

Yousif J, Al-Dehneem R, Kaskas N, Gottlieb AB. A case series of patients with eczematous eruptions following IL17 inhibitor treatment for psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2023.

Megna M, Genco L, Noto M, Patrino C, Fabbrocini G, Napolitano M. Eczematous eruption after brodalumab successfully treated with guselkumab and dupilumab. *Dermatol Ther.* 2022.



- *Case-reports* y series de casos publicadas de pacientes con reacciones eczematosas a fármacos anti-IL17



- Otro *case-report* de reacción eczematosas tras fármaco anti-IL17, en este caso tratado con buena respuesta con una combinación de fármaco anti-IL23 y anti-IL4/13.



Megna M, Caiazzo G, Parisi M, Ruggiero A, Capasso G, Mascolo M, et al. Eczematous drug eruption in patients with psoriasis under anti-interleukin-17A: does interleukin-22 play a key role? Clin Exp Dermatol. 2022.



- Estudio prospectivo descriptivo de pacientes con psoriasis con reacciones eccematosas a fármacos anti-IL17.
- Se analizaron citocinas en biopsias de piel.
- e encontraron niveles elevados de expresión de citocinas Th2/22, con aumentos de IL4, IL22, S100A7 en comparación con piel sana.
- Se recalca el papel de estas interleucinas en este tipo de respuestas.

Kromer C, Schön MP, Mössner R. Eczematous eruption in patients with psoriasis during risankizumab treatment. Eur J Dermatol. 2020.



- Único caso publicado en la bibliografía de reacción eccematosa tras el uso de este fármaco anti-IL23.





Reacciones farmacológicas psoriasiformes

Grolleau C, Calugareanu A, Demouche S, Nosbaum A, Stautmont-Salle D, Aubert H, et al. IL4/IL13 inhibitors for atopic dermatitis induce psoriatic rash transcriptionally close to pustular psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2023.



- Estudio de análisis transcripcional en muestras de piel de reacciones psoriasiformes en pacientes con dermatitis atópica tras tratamiento.
- e detectan expresiones aumentadas de IL36A (semejantes a las de pacientes con psoriasis) y de IL36G (menores a las de pacientes con psoriasis).
- Un marcador muy específico de las lesiones inducidas por fármacos es la sobreexpresión de MMP1 en estas lesiones.

Mirza FM, Wang A, Ramachandran SM, Damsky W, Cohen JM. Dupilumab induced phenotype switch from a topic dermatitis to psoriasis is characterized by de novo interleukin-17A expression: a case report. *Br J Dermatol.* 2021.



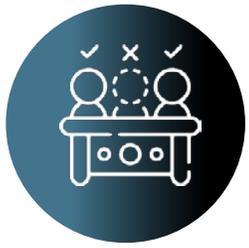
- Research letter en la que se publica una serie de casos en los que se hace una biopsia antes y después del tratamiento con dupilumab y tras la aparición de lesiones psoriasiformes.
- Se comprueba que mientras que antes del tratamiento con dupilumab casi no se detectan niveles de IL17, tras el mismo llegan a detectarse altas concentraciones.
- Estos resultados van en línea con el estudio comentado al comienzo, acerca del papel inhibidor de la vía IL4/13 sobre la IL17/23.

Ferrucci SM, Buffon S, Marzano AV, Maronese CA. Phenotypic switch from atopic dermatitis to psoriasis during treatment with upadacitinib. *Clin Exp Dermatol.* 2022.



- *Case-report* de un paciente que desarrolla lesiones psoriasiformes tras el uso de este inhibidor del JAK.
- Parece que este tipo de respuesta paradójica no es exclusiva de dupilumab.
- La inhibición Th2/22 que producen esta familia de fármacos potencialmente también tiene la capacidad de favorecer lesiones psoriasiformes.





Tratamiento: secuencial

Johnson MC, Bowers NL, Strowd LC. Concurrent atopic dermatitis and psoriasis vulgaris: implications for targeted biologic therapy. *Cutis*. 2022.



- Artículo en el que se presentan una serie de pacientes con solapamiento y el tratamiento realizado.
- Los autores proponen utilizar el fármaco biológico más indicado en función de las lesiones predominantes: anti-IL4/13 o anti-IL13 si predominan las lesiones eccematosas, y anti-TNF, anti-IL17 o anti-IL23 en caso de predominio o cambio a lesiones eccematosas.
- Se realizaría un tratamiento secuencial (primero uno, luego otro).





Tratamiento: simultáneo

Kaszycki MA, Pixley JN, Feldman SR. Concurrent atopic dermatitis and psoriasis successfully treated with dual biologic therapy. *Cutis*. 2023.



- En este caso los autores presentan casos de pacientes con solapamiento que han recibido tratamiento simultáneo con anti-IL23 (guselkumab) y anti-IL4/13 (dupilumab).
- La respuesta es buena y el perfil de seguridad no presenta incidencias frente a lo conocido.
- Plantean el tratamiento simultáneo con ambos fármacos para estos casos.





Tratamiento: inhibidores de JAK

Gargiulo L, Ibba L, Pavia G, Avagliano J, Cortese A, Costanzo A, et al. Upadacitinib for the treatment of concomitant psoriasis and atopic dermatitis: a case series. J Dermatol Treat. 2023.



- Serie de casos de pacientes con cuadro de solapamiento (*flip-flop* no inducido) que tratan con fármacos inhibidores de JAK.
- Incluyen a 4 pacientes.
- Todos ellos fracasaron a múltiples líneas de biológicos previamente (tratamiento secuencial).
- Los 4 presentan buen control con upadacitinib y plantean el uso de este fármaco para controlar este cuadro de solapamiento.





- El cuadro de *overlap* entre dermatitis atópica y psoriasis aún está por definir de forma correcta. Probablemente:
 - *Flip-flop* no inducido: solapamiento.
 - *Flip-flop* inducido: reacciones farmacológicas.
- Hay bases genéticas, proteómicas, inmunopatogénicas e histológicas que justifican que representa un territorio aparte, más allá de la psoriasis y la dermatitis atópica.
- En este cuadro los inhibidores de JAK se muestran como una opción eficaz en estos pacientes, aparte de la terapia dual y/o secuencial.



aborDA

Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Eccema de manos atópico

Dra. Maialen Azcona Rodríguez
Hospital Universitario de Navarra. Pamplona



Dermatitis atópica del adulto

Revisión: Dermatitis atópica en el adulto: un reto diagnóstico

Presentación de la dermatitis en el adulto

- Persistencia de dermatitis atópica (DA) desde la infancia, presentación «clásica»
- Presentación *de novo*, como:
 - Dermatitis de cabeza y cuello
 - **Eccema de manos**
 - Liquenificación
 - Prurigo nodular

Relación dermatitis atópica y eccema de manos

- Entre el 30 y el 50 % de los pacientes con eccema de manos (EM) tienen atopia
- Entre el 60 y el 70 % de los pacientes con DA tienen afectación de las manos

Presentación clínica del eccema de manos

- | | |
|--|---|
| • Eccema dishidrótico | Brotos recurrentes de lesiones vesiculoampollosas, palma de las manos y laterales de los dedos. Puede ser en brotes o afectación crónica. Para algunos autores esta es una entidad diferenciada |
| • Forma crónica de dermatitis de contacto irritativa (DCI) | Eccema crónico fisurado pulpejos + lesiones dishidróticas. Dorso de dedos y manos, cara volar de las muñecas. Clínicamente indistinguible de DCI. Dermatitis de contacto a proteínas |
| • Pulpitis | Liquenificación de la tabaquera anatómica, lesiones numulares en dorso de las manos |



Aproximación diagnóstica. Guía europea

Guía para el diagnóstico, prevención y tratamiento del eccema de manos

Clasificación del eccema de manos: etiológica y clínica

	Epidemiología	Antecedentes médicos	Signos y síntomas más frecuentes	Localización más frecuente
Subtipos etiológicos				
Dermatitis irritativa de contacto (DCI)	Forma más frecuente de EM; M>H	Historia de exposición a irritantes en ámbito doméstico y/o laboral	Picor y descamación Dolor si fisuración	Superficies extensoras y laterales de dedos, dorso de manos
Dermatitis alérgica de contacto (DCA)	H>M	Historia de exposición a alérgenos, pruebas epicutáneas positivas a alérgenos desencadenantes	Eritema, frecuentemente vesiculación, prurito Dolor si fisuras	Áreas expuestas (puntas de dedos y palmas)
Eccema de manos atópico	Inicio temprano	Dermatitis atópica	Frecuente ausencia de fisuras	Dorso, palma, cara ventral de muñecas, espacios interdigitales
Dermatitis de contacto proteica/Urticaria de contacto		Historia de exposición a proteínas y reacciones cutáneas inmediatas	Rash uricarial inmediato, eritema persistente, descamación, infiltración	Inicialmente áreas de exposición, puede extenderse después
Subtipos clínicos				
EM hiperqueratósico	El más frecuente en hombres	Sin causa exógena/endógena identificable. PE negativas	Ausencia de vesículas Picor escaso	Palmas
EM agudo vesicular recurrente		Erupciones cíclicas	Abundantes vesículas. Prurito	Puntas de dedos y palmas
EM numular		Eccema parcheado, característico en dorso de manos. DA. Exposición a alérgenos relevante, PE positivas	Prurito Piel seca	Dorso de manos
Pulpitis		Exposición a irritantes y/o alérgenos relevante. PE positivas. Fisuras DA	Poco prurito Atrofia cutánea Dolor frecuente	Puntas de los dedos

H: hombres; M: mujeres

Thyssen JP, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. Contact Dermatitis. 2022; 86(5): 357-378.

Datos eccema de manos

Prevalencia anual 9 %
Incidencia 5,5 casos por cada 1000 personas-año
Mujeres > Hombres
Mujeres: edad más temprana y va bajando
Hombres: edad más tardía y va aumentando

Factores de riesgo para el desarrollo de eccema de manos atópico

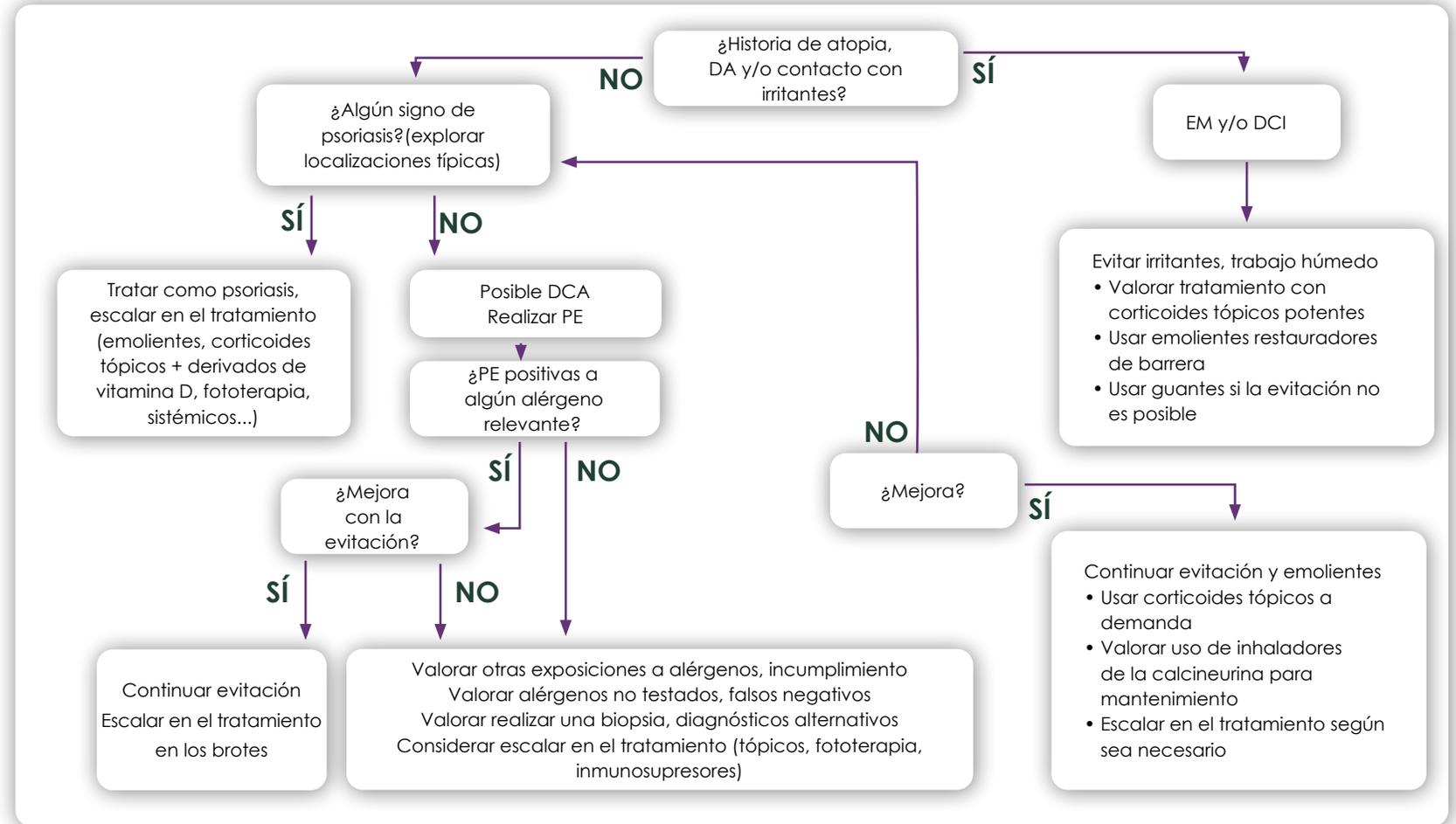
Dermatitis atópica en la infancia
Dermatitis atópica grave/persistente



Algoritmo diagnóstico. Eccema de manos

Dermatitis de las manos: la pesadilla de un alergólogo

- Amplio diagnóstico diferencial
- En ocasiones multifactorial
- DCI/DCA más frecuente
- DA. 60-70 % de los pacientes con DA tienen afectación de las manos
 - Afectación de las caras laterales de los dedos, dorso de la mano y cara ventral de la muñeca



Historia clínica y exploración física

1. Entrevista estructurada, información detallada
2. Signos y síntomas y su duración
3. Exacerbaciones y remisiones en relación con actividades/periodos laborales
4. Antecedentes personales y familiares de dermatitis atópica
5. Otras dermatosis sistémicas
6. Medicación
7. Hábito tabáquico
8. Sensibilización a alérgenos y pruebas realizadas (PE)
9. Uso y respuesta a medicación tópica y productos de cuidado dermatológico
10. Trabajos asociados con humedad. Otras posibles exposiciones a sensibilizantes o irritantes en el ámbito doméstico o de ocio

- **Exploración minuciosa de las manos y del resto del tegumento**
- **Pies.** Hasta el 20 % de los casos de eccema de manos tienen afectación de los pies
- **Genitales.** Suele ser frecuente la afectación de esta localización en los casos de dermatitis alérgica de contacto (DAC)

Diagnósticos diferenciales del EM

- Psoriasis
- Queratólisis exfoliativa
- Escabiosis
- Impétigo bulloso
- Liquen plano
- Pityriasis rubra pilar
- Linfoma cutáneo de linfocitos T
- Porfiria cutánea tarda
- Enfermedad mano-pie-boca
- Erupción fija medicamentosa
- Ampollas por fricción
- Síndrome mano-pie asociado a quimioterapia
- Queratodermia palmoplantar
- Enfermedad de Bowen
- Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)
- Sífilis secundaria



Eccema de manos. Mutaciones del gen de la filagrina

Patrones anatómicos de dermatitis en adultos portadores de mutaciones en el gen de la filagrina

Las mutaciones en el gen FLG afectan a la prevalencia de dermatitis de manos y pies en persas con antecedentes de dermatitis atópica

- Las mutaciones de pérdida de función en el gen de la filagrina (FLG) están asociadas con una barrera cutánea disfuncional y se consideran los factores de riesgo genéticos más importantes para el desarrollo de la dermatitis atópica (DA).
- Los resultados de estudios poblacionales transversales han demostrado además que las mutaciones en FLG están asociadas con fisuras en la piel de las manos, y que la combinación de DA y mutación en FLG está relacionada con una dermatitis de manos de inicio temprano y persistente.
- Las mutaciones en FLG se asociaron con un endotipo específico de DA caracterizado principalmente por una predilección por las áreas expuestas de la piel en el cuerpo, en particular las manos y las mejillas.
- La hiperlinealidad palmar y la piel seca se utilizan actualmente como indicaciones de haploinsuficiencia de FLG.



Características del grupo de estudio estratificado por genotipo de filagrina (N= 2143)

	<i>Wild type</i> N= 1968	HET N= 165	HOM N= 10	Cochran- Armitage trend test	Fisher exact test (HET vs. HOM)
Dermatitis atópica % (n)	8,2 (161)	18,8 (31)	70,0 (7)	p <0,001	p= 0,001
Manos (total) % (n)	13,4 (264)	20,6 (34)	70,0 (7)	p= 0,001	p= 0,002
EM ocasional % (n)	9,5 (186)	9,7 (16)	50,0 (5)	p= 0,334	p= 0,003
EM persistente % (n)	4,0 (78)	10,9 (18)	20,0 (2)	p <0,001	p= 0,320
Pies % (n)	6,7 (132)	9,7 (16)	50,0 (5)	p= 0,014	p= 0,003
Cara % (n)	10,6 (208)	9,7 (16)	30,0 (3)	p= 0,955	p= 0,080
Axilas % (n)	7,6 (149)	12,1 (20)	10,0 (1)	p= 0,037	p= 0,1000
Abdomen, pecho o espalda % (n)	11,7 (231)	15,2 (25)	20,0 (2)	p= 0,155	p= 0,654

HET: heterocigotos; HOM: homocigotos.

Heede NG, et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(3): 440-448.

3 grupos de estudio:
wild type (WT), heterocigotos
(HET) y homocigotos (HOM)

Prevalencia de DA:
8,2 % (WT), 18,8 % (HET)
y 70,0 % (HOM)

Los pacientes del grupo
homocigotos presentan
más dermatitis de manos
y pies (prevalencia de
dermatitis en las manos
13,4 % [WT], 20,6 % [HET]
y 70,0 % [HOM])

Solo la dermatitis de manos
persistente mostró una
asociación significativa
con el genotipo de FLG



Frecuencias de dermatitis autorreportada en las siguientes localizaciones anatómicas: manos, pies, cara, abdomen, pecho o espalda, o axilas, y de dermatitis autorreportada ajustada por sexo y grupo de edad (N= 2143)

- Las mutaciones en FLG no tuvieron efecto sobre la dermatitis en ninguna de las localizaciones en participantes sin antecedentes de dermatitis atópica (DA).
- Los OR de todas las localizaciones incluidas aumentaron más de 3 veces al comparar a los participantes con antecedentes de DA pero sin mutaciones en FLG (FLGwt/1AD) con el grupo de referencia sin DA y sin mutaciones en FLG (FLGwt/-AD).
- Se encontró una diferencia en el OR= 3,03 (intervalo de confianza del 95 %: 1,89-4,90) al comparar la dermatitis del pie en participantes con DA pero sin mutaciones en FLG (FLGwt/1AD) con aquellos sin DA y sin mutaciones en FLG (FLGwt/-AD).
- El OR aumentó a 10,41 (intervalo de confianza del 95 %: 5,27-20,60) al comparar la dermatitis del pie en participantes con ambas mutaciones en FLG y AD (FLGmut/1AD) con participantes sin DA y sin mutaciones en FLG (FLGwt/-AD).
- Se encontró una relación significativa entre las mutaciones de FLG y DA para las extremidades, dermatitis de manos y pies, pero no para la dermatitis facial.



La dermatitis atópica favorece anomalías intrínsecas de la barrera cutánea y del sistema inmune: implicaciones para la dermatitis de contacto

- El aumento en la permeabilidad de alérgenos en un sistema de barrera alterado, junto con la activación existente de la inmunidad innata, el mayor acceso de antígenos de superficie a las células de Langerhans (LCs) y la regulación selectiva al alza de la respuesta inmune adaptativa Th2, podrían explicar la **mayor prevalencia de dermatitis de contacto en pacientes con dermatitis atópica (DA)**.
- La **activación de Th17** en pacientes con DA aguda y el **eje Th22** regulado al alza en pacientes con enfermedad crónica también podrían contribuir a la patogénesis de la **dermatitis de contacto irritativa (DCI)** y de **la dermatitis de contacto alérgica (DCA)** en estos casos.

	DCI	DCA	DA
Tipo de respuesta inmunológica	Inmunidad innata	Inmunidad innata y adaptativa	Inmunidad innata y adaptativa
Células principales	Queratinocitos	Linfocitos Th1 y Th17	Linfocitos Th2 y Th22
Citocinas implicadas	IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α	IL-2, IFN- γ , IL-17, IL-21, IL-22	TSLP, IL-4, IL-5, IL-13, IL-31
Células dendríticas	Aumento de células de Langerhans	Aumento de células de Langerhans y células dendríticas dérmicas	Aumento de todos los tipos, incluido el de células dendríticas inflamatorias
Linfocitos B e IgE	No implicado	No implicado	Aumento
Microbioma	No afecto	No afecto	Disbiosis



Pruebas diagnósticas. Pruebas epicutáneas

Perfil epidemiológico, clínico y alérgico en pacientes con dermatitis atópica y dermatitis de las manos. Evaluación del Registro Español de Dermatitis de Contacto (REIDAC)

Objetivos del estudio

Describir el perfil epidemiológico, clínico y alérgico de los pacientes con EM a los que se realizan pruebas epicutáneas, comparando los pacientes con DA con los pacientes sin DA.

Resultados

- Se incluyeron 1466 pacientes parcheados por EM.
- Los pacientes con DA fueron más jóvenes y tuvieron una duración de los síntomas mayor. Los antecedentes ocupacionales como desencadenantes se registraron en menor medida que en los pacientes no atópicos (38 vs. 53 %). La única profesión en la que se encontraron diferencias significativas fue la peluquería.
- Los alérgenos más detectados fueron el sulfato de níquel, la metilcloroisotiazolinona/metilisotiazolinona, el cloruro de cobalto, el dicromato potásico, mezcla de fragancias I y II, y el formaldehído. No hay diferencias en cuanto a la sensibilización en pacientes con EM entre el grupo de atópicos y los no atópicos.
- Los diagnósticos más frecuentes fueron dermatitis alérgica de contacto (DAC) (24 % en atópicos vs. 31% en no atópicos; $p=0,0224$) y el eccema de contacto irritativo (18 % atópicos vs. 35 % no atópicos; $p<0,001$).

Conclusiones

La DA es frecuente en los pacientes parcheados con afectación predominante de las manos. Existen diferencias clínicas, epidemiológicas y de diagnóstico final de estos pacientes con respecto al conjunto de pacientes con EM.

	Total	DA (n= 326)	No DA (n= 1140)	Valor de p
Número	5007	326 (22)	1140 (78)	
Sexo femenino, n (%)		234 (72)	762 (67)	0,0931
Edad, media (SD) (años)		38 (14,7)	46,8 (14,3)	0
Edad >40 años (%)		138 (42)	771 (68)	0
Duración de los síntomas, media (SD) (m)		45,8 (67)	35,7 (57,6)	0,0001
Influencia de factores ocupacionales (%)		118 (38)	558 (53)	0
Otras localizaciones (%)		24 (7)	57 (5)	0,1008

Cuándo considerar la realización de pruebas epicutáneas en pacientes atópicos

1. DA que empeora, cambia de distribución, no responde a tratamiento tópico o emolientes, o que rebrota
2. Distribución atípica de las lesiones de DA o patrón sugestivo de DCA: patrón predominante en cara y cuello, afectación de manos y pies, afectación predominante de párpados o región perioral/queilitis
3. Eccema de manos resistente a tratamiento en población trabajadora
4. DA de comienzo en el adulto o adolescente sin antecedentes de DA en la infancia
5. Cualquier paciente con DA grave antes de iniciar tratamiento inmunosupresor

Sesgos/limitaciones del estudio: se han seleccionado los pacientes que se parchean (los DA se podrían parchear más). También puede retrasarse el estudio mediante PE por justificar la propia DA el EM



Pruebas diagnósticas. *Prick test* e IgE específicas

1. La dermatitis de contacto alérgica (DCA) y la dermatitis de contacto por proteínas (DCP) son patologías alérgicas que pueden ser comórbidas a la DA y ser causa de algunas de las exacerbaciones.
2. La clínica de la dermatitis de contacto por proteínas es similar a la de DCA/DCI. Se caracteriza por **prurito inmediato y ecematización**.
3. El perfil de paciente más habitual es **eccema crónico de manos en paciente con DA**. Muy frecuente el origen profesional (manipuladores de alimentos).
4. Las pruebas epicutáneas frecuentemente son negativas.
5. El mecanismo por el que la exposición a proteínas ambientales produce exacerbaciones en la DA es controvertido, pero es un fenómeno habitual en la práctica clínica diaria.
6. Se recomienda estudio mediante *prick test* a pacientes con clínica sugestiva y recomendar conductas evitativas ante pacientes sintomáticos y pruebas positivas.

Características clínicas de la dermatitis de contacto por proteínas y pruebas recomendadas para su manejo

Características clínicas	Pruebas de alergia
Aspecto de dermatitis crónica, posiblemente exacerbada por el trabajo	Síntomas sugestivos, pero inconstantes: perionixis inflamatoria; eritema inmediato con picor, de interés especial en contexto laboral
PE con productos con proteínas	Normalmente negativas Atención: posible cosensibilización con DCA con haptenos. Retrasos en el diagnóstico
<i>Prick test</i>	Sobre piel normal, en el antebrazo con controles positivos (histamina) y negativos (suero salino). Lectura en 15 min, positivo si habón mayor de 3 mm Imprescindible realizarlas con el material proteínico sospechoso Si no está disponible este material, realizar un test « <i>prick by prick</i> » con los productos que aporte el paciente
IgE específica	Útil si disponible. En caso de que el <i>prick test</i> muestre multisensibilización, con el objetivo de estudiar reactividad cruzada, es recomendable realizar análisis molecular de IgE específicas de alérgeno (alérgenos recombinantes)
Otras pruebas cutáneas <i>in situ</i>	Prueba del parche abierto en piel lesionada Test de frotar: frotar el material sobre piel lesionada
Comprobar historia de atopia	Anamnesis, <i>prick test</i> con alérgenos inhalados

Tabla adaptada de Barbaud A. Mechanism and diagnosis of protein contact dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020; 20(2): 117-121.

Amat-Samaranch V, et al. Haptenos, proteínas y dermatitis atópica Actas Dermosifiliogr. 2023 Apr;114(4):308-317.



Estudio de las dermatosis de las manos de origen ocupacional a lo largo de 10 años

Objetivos del estudio

Evaluar la frecuencia de dermatosis de manos relacionadas con alimentos en el ámbito laboral.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo basado en *prick test* y pruebas epicutáneas.

Resultados

De todos los pacientes (n= 372), el 57,0 % presentaba dermatitis de contacto irritativa, **el 22,0 % tenía dermatitis de contacto por proteínas**, el 2,4 % presentaba urticaria de contacto y el 1,8 % tenía dermatitis de contacto alérgica. La dermatitis de contacto por proteínas fue más frecuente en hombres (25 vs. 20,1 %). Las ocupaciones con mayor riesgo fueron cocinero (31,3 %), trabajador en cocina (25,9 %) y panadero (13,1 %). Un número mayor de pacientes reaccionaron en el *prick test* con alimentos frescos que con extractos de alimentos.

Conclusión

La dermatitis de contacto por proteínas es un trastorno frecuente entre los pacientes que manejan profesionalmente alimentos, y debería considerarse una entidad clínica diferenciada. Es importante incluir alimentos frescos en los *prick tests*.



Pruebas diagnósticas

Biopsia

Solo para descartar otros diagnósticos diferenciales (psoriasis, liquen plano, linfoma...)

Cultivo microbiológico

- *Staphylococcus aureus* (especialmente en pacientes con DA)
- Dermatofitos, especialmente en casos unilaterales
- Tiña pedis + dermatofitides
- Considerar escabiosis, herpes simple...



