

GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES CUTÁNEAS ALÉRGICAS

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

UNIVERSIDAD JAUME I



Castellón, abril 2019

Autora: Maria Gisbert Canet
Tutor: Ernesto Enrique Miranda

SECCIÓN DE ALERGIA
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN

Autora:

María Gisbert Canet. Estudiante de 6º curso del Grado en Medicina en la Universidad Jaume I de Castellón.

Director:

Ernesto Enrique Miranda. Jefe de Sección de la Sección de Alergia del Hospital General Universitario de Castellón.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: GUÍA DE ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES CUTÁNEAS ALÉRGICAS

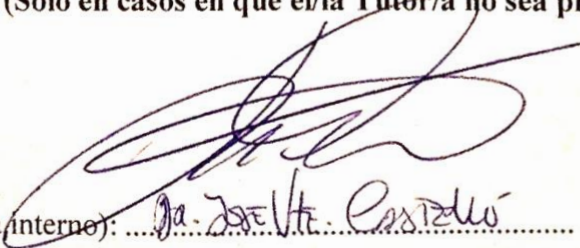
ALUMNO/A: María Gisbert Canet

DNI: 21694715 B

PROFESOR/A TUTOR/A: Ernesto Enrique Miranda

Fdo (Tutor/a):


COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):


RESUMEN

Introducción: Omalizumab y Dupilumab han sido aprobados recientemente como tratamiento para urticaria crónica espontánea y dermatitis atópica, respectivamente. Esto es sumamente interesante, ya que son dos enfermedades prevalentes, suponen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y, sin embargo, los tratamientos convencionales tienen limitada eficacia y efectos adversos considerables.

Objetivos: se pretende elaborar un protocolo asistencial y un algoritmo gráfico que incluyan el manejo terapéutico con Omalizumab o Dupilumab, que sea aplicable a la práctica clínica en el Hospital General Universitario de Castellón.

Proceso de elaboración: se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada entre Noviembre (2018) y Febrero (2019), reuniendo información procedente de Epistemonikos y PubMed, principalmente. Se evaluaron y resumieron en tablas los niveles de evidencia de la bibliografía incluida en el protocolo, mediante las escalas CEBM. Se extrajeron una serie de recomendaciones en las cuales se basó la redacción del protocolo.

Conclusiones: durante el tratamiento con Omalizumab o Dupilumab debe evaluarse la respuesta terapéutica en cada visita de seguimiento, con el fin de ajustar la dosis en base a la puntuación de las escalas clínicas. La cadencia de las visitas y el manejo terapéutico se detallan en el protocolo y se sintetizan en dos algoritmos.

Palabras clave: urticaria crónica espontánea, manejo, Omalizumab, dermatitis atópica, algoritmo, Dupilumab.

ABSTRACT

Introduction: Omalizumab and Dupilumab, two monoclonal antibodies, have been recently approved to treat moderate-to-severe Chronic Spontaneous Urticaria and Atopic Dermatitis, respectively. This is highly relevant, since these two entities are quite prevalent in the general population and imply a significant burden on patients quality of life, but current therapies are not effective enough and have important side effects.

Objectives: we aim to develop an assistance protocol and graphic algorithm about therapeutic management with Omalizumab or Dupilumab, which should be suitable for clinical practice at Hospital General Universitario of Castellón.

Elaboration process: structured literature search was carried out from November 2018 to February 2019, gathering evidence mainly from Epistemonikos and PubMed. Afterwards, the evidence was graded and summarized in tables, according to CEBM levels of evidence. Several recommendations were extracted and used to write the protocol.

Conclusions: during Omalizumab or Dupilumab treatment, assessment of treatment response should be performed in every follow-up visit and dose adjustment should be done based on clinical score punctuations. Optimization and up dosing regimens are available for Omalizumab. Timing and therapeutic management are properly described in the protocol and graphically displayed in two different algorithms, which integrate all the evidence compiled.

Keywords: Chronic Spontaneous Urticaria, management, Omalizumab, Atopic Dermatitis, algorithm, Dupilumab.

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Biologic therapies have become a promising new approach for the treatment of refractory symptoms. Such is the case of Omalizumab and Dupilumab, both are monoclonal antibodies which have been recently approved for the treatment of moderate-to-severe Chronic Spontaneous Urticaria (CSU) and Atopic Dermatitis (AD), respectively. These two conditions are quite common and have a significant impact on patients quality of life. In fact, the prevalence on CSU in the general population is almost 1%, likewise AD affects 2-8% of adults in most countries.