Terapéutica eccema de manos atópico moderado-grave

Recomendaciones de tratamiento en el eccema de manos

	Terapia estándar	EM leve	EM moderado	EM grave o muy grave
Recomendado	Programas educacionales y recomendaciones Emolientes, guantes Evitación	Corticoides tópicos moderados	Corticoides tópicos moderados/potentes	Corticoides tópicos moderados/potentes Alitretinoína
Sugerido		Tacrólimus pomada	Fototerapia Tacrólimus pomada	Ciclosporina
Considerar				Metotrexato Azatioprina Acitretina, en EM hiperqueratósico

Terapia de primera línea en eccema de manos moderado o grave

1. Corticoides tópicos moderados/potentes

- Son efectivos, pero inhiben la reparación del estrato córneo y causan atrofia.
- Mometasona moderadamente potente, presenta buen perfil de seguridad.
- Aplicar una vez al día mejor que dos.
- Pensar DCA corticoide si no hay respuesta.
- Dosis intermitente para evitar atrofia. Combinar con inhibidores de la calcineurina (solo indicados en DA, no EM de otras causas)

2. Alitretinoína

Otras opciones

1. Fototerapia
2. Tacrólimus
3. Ciclosporina (*off label*, salvo en DA en algunos países)
4. Metotrexato (*off label*)
5. Azatioprina (*off label*)
6. Acitretino, en eccema de manos hiperqueratósico (*off label*)



Revisión: Fármacos para el tratamiento del eccema crónico de manos: éxitos y retos clave

Delgocitinib es un inhibidor no selectivo de JAK modulando la señalización de Th2 mediante el bloqueo de JAK1, JAK2 y JAK3. Bloquea la señalización de varias citocinas inflamatorias, como IL-4, IL-6, IL-13, IL-22, IL-31 e IFN- γ , suprimiendo la cascada inflamatoria.

Ensayo en fase 2 en 2016 que evaluó el uso de delgocitinib durante ocho semanas en 91 pacientes con eccema crónico de manos, en comparación con placebo. Delgocitinib mejoraba la gravedad de la enfermedad en el 45,7 % de los pacientes que recibieron el tratamiento activo, en comparación con el 14,9 % en aquellos que recibieron el placebo. Esta diferencia significativa se observó tanto en la dermatitis de contacto irritativa como en la no irritativa.

Roflumilast es un inhibidor selectivo de alta potencia del receptor PDE4, que actúa degradando el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Bloquear el receptor PDE-4 permite que el cAMP señale la transcripción de genes de función inmune, como la IL-10 antiinflamatoria, mientras que, al mismo tiempo, reduce la producción de citocinas inflamatorias como TNF- α e IFN- γ , que se han identificado como posibles involucradas en el eccema crónico de manos.

La eficacia de roflumilast en el eccema crónico de manos está siendo estudiada.

AFX5931 es otro tratamiento experimental con moléculas pequeñas que tiene como objetivo las citocinas para reducir la inflamación aumentada involucrada en el eccema crónico de manos.



Ensayo clínico: Eficacia y seguridad de delgocitinib tópico en pacientes con eccema crónico de manos: datos de un estudio en fase II randomizado, doble ciego controlado con vehículo

Delgocitinib es un inhibidor de JAK cinasa específico para JAK1, JAK2, JAK3 y tirosinasa 2

Características del estudio

- Delgocitinib 30 mg/g vs. vehículo (2:1)
- 2 veces al día. 8 semanas
- No tto. las semanas previas
- 91 pacientes adultos (18-65 años) con ECM
- *Endpoint*: PGA limpio o casi limpio + mejoría 2p



Resultados

El 46 % de los pacientes logró el éxito del tratamiento durante este estudio.

- Dado que no se observó un estancamiento en la mejoría con delgocitinib después de 8 semanas, podríamos especular que un periodo de tratamiento más largo podría llevar a una mayor eficacia. Sin embargo, son necesarios más estudios.
- El tratamiento con delgocitinib fue bien tolerado, con un perfil de seguridad aceptable, siendo la mayoría de los eventos adversos reportados en los pacientes que recibieron delgocitinib de intensidad leve.

Características basales de los pacientes

	Delgocitinib (n= 60)	Vehículo (n= 31)	Todos (n= 91)
Media de edad (años)	73,8 ± 13	40,8 ± 12,5	42,8 ± 12,8
Hombre:Mujer	18:42 (30:70)	11:20 (35:65)	29:62 (32:68)
Subtipo predominante			
Irritativo	25 (42)	13 (42)	38 (42)
No irritativo	35 (58)	18 (58)	53 (58)
PGA			
Leve	13 (22)	5 (16)	18 (20)
Moderado	36 (60)	17 (55)	53 (58)
Grave	11 (18)	9 (29)	20 (22)

Efecto adverso	Delgocitinib (n= 60)	Vehículo (n= 91)
Nasofaringitis	15 (25)	4 (13)
Infección de herida posquirúrgica	4 (7)	2 (6)
Empeoramiento del eccema de manos	3 (5)	9 (29)
Cefalea	4 (7)	1 (3)
Aumento de la CPK	0 (0)	2 (6)



Terapéutica. Nuevos tratamientos sistémicos

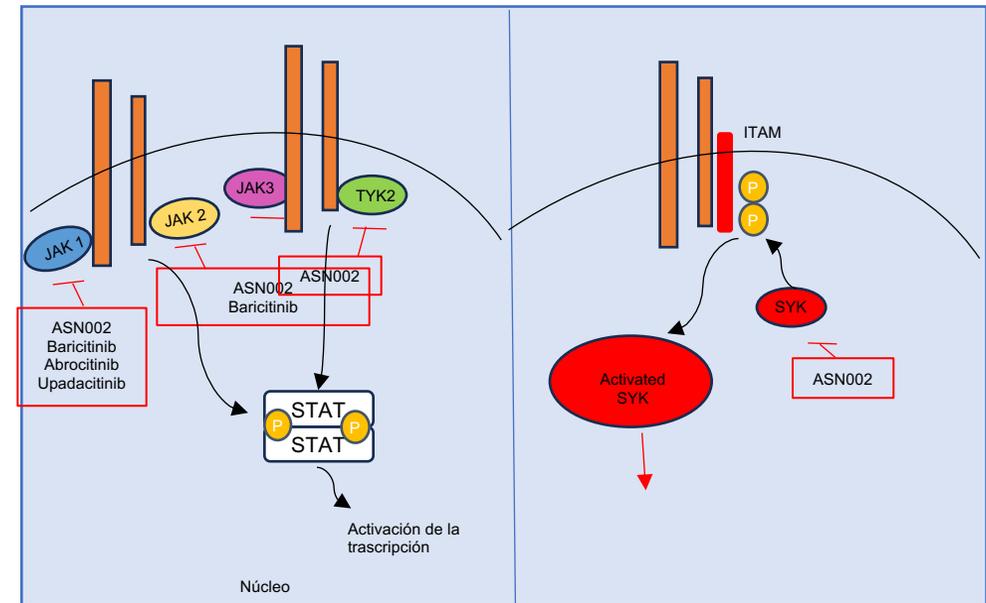
Revisión: Fármacos para el tratamiento del eccema crónico de manos: éxitos y retos clave

Gusacitinib es un medicamento oral que bloquea las vías de señalización JAK y SYK. Bloquear SYK inhibe eficazmente la señalización de IL-17, mientras que bloquear JAK inhibe la señalización de Th1, Th2 y Th22, todas las cuales están implicadas en la patogénesis inmune del eccema crónico de manos en sus diversas etiologías.

Como efectos secundarios más frecuentes pueden aparecer linfopenia, cefalea, náuseas, diarrea e hipertensión.

Un **ensayo fase 2b** con 3 brazos 80 mg/40 mg/placebo demostró mejorías en mTLSS y PGA con buena tolerancia y un perfil de seguridad aceptable.

Dupilumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe directamente IL-4 e IL-13, dos citocinas cruciales en la vía Th2 implicadas en la patogénesis de la dermatitis alérgica de contacto de las manos y en la dermatitis atópica de las manos. Tiene las siguientes aprobaciones: DA a partir de 6 meses, asma, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, esofagitis eosinofílica y prurigo nodular.



Terapéutica. Dupilumab

El efecto a largo plazo de dupilumab en el eccema crónico de manos en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave: resultados a 52 semanas del Registro Holandés BioDay

Objetivo

- Evaluar el efecto a largo plazo de dupilumab en el eccema de manos (EM)

Métodos

- Estudio observacional prospectivo
- Pacientes con EM moderado, en tratamiento con dupilumab por DA
- 72 pacientes. 52 semanas
- Se evaluó la efectividad clínica en la gravedad del EM mediante el Índice de Severidad de Eccema de Manos (HECSI) y una guía fotográfica, así como la calidad de vida relacionada con la salud usando el Cuestionario de Calidad de Vida en Eccema de Manos (QOLHEQ)

Eficacia

- HECSI
 - 54/62 (87,1 %) alcanzaron HECSI - 75
 - 39/72 (62,9 %) alcanzaron HECSI - 90
- Guía fotográfica
 - 56/62 pacientes (90,3 %) consiguieron el endpoint «sin lesiones» o «casi sin lesiones»
- QOLHEQ
 - Reducción promedio del 63,5 % (intervalo de confianza del 95 %: 38,23-27,41)
- No se observaron diferencias en la respuesta entre los subtipos de EM

Conclusiones

Los resultados de este estudio sugieren que dupilumab podría ser una opción de tratamiento prometedora para el ECM aislado.



Conclusiones

- El eccema de manos atópico se caracteriza por un inicio a edad temprana, la ausencia de vesiculación, y la afectación del dorso de manos, palmas, áreas adyacentes a las muñecas y espacios interdigitales.
- El diagnóstico etiológico del ECM puede ser complicado, pero es importante realizar una buen HC y EF para poder identificar las posibles etiologías con la mayor certeza posible y así poder elegir el tratamiento con más probabilidades de éxito.
- Se están desarrollando nuevos tratamientos para el ECM, como delgocitinib tópico, un inhibidor pan Jak que ha mostrado resultados muy esperanzadores en un ensayo fase 2, con una alta eficacia y un perfil de efectos secundarios favorable.
- Gusacitinib, un inhibidor JAK/SYK oral, ha mostrado mejorías significativas en un ensayo en fase 2b, con buena tolerancia y un perfil de seguridad aceptable.
- Destacan los buenos resultados obtenidos por dupilumab en los distintos subtipos de ECM (dishidrótico, atópico), así como en aquellos de origen irritativo, alérgico, además, por supuesto, del ECM de origen atópico.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica

Evaluación multiterritorial con ecografía
vascular y comparación con psoriasis

Dr. Emilio Berná Rico

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid



Introducción

La inflamación sistémica se asocia a un mayor riesgo de comorbilidades cardiovasculares

La psoriasis se asocia con un aumento de los eventos cardiovasculares y de la mortalidad cardiovascular

Revisión sistemática y metaanálisis - Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Am Heart Assoc. 2013; 2(2): e000062.

9 estudios

201 239 pacientes con psoriasis leve / 17 415 pacientes con psoriasis grave

Psoriasis leve

- Aumento del riesgo de infarto agudo de miocardio (IAM) (RR 1,29; IC del 95 %: 1,02-1,63)
- Aumento del riesgo de ictus (RR 1,12; IC del 95 %: 1,08-1,16)

Efectos
dosis-respuesta



Psoriasis grave

- Aumento del riesgo de infarto (RR 1,70; IC del 95 %: 1,32-2,18)
- Aumento del riesgo de ictus (RR 1,56; IC del 95 %: 1,32-1,84)
- **Aumento de mortalidad cardiovascular (RR 1,39; IC del 95 %: 1,11-1,74)**



La asociación de la DA con los eventos cardiovasculares es mucho más controvertida, no se observa en todos los sujetos con la enfermedad y parece débil

Revisión sistemática y metaanálisis:
Ascott A, et al. J Allergy Clin
Immunol. 2019; 143(5): 1821-1829

DA asociada con:

- Más incidencia de infarto agudo de miocardio (n= 4 estudios; RR 1,12; IC del 95 %: 1,00-1,25)
- Más incidencia de ictus (n= 4 estudios; RR 1,17; IC del 95 %: 1,14-1,20)
- Más incidencia de insuficiencia cardiaca (n= 2 estudios; RR 1,26; IC del 95 %: 1,05-1,51)
- El riesgo de eventos cardiovasculares aumenta con la gravedad de la DA (aumento medio del RR de 1,15)



La asociación de la DA con los eventos cardiovasculares es mucho más controvertida, no se observa en todos los sujetos con la enfermedad y parece débil

Estudio:

Wan J, et al. J Allergy Clin Immunol Pract. 2023; 11(10): 3123-3132.e3

Cohorte retrospectiva

- DA: 625 083 pacientes con DA
Controles: 2 678 888
- DA: 625 083 pacientes con DA
Controles: 2 678 888

Fuerte efecto dosis-respuesta de gravedad de DA

Formas leves no asociadas a infarto agudo de miocardio (RR 1,00, IC del 95 %: 0,97-1,02) y asociadas solo marginalmente a un mayor riesgo de ictus (RR 1,03; IC del 95 %: 1,01-1,06)

DA grave: aumento del 27 % del riesgo de IAM (RR 1,27; IC del 95 %: 1,15-1,39) y del 21 % del riesgo de ictus (RR 1,21; IC del 95 %: 1,13-1,30)





¿Podrían las comorbilidades cardiovasculares afectar solo a un subgrupo de pacientes con DA?



PACIENTES CON FORMAS MODERADAS-GRAVES



He H, et al. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147(4): 1369-1380

- 61 pacientes con DA (20 leve, 17 moderada y 24 grave)
- Biopsias de piel y analítica sanguínea
- **DA leve carece de inflamación sistémica**, que sí aparece en las formas moderadas-graves (sobreexpresión de citocinas de perfil Th1, Th2 y Th17)



Pavel A, et al. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 690-699

- 20 pacientes con DA moderada-grave y 28 controles
- Biopsias de piel y analítica sanguínea
- **DA moderada-grave** presenta un aumento, tanto **en piel** como en sangre periférica, de citocinas proinflamatorias (Th1, Th2, Th22 y Th17) y de **proteínas relacionadas con la aterosclerosis**



Objetivos

Según lo mencionado, planteamos un trabajo con los siguientes objetivos:

Evaluar, específicamente en pacientes con dermatitis atópica moderada-grave, la prevalencia de **aterosclerosis subclínica**, marcador accesible de alto riesgo cardiovascular, comparándola con sujetos sanos y con sujetos con psoriasis, modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos

Además, exploramos diferencias de variables entre las 3 poblaciones en cuanto a factores de riesgo cardiovascular, fundamentalmente hábitos de vida, perfil lipídico y resistencia a la insulina



Material y métodos

Se diseñó un estudio con las siguientes características

01

Transversal

02

Se incluyeron sujetos con DA moderada-grave (EASI ≥ 12), psoriasis moderada-grave (candidata a tratamiento sistémico) y controles sanos

03

Se excluyeron sujetos con enfermedad cardiovascular previa, con otros cuadros inmunomediados o que hubieran recibido tratamiento en las 4 semanas previas a su inclusión en el estudio

04

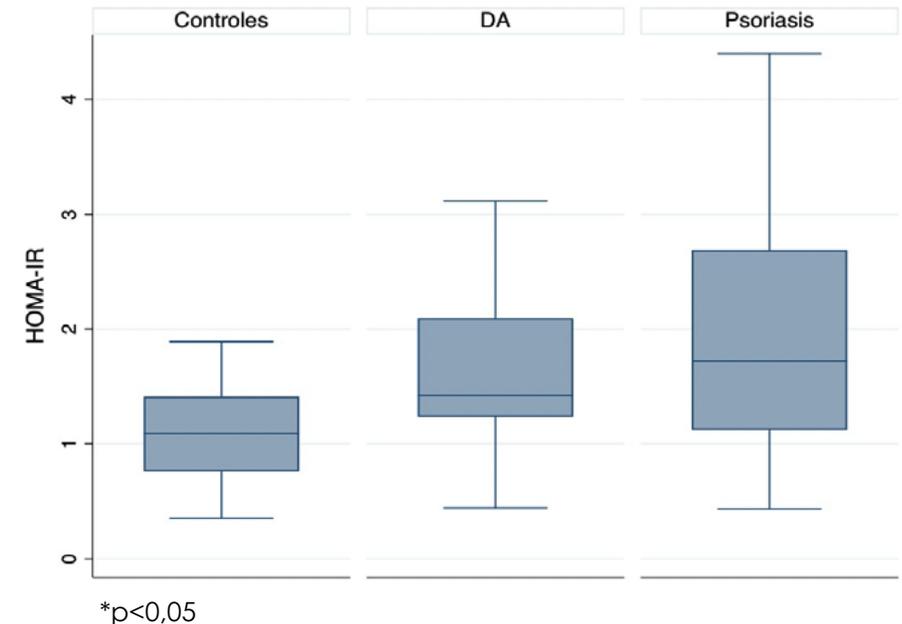
En todos los pacientes, se realizaron una anamnesis y una exploración física, una analítica y un estudio ecográfico de arterias carótidas y femorales



Resultados

	Controles N= 30	DA N= 40	Psoriasis N= 40	p	
Edad, años	39,8 (13,8)	39,7 (11,2)	41,7 (8,3)	0,67	
Mujeres, n(%)	9 (30)	12 (30)	12 (30)	1,00	
Enfermedad	EASI	-	21,9 (17,2-28,2)	-	
	Duración DA, años	-	25 (10-32,5)	-	
	Comorbilidad atópica, n(%)	-	32 (80 %)	-	
	PASI	-	-	9 (7-14)	-
	Duración psoriasis, años	-	-	17 (10-34)	-
	Artritis psoriásica, n(%)	-	-	8 (20)	-
FRCV hábitos de vida	IMC, kg/m ²	24,4 (22,2-26,0)	26,5 (23,6-31,6)	25,9 (23,5-28,4)	0,088
	Perímetro abdominal, cm	87 (82-94)	92 (87,75-102,5)	95 (89-105)	0,008
	Hipertensión arterial, n(%)	3 (11)	12 (30)	19 (48)	0,006
	Síndrome metabólico, n(%)	5 (17)	13 (33)	18 (45)	0,044
	Fumador activo	3 (10)	17 (42)	16 (40)	0,001
	Sedentarismo, n(%)	4 (13)	15 (38)	13 (32)	0,074
	Calidad del sueño (ISI)	3 (1-5)	10 (5-16)	4 (1,5-11)	<0,001

RESISTENCIA A LA INSULINA - HOMA-IR



*Pacientes con DA y psoriasis presentaron más obesidad central, resistencia a la insulina, HTA y tabaquismo con respecto a controles. Los parámetros relacionados con el síndrome metabólico se hallaron más alterados en la psoriasis, pero la DA presentó las mayores tasas de alteración del sueño y sedentarismo.

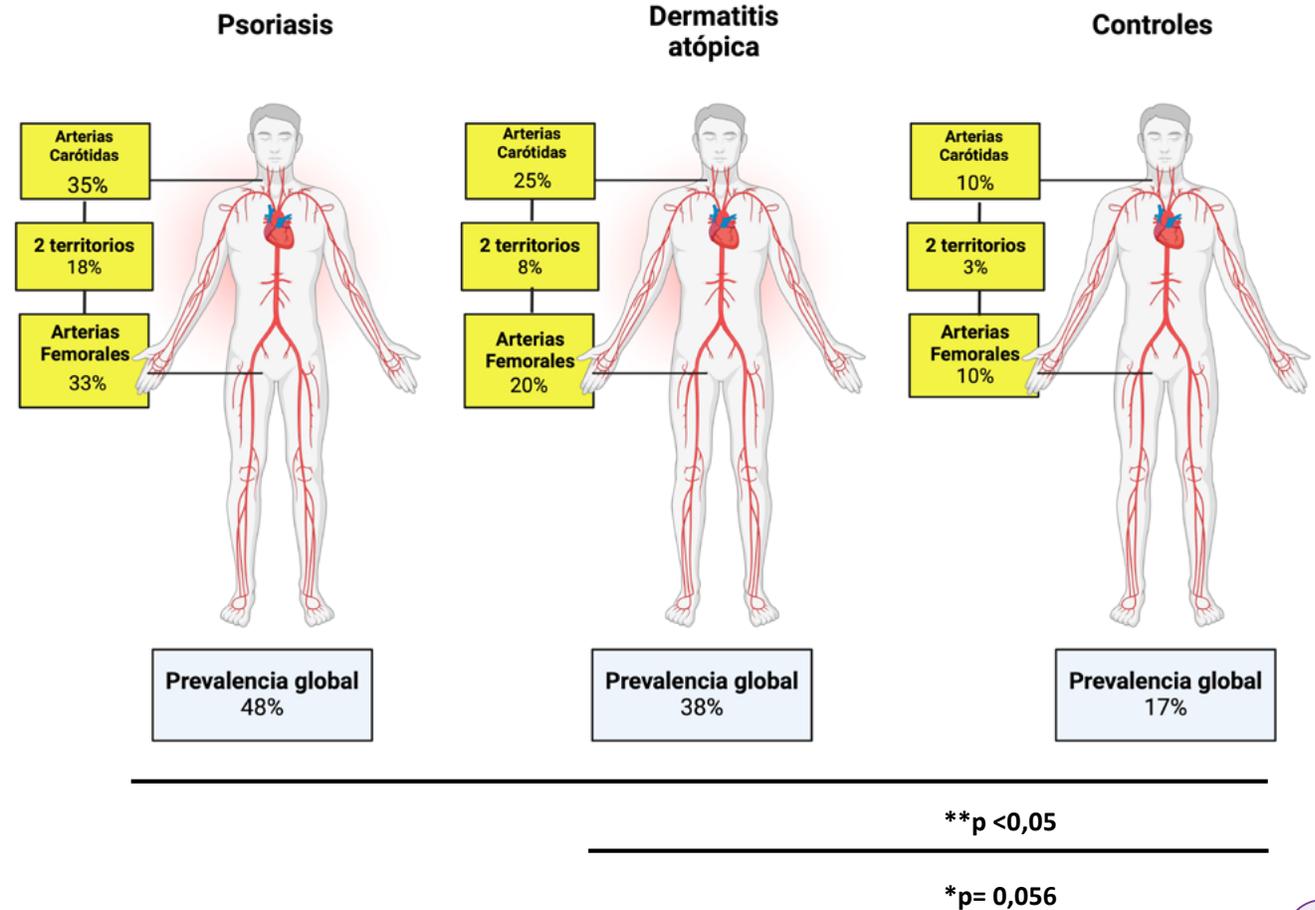


Resultados

Aterosclerosis subclínica: ≥ 1 placa de ateroma en cualquiera de los territorios evaluados

*Ajustado por FRC.

**La mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica se encontró en la psoriasis, pero la DA también presentó cifras muy superiores con respecto a controles, con una tendencia a la significación estadística.



Resultados



Se exploraron también variables asociadas con la presencia de placa específicamente en la población de sujetos con DA, para lo cual se dividió a esta población en sujetos con y sin placa, comparándose entre sí. Los sujetos con DA y placa tuvieron **más riesgo cardiovascular a 10 años con el score de Framingham (FHS)**, que integra los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, más resistencia a la insulina, una tendencia a haber sido tratados más frecuentemente con ciclosporina, y una **enfermedad más grave** y más prolongada. No se observaron diferencias en cuanto a comorbilidades atópicas.

REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE

Outcome: placa

	No placa (n= 25)	Placa (n= 15)	p
Edad, años	32 (31-39)	45 (34-54)	0,007
Hombres, n(%)	15 (60)	13 (87)	0,075
Riesgo CV-10 años (FHS)	0,5 (0,1-1,5)	2,4 (0,4-11,4)	0,010
HOMA-IR	1,39 (1,03-1,76)	1,64 (1,30-3,11)	0,049
Ciclosporina	3 (12)	5 (33)	0,10
EASI	20 (16-23,1)	24,7 (20,3-37,5)	0,022
Duración DA, años	22 (10-27)	32 (10-42)	0,031

Solo se muestran las variables con una $p \leq 0,10$.

	OR (IC del 95 %)	p
EASI	1,13 (1,01-1,26)	0,018
Framingham score	1,21 (1,02-1,43)	0,011
AP ciclosporina	5,07 (0,80-32,12)	0,077

Las variables más asociadas se exploraron en modelos de regresión logística multivariable, en los que la gravedad de la DA fue un predictor independiente de la presencia de placas.



Conclusiones

- La **DA** se asoció a una **mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica** comparada con controles, aunque su prevalencia fue menor a la encontrada en psoriasis
- En pacientes con DA, la presencia de aterosclerosis se vio influenciada por una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, pero también por una mayor **gravedad** de la enfermedad, que fue un predictor independiente de su presencia
- Las **limitaciones** del trabajo fueron fundamentalmente su **diseño transversal** y el **tamaño muestral**, que limitó nuestra potencia estadística para determinados subanálisis y ajustes estadísticos. Es probable que otras variables que no hemos podido detectar en este trabajo, como las comorbilidades atópicas, el sueño o el sedentarismo, tengan peso en la aparición de aterosclerosis en estos pacientes



aborDA

Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

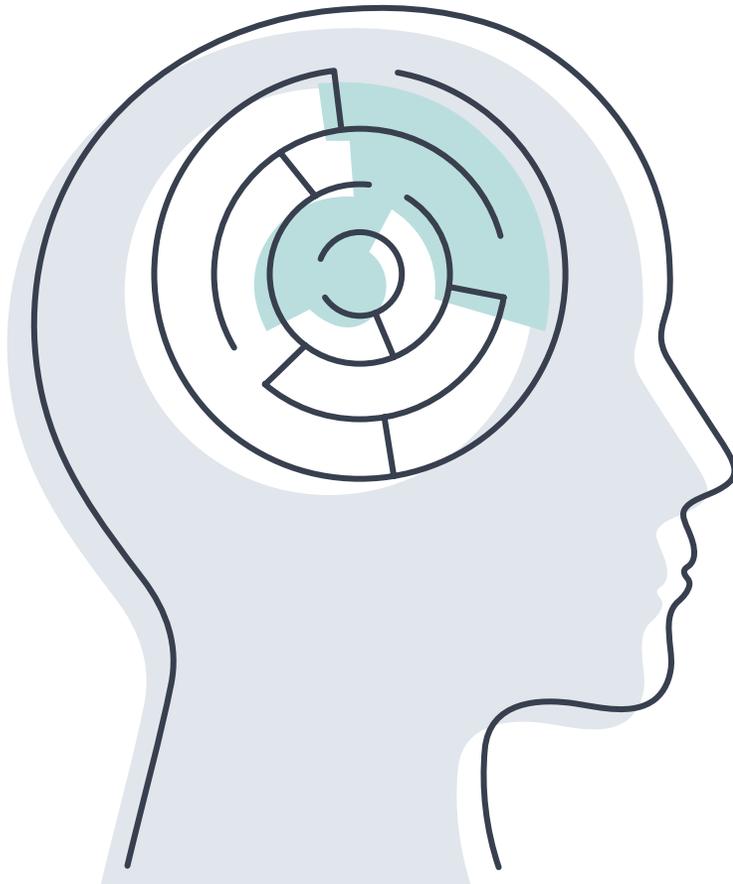
Dermatitis persistente de cabeza y cuello

Dra. Vanesa Fatsini Blanch

Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz



Dermatitis persistente de cabeza y cuello



Nueva entidad heterogénea

- Estudios previos demostraban que dupilumab era efectivo para el tratamiento de la dermatitis atópica en todo el cuerpo, incluidos la cabeza y el cuello¹

Forma específica de presentación de la dermatitis atópica²

- Gran diagnóstico diferencial³

1. Blauvelt A, et al. Improvement of atopic dermatitis with dupilumab occurs equally well across different anatomical regions: data from phase III clinical trials. Br J Dermatol. 2019; 181(1): 196-197.
2. Silvestre Salvador JF, et al. Atopic dermatitis in adults: a diagnostic challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017; 27(2): 78-88.
3. Maarouf M, et al. Head-and-neck dermatitis: diagnostic difficulties and management pearls. Pediatr Dermatol. 2018; 35(6): 748-753.



Etiología y diagnóstico diferencial



Dermatitis alérgica de contacto

- Incidencia aumentada en pacientes con dermatitis atópica
 - Integridad de la barrera cutánea
 - Aplicación de agentes tópicos que pueden contener alérgenos
 - Patogenia inmune compartida
- Dupilumab, al inhibir la inflamación Th2, podría favorecer respuestas Th1

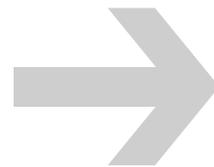
¿Cuándo sospechar una dermatitis alérgica de contacto en pacientes con dupilumab?

- Respuesta parcial
- Dermatitis localizada persistente tras mejoría de clínica típica
- Eccema palpebral



Diagnóstico

Pruebas epicutáneas
(series estándar, fragancias,
cosméticos, propios)



Tratamiento

Evitar alérgenos
Corticoides tópicos
Inhibidores de la calcineurina tópicos



Dermatitis aerotransportada

¿Cuándo sospechar?¹

- Exacerbación de la clínica al exponerse a proteínas aerotransportadas (ácaros del polvo, epitelio de mascota, cucarachas, pólenes...)
- Eccemas aerodistribuidos (cara, cuello, brazos...)
- Asma concurrente
- Dermatitis refractaria a tratamientos



Diagnóstico

Pruebas epicutáneas
IgE específicas
Prick test específicos



Tratamiento

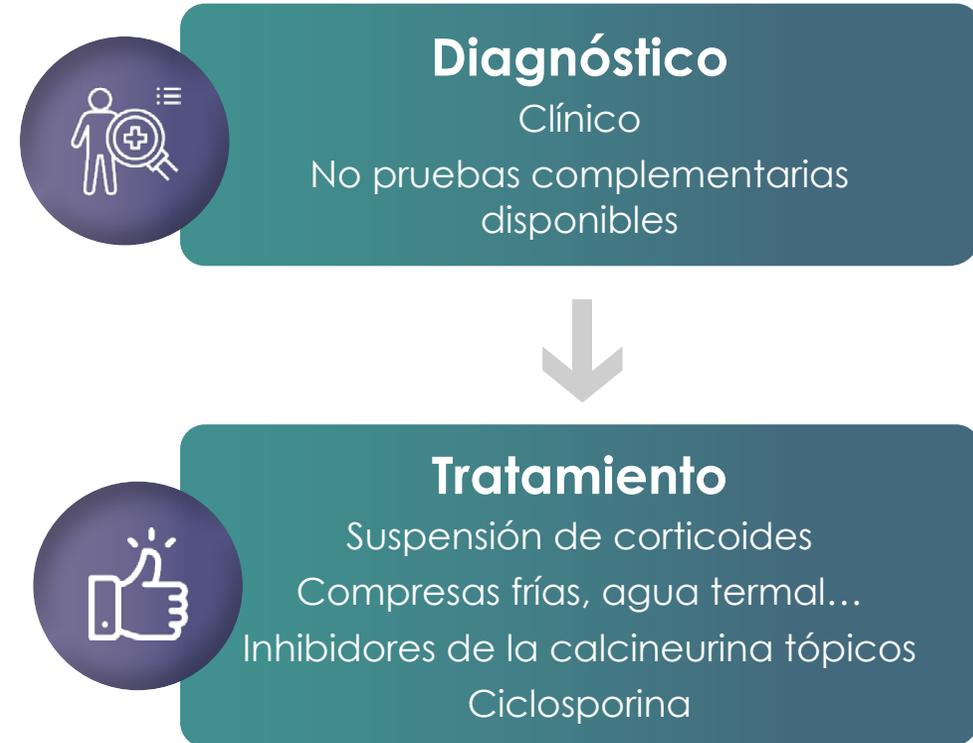
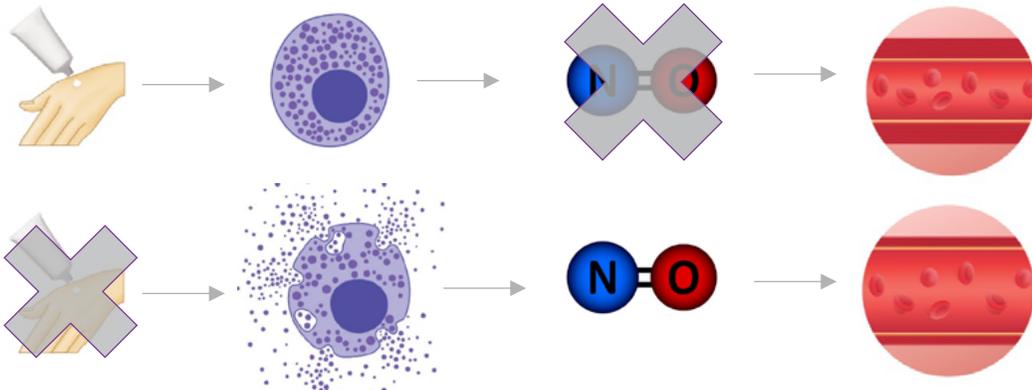
Evitar alérgenos
Antihistamínicos orales
Corticoides tópicos
Inhibidores de la calcineurina tópicos

1. Jaros J, et al. A practical approach to recalcitrant face and neck dermatitis in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2020; 31(3): 169-177. 2. Hostetler SG, et al. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3(1): 22-31.



Retirada de corticoides

- La retirada de corticoides es un efecto adverso que aparece después de varios días o semanas de dejar el uso de corticoides de potencia media-alta¹
- Patogenia poco comprendida (óxido nítrico)^{2,3}
- ¿Posible explicación de la ausencia de dermatitis de cabeza y cuello en ensayos clínicos?



1. Jaros J, et al. A practical approach to recalcitrant face and neck dermatitis in atopic dermatitis. *Dermatitis*. 2020; 31(3): 169-177. 2. Arnold KA, et al. Dupilumab in the management of topical corticosteroid withdrawal in atopic dermatitis: a retrospective case series. *JAAD Case Rep*. 2018; 4(9): 860-862. 3. Di Rosa M, et al. Glucocorticoids inhibit the induction of nitric oxide synthase in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 172(3): 1246-1252.



Rosácea

- Aumento de la respuesta Th1 y Th17
- Proliferación *Demodex*



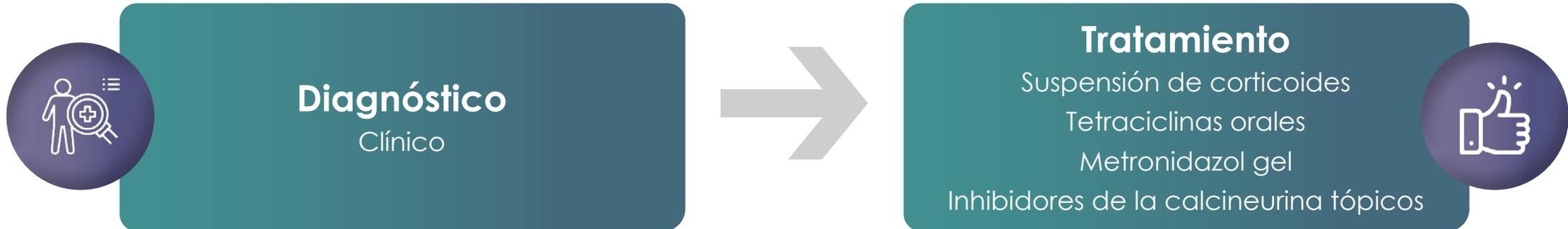
Rosácea inducida por corticoides

- Patogenia poco conocida: inestabilidad vasomotora
- Uso crónico de corticoides potencia media-alta



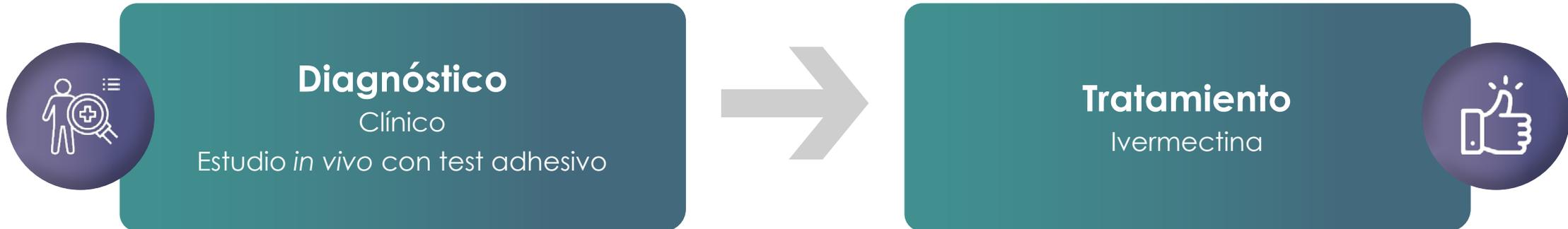
Dermatitis periorifical

- Corticoides como factor de riesgo (descartar retirada de corticoides y rosácea inducida por corticoides)



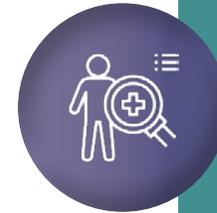
Demodicosis

- *Demodex folliculorum* (predilección por piel seca con pH alto)
- Implicado en rosácea y conjuntivitis por dupilumab



Malassezia spp.

- Hipersensibilidad a Malassezia spp.
- Proliferación de Malassezia
 - Disminución Th2 y activación Th17
 - Afectación de barrera epidérmica
- Cuadro clínico similar a dermatitis seborreica: placas descamativas sobre eritema anaranjado en áreas seborreicas y cuero cabelludo
- Lesiones refractarias a tratamientos convencionales (emolientes, corticoides, inhibidores de calcineurina)



Diagnóstico

Clínico

Cultivo microbiológico
IgE sérica específica Malassezia
Prick test Malassezia spp.
Biopsia cutánea



Tratamiento

Antifúngicos tópicos (clotrimazol,
fenticonazol, ketoconazol)
Antifúngicos orales
(fluconazol, itraconazol)

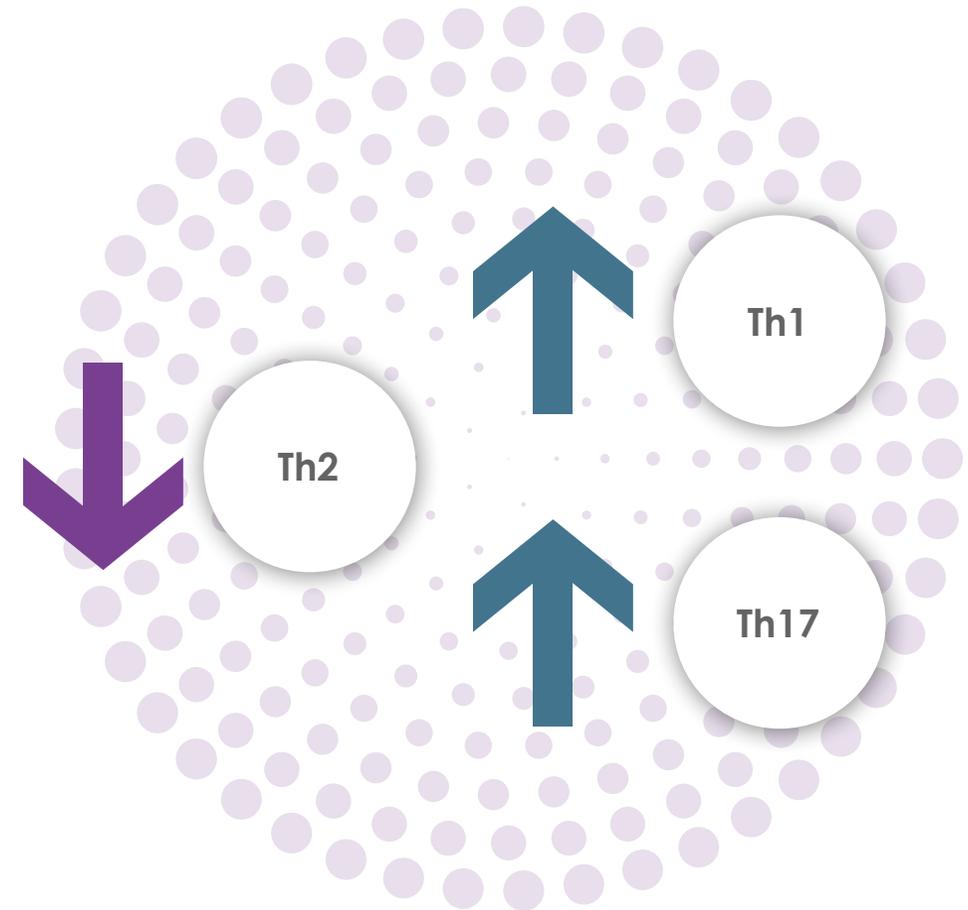


Dermatitis de cabeza y cuello asociada a fármacos

- Dermatitis de cabeza y cuello asociada a medicamento: diagnóstico de exclusión tras completar un exhaustivo diagnóstico diferencial
- La decisión de suspender el fármaco debe individualizarse (riesgo/beneficio)

La presentación de la dermatitis de cabeza y cuello en el contexto de pacientes en tratamiento con dupilumab es muy heterogénea

Múltiples mecanismos etiopatogénicos descritos



Dermatitis de cabeza y cuello asociada a fármacos

Evalúan **54** pacientes con dermatitis atópica tratados con dupilumab¹

Pruebas epicutáneas (serie GEIDAC)

Impacto de dupilumab en resultados de pruebas epicutáneas

- Discrepancias entre pruebas realizadas antes de iniciar y durante el tratamiento
- Apparentemente dupilumab puede influenciar en los resultados de las pruebas epicutáneas



Aunque los resultados pueden ser diversos, **las pruebas epicutáneas son útiles para detectar algunos casos de dermatitis alérgica de contacto como causa de la dermatitis persistente.**

Prevalencia de dermatitis persistente/de nueva aparición

- **DAC en 3/54 pacientes**
- **Otros 2/54 pacientes**



La **causa principal** de dermatitis persistente/de nueva aparición durante el tratamiento con dupilumab fue la **dermatitis atópica mal controlada.**

1. Docampo-Simón A, et al. Patch testing in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a multicentric approach in Spain. Dermatitis. 2023; 34(4): 315-322.



Actitud ante dermatitis de cabeza y cuello asociada a fármacos

37

pacientes con dermatitis atópica
tratados con tralokinumab¹



5 pacientes habían desarrollado
previamente dermatitis de cabeza
y cuello con dupilumab: 4/5 resolvieron
la dermatitis de cabeza y cuello al
cambiar a tralokinumab

1 paciente desarrolló
dermatitis de cabeza
y cuello leve



Actitud ante dermatitis de cabeza y cuello asociada a fármacos

01

**Dermatitis atópica
en tratamiento con
dupilumab tras
16 semanas
(171 pacientes)¹**

25 pacientes
desarrollan dermatitis
de cabeza y cuello

02

**A las 4 semanas de
dupilumab + itraconazol
(200 mg/12 h)**

Reducción de IgE
específica Malassezia
Sin cambios en IgE total
Reducción del EASI de
cabeza y cuello

03

**Tras finalizar
itraconazol**

Recidiva de 17/25
(68 %) de dermatitis
de cabeza y cuello

04

**Al cambiar dupilumab
por upadacitinib
(15 mg/día)**

**Todas las dermatitis
de cabeza y cuello
remitieron**

Reducción de IgE
específica Malassezia

1. Kozera E, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis resolves temporarily with itraconazole therapy and rapidly with transition to upadacitinib, with Malassezia-specific immunoglobulin E levels mirroring clinical response. J Am Acad Dermatol. 2023; 88(1): 255-257.



Actitud ante dermatitis de cabeza y cuello asociada a fármacos

3

pacientes que desarrollan dermatitis de cabeza y cuello con dupilumab¹

Mejoraron tras 1-2 meses de cambio a upadacitinib 15 mg/12 h

2

pacientes que desarrollan dermatitis de cabeza y cuello con dupilumab²

Cambio a baricitinib (4 mg/día): produce mejoría inicial (6-8 sem) pero recaída posterior

Cambio a abrocitinib (200 mg/día): respuesta clínica tras 4 semanas y mantenida en seguimiento a 6 meses

1. Licata G, et al. Face atopic dermatitis resistant to dupilumab: a case series of three patients successfully treated with upadacitinib. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022; 36(2): e150-e152.

2. Santosa A, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis: rapid response with abrocitinib treatment. Skin Health Dis. 2023; 4(1): e312.



Conclusiones

- La dermatitis de cabeza y cuello asociada a medicamentos es una **nueva entidad** que debe considerarse ante un contexto clínico adecuado
- Gran **heterogeneidad** en la literatura
 - Series con resultados muy diversos
 - Variabilidad clínica en los casos publicados
- Su **etiología y etiopatogenia todavía no se comprenden suficientemente**
- Deben establecerse diversos **diagnósticos diferenciales**: dermatitis alérgica de contacto, retirada de corticoides, síndromes rosaceiformes, Demodex, Malassezia...
- Una **temprana identificación y un adecuado manejo** son fundamentales para el bienestar del paciente



Bibliografía

- Bax C, et al. New-onset head and neck dermatitis in adolescent patients after dupilumab therapy for atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol.* 2021; 38(2): 390-394. doi: 10.1111/pde.14499.
- Chu H, et al. Head and neck dermatitis is exacerbated by *Malassezia furfur* colonization, skin barrier disruption, and immune dysregulation. *Front Immunol.* 2023; 22: 14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1114321.
- De Beer F, et al. Dupilumab facial redness: positive effect of itraconazole. *JAAD Case Rep.* 2019; 5(10): 888-891. doi: 10.1016/j.jdcr.2019.07.020.
- Docampo A, et al. Patch testing in patients with severe atopic dermatitis treated with dupilumab: a multicentric approach in Spain. *Dermatitis.* 2023; 34(4): 315-322. doi: 10.1089/derm.2022.0023.
- Gori N, et al. Head and neck atopic dermatitis: still a challenging manifestation in the biologic era. *Expert Opin Biol Ther.* 2023; 23(7): 575-577. doi: 10.1080/14712598.2023.2224499.
- Hostetler SG, et al. The role of airborne proteins in atopic dermatitis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; 3(1): 22-31.
- Jaros J, et al. A practical approach to recalcitrant face and neck dermatitis in atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2020; 31(3): 169-177. doi: 10.1097/DER.0000000000000590.
- Jo C, et al. Facial and neck erythema associated with dupilumab treatment: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 84(5): 1339-1347. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.012.
- Kozera E, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis is associated with elevated pretreatment serum *Malassezia*-specific IgE: a multicentre, prospective cohort study. *Br J Dermatol.* 2022; 186(6): 1050-1052. doi: 10.1111/bjd.21019.
- Kozera E, et al. Dupilumab-associated head and neck dermatitis resolves temporarily with itraconazole therapy and rapidly with transition to upadacitinib, with *Malassezia*-specific immunoglobulin E levels mirroring clinical response. *J Am Acad Dermatol.* 2023; 88(1): 255-257. doi: 10.1016/j.jaad.2022.05.021.
- Licata G, et al. Face atopic dermatitis resistant to dupilumab: a case series of three patients successfully treated with upadacitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022; 36(2): e150-e152. doi: 10.1111/jdv.17705.
- Maarouf M, et al. Head-and-neck dermatitis: diagnostic difficulties and management pearls. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35(6): 748-753. doi: 10.1111/pde.13642.
- Narla S, et al. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(3): 628-636. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017.
- Navarro FJ, et al. Patrón de dermatitis de cabeza y cuello en pacientes tratados con dupilumab: diagnóstico diferencial y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2022; 113(3): 219-221. doi: 10.1016/j.ad.2021.06.010.
- Ordóñez MF, et al. Dupilumab facial redness: clinical characteristics and proposed treatment in a cohort. *Dermatol Ther.* 2021; 34(6): e15140. doi: 10.1111/dth.15140.
- Russo F, et al. A paradoxical head and neck erythema: an adverse event due to dupilumab in adult patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2022; 61(6): e204-e206. doi: 10.1111/ijd.15871.
- Santosa A, et al. Dupilumab associated head and neck dermatitis: rapid response with abrocitinib treatment. *Skin Health Dis.* 2023; 4(1): e312. doi: 10.1002/ski2.312.
- Schlosser AR, et al. Tralokinumab treatment for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in daily practice. *Clin Exp Dermatol.* 2023; 48(5): 510-517. doi: 10.1093/ced/llad038.
- Wijs LEM, et al. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. *Br J Dermatol.* 2020; 183(4): 745-749. doi: 10.1111/bjd.18730.



Manejo terapéutico

- Efectos secundarios de los nuevos tratamientos sistémicos: ¿es la edad un factor determinante?
- Estudio transversal acerca de los hábitos de prescripción en el manejo del prurito de la dermatitis atópica en España en 2024
- La consulta de enfermería en dermatitis atópica
- Actualización y novedades de los tratamientos tópicos en dermatitis atópica
- Terapias sistémicas avanzadas. RWD & pipeline
- Tratamiento con dupilumab para la dermatitis atópica combinado con otros biológicos por enfermedades concomitantes
- Intercambiabilidad de los tratamientos biológicos en los pacientes con dermatitis atópica





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Efectos secundarios de los nuevos tratamientos sistémicos: ¿es la edad un factor determinante?

Dr. Guillermo Servera Negre

Facultativo especialista. Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario La Paz. Madrid



Contexto.

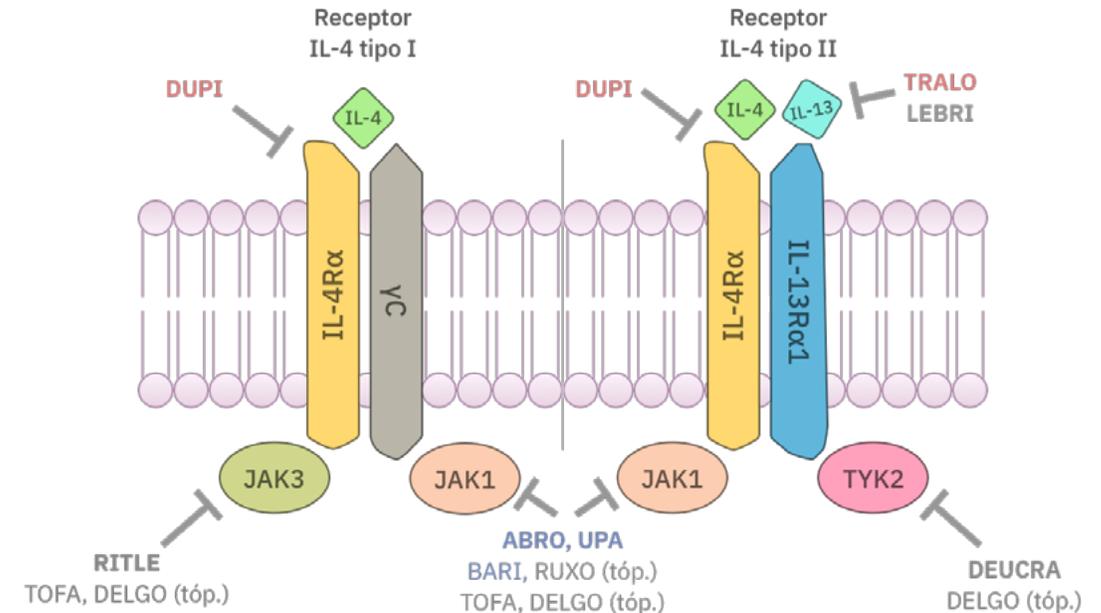
¿Qué queremos investigar?

- La aprobación de fármacos **biológicos e inhibidores JAK** ha supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica grave
- Datos de ensayos clínicos y series de práctica real apuntan a un **excelente perfil de seguridad**
- La evidencia sobre la **incidencia/gravedad de eventos adversos (EA) en diferentes grupos de edad** todavía es limitada

Objetivos

Describir la **incidencia y gravedad de la EA**
en nuestro medio

Analizar **diferencias entre fármacos y grupos de edad**



Material y métodos. Recogida y análisis de los datos

- Estudio retrospectivo unicéntrico a partir de revisión de historias clínicas*
- Tratamientos con **dupilumab, tralokinumab, abrocitinib, baricitinib o upadacitinib** iniciados en el **Hospital Universitario La Paz** hasta **abril de 2024**
- Análisis estadístico mediante *software* R (v4.4.0)



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- **Indicación por otra patología** diferente a la dermatitis atópica
- Tratamientos iniciados en el contexto de ensayo clínico

3 SUBGRUPOS

NIÑOS
(0-11 AÑOS)

ADOLESCENTES
(12-17 AÑOS)

ADULTOS
(≥18 AÑOS)



Resultados. Características de la muestra

Tratamientos iniciados ^{1,2} (n= 462)	Dupilumab (n= 236)	Tralokinumab (n= 67)	Abrocitinib (n= 22)	Baricitinib (n= 32)	Upadacitinib (n= 105)	Total (n= 462)
Sexo al nacer						
Hombre	121 (51,27 %)	35 (52,24 %)	11 (50 %)	11 (34,38 %)	59 (56,19 %)	237 (51,3 %)
Mujer	115 (48,73 %)	32 (47,76 %)	11 (50 %)	21 (65,62 %)	46 (43,81 %)	225 (48,7 %)
Edad (años) (mediana [IQR])	24 [12-40]	41 [27-49]	27 [22-47]	35 [25-44]	26 [16-44]	28 [16-44]
Subgrupos						
Niños (0-11 años)	58 (24,58 %)	1 (1,49 %)	0 (0 %)	1 (3,12 %)	8 (7,62 %)	68 (14,72 %)
Adolescentes (12-17 años)	35 (14,83 %)	4 (5,97 %)	3 (13,64 %)	3 (9,38 %)	23 (21,9 %)	68 (14,72 %)
Adultos (≥18 años)	143 (60,59 %)	62 (92,54 %)	19 (86,36 %)	28 (87,5 %)	74 (70,48 %)	326 (70,56 %)
Experiencia previa con terapias avanzadas ³						
No (<i>naïve</i>)	198 (83,9 %)	43 (64,18 %)	6 (27,27 %)	16 (50%)	44 (41,9 %)	307 (66,45 %)
Sí (1 o más)	38 (16,1 %)	24 (35,82 %)	16 (72,73 %)	16 (50 %)	61 (58,1 %)	155 (33,55 %)

¹Dado que cada paciente puede incluir múltiples líneas de tratamiento, el número de pacientes individuales es menor.

²Se incluyen tanto los tratamientos activos como los ya suspendidos (con independencia del motivo).

³Incluyendo fármacos sin indicación aprobada para dermatitis atópica (DA) pero que se pautaron con este fin.

Servera Negre G, et al. Efectos secundarios en práctica real de los nuevos tratamientos sistémicos en dermatitis atópica moderada-grave. ¿Es la edad un factor determinante?.

Poster PO11 presentada en Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



Resultados. Eventos adversos recopilados

Eventos adversos sobre total de tratamientos iniciados ^{1,2}		Dupilumab (n= 236)	Tralokinumab (n= 67)	Abrocitinib (n= 22)	Baricitinib (n= 32)	Upadacitinib (n= 105)	Total (n= 462)
Niños (0-11 años) (n= 68)	Todos	6 (10,3 %)	-	-	-	2 (25 %)	8 (11,8 %)
	Graves ³	-	-	-	-	-	-
Adolescentes (12-17 años) (n= 68)	Todos	13 (37,1 %)	-	-	2 (66,6 %)	6 (26,1 %)	21 (30,9 %)
	Graves ³	-	-	-	-	-	-
Adultos (≥18 años) n= 326)	Todos	59 (41,3 %)	25 (40,3 %)	6 (31,6 %)	10 (35,7 %)	24 (32,43 %)	124 (38 %)
	Graves ³	8 (13,6 %)	2 (8 %)	1 (16,6 %)	1 (10 %)	3 (12,5 %)	15 (12,1 %)
Total	Todos	78 (33,1 %)	25 (37,3 %)	6 (27,3 %)	12 (37,5 %)	32 (30,5 %)	149 (32,2 %)
	Graves ³	8 (10,3 %)	2 (8 %)	1 (16,6 %)	1 (8,3 %)	3 (9,4 %)	15 (10,1 %)

¹Dado que cada paciente puede incluir múltiples líneas de tratamiento, el número de pacientes individuales es menor.

²Se incluyen tanto los tratamientos activos como los ya suspendidos (con independencia del motivo).