Current therapies to treat moderate-to-severe CSU or AD have limited efficacy and important side effects, which is why Omalizumab and Dupilumab could play a major role. Both have widely proved to be safe and effective in several phase III trials: SOLO 1, SOLO 2 or LIBERTY AD CHRONOS for Dupilumab; and ASTERIA I, ASTERIA II or GLACIAL for Omalizumab. Moreover, they are included in their corresponding summaries of product characteristics, as well as in the latest European practice guidelines. Even so, evidence of suitable algorithms for clinical practice is lacking.

Objectives

The main purpose of this end-of-degree project is to develop an assistance protocol regarding the therapeutic management of DA with Dupilumab and CSU with Omalizumab, including the elaboration of suitable algorithms for clinical practice. The protocol and algorithms should be put in practice in a specialised unit for the administration of biological therapies within the Hospital General Universitario of Castellón.

Elaboration process

In order to accomplish the aims of this project, a structured literature search has been carried out between November 2018 and February 2019, compiling information mainly from Epistemonikos and PubMed. The inclusion criteria for the evidence found were: clinical practice guidelines, meta-analysis and systematic reviews, published during the last 5 years, about the therapeutic management with Dupilumab or Omalizumab for AD or CSU. Additionally, some MeSH terms such as “urticaria” or “Dermatitis, Atopic” were used, among other common terms.

After gathering all the relevant evidence, critical reading was performed using critical appraisal tools such as PRISMA for systematic reviews and AGREE II for clinical practice guidelines. For the purpose of providing a clear view of the quality of the evidence included in this work, the levels

of evidence developed by Centre for Evidence-Based Medicine of Oxford (CEBM) were used. The levels of evidence of every journal article are summarized in tables.

Taking into account all the reviewed information, the protocol was written based on a series of recommendations drawn from the literature analysis. These were corrected and approved by the tutor of the project.

Conclusions

The main conclusions in which the protocol is founded are:

- The recommended scores to asses response to treatment are: UAS7, UCT and CU-Q2oL for Chronic Spontaneous Urticaria; EASI, SCORAD and DLQI for Atopic Dermatitis.
- Follow-up visits during treatment with Omalizumab will be scheduled every 3 months, whilst in the case of Dupilumab they will take place every 4 weeks.
- Most CSU patients respond to Omalizumab before 12-16 weeks, whereas DA patients respond to Dupilumab before 4-6 weeks.
- Treatment optimization might be performed when possible, reducing the dose to 150 mg every 4 weeks in patients who achieve a complete response to Omalizumab. The author has no evidence of any recommendations regarding treatment optimization for Dupilumab.
- Omalizumab updosing (450 mg/4 weeks) should be advisable for patients who do not respond to 300 mg/4 weeks after 6 months. The author has no evidence of any recommendations regarding treatment updosing for Dupilumab.
- Proper assessment of the development of any adverse reaction prior to drug administration is recommended for both Omalizumab and Dupilumab.

All of them are further developed in the text. Besides, a graphic algorithm has been elaborated for both Dupilumab and Omalizumab, where the timing of follow-up visits and the management according to the punctuation of clinical scores are displayed. These algorithms sort of summarize the whole protocol for the therapeutic management of each drug and provide a simplified tool for everyday clinical practice, which was the main purpose of the project.

PRESENTACIÓN OFICIAL A LA GERENCIA



GENERALITAT
VALENCIANA



CASTELLÓ
DEPARTAMENT DE SALUT

Guía de manejo de Omalizumab en urticaria crónica

DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN

Servicio que lo presenta	Sección de Alergia
Fecha de elaboración	Abril de 2019
Fecha de próxima revisión	Abril de 2021

Autor/es	Carácter con que actúan
Gisbert Canet, Maria	Estudiante de Medicina
Torres Gorriz, Maria Cruz	Sección de Alergia
Pitarch Bort, Gerard	Sección de Dermatología
Armengot-Carbó, Miquel	Sección de Dermatología
Enrique Miranda, Ernesto	Sección de Alergia

Servicios implicados	Consensuado
Servicio de Farmacia (Dr. Francisco Javier Maiques)	SI