³Aquellos que conllevan la interrupción del tratamiento. Los porcentajes se calculan como el total de graves respecto a cada fármaco y subgrupo de edad.



Resultados.

Eventos adversos recopilados

Eventos adversos sobre total de tratamientos iniciados ^{1,2}	Total (n= 462)	% graves ³
Niños (0-11 años) (n= 68)	8 (11,8 %)	-
Adolescentes (12-17 años) (n= 68)	21 (30,9 %)	-
Adultos (≥18 años) n= 326)	124 (38 %)	15 (12,1 %)
Total	149 (32,2 %)	15 (10,1 %)

Diferente incidencia entre **niños**, **adolescentes** y **adultos**
(p < 0,001)

Sin diferencias significativas en % de casos graves entre **niños**, **adolescentes** y **adultos**
(p= 0,167)

Sin diferencias significativas en incidencia/gravedad entre biológicos e inhibidores de JAK
(p= 0,268; p= 0,845)

¹Dado que cada paciente puede incluir múltiples líneas de tratamiento, el número de pacientes individuales es menor.
²Se incluyen tanto los tratamientos activos como los ya suspendidos (con independencia del motivo).
³Aquellos que conllevan la interrupción del fármaco. Los % se calculan como el total de graves respecto a cada grupo.



Resultados.

Eventos adversos recopilados

DUPILUMAB	Niños (n= 58)		Adolescentes (n= 35)		Adultos (n= 143)		Total (n= 236)	
	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹
Blefarconjuntivitis	4 (6,9 %)				40 (28 %)	5 (12,5 %)	44 (18,6 %)	5 (11,4 %)
Eccema facial paradójico			5 (14,3 %)		20 (14 %)	3 (15 %)	25 (10,6 %)	3 (12 %)
Herpes simple	2 (3,4 %)				7 (4,9 %)		9 (3,8 %)	
Erupción psoriasiforme	1 (1,7 %)		4 (11,4 %)		4 (2,8 %)		9 (3,8 %)	
Exacerbación liquen plano			1 (2,9%)					
Erupción acneiforme			3 (8,6 %)				3 (1,3 %)	
Herpes zóster²					2 (1,4 %)		2 (0,8 %)	
Urticaria			1 (2,9 %)		1 (0,7 %)	1 (100 %)	2 (0,8 %)	1 (50 %)
VPH (verrugas planas)			1 (2,9 %)				1 (0,4 %)	
Reacción en sitio inyección					1 (0,7 %)		1 (0,4 %)	

¹Aquellos que conllevan la interrupción del tratamiento. Los porcentajes se calculan como el total de graves en el subgrupo.

²No vacunados ni con vacunas de virus atenuados (calendario de vacunación) ni con antígeno recombinante.

No se han detectado:

Trombosis/otros MACE

Infecciones graves

Neoplasias

Hipertransaminasemia

Hiperlipidemia

↑CPK

Cefalea

Náuseas/vómitos/diarrea

Hipótesis:

Blefarconjuntivitis: ¿más en adultos?

Erupciones psoriasiformes: ¿↑Th17/Th2?

Acné: ¿solapamiento con acné vulgar?

VVZ: ¿beneficio de la vacunación?

Servera Negre G, et al. Efectos secundarios en práctica real de los nuevos tratamientos sistémicos en dermatitis atópica moderada-grave. ¿Es la edad un factor determinante?.

Poster PO11 presentada en Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



Resultados.

Eventos adversos recopilados

TRALOKINUMAB	Niños (n= 1)		Adolescentes (n= 4)		Adultos (n= 62)		Total (n= 67)	
	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹
Eventos adversos								
Eccema facial paradójico					13 (21 %)	1 (7,7 %)	13 (19,4 %)	1 (7,7 %)
Blefarconjuntivitis					9 (14,5 %)	1 (11,1 %)	9 (13,4 %)	1 (11,1 %)
Herpes simple					3 (4,8 %)		3 (4,5 %)	
Reacción en sitio inyección					3 (4,8 %)		3 (4,5 %)	
Erupción psoriasiforme					2 (3,2 %)		2 (3 %)	
Hiperlipidemia					2 (3,2 %)		2 (3 %)	
Hipertransaminasemia					1 (1,6 %)		1 (1,5 %)	
↑CPK					1 (1,6 %)		1 (1,5 %)	
Náuseas					1 (1,6 %)		1 (1,5 %)	
Urticaria					1 (1,6 %)		1 (1,5 %)	

¹Aquellos que conllevan la interrupción del tratamiento. Los porcentajes se calculan como el total de graves en el subgrupo.

No se han detectado:

Trombosis/otros MACE

Infecciones graves

Neoplasias

VPH

Herpes zóster

Cefalea

Erupción acneiforme

Erupción liquenoide

Diarrea

Hipótesis:

Blefarconjuntivitis y eccema facial paradójico: ¿% similar a DUPI?

Reacciones locales: ¿↑DUPI?, ¿posología?
n insuficiente para comparar grupos



Resultados.

Eventos adversos recopilados

ABROCITINIB	Niños (n= 0)		Adolescentes (n= 3)		Adultos (n= 19)		Total (n= 22)	
	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹
Erupción acneiforme					2 (10,5 %)		2 (9,1 %)	1 (7,7 %)
Herpes simple					1 (5,3 %)		1 (4,5 %)	
Cefalea					1 (5,3 %)		1 (4,5 %)	
Náuseas/vómitos					1 (5,3 %)	1 (100 %)	1 (4,5 %)	1 (100 %)
Diarrea					1 (5,3 %)		1 (4,5 %)	

¹Aquellos que conllevan la interrupción del tratamiento. Los porcentajes se calculan como el total de graves en el subgrupo.

No se han detectado:
 Trombosis/otros MACE
 Infecciones graves
 Neoplasias
 Conjuntivitis/eccema facial paradójico
 VPH
 Herpes zóster
 Erupción psoriasiforme/liquenoide
 Hipertransaminasemia, dislipemia
 ↑CPK
 Urticaria

Hipótesis:
n insuficiente para comparar grupos
 Posiblemente también insuficiente para
 detectar alteraciones analíticas presentes
 en otros inhibidores de JAK
 Potencial emético: ¿efecto característico?



Resultados.

Eventos adversos recopilados

BARICITINIB	Niños (n= 1)		Adolescentes (n= 3)		Adultos (n= 28)		Total (n= 32)	
	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹
Herpes simple	-	-	-	-	4 (14,3 %)	1 (25 %)	4 (12,5 %)	1 (25 %)
Cefalea	-	-	-	-	2 (7,1 %)	-	2 (6,2 %)	-
Erupción acneiforme	-	-	-	-	1 (3,6 %)	-	1 (3,1 %)	-
Blefarconjuntivitis	-	-	-	-	1 (3,6 %)	-	1 (3,1 %)	-
Eccema facial paradójico	-	-	-	-	1 (3,6 %)	-	1 (3,1 %)	-
Herpes zóster ²	-	-	-	-	1 (3,6 %)	-	1 (3,1 %)	-
Hipertransaminasemia	-	-	1 (33,3 %)	-	-	-	1 (3,1 %)	-
↑CPK	-	-	1 (33,3 %)	-	-	-	1 (3,1 %)	-

¹Aquellos que conllevan la interrupción del tratamiento. Los porcentajes se calculan como el total de graves en el subgrupo.

²No vacunado ni con vacunas de virus atenuados (calendario de vacunación) ni con antígeno recombinante.

No se han detectado:
Trombosis/otros MACE
Infecciones graves
Neoplasias
Náuseas, vómitos, diarrea
VPH
Erupción psoriasiforme
Erupción liquenoide
Hiperlipidemia
Urticaria

Hipótesis:

n insuficiente para comparar grupos
VHS: ¿más frecuentes? ¿Más graves?
¿Posible consecuencia de inhibición
dual JAK1/JAK2?



Resultados.

Eventos adversos recopilados

UPADACITINIB	Niños (n= 8)		Adolescentes (n= 23)		Adultos (n= 74)		Total (n= 105)	
	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹	Todos	Graves ¹
Hipertransaminasemia	-	-	1 (4,3 %)	-	8 (10,8 %)	-	9 (8,6 %)	1 (11,1 %)
Erupción acneiforme	1 (12,5 %)	-	3 (13 %)	-	4 (5,4 %)	-	8 (7,6 %)	-
Hiperlipidemia	1 (12,5 %)	-	1 (4,3 %)	-	5 (6,8 %)	-	7 (6,7 %)	-
Herpes simple	-	-	1 (4,3 %)	-	5 (6,8 %)	-	6 (5,7 %)	-
VPH (1 VP, 1 VV)	-	-	-	-	2 (2,7 %)	-	2 (1,9 %)	-
Blefarconjuntivitis	-	-	-	-	2 (2,7 %)	-	2 (1,9 %)	-
Eccema facial paradójico	-	-	-	-	1 (1,3 %)	-	1 (0,9 %)	-
Cefalea	-	-	-	-	1 (1,3 %)	-	1 (0,9 %)	1 (100 %)
Herpes zóster ²	-	-	-	-	1 (1,3 %)	-	1 (0,9 %)	-
↑CPK	-	-	-	-	1 (1,3 %)	-	1 (0,9 %)	-
Otros ³	-	-	-	-	1 (1,3 %)	1 (100%)	1 (0,9 %)	1 (100 %)

¹Aquellos que conllevan la interrupción del tratamiento. Los porcentajes se calculan como el total de graves en el subgrupo.

²No vacunado ni con vacunas de virus atenuados (calendario de vacunación) ni con antígeno recombinante.

³Cuadro de disnea y debilidad muscular en el que se descartó tromboembolismo pulmonar.

No se han detectado:
Trombosis/otros MACE
Infecciones graves
Neoplasias
Náuseas, vómitos, diarrea
Erupción psoriasiforme
Erupción liquenoide
Urticaria

Hipótesis:
Alteraciones analíticas más frecuentes
Erupción acneiforme y cefalea:
consistentes con efecto de clase

Servera Negre G, et al. Efectos secundarios en práctica real de los nuevos tratamientos sistémicos en dermatitis atópica moderada-grave. ¿Es la edad un factor determinante?.

Poster PO11 presentada en Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



Eventos notorios. Conjuntivitis y eccema facial paradójico

Con dupilumab, entre **subgrupos de edad**:

- Incidencia de conjuntivitis **menor en edad pediátrica** ($p < 0,001$)
- Incidencia de eccema facial paradójico **menor en edad pediátrica** ($p = 0,01$)

Disparidad de datos con los ensayos:
¿debida a profilaxis?

Respecto a **tralokinumab**,
en la muestra:

La conjuntivitis parece ser algo más frecuente con dupilumab y el eccema facial menos, pero las diferencias **no** son estadísticamente significativas ($p = 0,332$; $p = 0,055$)

RESPECTO A ENSAYOS CLÍNICOS	Conjuntivitis	
HULP (adultos)	44	18,6 %
LIBERTY AD SOLO 1 + 2	45	10 %
LIBERTY AD SOLO-CONTINUE	9	5,4 %
LIBERTY AD CHRONOS	15	14 %
LIBERTY AD OLE	521	19,5 %
HULP (adolescentes)	0	0 %
LIBERTY AD SOLO	8	18 %
LIBERTY AD PED-OLE (ADOL)	3	10 %
HULP (adultos)	4	6,9 %
LIBERTY AD PEDS	18	14,8 %
LIBERTY AD PED-OLE (PEDS)	2	12 %

Cather J, et al. A review of phase 3 trials of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adults, adolescents, and children aged 6 and up. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12(9): 2013-2038.

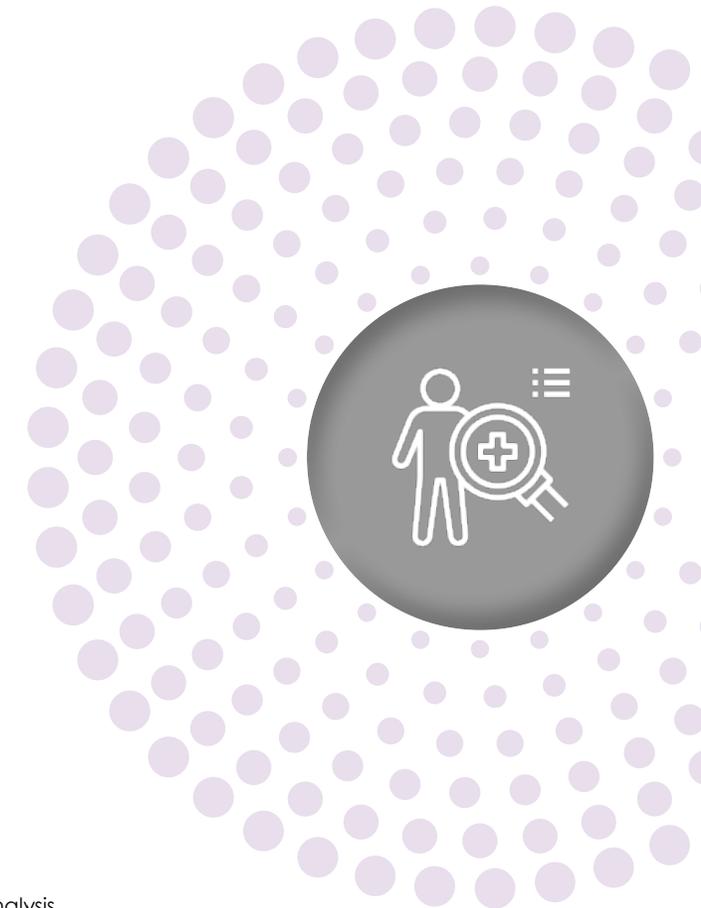
Servera Negre G, et al. Efectos secundarios en práctica real de los nuevos tratamientos sistémicos en dermatitis atópica moderada-grave. ¿Es la edad un factor determinante?. Poster PO11 presentada en Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



Eventos notorios. Erupciones acneiformes

- **Más frecuentes con inhibidores de JAK** que con biológicos ($p < 0,001$)
- Efecto leve y dependiente de dosis
- Sin diferencias significativas entre abrocitinib, baricitinib y upadacitinib ($p = 0,619$)
- Cifras ligeramente inferiores respecto a ensayos con UPA: **¿infradiagnóstico?, ¿uso de corticoides en AD Up?**
- Ninguna plantea necesidad de suspender tratamiento

RESPECTO A ENSAYOS CLÍNICOS	Acné con upadacitinib	
HULP (adultos)	4	5,4 %
Measure 1 + 2 y AD Up (15 mg)	69	9,3 %
Measure 1 + 2 y AD Up (30 mg)	114	15,2 %
HULP (adolescentes)	3	13 %
Measure 1 + 2 y AD Up (15 mg)	15	13,2 %
Measure 1 + 2 y AD Up (30 mg)	17	14,9 %



Mendes-Bastos P, et al. Characterization of acne associated with upadacitinib treatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a post hoc integrated analysis of 3 phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. J Am Acad Dermatol. 2022; 87(4): 784-791.

Servera Negre G, et al. Efectos secundarios en práctica real de los nuevos tratamientos sistémicos en dermatitis atópica moderada-grave. ¿Es la edad un factor determinante?. Poster PO11 presentada en Congreso GEIDAC, 19-21 Septiembre 2024, Granada.



Erupciones psoriasiformes

- Solamente con **tratamiento biológico (dupilumab, tralokinumab)**
- Clásicamente atribuido a inhibición de IL-4^{1,2} pero se han reportado³ y tenemos casos con **tralokinumab**
- Sin diferencias entre subgrupos de edad
- Por lo general **leves** pero pueden motivar *switch* a inhibidor JAK: mejor control dual

Erupciones liquenoides

- Solamente con **dupilumab**
- En la muestra: **1 exacerbación de liquen plano** en un adolescente
- En la literatura: erupción liquenoide⁴, liquen plano^{5,6}, liquen estriado⁷, liquen *nitidus*⁸, liquen espinuloso⁹
- Mecanismo no aclarado (**¿papel de la IL-4?**)

¹Parker JJ, et al. Psoriasisiform dermatitis during dupilumab treatment for moderate-to-severe atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol.* 2021; 38(6): 1500-1505.

²Brumfiel CM, et al. Development of psoriasis during treatment with dupilumab: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(3): 708-709.

³Balakirski G, et al. Paradoxical tralokinumab-induced psoriasis in a patient with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2023; 34(1): 2258240.

⁴Derbyshire M, et al. Lichenoid eruption during treatment of atopic dermatitis with dupilumab. *Int J Dermatol.* 2023; 62(9): 1202-1203.

⁵Kern L, et al. Dupilumab-induced lichen planus: a case with oral and cutaneous eruptions. *Case Rep Dermatol.* 2022; 14(3): 356-361.

⁶Mastorino L, et al. Lichen ruber planus arising during dupilumab treatment for atopic dermatitis. *Ital J Dermatol Venerol.* 2022; 157(5): 449-450.

⁷Tancredi V, et al. An unusual case of lichen striatus onset under dupilumab in a patient with alopecia areata. *Dermatol Pract Concept.* 2024; 14(1): e2024016.

⁸Gustafson D, et al. Perforating lichen nitidus in the setting of atopic dermatitis. *J Cutan Pathol.* 2024; 51(2): 108-113.

⁹Napolitano M, et al. An uncommon case of lichen spinulosus induced by dupilumab in a patient treated for bronchial asthma. *Dermatol Ther.* 2022; 35(9): e15676.



Eventos notorios

Infecciones virales

Herpes simple (incluido *eccema herpeticum*):

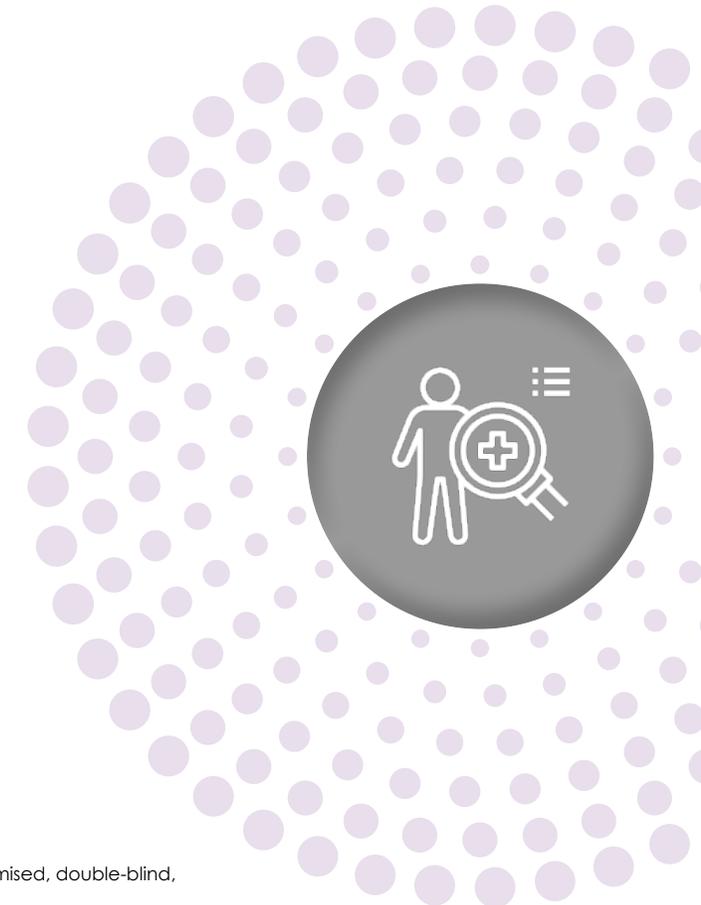
- Sin diferencias entre iJAKs/biológicos (p= 0,165)
- Sin diferencias entre grupos de edad (p= 0,193)
- Similar a datos de ensayos clínicos¹⁻³

Herpes zóster: solo adultos no vacunados (**¡ventana de oportunidad!**)

VPH: casos aislados de verrugas planas eruptivas

Otras: 1 *eccema coxsackium*, 1 *eccema molluscatum*

RESPECTO A ENSAYOS CLÍNICOS	Herpes (VHS + VVZ)	
HULP DUPI (adultos)	9	6,3 %
LIBERTY AD SOLO 1 + 2	25	5 %
LIBERTY AD CHRONOS	8	7 %
LIBERTY AD OLE	333	12,4 %
HULP DUPI (adolescentes)	0	0 %
LIBERTY AD ADOL	1	1,2 %
LIBERTY AD PED-OLE (ADOL)	3	18 %
HULP (niños)	2	3,4 %
LIBERTY AD PEDS	4	3,3 %
LIBERTY AD PED-OLE (PEDS)	2	12 %
HULP UPA	7	6,7 %
AD Up (15 mg)	18	~5 %
AD Up (30 mg)	32	~11 %



¹Cather J, et al. A review of phase 3 trials of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in adults, adolescents, and children aged 6 and up. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 12(9): 2013-2038.

²Reich K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397(10290): 2169-2181.

³Guttman-Yassky E, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021; 397(10290): 2151-2168.



Conclusiones y limitaciones

¿Qué hemos aprendido? ¿Qué podemos estudiar mejor?

- Los datos apoyan el excelente perfil de seguridad recogido en los ensayos clínicos, con escasos eventos adversos (EA). No se ha comunicado **ningún caso de trombosis, MACE, infección grave o neoplasia en un total de 462 líneas.**
- Los EA más frecuentes parecen tener **menor incidencia y gravedad en niños y adolescentes**, con diferencias significativas en la blefaroconjuntivitis por dupilumab. **Ningún EA en edad pediátrica ha obligado a suspender el tratamiento.**
- La adopción de **medidas profilácticas** (vacunación, colirios...) podría ayudar a prevenir ciertos EA (conjuntivitis, VVZ...).
- Algunos EA frecuentes en los ensayos (infecciones de vías respiratorias altas, etc.) **no se han recogido de forma específica** por su carácter leve y elevada incidencia en la población general. Por otra parte, el **carácter leve y/o transitorio de ciertos EA** (acné, cefaleas, alteraciones analíticas) puede haber conllevado su **infradiagnóstico.**
- El diseño del estudio (retrospectivo, sin grupos control) **no permite confirmar relaciones de causalidad** entre los fármacos y los eventos adversos observados (p. ej., acné en adolescentes, alteraciones analíticas...).
- Futuros estudios prospectivos/multicéntricos con mayor tamaño muestral contribuirán a definir mejor la epidemiología de los EA poco frecuentes para cada fármaco y subgrupo de edad.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Estudio transversal acerca de los hábitos de prescripción en el manejo del prurito de la dermatitis atópica en España en 2024

Dra. Nerea Mohino Farré

Servicio de Dermatología.

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona



Introducción

- **PRURITO EN DERMATITIS ATÓPICA (DA)** → Es el síntoma más común con mayor carga de enfermedad
 - **Efecto negativo** en el estado de ánimo, sueño y calidad de vida
 - **Prevalencia** → Varía entre el 80 y el 100 %, según la serie
 - **Tratamiento** → Históricamente ha sido un desafío:
 - **Múltiples causas subyacentes/mecanismos patogénicos** (barrera cutánea, respuesta Th2, neurosensibilización periférica y central)
 - **Mejor comprensión de estos mecanismos** (aunque existe controversia sobre la utilidad de algunos fármacos [p. ej., antihistamínicos])
 - **Disponibilidad de múltiples tratamientos dirigidos directamente a la fisiopatología del prurito en DA**

Objetivo

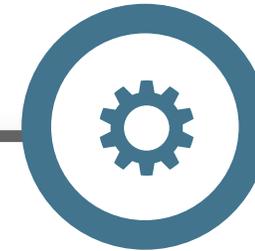
Recabar información sobre los hábitos de prescripción en el manejo del prurito de la DA en España



Material y métodos



Estudio transversal
acerca de los hábitos
de prescripción en el
manejo del prurito
de la DA en España
en 2024



Encuesta online dirigida a todos los
académicos que pertenecen a la
Academia Española de Dermatología
y Venereología (AEDV)

*Se incluyeron 32 preguntas que
se respondían en 5 minutos
156 participantes
Edad media: 44,7 años*



Datos demográficos de la encuesta

SEXO: HOMBRES 32 %; MUJERES 68 %

SITUACIÓN LABORAL: RESIDENTE R1-R2: 4 %
RESIDENTE R3-R4: 13 %

ADJUNTO – DERMATOLOGÍA GENERAL: 60 %

ADJUNTO – DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA: 8 %

ADJUNTO – MONOGRÁFICO INMUNOALERGIA O DA: 15 %

ORIGEN GEOGRÁFICO:

MADRID: 22 %

CATALUÑA: 21 %

ANDALUCÍA: 11 %

VALENCIA: 7 %

GALICIA: 6 %

PAÍS VASCO: 5 %

CASTILLA-LA MANCHA: 5 %

CASTILLA Y LEÓN: 5 %

CANARIAS: 4 %

MURCIA: 4 %

ARAGÓN: 3 %

BALEARES: 3 %

ASTURIAS: 2 %

NAVARRA: 1 %

EXTREMADURA: 0,64 %

**¿Crees que es importante
tratar el prurito de
los pacientes con
dermatitis atópica (DA)?**

↗ **SÍ** 98%

↘ **NO** 2%



Resultados: Tratamiento tópico no farmacológico

¿Crees que el tratamiento tópico no farmacológico es útil para tratar el prurito de la DA?



¿Recomiendas tratamiento tópico no farmacológico a tus pacientes con DA?



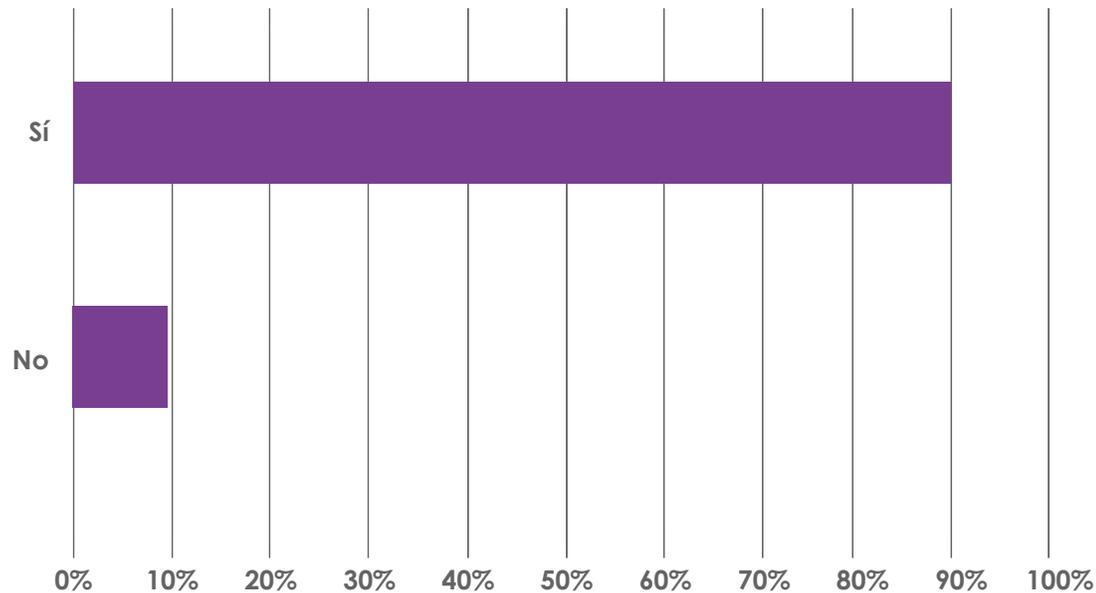
¿Qué tratamiento tópico no farmacológico recomiendas?

Emolientes después del baño/ducha	88 %
Duchas cortas y con agua tibia	73 %
Baños/duchas con Syndet/aceite de ducha	62 %
Helioterapia (tomar el sol de forma controlada)	45 %
Vendajes húmedos	31 %
Baños con lejía/avena coloidal, con agua tibia	25 %
Técnicas de relajación/psicoterapia	12 %
Humidificadores	11 %
Cannabinoides	2 %

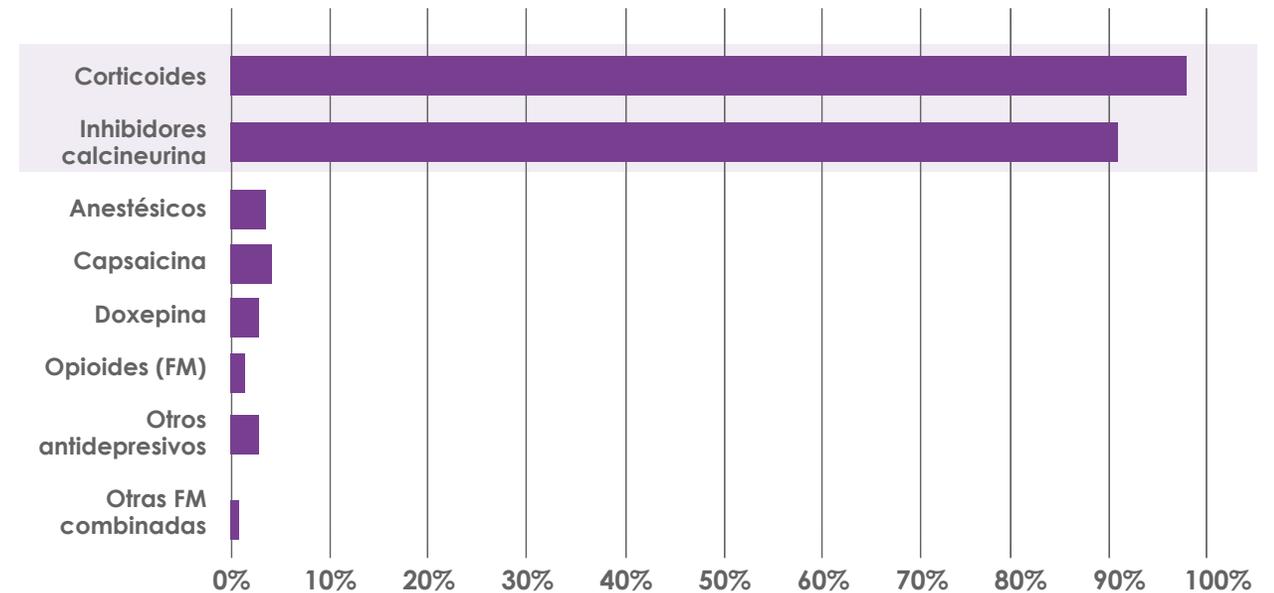


Resultados: Tratamientos tópicos farmacológicos

¿Utilizas tratamientos tópicos farmacológicos para tratar el prurito de la DA?



¿Qué fármacos tópicos utilizas para el tratamiento del prurito de la DA?



Resultados: Antihistamínicos orales

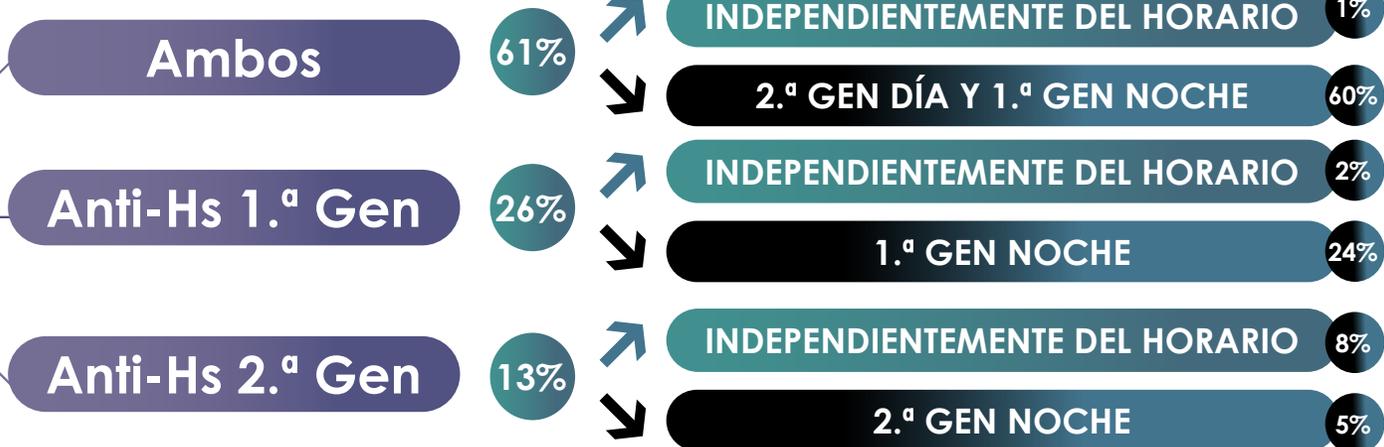
¿Utilizas antihistamínicos orales para el tratamiento del prurito de la DA?



¿Crees que los antihistamínicos (AH) orales son útiles para el tratamiento del prurito de la DA?

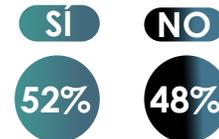


Si la respuesta anterior es afirmativa (86 %), ¿qué antihistamínico utilizas?



Si utilizas antihistamínicos orales de 2.ª generación...

¿duplicas la dosis?

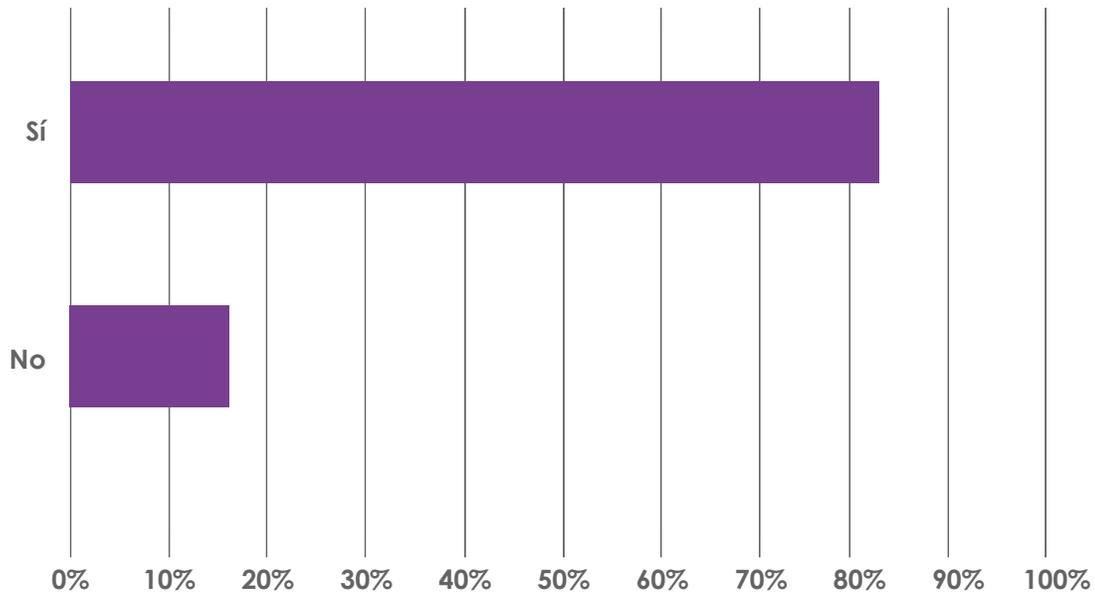


¿cuatriplicas la dosis?

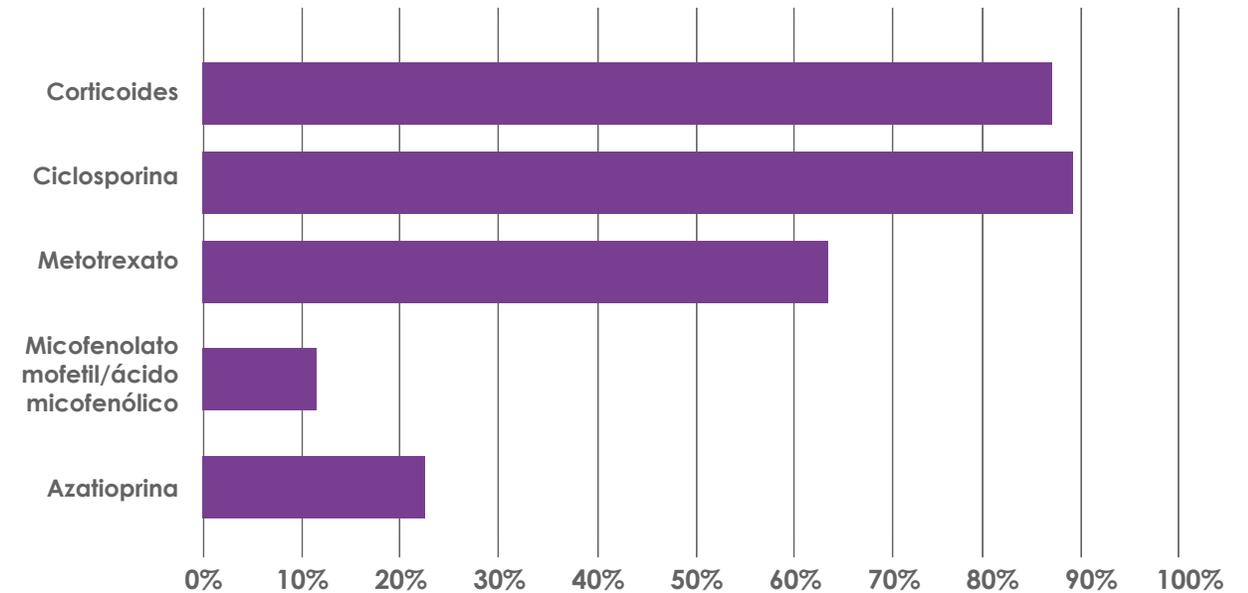


Resultados: Inmunosupresores

¿Utilizas inmunosupresores para el tratamiento del prurito de la DA?

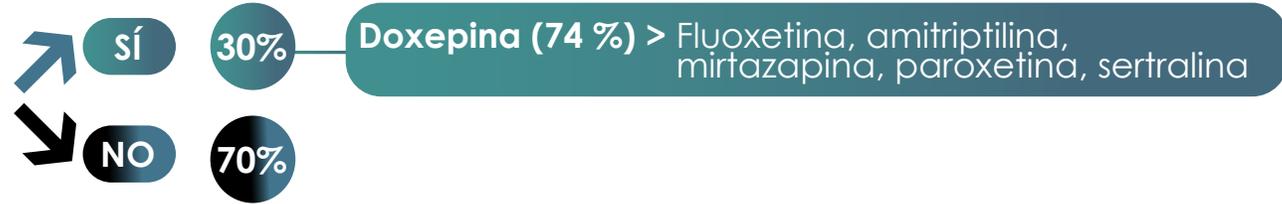


Si la respuesta es afirmativa, ¿qué inmunosupresores utilizas?



Resultados: Antidepresivos, gabapentinoideos, otros

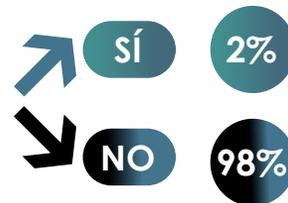
¿Utilizas antidepresivos para el tratamiento del prurito de la DA?



¿Utilizas gabapentinoideos para el tratamiento del prurito de la DA?



¿Utilizas otros fármacos orales
(antagonistas de la sustancia P,
moduladores receptores de los opioides)
para el tratamiento del prurito
de la DA?



Resultados: Biológicos e inhibidores de JAK

¿Utilizas terapia biológica/
inhibidores de JAK para el
tratamiento del prurito de la DA?

No utilizo biológicos/inhibidores de JAK

20%

Sí, utilizo biológicos

8,4%

Sí, utilizo inhibidores de JAK

1,6%

Sí, utilizo tanto biológicos como inhibidores de JAK

70%

¿Crees que la terapia biológica/
inhibidores de JAK es suficiente
para alcanzar un buen
control del prurito?

Sí, con algún biológico

5%

Sí, con algún inhibidor de JAK

1%

Sí, con ambos

88%

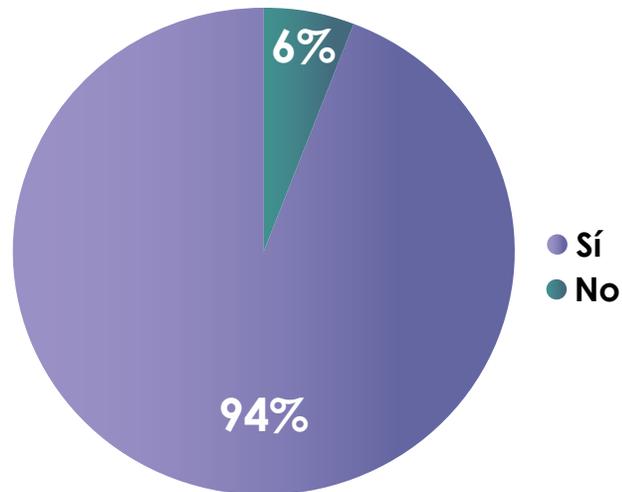
No

6%

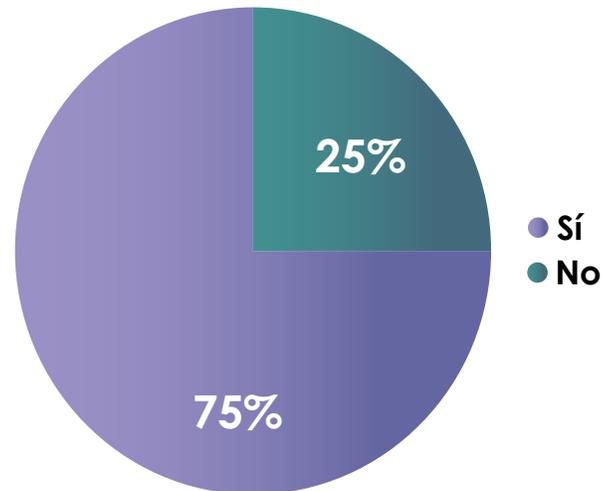


Resultados: Escalas de valoración del prurito

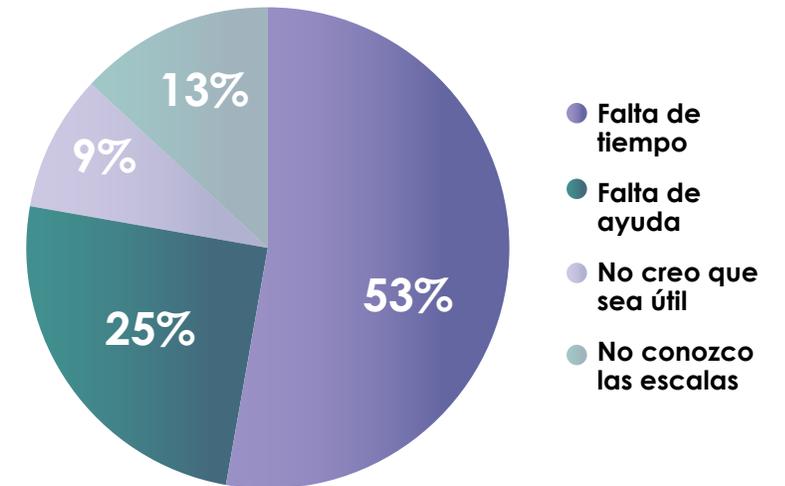
¿Crees que es útil pasar escalas de valoración del prurito en la consulta de DA?



¿Pasas escalas de valoración del prurito en la consulta?



¿Por qué motivo no pasas escalas de valoración del prurito en la consulta?



¿Qué escalas de valoración del prurito pasas en la consulta?

52 % DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Afectación de la calidad de vida por prurito

45 % NRS (Numeric Rating Scale)

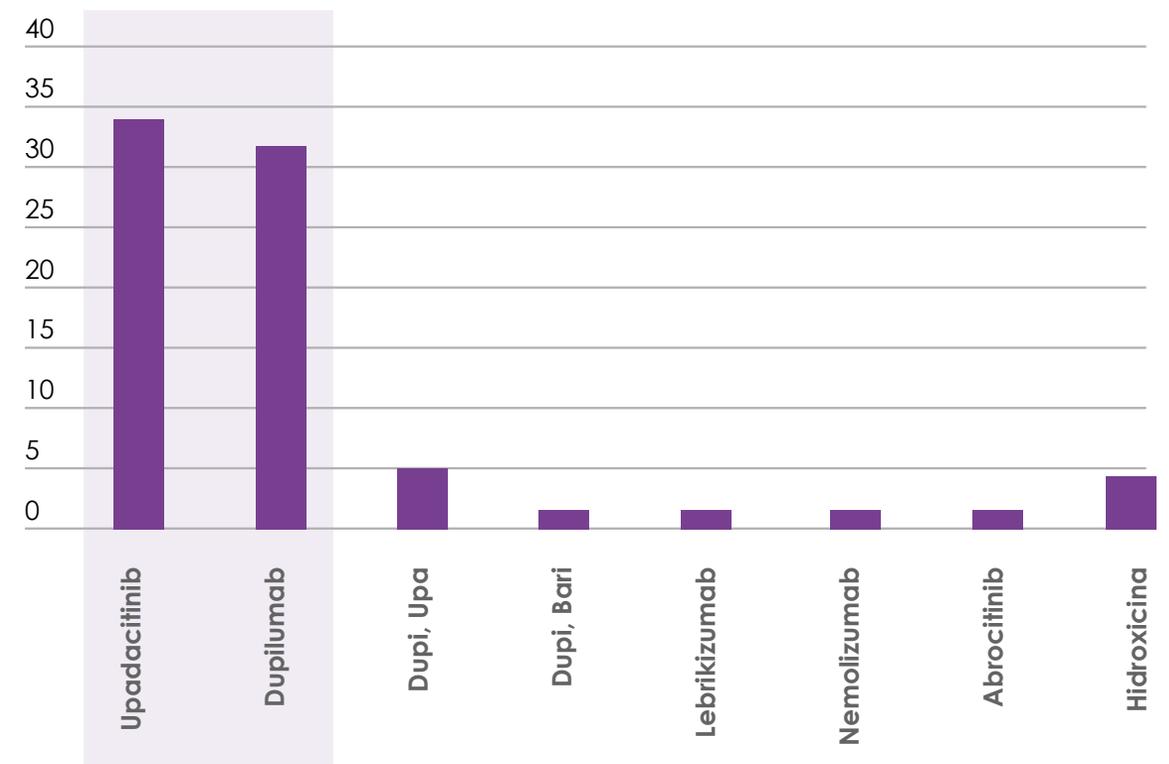
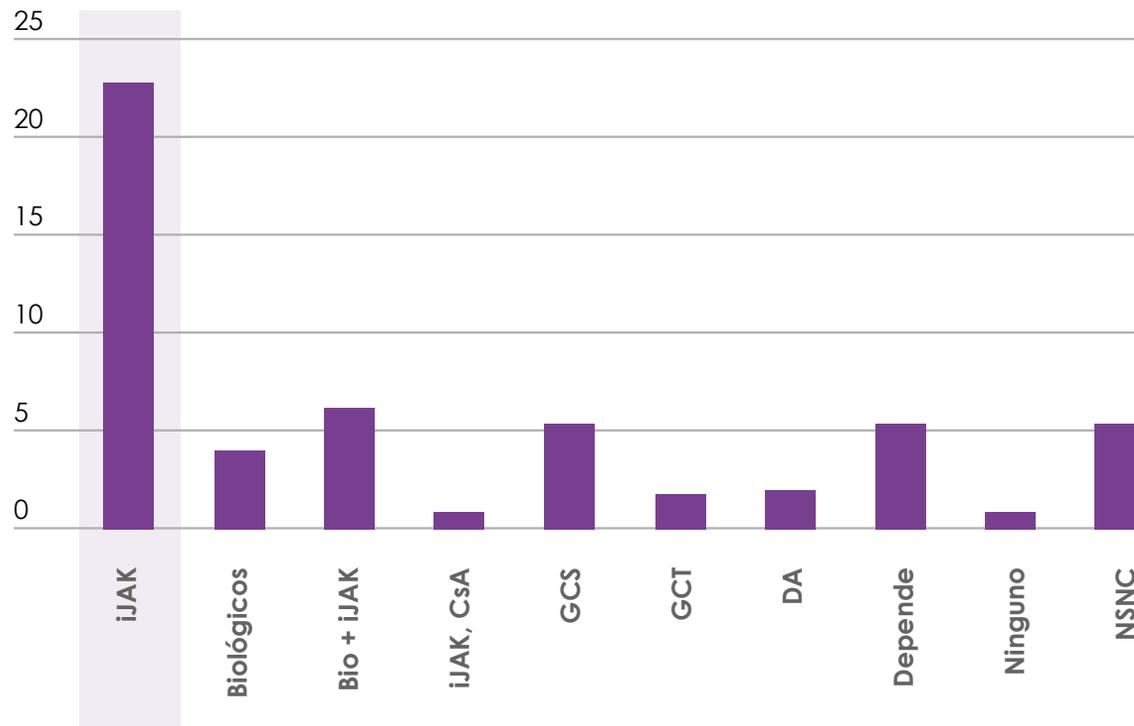
Cuantificar el prurito

55 % EVA (Escala Visual Analógica)



Resultados

¿Cuál crees que es el mejor fármaco para alcanzar el control del prurito en la DA?



Discusión



Partik S, et al. Real-world outpatient prescription patterns for atopic dermatitis in the United States. *Dermatitis*. 2019; 30(5): 294-299

Pocos estudios han examinado el patrón de tto. en práctica real en DA



Objetivo: caracterizar patrones de prescripción ambulatoria en niños y adultos con DA en EE. UU.

- **Métodos:** encuesta nacional de atención ambulatoria (1993-2015) incluyendo 128 300 consultas de pediatría y 623 935 de adultos
 - Lo más prescrito: glucocorticoides tópicos e inhibidores de la calcineurina tópicos
 - Prednisona oral se prescribe más en adultos
 - Dermatólogos: mayor tendencia a la polifarmacia que otros especialistas



Conclusiones

- **Medidas higiénicas** (duchas cortas con agua tibia, emolientes, uso de Syndets, helioterapia)
- **Tratamiento tópico** (corticoides tópicos e inhibidores de la calcineurina tópicos)
- **Antihistamínicos** (> 1.ª Gen; 1.ª y 2.ª Gen según el caso y según el horario)
- **Otros tratamientos** (biológicos e iJAK; upadacitinib y dupilumab)
- **Escalas** (DLQI + NRS/EVA)

- **Limitaciones:** no se ha indagado en...
 - Edad de los pacientes (pediatría)
 - Disponibilidad para prescripción de fármacos biológicos/iJAK
 - Gravedad (leve, moderada o grave); brotes de la DA
 - Antihistamínicos (¿por qué se duplican o cuatriplican las dosis?, ¿por qué se utilizan?)
 - Polifarmacia (combinación de varios tratamientos)
 - Antibióticos
 - Estudio limitado a dermatólogos
 - Comorbilidades (atópicas y no atópicas) podrían haber interferido en algunas prescripciones





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

La consulta de enfermería en dermatitis atópica

Dr. Alejandro García Vázquez
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete



Desafíos en el manejo del paciente con eccema crónico*

01

En cualquier tipo de eccema crónico las medidas básicas y de evitación son fundamentales. Debido a ello, gran parte del éxito del tratamiento depende del propio paciente. Sin embargo, no siempre es fácil transmitir toda la información.

02

Distintos estudios europeos han constatado que 2-3 meses después del diagnóstico el 25 % de los pacientes con dermatitis alérgica de contacto no recuerda haber recibido información, y solo el 50 % recuerda su alérgeno un año después.

03

A esto hay que añadir que el arsenal terapéutico para la dermatitis atópica (DA) es cada vez mayor, lo que requiere un manejo individualizado. Por todo ello resulta fundamental realizar visitas de seguimiento y un refuerzo continuo en los pacientes con eccema crónico.

04

La utilidad de los equipos multidisciplinares es cada vez más evidente. Dentro de estos, la enfermería especializada juega un papel fundamental.

*Opinion del autor en base a la literatura revisada.



Programas educativos multidisciplinares

- La eficacia de los programas multidisciplinares y educativos se ha demostrado en más de un estudio, como en la revisión de Ersser et al. (2014) y en el metaanálisis de Zhao et al. (2020), que demuestran el impacto de estos programas en la mejoría del SCORAD de pacientes con DA.
- La incorporación de enfermería en estos equipos parece aportar las siguientes ventajas:



- Permite al dermatólogo dedicar más tiempo a los aspectos clínicos
- Punto de acceso rápido al médico responsable
- Maneja expectativas y proporciona información realista y apropiada
- Detección de agravantes y comorbilidades
- Escalas de calidad de vida (POEM, DLQI)
- Apoyo con el tratamiento
- Escuelas de atopia, educación individualizada en adultos



Impacto de la enfermería sobre la enfermedad

- Es difícil determinar el impacto de estos programas porque existen muchas variables que hay que tener en cuenta: la capacitación de la enfermería, la gravedad de la que parten los pacientes, si toman o no tratamiento sistémico, si estas consultas de enfermería son independientes de la del médico o adicionales a estas. Además, muchos de los estudios no tienen grupo control, incluyen pocos pacientes y duran poco tiempo.
- Courtenay et al. (2007) realizaron una revisión sistemática de las principales publicaciones sobre el cuidado de enfermería en distintas patologías cutáneas, destacando las siguientes:



COX NH, BOWMAN J (2000)

- En una encuesta a 62 enfermeras, una cuarta parte afirma no recibir apoyo de formación en dermatología

BROBERG ET AL. (1990)

- El grupo que asistía a una escuela de atopia mejoraba de su dermatitis de forma significativa
- Aplicaban hidrocortisona más veces y emolientes de forma más regular



CORK ET AL. (2003)

Los padres de 51 niños recién diagnosticados de DA recibían una consulta complementaria con enfermería

- Al inicio menos del 5 % había recibido información sobre la enfermedad, ninguno usaba emolientes y una cuarta parte aplicaba corticoides demasiado potentes
- Tras la intervención, la gravedad mejoraba en un 89 % y el uso de emolientes aumentaba en un 800 %

GRADWELL ET AL. (2002):

Efectos de una consulta adicional con enfermería sobre la calidad de vida (CdV)

- No hubo diferencias, pero reciben mejor la información y necesitan menos visitas
- Disminuía el número de visitas

CHINN ET AL. (2002)

- Mejoría de ciertos aspectos de la CdV, pero no significativa

Los estudios mencionados forman parte de una revisión sistemática¹

1. Courtenay M, et al. A review of the impact and effectiveness of nurse-led care in dermatology. J Clin Nurs. 2007; 16(1): 122-128.



Impacto de la enfermería sobre la enfermedad

Brunner et al. (2023) realizan otra revisión sistemática que incluye 8 artículos, siendo los resultados más destacables los siguientes:

MOORE EJ ET AL. (2009) Y SCHUTTELAAR MLA ET AL. (2010)

- Los pacientes se aleatorizaban para recibir una consulta solo con el dermatólogo o una consulta solo con el enfermero
- Mejoría significativa del SCORAD similar en ambos grupos
- Mejoría en CdV significativa, similar a la consulta del dermatólogo, en el trabajo de Schuttelaar et al.

ERSSER SJ ET AL. (2013)

- Mejoría en CdV después de un programa de educación por enfermería

CHINN ET AL. (2002)

- Sin diferencias de CdV entre el grupo control y el que recibía consulta con enfermero



Impacto de la enfermería sobre la enfermedad

JACKSON K ET AL. (2014)

- El 98 % de los encuestados estaban satisfechos con la consulta de enfermería
- El 90 % de estos, «muy» o «extremadamente satisfechos»

CORK MJ ET AL. (2003)

- Mejoría significativa del prurito, sueño e irritabilidad en una escala visual analógica
- Carece de grupo control



Los estudios mencionados forman parte de una revisión sistemática¹.

1. Brunner C, et al. The characteristics and efficacy of educational nurse-led interventions in the management of children with atopic dermatitis - An integrative review. Patient Educ Couns. 2023;116: 107936.



Impacto de la enfermería sobre la enfermedad*



- En resumen, todos estos estudios parecen demostrar una mejoría significativa en la gravedad de la enfermedad tras la intervención de enfermería. Aunque algunos fallan en demostrar mejorías en la CdV (Gradwell, Chinn), el de Schuttelaar y el de Ersser sí parecen tener un impacto en este sentido.
- Por último, se remarca de nuevo la importancia de que estos programas los lideren enfermeros especialistas y cualificados con conocimientos basados en la evidencia. No queda claro por el momento qué componentes de las intervenciones por enfermería son más efectivos ni cuál es el formato más recomendable.

*Opinion del autor en base a la literatura consultada.



Estudios comparativos

Cabe destacar el estudio de Schuttelaar et al. (2010), que compara el efecto de recibir una consulta con un enfermero frente a recibirla con un dermatólogo.



- Estudio aleatorizado, paralelo.
- 160 pacientes menores de 16 años.
- 1 año de seguimiento.
- **Grupo dermatólogo:** el IDQOL pasa de 11,6 a 5,6. El SCORAD de 34,3 a 22,1.
- **Grupo enfermero:** el IDQOL pasa de 10,7 a 5,7. El SCORAD de 31,6 a 19. En este grupo el grado de satisfacción del paciente fue mayor.

Conclusión: la intervención del enfermero proporcionaba mejoras de gravedad y CdV comparables a las del dermatólogo, pero con mayor satisfacción del paciente. La mayor satisfacción podría explicarse por el hecho de que el enfermero dedicaba el doble de tiempo a las familias que el dermatólogo.



Análisis de costes

Un año después, el mismo grupo añade al estudio anterior un análisis económico (costes y coste-efectividad), encontrando:

- **Menos gastos con enfermeros** por menor salario y menos visitas presenciales en pacientes menores de 4 años.
- **Más gastos con dermatólogos** por visitas al médico general (pacientes menos autónomos) y por tratamientos.
- **Más gastos familiares** con dermatólogo por número de visitas y gastos *out-of-pocket*.
- La consulta de enfermería fue **más coste-efectiva** en términos de satisfacción del paciente.



Conclusión: sustituir al dermatólogo por un enfermero especialista en eccema es igual de eficaz, y además ahorra costes al sistema y a las familias



Estudios comparativos

El estudio de Gradwell et al. (2002) aporta, con respecto al de Schuttelaar, que aquí la consulta de enfermería es complementaria a la del dermatólogo, lo que sería un mejor reflejo de la práctica real actual.

- Estudio comparativo aleatorizado.
- 66 pacientes de más de 14 años recién diagnosticados de DA o psoriasis.
- Consulta estándar vs. consulta estándar + enfermería.
- A las 6 semanas ambos grupos mejoraban en DLQI, sin diferencias.
- Un 11 % necesitaba acudir al médico general frente a un 39 % en el grupo del dermatólogo.
- Un 33 % recibió una segunda cita con el enfermero, ahorrando visitas al dermatólogo.



El grupo del enfermero comprendía mejor:

- Hasta cuándo aplicar el tratamiento
- Cómo obtener nuevas recetas
- De quién obtener apoyo adicional



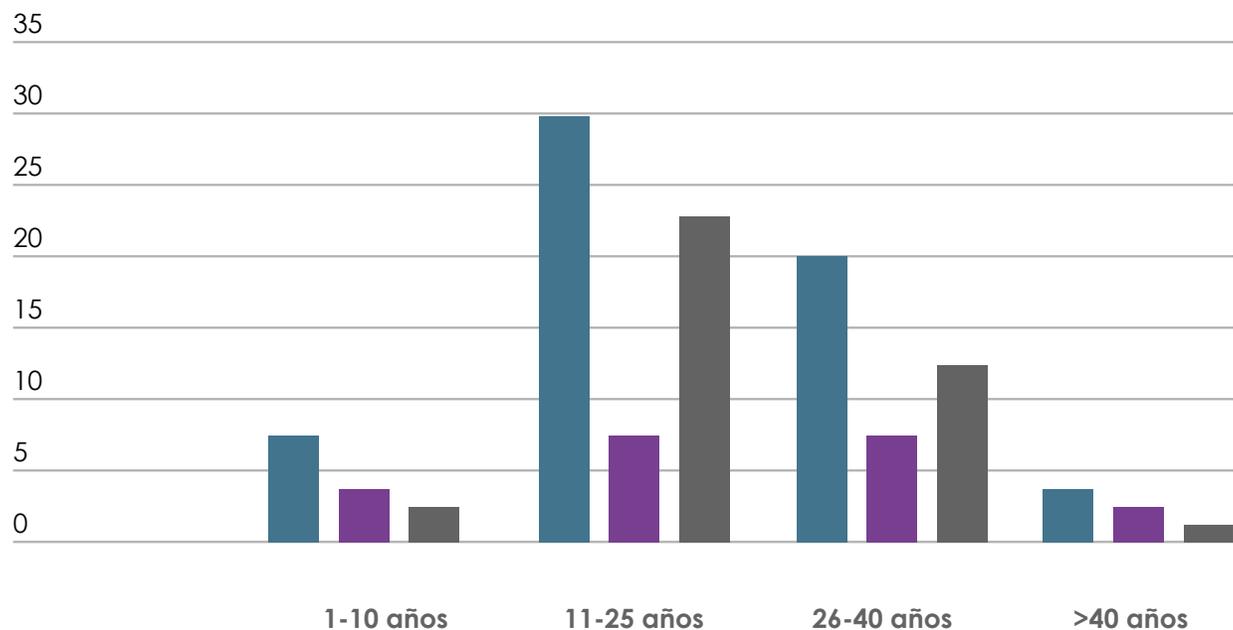
Consulta de Enfermería de Eccemas Graves

- Teniendo en cuenta la importancia del manejo multidisciplinar en estos pacientes y la necesidad de la adherencia terapéutica y el refuerzo constante que precisan, en marzo de 2021 se crea en el Hospital General de Albacete la Consulta de Enfermería Especializada en Dermatitis Atópica, con el objetivo de dar apoyo a los pacientes más complejos en todas las fases de su enfermedad.

- La vía de captación de pacientes es a través de la consulta del dermatólogo, donde seleccionamos a los pacientes que más se pueden beneficiar de esta consulta.
- Atiende a unos 75 pacientes.
- 2 tardes por semana.
- Distribución horaria:
 - 3 primeras consultas (40-45 min)
 - 1 visita sucesiva (20-30 min)
 - Consulta telefónica
 - Apoyo con el residente de guardia.

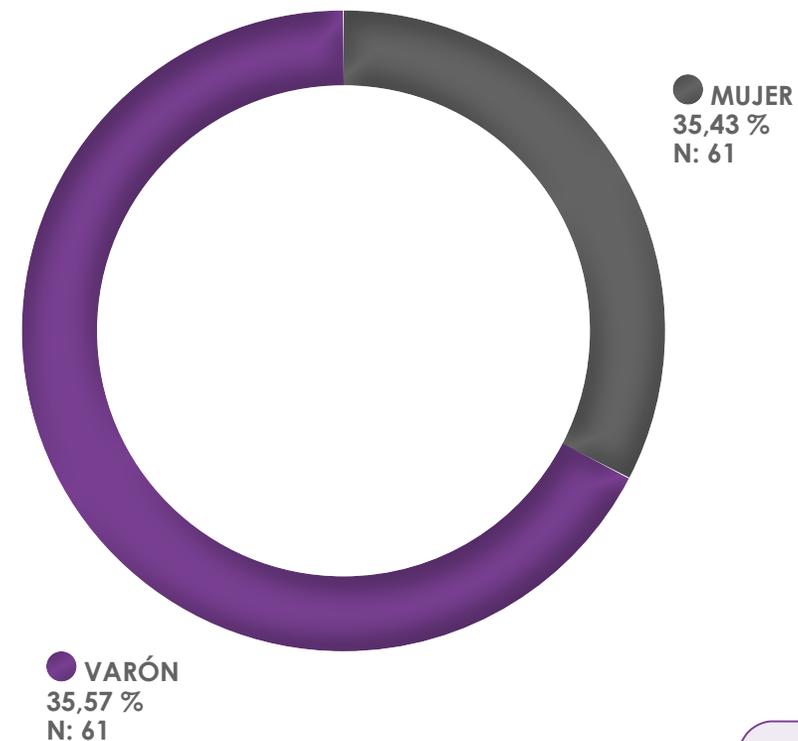


RANGO POR EDAD



	1-10 años	11-25 años	26-40 años	>40 años
TOTAL	7	30	20	4
VARÓN	4	7	7	3
MUJER	3	23	13	1

TOTAL PACIENTES



PRIMERA CONSULTA

ANTECEDENTES PERSONALES
COMORBILIDADES
HIGIENE HIDRATACIÓN
ALIMENTACIÓN
SUEÑO
DEPORTE
SEXUALIDAD
ÁMBITO PSICOSOCIAL
HÁBITOS TÓXICOS
PERCEPCIÓN ENFERMEDAD
FACTORES AGRAVANTES
TRATAMIENTOS
ADHERENCIA TERAPÉUTICA



CONSULTAS SUCESIVAS

REEVALUACIÓN DEL PACIENTE
EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES
CUIDADO DE ENFERMERÍA
APOYO EMOCIONAL
ADMON MEDICACIÓN (S/P)



ESCALAS

POEM
DLQI
NRS PRURITO
SUEÑO
HADS
EASI
SCORAD
IGA



Herramientas complementarias

Elaborado por un equipo de:

3 enfermeras:

- Paloma Morales
- Beatriz Rivero
- Isabel Pérez

1 psicóloga:

- Blanca Madrid

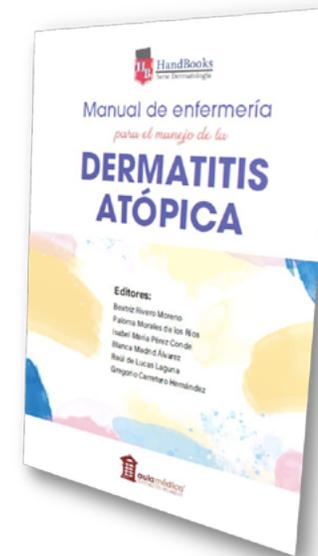
2 dermatólogos:

- Gregorio Carretero
- Raúl de Lucas

CALCULADORA EASI – SCORAD



MANUAL DE ENFERMERÍA PARA DA



Beneficios de la consulta de enfermería en nuestra experiencia



BENEFICIOS

- Fomenta el **trabajo en equipo** y la **implicación** de todo el personal en el cuidado del paciente
- Sirve como vía de **acceso rápido** al dermatólogo y agiliza pruebas
- Ahorra visitas
- Fomenta la **comunicación** y confianza del paciente
- Detección de **comorbilidades** de todo tipo
- **Escalas** (EASI, SCORAD, HADS, POEM, DLQI) y fotos de control
- Administración de inyectables y **capacitación** del paciente
- Alta **satisfacción** de sanitarios y pacientes



INCONVENIENTES

- Dificultad para coordinar las visitas de manera eficiente
- Puede desdibujarse la figura del dermatólogo como responsable principal
- Es importante la comunicación regular y el trabajo en equipo para dar un mensaje común
- Apoyo mutuo



Conclusiones

- Los programas de educación por enfermería especializada han demostrado tener el potencial de:
 - Mejorar la **gravedad** de la enfermedad
 - Mejorar la **adherencia** terapéutica
 - Aumentar la **satisfacción** del paciente
 - Ser **coste-efectivos** para el sistema y para el paciente

- Más dudoso su impacto en la CdV
- Importancia de que sea personal **capacitado y especializado**
- No queda claro qué medidas y qué formato son los mejores
- En nuestra experiencia, la consulta de enfermería como apoyo a la del dermatólogo aporta grandes beneficios





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

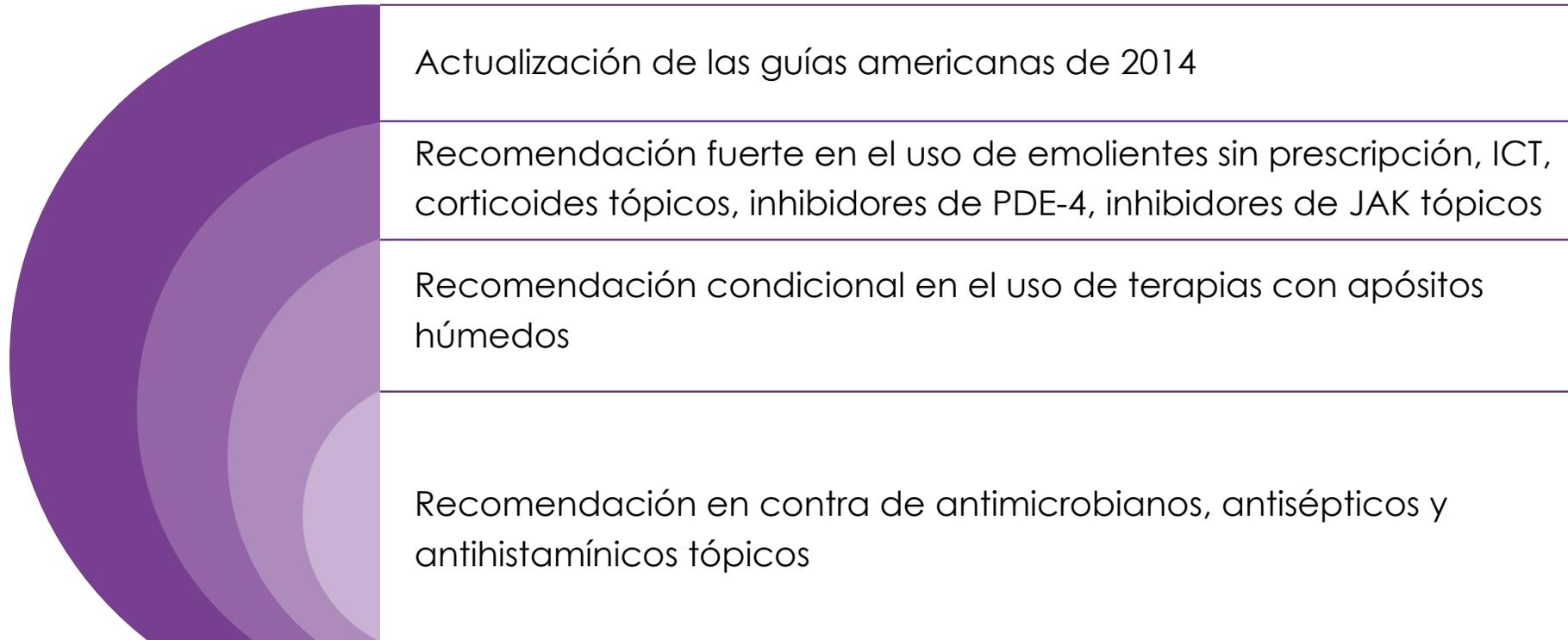
Actualización y novedades de los tratamientos tópicos en dermatitis atópica

Dr. Juan Carlos Hernández Rodríguez

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



Guía americana de tratamientos tópicos DA en adultos 2024



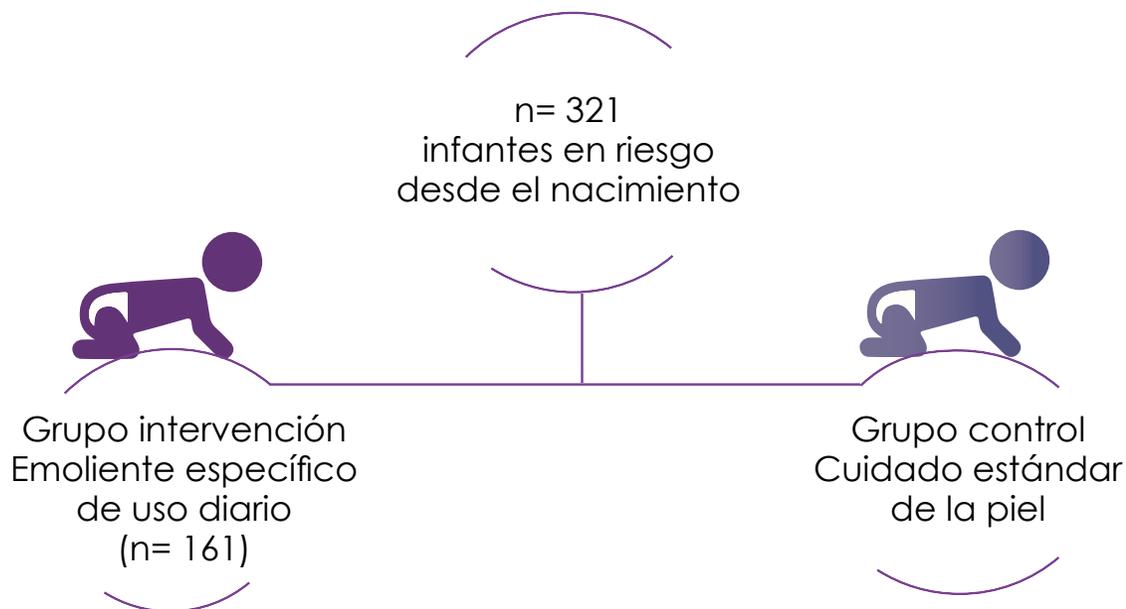
Emolientes, baños y apósitos húmedos

Recomendaciones en el manejo de tópicos en dermatitis atópica

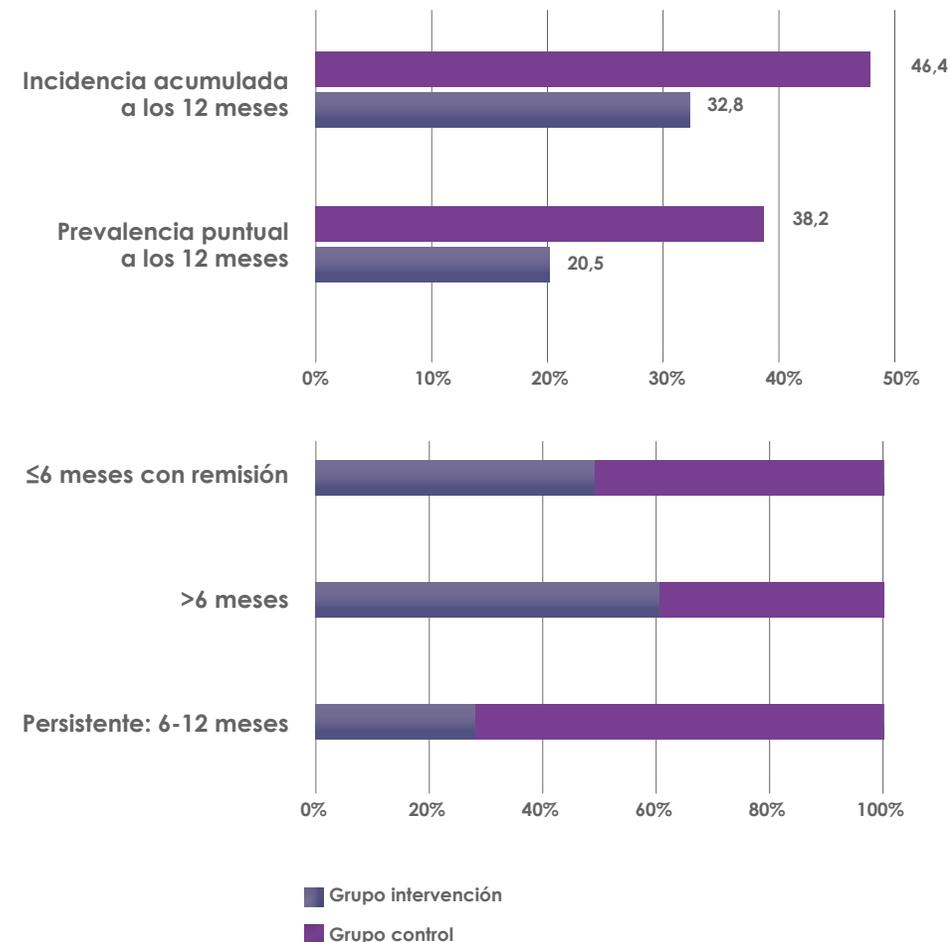
N.º	Recomendación	Fuerza	Nivel de evidencia
Terapias sin prescripción			
1.1	Se recomienda el uso de emolientes para adultos con DA Nota: el uso particular de un emoliente o ingrediente activo no puede recomendarse basado en la evidencia limitada disponible	Fuerte	Moderado
1.2	Para adultos con DA se recomienda el uso de baños condicionalmente para tratamiento y mantenimiento Nota: no puede recomendarse un estándar en la frecuencia o duración del baño basado en la evidencia limitada disponible	Condicional	Bajo
1.3	Para adultos con DA moderada-grave que experimentan brotes, recomendamos condicionalmente el uso de apósitos húmedos	Condicional	Bajo



STOP-AD Study - Uso de emolientes



El inicio temprano de emolientes especializados hasta los 2 meses reduce la incidencia de DA en el primer año de vida en niños con alto riesgo de desarrollar DA (antecedentes paternos DA, asma o rinitis alérgica)



Inhibidores de la calcineurina tópicos

Recomendaciones en el manejo de tópicos en dermatitis atópica

N.º	Recomendación	Fuerza	Nivel de evidencia
Inhibidores de la calcineurina tópicos			
2.1	Para los adultos con DA recomendamos el uso de tacrólimus al 0,03 % o al 0,1 % en pomada	Fuerte	Alto
2.2	Para los adultos con DA recomendamos el uso de pimecrólimus al 1 % en crema	Fuerte	Alto



Seguridad de los inhibidores de la calcineurina tópicos

Devasenapathy N, et al. Cancer risk with topical calcineurin inhibitors, pimecrolimus and tacrolimus, for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2023; 7(1): 13-25

Lam M, et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and risk of cancer, including lymphoma, keratinocyte carcinoma, and melanoma: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. 2021; 157(5): 549-558

Legendre L, et al. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: a systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2015; 72(6): 992-1002



Los ICT son alternativas seguras y ahorradoras de corticoides para el tratamiento de la DA



Corticoides tópicos

Recomendaciones en el manejo de tópicos en dermatitis atópica

N.º	Recomendación	Fuerza	Nivel de evidencia
Corticoides tópicos			
3.1	Para los adultos con DA recomendamos el uso de corticoides tópicos	Fuerte	Alto
3.2	Para los adultos con DA recomendamos el uso intermitente de corticoides tópicos de potencia media como terapia de mantenimiento (2 v/sem) para reducir los brotes y recurrencias	Fuerte	Alto



Antimicrobianos, antisépticos y antihistamínicos

Recomendaciones en el manejo de tópicos en dermatitis atópica

N.º	Recomendación	Fuerza	Nivel de evidencia
Antimicrobianos, antisépticos y antihistamínicos tópicos			
4.1	En contra condicionalmente del uso de los antimicrobianos tópicos en adultos	Condicional	Bajo
4.2	En contra condicionalmente del uso de antihistamínicos tópicos para DA en adultos	Condicional	Bajo
4.3	En contra condicionalmente del uso de los antisépticos tópicos para DA en adultos Nota: para pacientes con DA moderada-grave y con signos clínicos de infección bacteriana secundaria, los baños con lejía o el uso tópico de hipoclorito sódico podrían reducir la gravedad de la enfermedad	Condicional	Muy bajo



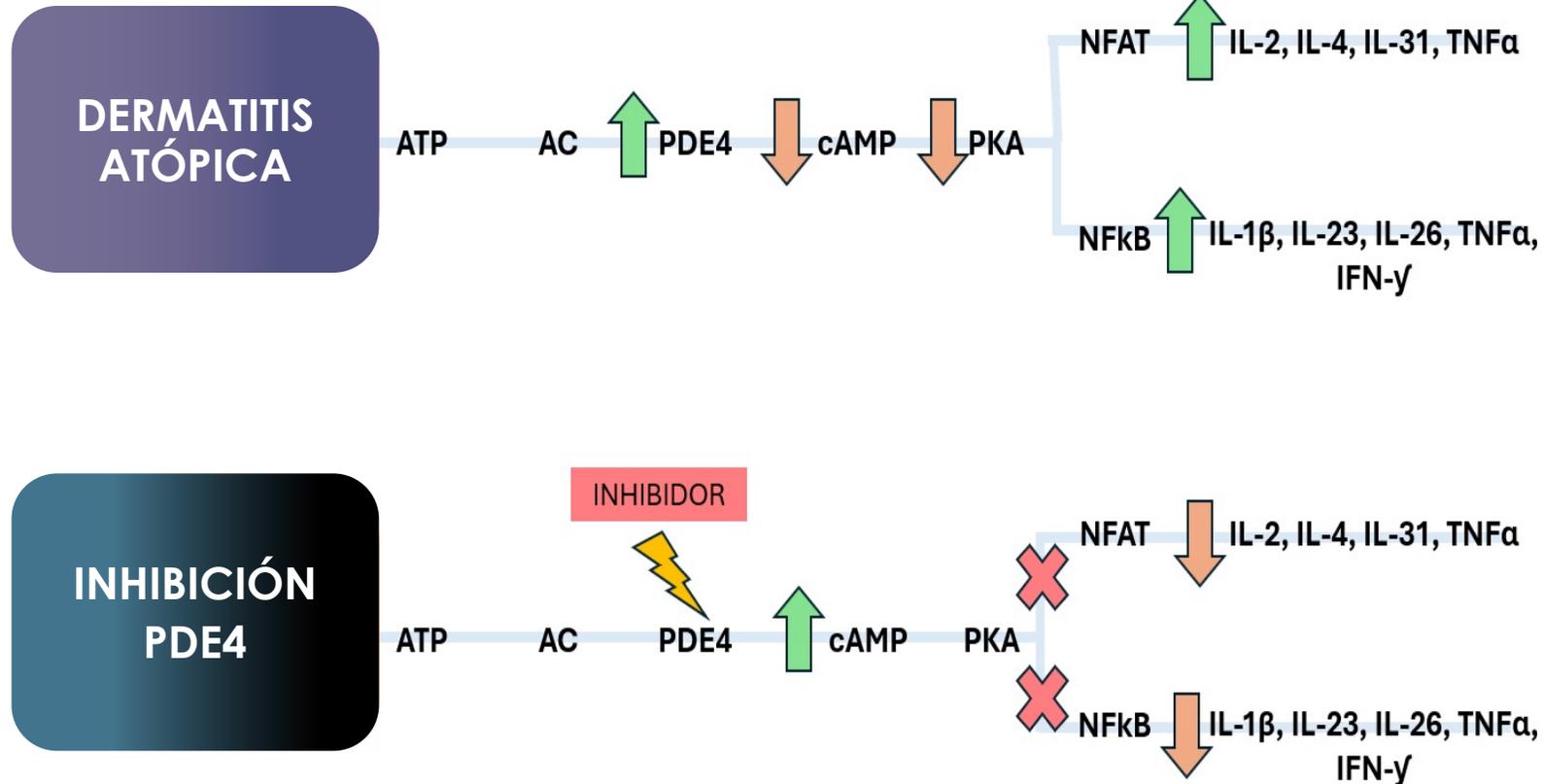
Inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4)

Recomendaciones en el manejo de tópicos en dermatitis atópica

N.º	Recomendación	Fuerza	Nivel de evidencia
Inhibidores tópicos de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4)			
5.0	Para adultos con DA leve-moderada recomendamos el uso de crisaborol pomada	Fuerte	Alto



Inhibidores tópicos de PDE-4



- La PDE-4 está \uparrow en DA y relacionada con citocinas proinflamatorias
- La PDE-4 regula la producción de mediadores inflamatorios por la vía de degradación de AMPc
- La inhibición de PDE-4 \uparrow el AMPc intracelular activando a PKA
- La activación de PKA inhibe a NFAT y NFkB y la liberación de citocinas y quimiocinas aguas abajo



Inhibidores tópicos de la vía JAK/STAT

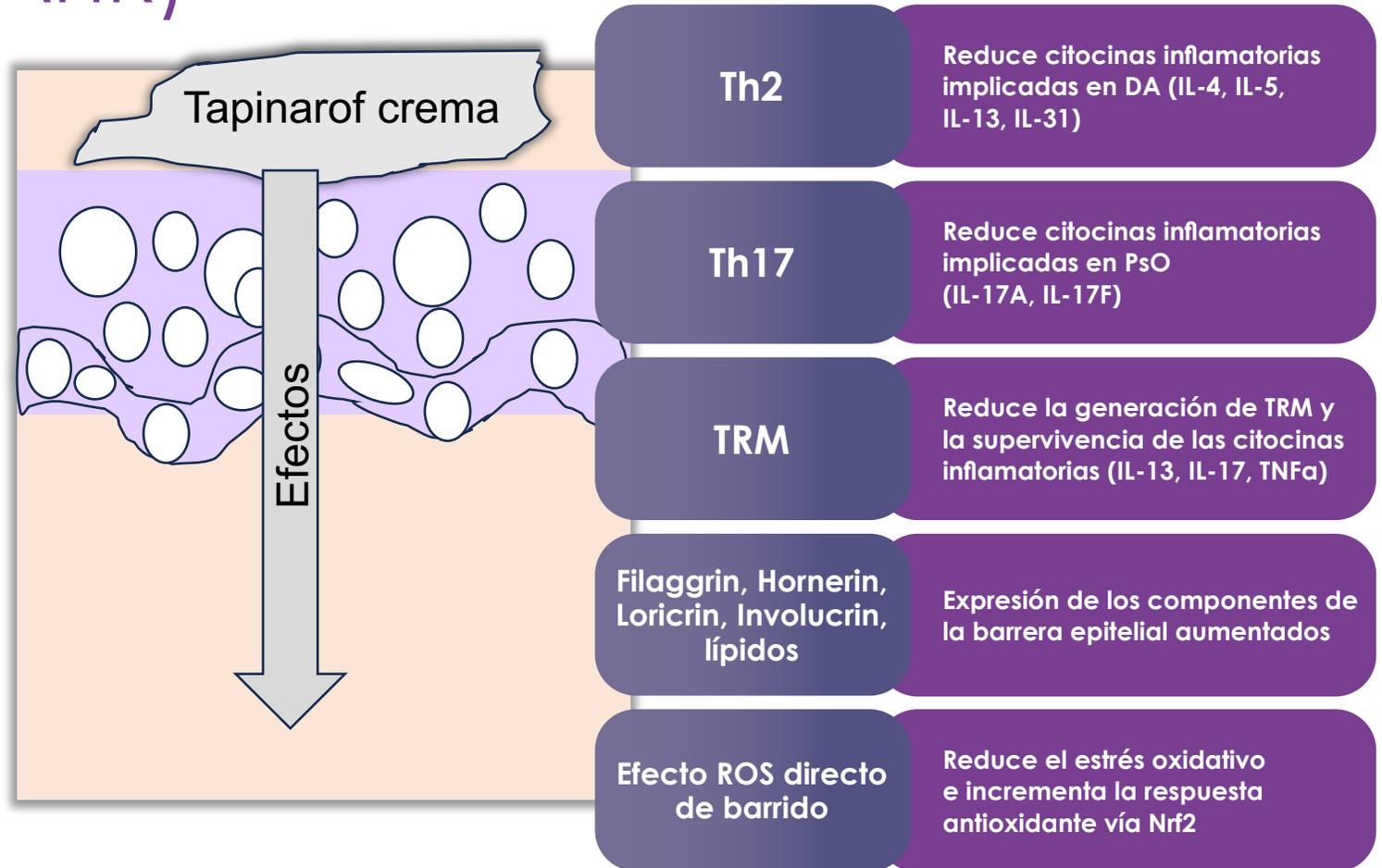
Recomendaciones en el manejo de tópicos en dermatitis atópica

N.º	Recomendación	Fuerza	Nivel de evidencia
Inhibidores tópicos de la vía JAK/STAT			
5.0	Para adultos con DA leve-moderada recomendamos el uso de ruxolitinib en crema	Fuerte	Moderado



Agonistas del receptor de Aryl hidrocarburo (AhR)

- Mecanismo de acción propuesto de tapinarof (agonista AhR)
- Absorción mínima/nula tras su aplicación tópica
- La activación de la vía AhR induce la modulación de Th2 (DA), Th17 y T_{RM} (psoriasis)
- Regula la expresión de proteínas involucradas en la restauración de la barrera epidérmica
- Reduce el estrés oxidativo cuando actúa en la vía de señalización citosólica (vía Nrf2)



Silverberg JI, et al. Tapinarof validates the aryl hydrocarbon receptor as a therapeutic target: a clinical review. J Allergy Clin Immunol. 2023; S0091-6749(23)02547-2.

Silverberg J, et al. Tapinarof cream improved itch in two phase 3 trials of moderate to severe atopic dermatitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2023; 131(5): S90.



Antagonista del receptor transitorio potencial de vanilooides (TRPV1)

Criterios de inclusión

Paciente con 12-70 años y DA activa
IGA 2-3 (leve-moderado)
BSA del 5-30 %

Resultados claves

Seguro y tolerable

Asivatrep (1,0 % en crema versus vehiculado a las 8 semanas) mejoró los signos clínicos y los síntomas de la dermatitis atópica

Proporción de pacientes alcanzando un IGA de 0 fue 1,36 % vs. 12,8 % ($p < 0,0001$)

Porcentaje medio de cambio en EASI -44,3 % vs. -21,4 % ($p < 0,001$)

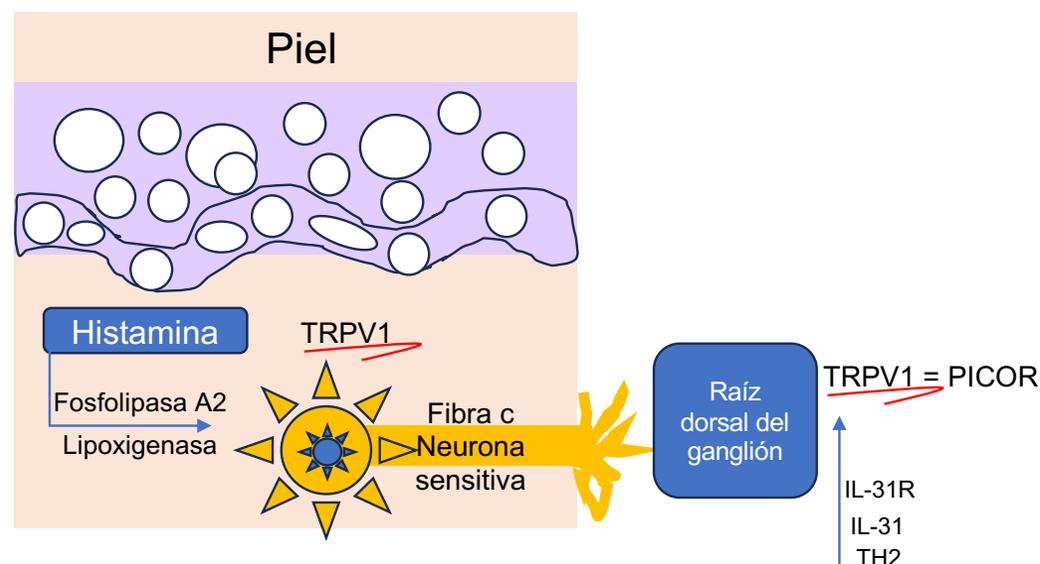
Porcentaje medio de cambio en EVA para prurigo -2,3 % versus -1,5 % ($p = 0,018$)

Diferencia media en el trastorno de sueño -1,6 vs. -0,9 ($p = 0,036$)

Semana 0 Semana 1 Semana 2 Semana 3 Semana 4 Semana 5 Semana 6 Semana 7 Semana 8

Crema Asivatrep 1,0 % (grupo experimental, n= 160) versus crema como vehículo (grupo control, n= 80)

Periodo de tratamiento (doble ciego)



Park CW, et al. Asivatrep, a TRPV1 antagonist, for the topical treatment of atopic dermatitis: phase 3, randomized, vehicle-controlled study (CAPTAIN-AD). J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(4): 1340-1347.e4.

Lee KP, et al. Dermatol Online J. 2020; 26(9): 13030/qt188477hq.



Conclusiones

- Los emolientes deberían formar parte del régimen integral de tratamiento para reducir la gravedad y el prurito de la DA
- Los corticoides tópicos son efectivos en todos los tipos y gravedad de DA
- El riesgo de aplicar antimicrobianos tópicos, antisépticos o antihistamínicos de rutina puede superar los beneficios de usarlos
- Los corticoides tópicos de media potencia aplicados dos veces a la semana como terapia de mantenimiento reducen los brotes y las recaídas
- Los ICT son alternativas seguras y ahorradoras de corticoides para el tratamiento de la DA



Sidbury R, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis in adults with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2023; 89(1): e1-e20.

Xu AZ, et al. Topical therapies for atopic dermatitis. JAMA. 2023; 330(18): 1791.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Terapias sistémicas avanzadas. RWD & pipeline

Dr. Álvaro Prados-Carmona

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada
Ibs - Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada.
Escuela Internacional de Posgrado. Universidad de Granada



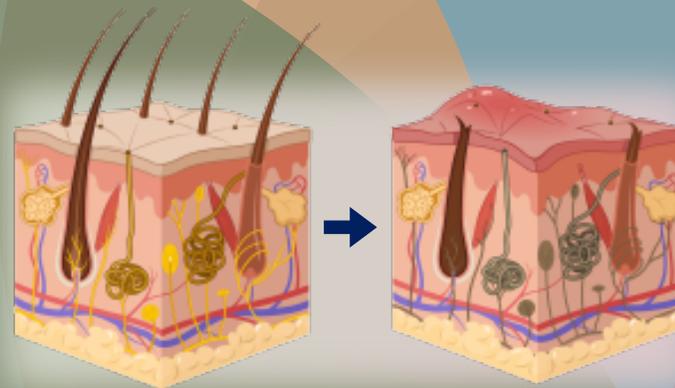
Introducción

Etiopatogenia compleja. Amplia variabilidad clínica (fenotipos, gravedad, perfil de paciente...)

Disfunción de la barrera cutánea (Δ TEWL, ∇ Filagrina, ∇ AMP...)

Vulnerabilidad genética
(proteínas epidérmicas e inmunitarias)

Estresores ambientales
(alérgenos, irritantes, microbioma...)



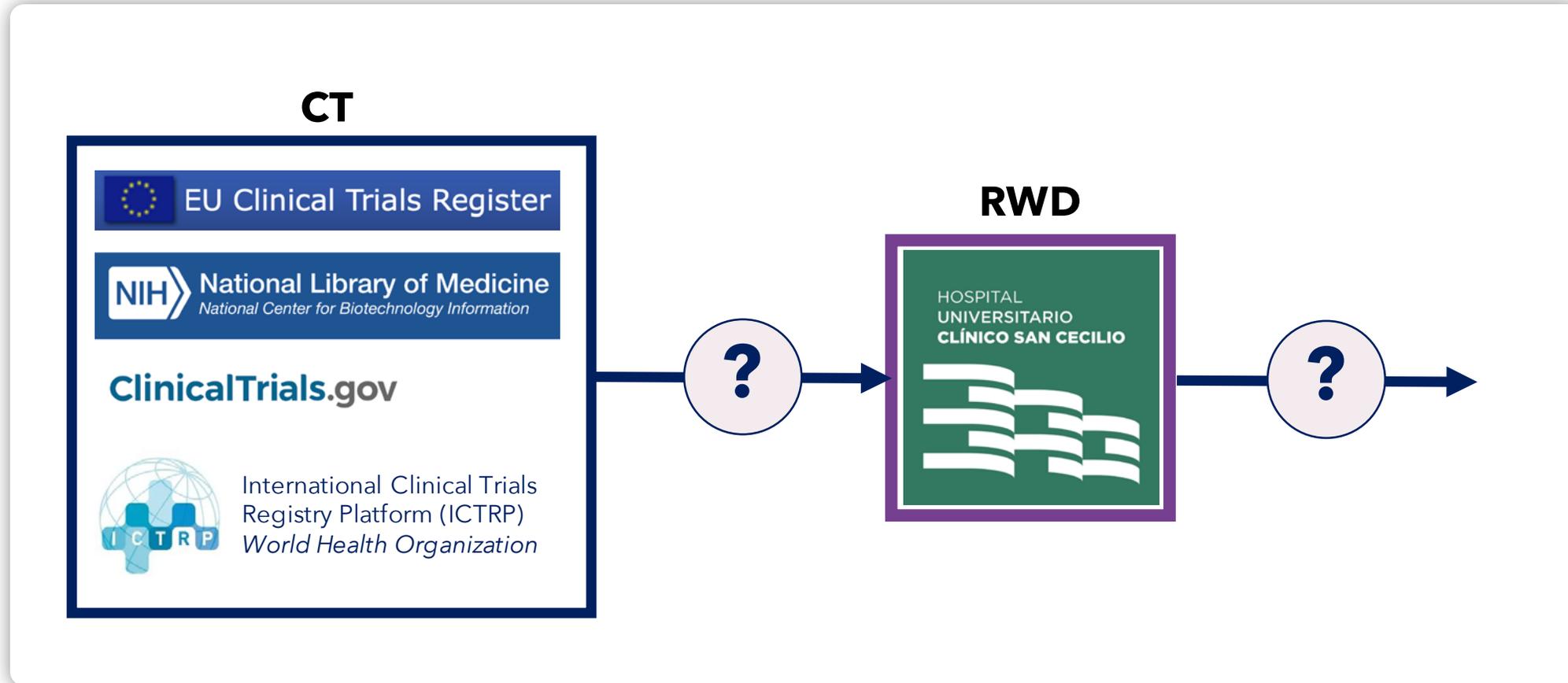
Desregulación inmune
(Δ Th2)

TEWL: *trans-epidermal water loss*
AMP: *anti-microbial peptides*

Elaboración propia. Datos de:
Bieber T, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139(4S): S58-S64.
Leung DY, et al. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4): 769-779.



Real World Data (RWD)



REAL WORLD DATA (RWD)

¿Qué hay nuevo de lo que ya conocíamos? **Dupilumab**

Lee Y, et al. Real clinical practice data of monthly dupilumab therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: clinical efficacy and predictive markers for a favorable clinical response. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021; 13(5): 733-745

EASI75 16S más frecuente si:
Recuento basal de eosinófilos <500/ μ L
LDH basal <400 U/L

Navarro-Triviño FJ, et al. Real-world clinical experience of dupilumab in the treatment of chronic palmo-plantar eczema in patients with moderate-severe atopic dermatitis: 52-week follow-up. *Dermatitis.* 2024; 35(S1): S55-S61

84 pacientes a 52S
Eficacia independiente del patrón de afectación palmoplantar

Kamata M, et al. A Literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis. *JID Innov.* 2021; 1(3): 100042

Δ R Conjuntivitis si dupilumab + CT

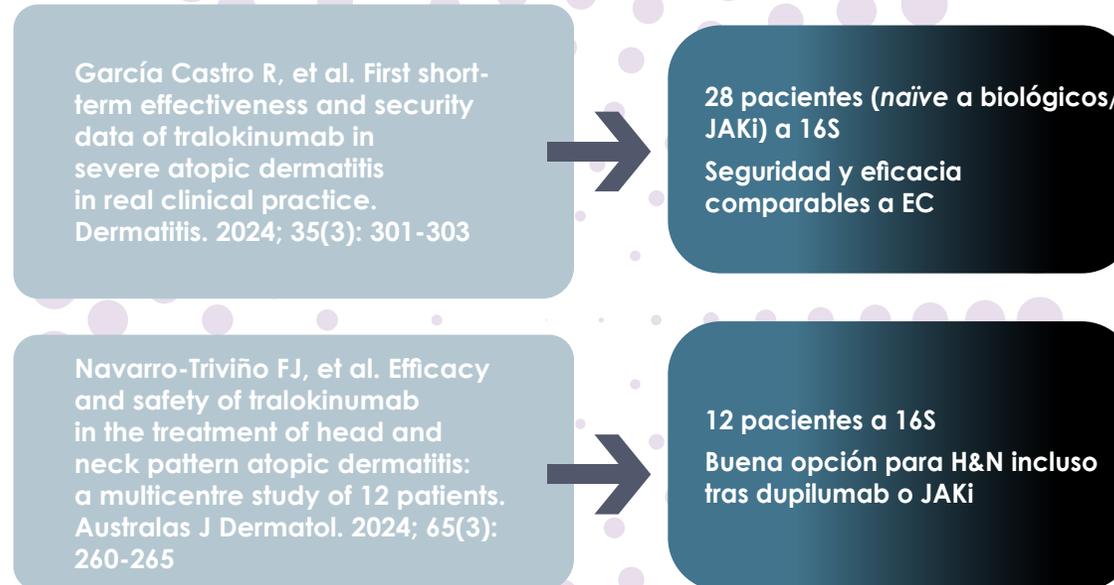
Martínez-Doménech A, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in clinical practice: a single center experience. *Actas Dermosifiliogr.* 2024; 115(2): T150-T158

EASI90 >90 % a 36 meses



REAL WORLD DATA (RWD)

¿Qué hay nuevo de lo que ya conocíamos? **Tralokinumab**



REAL WORLD DATA (RWD)

¿Qué hay nuevo de lo que ya conocíamos? **Lebrikizumab**

Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52 week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. Br J Dermatol. 2023; 188(6): 740-748



2 EC fase 3 a 52S (16S de inducción + 36S de mantenimiento)
EE.AA. leves-moderados, usualmente en el periodo de inducción
Ensayo en curso para piel negra (NCT05372419)

Rand K, et al. Matching-adjusted indirect comparison of the long-term efficacy maintenance and adverse event rates of lebrikizumab versus dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb). 2024; 14(1): 169-182



Lebrikizumab 250 mg Q4W vs. dupilumab 300 mg QW/Q2W (mantenimiento)
en pacientes que alcanzan objetivos terapéuticos en inducción
IGA 0/1 52S equivalente o mayor para lebrikizumab
EASI-75 52S equivalente
EE.AA. 52S equivalente



REAL WORLD DATA (RWD)

¿Qué hay nuevo de lo que ya conocíamos? **JAKi**

Ibba L, et al. Practical use of upadacitinib in patients with severe atopic dermatitis in a real-world setting: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024; 17: 593-604

Revisión sistemática. 17 estudios. 660 pacientes. Hasta 52S
EASI75, EASI90, EASI100 > CT
Alta efectividad en diferentes fenotipos (p. ej., H&N, manos...)
Alta efectividad en diferentes poblaciones (p. ej., R a tratamientos previos)
No nuevos EE.AA.
Recomendable si: Δ prurito, H&N, genitales, lesiones psoriasisiformes

Schlösser AR, et al. Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2024; 38(2): 384-392

Efectivo en 1/3 de los pacientes que habían fracasado a abrocitinib o baricitinib

Reguiai Z, et al. Impact of baricitinib on patients' quality of life after one year of treatment for atopic dermatitis in real-world practice: results of the Observatory of Chronic Inflammatory Skin Diseases Registry. Acta Derm Venereol. 2023; 103: adv14153

Registro 88 pacientes 12 meses
45 % aprox. abandonaron antes del año por falta de un control adecuado

Olydam JI, et al. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37(12): 2537-2542

41 pacientes a 12S
Menos eficacia que EC (pacientes no naïve, 40 % con ≥4 terapias sistémicas previas)

Kamphuis E, et al. Real-world experience of abrocitinib treatment in patients with atopic dermatitis and hand eczema: up to 28-week. Results from the BioDay Registry. Acta Derm Venereol. 2024; 104: adv19454

103 pacientes 28S
Eficacia independiente del tratamiento previo con dupilumab o upadacitinib



AD pipeline

AhR

- Tapinarof (WB-1001)

TSLP

- Tezepelumab (DB15090)

CD1a

- PF-07242813

S1PR, CCR4 (T-cell migration)

- Etrasimod (APD-334, PF-07915503)
- Viozolimod (SCD-044)
- Zectivimod (LC-510255, LR-19019)
- BMS-986166
- KT-474, SAR-444656
- Zelnecirnon (FLX-193, RPT-193)

IL-1 α

- Bermekimab (MABp1)

IL-2R

- Rezpegaldesleukin (LY-3471851, NKTR-358)

IL4, IL-4R α

- Dupilumab (REGN-668; SAR-231893)
- **Stapokibart (CM310)**
- **Rademikibart (CBP201)**
- **Manfidokimab (AK120)**
- **Comekibart (MG-K10)**
- **GR1802**

IL-5, IL-5R

- Mepolizumab (SB-240563)
- **Benralizumab (BIW-8405)**

IL-13, IL-13R α 1

- Tralokinumab (LP 0162)
- Lebrikizumab (MILR1444A)
- **Cendakimab (ABT-308)**
- **Eblasakimab (CSL 334, MK 6105)**

IL-4, IL-13, and TSLP

- **PF-07275315**

IL-4, IL-13, IL-33

- **PF-07264660**

IL-22, IL-22R

- Fezakinumab (ILV-094; PF-5212367)
- LEO 138559; LP-0145

IL-31, IL-31RA

- **Nemolizumab (DB15252)**
- Vixarelimab (KPL-716)

IL-33, ST2, y RAGE/EGFR

- Itepekimab (REGN3500)
- **Astegolimab (MSTT1041A o UTR1147A)**
- Etokimab (ANB020)
- Tozorakimab (MEDI3506)

IL-36R

- Spesolimab (BI 655130)

JAK1

- Upadacitinib (ABT-494)
- Abrocitinib (PF-04965842)
- **Ivarmacitinib (SHR0302) (VO y tópico)**

JAK1/JAK2

- Baricitinib (INCB028050, LY3009104)
- Ruxolitinib (VO [hematología] y tópico)

JAK1/JAK3

- Tofacitinib (BT-600) (VO y tópico)
- Lepzacitinib (TM-T78207)
- Ifidancitinib (A 301; ATI 50002)
- ATI1777

JAK1/TYK2

- Brepocitinib (PF 6700841)

Pan-JAK

- Delgocitinib (JTE-052) (VO [Japón] y tópico)
- Gecaxitinib/Jaktinib (DB17545) (VO y tópico)

Syk/Pan-JAK

- Cerdulatinib (DMVT-502)
- **Gusacitinib (ASN002)**

BTK

- Branebrutinib (BMS 986195)

TRK

- BEN-2293 (tópico)

PD4

- Lotamilast (DMVT 501, E 6005, RVT-501)
- DRM02 (tópico)
- PF 07038124
- LEO29102
- Roflumilast (APTA-2217) (VO y tópico)
- Difamilast (OPA-15406) (tópico) (Japón)
- Hemay-028, Hemay-808
- Crisaborol (AN-2728)

OX40, OX40L

- **Rocatinlimab (KHK4083)**
- **Amlitelimab (SAR445229, KY 1005)**
- **Telazorlimab (GBR 830; ISB-830)**

H4R

- Adriforant (NVP-ZPL389-NX)

IgE, mIgE

- Omalizumab (RG-3648)
- Anti-CemX (FB 825)

TRPV-1

- Asivatrep (PAC 14028)



¿Quiénes son los nuevos *niños* del bloque? **IL-4 / IL-13**

IL-4R α

Dupilumab

Stapokibart (Fase 3 + LTE 52S EASI90 >70 %)

Manfidokimab (Fase 3 en curso)

Comekibart (Fase 3 en curso)

GR1802 (Fase 3 en curso)

Rademikibart (Fase 3 detenida, falta de presupuesto)

IL-13 libre

Tralokinumab (IL-13R α 1 > IL-13R α 2)

Cendakimab (Fase 2)

IL-13 libre - IL-4R α -> heterodimerización

Lebrikizumab

Anrukinzumab (asma)

IL-13R α 1 (IL-13 e IL-4)

Eblasakimab (Fase 2)

*IL-4, IL-13, TSLP

PF-07275315 (Fase 1)

*IL-4, IL-13, IL-33

PF-07264660 (Fase 1)

Blauvelt A, et al. Cendakimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2024; 160(8): 856-864.

Lytvyn Y, et al. Targeting interleukin 13 for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023; 15(2): 568.

Silverberg JI, et al. Efficacy and safety of rademikibart (CBP-201), a next-generation mAb targeting IL-4R α , in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2 randomized trial (CBP-201-WW001). *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 153(4): 1040-1049.e12.

Waligóra-Dziwak K, et al. A comprehensive review of biologics in phase III and IV clinical trials for atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2024; 13(14): 4001.

Zhao Y, et al. Efficacy and safety of stapokibart (CM310) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2024; 91(5): 984-986.

Zhao Y, et al. Long-term efficacy and safety of stapokibart in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: an open-label extension, nonrandomized clinical trial. *BioDrugs.* 2024 Jul 31.



¿Quiénes son los nuevos *niños* del bloque? **Prurito**

IL-31RA

Vixarelimab

Nemolizumab (aprobado por la FDA en adolescentes y adultos)

No impacto en la DA, tratamiento complementario

Mejora del prurito en adultos y niños >6 a desde la semana 1

– Descenso medio en la EVA prurito 66 % a 68S

NK-1R (neurokinin 1 receptor)

Serlopitant

Tradipitant (Fase 3)

KOR (Kappa opioid receptor)

Difelikefalin (Fase 2-3)

KOR (Kappa opioid receptor)

Difelikefalin (Fase 2-3)

Guttman-Yassky E, et al. Oral difelikefalin reduces moderate to severe pruritus and expression of pruritic and inflammatory biomarkers in subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 152(4): 916-926.

Igarashi A, et al. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol.* 2023; 190(1): 20-28.

Silverberg JI, et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two replicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2024; 404(10451): 445-460.

Wagner N, et al. Selection of nemolizumab clinical dosage for atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2023; 22(10): 1017-1020.

Welsh SE, et al. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: results from EPIONE, a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35(5): e338-e340.



¿Quiénes son los nuevos *niños* del bloque? **JAKi, OX40**

JAK1

Upadacitinib

Abrocitinib

Ivamacitinib (Fase 3 completada,
4 mg y 8 mg)

Syk/Pan-JAK

Cerdulatinib

Gusacitinib (Fase 2-3).
DA y eczema de manos

OX40L

Amlitelimab (Fase 3)
Eficacia y ∇ niveles séricos de IL-13

OX40

Rocatinlimab (Fase 3)
– Eficacia a 56S
– EE.AA. más comunes:
fiebre, nasofaringitis
Telazorlimab (Fase 2)

Armario-Hita JC, et al. Updated review on treatment of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023; 33(3): 158-167.

Bissonnette R, et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2019; 181(4): 733-742.

Furie M, et al. OX40L-OX40 signaling in atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2021; 10(12): 2578.

Guttman-Yassky E, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet.* 2023; 401(10372): 204-214.

Guttman-Yassky E, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(2): 482-493.e7.

Guttman-Yassky E, et al. Summary of research: an anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Adv Ther.* 2024; 41(3): 928-931.

Huang IH, et al. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1068260.

Lé AM, et al. OX40-OX40L inhibition for the treatment of atopic dermatitis-focus on rocatinlimab and amlitelimab. *Pharmaceutics.* 2022; 14(12): 2753.

Munera-Campos M, et al. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: new perspectives. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114(8): 680-707. English, Spanish.

Nakagawa H, et al. Safety, tolerability and efficacy of repeated intravenous infusions of KHK4083, a fully human anti-OX40 monoclonal antibody, in Japanese patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2020; 99(2): 82-89.

Rewerska B, et al. Phase 2b randomized trial of OX40 inhibitor telazorlimab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023; 3(1): 100195.

Weidinger S, et al. Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2023; 189(5): 531-539.

Weidinger S, et al. Treatment with amlitelimab (KY1005, SAR445229): a novel nondepleting anti-OX40Ligand (OX40L) mAb reduces IL-13 serum levels in a phase 2a randomized placebo-controlled trial in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022 Sept 87; 3 suppl. AB123.

Zhao Y. Efficacy and safety of SHR0302, a highly selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a phase II randomized clinical trial. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22(6): 877-889.



AD PIPELINE

IL-5/IL-5R

Mepolizumab y Benralizumab (Fase 2, ∇ eosinófilos sin beneficio comparado con placebo)

IL-22

Fezakinumab

IL-33

Etokimab, Tozorakimab, Itepekimab, Astegolimab (Fase 2, falta eficacia)

*IL-4, IL-13, IL-33: PF-07264660 (Fase 1)

LTRA

Montelukast

TSLP

Tezepelumab

PDE4...

DISCONTINUED

Ferguson L, et al. Leukotriene receptor antagonists for eczema. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 10(10): CD011224.

Guttman-Yassky E, et al. Lack of effect of benralizumab on signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled HILLIER trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023; 37(10): e1211-e1214.

Guttman-Yassky E, et al. Treating moderate-to-severe atopic dermatitis with benralizumab: results from the HILLIER study, a plain language summary. Immunotherapy. 2024 May 2.

Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 2019; 96(1): 2-7.

Kosloski MP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of itepekimab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two terminated phase II trials. Clin Transl Sci. 2024; 17(8): e13874.

Matsumoto T, et al. Dual biologics for severe asthma and atopic dermatitis: synopsis of two cases and literature review. Respirol Case Rep. 2023; 12(1): e01266.

Maurer M, et al. Phase 2 randomized clinical trial of astegolimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2022; 150(6): 1517-1524.



Conclusiones

1. RWD

- Δ experiencia con dupilumab, tralokinumab, upadacitinib, abrocitinib, baricitinib
- Llegada de lebrikizumab

2. Persistencia de preguntas sin respuesta

- Datos a largo plazo (eficacia, seguridad, tolerabilidad, calidad de vida...)
- Impacto analítico y perfil CV
- Qué fármaco para qué paciente

3. Despegue de nuevas moléculas: atopia, prurigo, prurito

- IL-4
- IL-13
- IL-31
- JAKi
- OX40/OX40L



Bibliografía

- Armario-Hita JC, et al. Treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab in real clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019; 181(5): 1072-1074.
- Armario-Hita JC, et al. Updated review on treatment of atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023; 33(3): 158-167.
- Berna-Rico E, et al. Effectiveness and safety of dupilumab in children under 6 years of age with moderate-to-severe atopic dermatitis: a retrospective real-world study. *Dermatology*. 2024; 240(2): 337-342.
- Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2022; 21(1): 21-40.
- Bieber T. Interleukin-13: targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020; 75(1): 54-62.
- Bieber T, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139(4S): S58-S64.
- Bissonnette R, et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2019; 181(4): 733-742.
- Blauvelt A, et al. Cendakimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2024; 160(8): 856-864.
- Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023; 188(6): 740-748.
- David E, et al. Monoclonal antibodies for moderate-to-severe atopic dermatitis: a look at phase III and beyond. *Expert Opin Biol Ther*. 2024; 24(6): 471-489.
- Ferguson L, et al. Leukotriene receptor antagonists for eczema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10(10): CD011224.
- Furue M, et al. OX40L-OX40 signaling in atopic dermatitis. *J Clin Med*. 2021; 10(12): 2578.
- García Castro R, et al. First short-term effectiveness and security data of tralokinumab in severe atopic dermatitis in real clinical practice. *Dermatitis*. 2024; 35(3): 301-303.
- Gargiulo L, et al. Management of patients affected by moderate-to-severe atopic dermatitis with JAK inhibitors in real-world clinical practice: an Italian Delphi Consensus. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2024; 14(4): 919-932.
- Guttman-Yassky E, et al. An anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet*. 2023; 401(10372): 204-214.
- Guttman-Yassky E, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(2): 482-493.e7.
- Guttman-Yassky E, et al. Lack of effect of benralizumab on signs and symptoms of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled HILLIER trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37(10): e1211-e1214.
- Guttman-Yassky E, et al. Oral difelikefalin reduces moderate to severe pruritus and expression of pruritic and inflammatory biomarkers in subjects with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 152(4): 916-926.
- Guttman-Yassky E, et al. Summary of research: an anti-OX40 antibody to treat moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 2b study. *Adv Ther*. 2024; 41(3): 928-931.
- Guttman-Yassky E, et al. The role of OX40L/OX40 axis signalling in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2024 Jun 5; ljae230.
- Hagino T, et al. Effectiveness of dose increase in upadacitinib from 15 mg to 30 mg for patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-world clinical practice in Japan. *Clin Drug Investig*. 2024; 44(4): 261-269.
- Hagino T, et al. Effectiveness of switching from baricitinib 4mg to upadacitinib 30mg in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a real-world clinical practice in Japan. *J Dermatolog Treat*. 2023; 34(1): 2276043.
- Hosseini-Ashrafi M, et al. Real-world outcomes of children treated with dupilumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: a single-centre retrospective observational UK study. *Clin Exp Dermatol*. 2024; 49(6): 578-583.
- Huang IH, et al. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: an updated review. *Front Immunol*. 2022; 13: 1068260.
- Ibba L, et al. Practical use of upadacitinib in patients with severe atopic dermatitis in a real-world setting: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2024; 17: 593-604.
- Igarashi A, et al. Efficacy and safety of nemolizumab in paediatric patients aged 6-12 years with atopic dermatitis with moderate-to-severe pruritus: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Br J Dermatol*. 2023; 190(1): 20-28.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2019; 96(1): 2-7.
- Kamata M, et al. A literature review of real-world effectiveness and safety of dupilumab for atopic dermatitis. *JID Innov*. 2021; 1(3): 100042.



Bibliografía

- Kamphuis E, et al. Real-world experience of abrocitinib treatment in patients with atopic dermatitis and hand eczema: up to 28-week. Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol.* 2024; 104: adv19454.
- Kosloski MP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of itepekimab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two terminated phase II trials. *Clin Transl Sci.* 2024; 17(8): e13874.
- Lé AM, et al. OX40-OX40L inhibition for the treatment of atopic dermatitis-focus on rocatinlimab and amlitelimab. *Pharmaceutics.* 2022; 14(12): 2753.
- Lee Y, et al. Real clinical practice data of monthly dupilumab therapy in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: clinical efficacy and predictive markers for a favorable clinical response. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2021; 13(5): 733-745.
- Leung DY, et al. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: shifting paradigms in treatment approaches. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4): 769-779.
- Lovell K, et al. The future of atopic dermatitis treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2024; 1447: 227-244.
- Lytvyn Y, et al. Targeting interleukin 13 for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023; 15(2): 568.
- Martínez-Doménech A, et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of severe atopic dermatitis in clinical practice: a single center experience. *Actas Dermosifiliogr.* 2024; 115(2): T150-T158.
- Maurer M, et al. Phase 2 randomized clinical trial of astegolimab in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022; 150(6): 1517-1524.
- Müller S, et al. Treatment of atopic dermatitis: recently approved drugs and advanced clinical development programs. *Allergy.* 2024; 79(6): 1501-1515.
- Munera-Campos M, et al. Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: new perspectives. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114(8): 680-707. English, Spanish.
- Nakagawa H, et al. Safety, tolerability and efficacy of repeated intravenous infusions of KHK4083, a fully human anti-OX40 monoclonal antibody, in Japanese patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2020; 99(2): 82-89.
- Navarro-Triviño FJ, et al. Efficacy and safety of tralokinumab in the treatment of head and neck pattern atopic dermatitis: a multicentre study of 12 patients. *Australas J Dermatol.* 2024; 65(3): 260-265.
- Navarro-Triviño FJ, et al. Real-world clinical experience of dupilumab in the treatment of chronic palmo-plantar eczema in patients with moderate-severe atopic dermatitis: 52-week follow-up. *Dermatitis.* 2024; 35(S1): S55-S61.
- Olydam JI, et al. Real-world effectiveness of abrocitinib treatment in patients with difficult-to-treat atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37(12): 2537-2542.
- Prados-Carmona A, et al. Role of interleukins in dermatology: exploring the immune mechanisms in skin diseases. *JEADV Clin Pract.* 2024; 0-0.
- Rand K, et al. Matching-adjusted indirect comparison of the long-term efficacy maintenance and adverse event rates of lebrikizumab versus dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024; 14(1): 169-182.
- Reguiá Z, et al. Impact of baricitinib on patients' quality of life after one year of treatment for atopic dermatitis in real-world practice: results of the Observatory of Chronic Inflammatory Skin Diseases Registry. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103: adv14153.
- Rewerska B, et al. Phase 2b randomized trial of OX40 inhibitor telazolimab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Glob.* 2023; 3(1): 100195.
- Schettini N, et al. The Role of OX40-OX40L axis in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Dermatitis.* 2024 May 3.
- Schlösser AR, et al. Upadacitinib treatment in a real-world difficult-to-treat atopic dermatitis patient cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2024; 38(2): 384-392.
- Serra-Baldrich E, et al. Nemolizumab: an innovative biologic treatment to control interleukin 31, a key mediator in atopic dermatitis and prurigo nodularis. *Actas Dermosifiliogr.* 2022; 113(7): 674-684. English, Spanish.
- Silverberg JI, et al. Efficacy and safety of rademikibart (CBP-201), a next-generation mAb targeting IL-4R α , in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a phase 2 randomized trial (CBP-201-WW001). *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 153(4): 1040-1049.e12.
- Silverberg JI, et al. Nemolizumab with concomitant topical therapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from tworeplicate, double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2024; 404(10451): 445-460.
- Wagner N, et al. Selection of nemolizumab clinical dosage for atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2023; 22(10): 1017-1020.
- Waligóra-Dziwak K, et al. A Comprehensive review of biologics in phase III and IV clinical trials for atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2024; 13(14): 4001.
- Weidinger S, et al. Safety and efficacy of amlitelimab, a fully human nondepleting, noncytotoxic anti-OX40 ligand monoclonal antibody, in atopic dermatitis: results of a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2023; 189(5): 531-539.



Bibliografía

- Weidinger S, et al. Treatment with amlitelimab (KY1005, SAR445229): a novel nondepleting anti-OX40 ligand (OX40L) mAb reduces IL-13 serum levels in a phase 2a randomized placebo-controlled trial in patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Sept 87; 3 supl. AB123.
- Welsh SE, et al. Neurokinin-1 receptor antagonist tradipitant has mixed effects on itch in atopic dermatitis: results from EPIONE, a randomized clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(5): e338-e340.
- Zhao Y. Efficacy and safety of SHR0302, a highly selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with moderate to severe atopic dermatitis: a phase II randomized clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 2021; 22(6): 877-889.
- Zhao Y, et al. Efficacy and safety of stapokibart (CM310) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2024 Jul 20; S0190-9622(24)02498-8.
- Zhao Y, et al. Long-term efficacy and safety of stapokibart in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: an open-label extension, nonrandomized clinical trial. *BioDrugs*. 2024 Jul 31.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Tratamiento con dupilumab para la dermatitis atópica combinado con otros biológicos por enfermedades concomitantes

Dra. Mar Luque Luna
Hospital Clínic. Barcelona



Tratamiento con dupilumab para dermatitis atópica combinado con otros biológicos por enfermedades concomitantes

1

Barry K, et al.
A retrospective review of dupilumab and psoriasis biologic combination therapy. J Dermatolog Treat. 2021; 32(4): 438-439.

2

Diotallevi F, et al.
Latest combination therapies in psoriasis: narrative review of the literature. Dermatol Ther. 2022; 35(10): e15759.

3

Mahar PD, et al.
Combination treatment with monoclonal antibodies: secukinumab, benralizumab and dupilumab for the combined management of psoriasis and severe asthma.

4

Australas J Dermatol. 2021; 62(4): 506-508.
Malik M, et al. **Dual biologic therapy for the treatment of rheumatic diseases and asthma: a case series.** Rheumatol Adv Pract. 2023; 7(1): rkad018.

5

Kaszycki MA, et al.
Concurrent atopic dermatitis and psoriasis successfully treated with dual biologic therapy. Cutis. 2023; 112(3): E13-E16.



Caso 1

Varón de 20 años con una artritis idiopática juvenil en tratamiento con **adalimumab 40 mg/semana**

Adalimumab se une específicamente al **TNF** y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del **TNF** en la superficie celular¹



Dupilumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la IgG4 humana que inhibe la señalización de la IL-4 y la IL-13²

*Los datos incluidos son de la práctica clínica de la ponente. La información e imágenes han sido proporcionadas por el mismo con autorización.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [en línea]. Disponible en:
1. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
2. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
Última visualización: enero de 2025.



Caso 2

Varón de 21 años con colitis ulcerosa tratada con mesalazina; hepatitis autoinmune tipo I tratada con azatioprina y asma bronquial bajo tratamiento con **omalizumab 600 mg/mes**

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado derivado del ADN recombinante que se une selectivamente a **IgE** e impide la unión de esta al receptor de la **IgE** de alta afinidad en basófilos y mastocitos, reduciendo así la cantidad de **IgE** libre disponible para desencadenar la cascada alérgica



Dupilumab inhibe la señalización de la **IL-4** y la **IL-13**

*Los datos incluidos son de la práctica clínica de la ponente. La información e imágenes han sido proporcionadas por el mismo con autorización.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [en línea]. Disponible en:
1. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
2. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
Última visualización: enero de 2025.



Caso 3

Paciente mujer de 45 años con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con **belimumab 200 mg/semana**

Belimumab es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 que se une específicamente a la forma soluble de la proteína estimuladora de linfocitos B humanos (BLyS), inhibiendo la supervivencia de las células B



Dupilumab inhibe la señalización de la **IL-4** y la **IL-13**

*Los datos incluidos son de la práctica clínica de la ponente. La información e imágenes han sido proporcionadas por el mismo con autorización.
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [en línea]. Disponible en:
1. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/103256017/FT_103256017.html
2. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html
Última visualización: enero de 2025.



Caso 4

Paciente varón de 53 años con migraña crónica en tratamiento con **fremanezumab 225 mg/mes**

Galcanezumab¹ es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al **péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)**

Fremanezumab³ es un anticuerpo monoclonal IgG2Δa/kappa humanizado que se une selectivamente al ligando péptido relacionado con el **gen de la calcitonina (CGRP)** y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP (α -CGRP y β -CGRP) al receptor del CGRP, con efecto modulador del sistema trigeminal

Dupilumab inhibe la señalización de la **IL-4 y la IL-13**²

*Los datos incluidos son de la práctica clínica de la ponente. La información e imágenes han sido proporcionadas por el mismo con autorización. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA [en línea]. Disponible en:

1. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181330001/FT_1181330001.html

2. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171229006/FT_1171229006.html

3. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191358001/FT_1191358001.html

Última visualización: enero de 2025.



Conclusiones

- Alternativa segura y eficaz
- Buen control de la dermatitis atópica, pudiendo disminuir o suspender fármaco concomitante
- Importante seguimiento a largo plazo



Bibliografía

- Barry K, Zancanaro P, Casseres R, Dumont N, Rosmarin D. A retrospective review of dupilumab and psoriasis biologic combination therapy. *J Dermatolog Treat.* 2021; 32(4): 438-439. doi: 10.1080/09546634.2019.1659481. Epub 2019 Sep 2.
- Diotallevi F, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Latest combination therapies in psoriasis: narrative review of the literature. *Dermatol Ther.* 2022; 35(10): e15759. doi: 10.1111/dth.15759. Epub 2022 Aug 26.
- Kaszycki MA, Pixley JN, Feldman SR. Concurrent atopic dermatitis and psoriasis successfully treated with dual biologic therapy. *Cutis.* 2023; 112(3): E13-E16. doi: 10.12788/cutis.0858.
- Mahar PD, Zubrinich CM, Manuepillai N, Foley P. Combination treatment with monoclonal antibodies: secukinumab, benralizumab and dupilumab for the combined management of psoriasis and severe asthma. *Australas J Dermatol.* 2021; 62(4): 506-508. doi: 10.1111/ajd.13676.
- Malik M, Jones B, Williams E, Kurukulaaratchy R, Holroyd C, Mason A. Dual biologic therapy for the treatment of rheumatic diseases and asthma: a case series. *Rheumatol Adv Pract.* 2023; 7(1): rkad018. doi: 10.1093/rap/rkad018.





Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

Intercambiabilidad de los tratamientos biológicos en los pacientes con dermatitis atópica

Dr. Gerald Selda Enríquez

Facultativo Especialista de Área. Dermatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid



Introducción

01

- Aparición de nuevos tratamientos para la dermatitis atópica moderada-grave en los últimos años

02

- Dudas sobre el cambio de tratamiento ante falta de eficacia o aparición de efectos adversos

03

- Diferencias entre anti-IL13 y anti-IL4/13

04

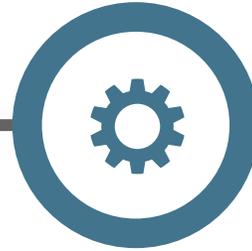
- Nuestro objetivo es caracterizar a los pacientes que realizan un *switch* entre los tratamientos biológicos para la dermatitis atópica



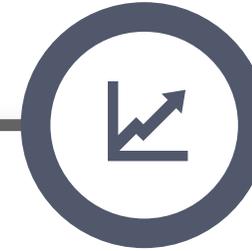
Material y métodos



Realizamos un estudio observacional retrospectivo* en nuestro centro



Pacientes con dermatitis atópica que realizan un cambio de dupilumab a tralokinumab o viceversa



Se recogieron datos demográficos, comorbilidades, tratamientos previos, motivo del cambio, respuesta clínica



Resultados

Datos	Todos los pacientes (n= 11)	Porcentaje
Edad	42,72 (rango 21-76)	
Sexo masculino	8	72,73 %
Edad del diagnóstico		
Infancia	6	54,56 %
Adolescencia	2	18,18 %
Adulto	2	18,18 %
Comorbilidades atópicas	3	27,27 %
Fenotipo		
Clásico	9	81,81 %
Prúrigo	1	9,09 %
Generalizado	1	9,09 %
Tratamientos previos		
Ciclosporina	11	100 %
Metotrexato	1	9,09 %
Fototerapia	3	27,27%
EASI inicial	28,24 (rango 15-40)	

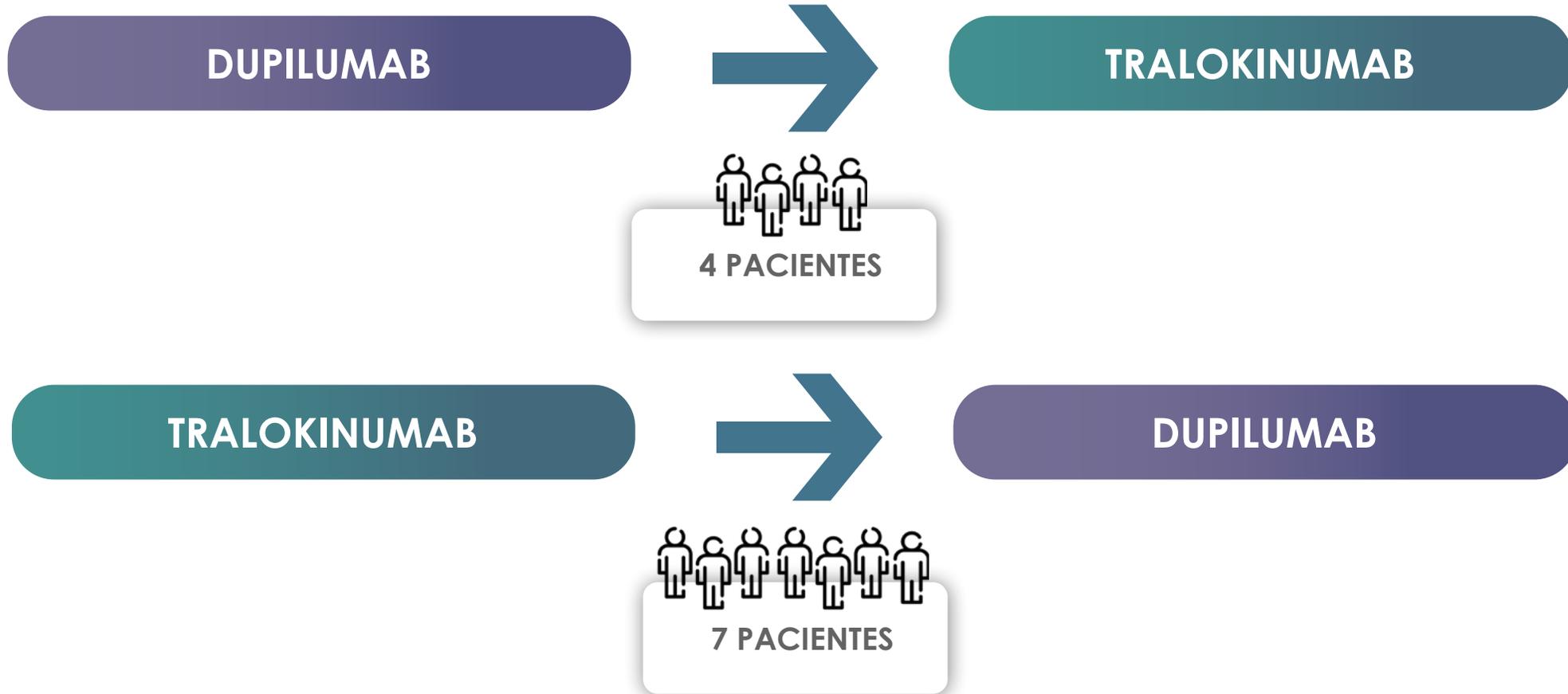
11 PACIENTES

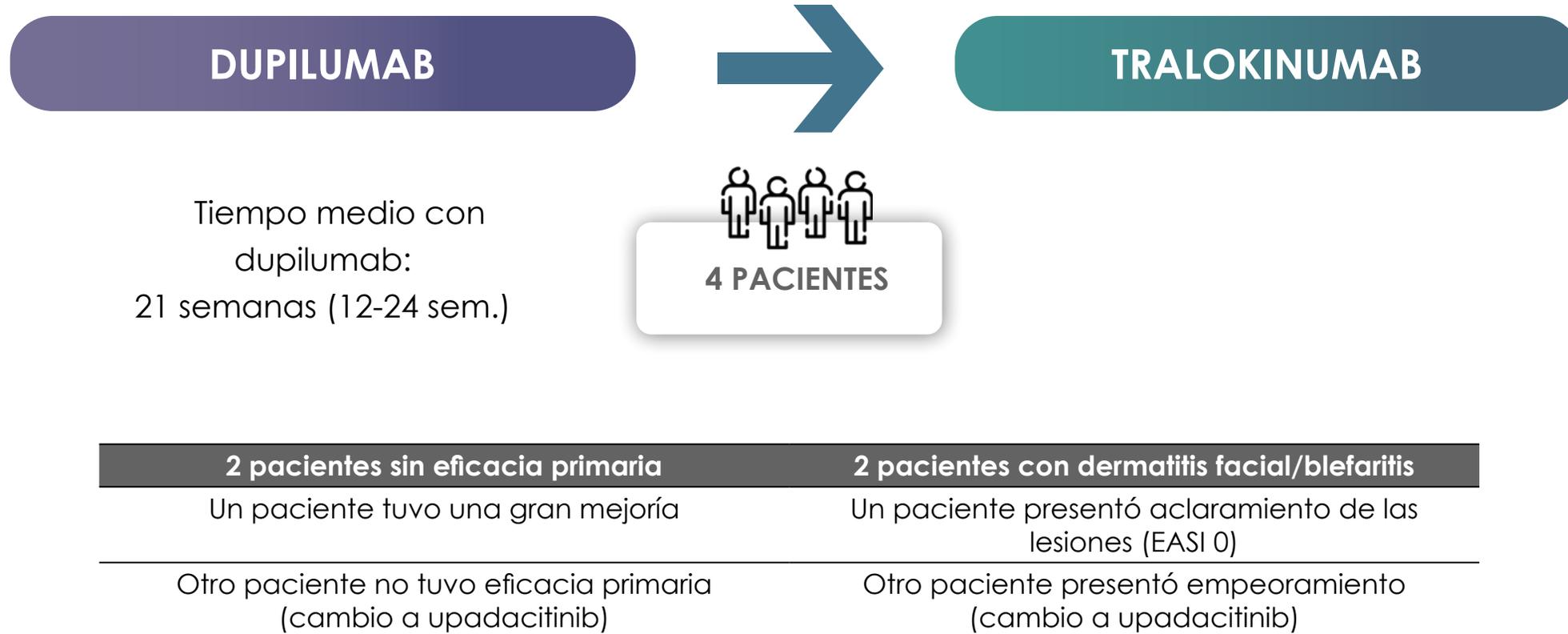
TODOS LOS PACIENTES
PASARON POR
CICLOSPORINA

EASI MEDIO PREVIO A
BIOLÓGICO DE 28,24

NO HUBO DIFERENCIAS
ENTRE LOS GRUPOS DE
TRATAMIENTO



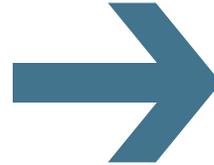




TRALOKINUMAB

Tiempo medio con tralokinumab:
35 semanas (rango 12-66 sem).

6 pacientes no tuvieron eficacia
primaria y 3 presentaron dermatitis
facial o conjuntivitis



DUPILUMAB



7 PACIENTES

Con
dupilumab

6 pacientes sin eficacia primaria

3 pacientes con gran mejoría (EASI 0-3)

1 paciente no mejoría
(cambio a upadacitinib)

2 pacientes con menos de
8 sem con dupilumab (no valorables)

1 paciente sin eficacia secundaria

Resolución del picor y aclaramiento parcial de
las lesiones



DIFERENTES RAZONES POR LAS QUE NO INICIAR TRATAMIENTO ANTI-JAK:

Comorbilidad cardiovascular
Edad
Presencia de asma
Preferencia del paciente
Mejoría parcial con tratamiento biológico



Se precisan
estudios sobre la
intercambiabilidad de
biológicos en vida real

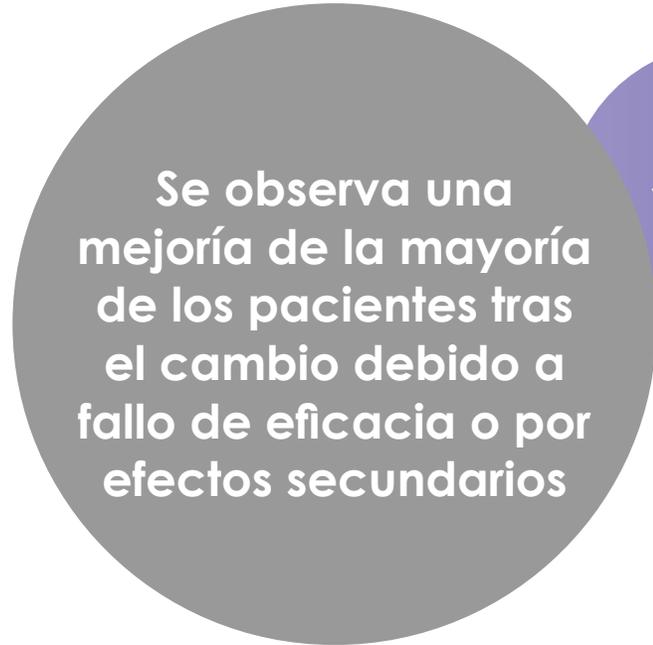




Lasheras-Pérez MA, et al. Switching from dupilumab to tralokinumab in patients with atopic dermatitis due to inefficacy or side effects. Int J Dermatol. 2024; 63(1): 105-107.



**En esta revisión se
recopilan 90 pacientes
que realizan el paso
de dupilumab a
tralokinumab**



**Se observa una
mejoría de la mayoría
de los pacientes tras
el cambio debido a
fallo de eficacia o por
efectos secundarios**





Herman El, et al. A retrospective multicenter case series of real-world tralokinumab use in dupilumab-experienced patients. JAAD Case Rep. 2024; 46: 40-44.



En esta serie de casos reciente¹ se presentan 9 pacientes que pasan de dupilumab a tralokinumab



7 pacientes presentaron aclaramiento total de las lesiones o desaparición de los efectos secundarios



Conclusiones

- Presentamos **datos en vida real** sobre la intercambiabilidad entre biológicos para el tratamiento de la dermatitis atópica.
- Puede ser una buena alternativa en pacientes que no son candidatos a tratamiento con anti-JAK...
- ... o en aquellos pacientes en quienes por diversas razones (del paciente o del médico) se quiera continuar con un fármaco biológico.
- En general, el *switch* entre biológicos puede producir una mejora de la eficacia y la resolución de los efectos adversos.



sanofi

© Fundación Piel Sana de la AEDV. Todos los derechos reservados.

Este fichero y material que contiene se proporciona para su estudio y se puede imprimir, descargar, enviar por correo electrónico para su uso individual y mostrar públicamente con finalidad didáctico-formativa, sin fines comerciales.

Es necesaria la autorización del propietario del © para la difusión pública en webs o mediante listas de distribución de correo electrónico, así como para su transformación.

Edita

GRUPO | MAYO

Ediciones Mayo, S.A.U.

ISBN: 978-84-9905-346-2

Aribau, 185-187, 2.ª planta, 08021 Barcelona

Méndez Álvaro, 20, 28045 Madrid

aborDA
Programa de formación
de excelencia en
Dermatitis Atópica