Gestión de modificaciones	Fecha

Vº Bº
EL JEFE DE SERVICIO/SECCIÓN

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	11
2. OBJETIVOS	13
I. OBJETIVOS GENERALES.....	13
II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. PROCESO DE ELABORACIÓN	14
I. PREGUNTAS CLÍNICAS	14
II. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	14
A. <i>Criterios de inclusión</i>	14
B. <i>Términos utilizados</i>	15
C. <i>Fuentes bibliográficas</i>	15
III. MÉTODOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES	19
IV. PROCESO DE VALIDACIÓN	21
V. INDEPENDENCIA EDITORIAL Y CONFLICTO DE INTERESES.....	22
4. PROTOCOLO ASISTENCIAL.....	23
I. URTICARIA CRÓNICA.....	23
A. <i>Definición y epidemiología</i>	23
B. <i>Clasificación de urticaria</i>	24
C. <i>Proceso diagnóstico</i>	25
D. <i>Evaluación de la severidad y monitorización de la evolución</i>	27
E. <i>Algoritmo terapéutico</i>	28
1. OMALIZUMAB.....	28
a. PROCESO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN	28
b. FORMA DE ADMINISTRACIÓN.....	29
c. RESPUESTA AL TRATAMIENTO	29
2. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES.....	30
F. <i>Cronograma</i>	31
1. Primera visita.....	31
2. Evaluación de las escalas clínicas en las visitas de seguimiento	31
3. Pauta de administración	31
a. INICIO	32
b. SEGUIMIENTO	32
d. INTERRUPCIÓN.....	33
4. Duración máxima del tratamiento	33
5. Evaluación de las reacciones adversas	33
II. DERMATITIS ATÓPICA	35
A. <i>Definición y epidemiología</i>	35
B. <i>Criterios diagnósticos</i>	36
C. <i>Evaluación de la severidad y monitorización de la evolución</i>	40
D. <i>Algoritmo terapéutico</i>	41
1. DUPILUMAB.....	41
a. PROCESO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN	42
b. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN.....	42
c. EFECTOS ADVERSOS	43
2. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES.....	43
E. <i>Cronograma</i>	44
1. Primera visita.....	44
2. Seguimiento.....	44
3. Manejo de los efectos adversos	45
5. ANEXOS	47
ANEXO 1. EJEMPLOS LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA	47
ANEXO 2. ESCALAS DE GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA DEL CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBM) DE OXFORD.....	49

ANEXO 3. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES RECOMENDACIONES	50
ANEXO 4. ESCALAS CLÍNICAS	52
A. <i>URTICARIA CONTROL TEST</i> o <i>TEST de CONTROL de la URTICARIA</i>	52
B. <i>URTICARIA ACTIVITY SCORE 7</i> o <i>ESCALA de ACTIVIDAD de la URTICARIA 7</i>	54
C. <i>CHRONIC URTICARIA QUALITY of LIFE QUESTIONNAIRE (CU-Q2oL)</i> o <i>CUESTIONARIO sobre CALIDAD de VIDA en URTICARIA CRÓNICA</i>	56
D. <i>Eczema Area and Severity Score (EASI)</i> o <i>Escala de Severidad y Área del Eczema</i>	57
E. <i>Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)</i> o <i>Evaluación de la Dermatitis Atópica</i>	58
F. <i>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</i> o <i>Índice de Calidad de Vida Dermatológico</i>	59
ANEXO 5. ALGORITMOS DE MANEJO CON OMALIZUMAB Y DUPILUMAB.....	60
A. <i>OMALIZUMAB</i>	60
B. <i>DUPILUMAB</i>	61
ANEXO 6. PROCESO DE IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO.....	62
ANEXO 7. PROCESO DE MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO	63
ANEXO 8. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO	64
6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES.....	65
7. BIBLIOGRAFÍA.....	66

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AD	Atopic Dermatitis
AGREE II	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
CASPe	Critical Appraisal Skills Program
CEBM	Centre for Evidence-Based Medicine
CIMA	Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS
CSU	Chronic Spontaneous Urticaria
CU-Q2oL	Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire
DA	Dermatitis atópica
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EASI	Eczema Area and Severity Score
EC	Ensayo clínico
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
IgE	Inmunoglobulina E
MeSH	Medical Subject Headings
MPRE	Módulo de prescripción asistida
PCR	Proteína C reactiva
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RS	Revisión sistemática
SCORAD	Scoring of Atopic Dermatitis
UAS7	Urticaria Activity Score 7
UCE	Urticaria crónica espontánea
UCT	Urticaria Control Test
UV	Ultravioleta
VSG	Velocidad de sedimentación globular

1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos constituyen unas nuevas terapias desarrolladas gracias al avance del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades que se enmarcan dentro de la denominada “medicina de precisión” (1). El caso de las enfermedades alérgicas es un buen ejemplo de un campo en el cual el desarrollo de fármacos biológicos ha servido para abordar la falta de respuesta a las terapias convencionales. Estos tratamientos consisten en el desarrollo de anticuerpos específicos dirigidos contra vías clave en la patogénesis de estas enfermedades (1).

En el presente trabajo se aborda el manejo terapéutico mediante dos fármacos biológicos que han supuesto un nuevo enfoque muy prometedor para tratar las formas moderadas-graves de dermatitis atópica y de la urticaria crónica espontánea. Se trata de los anticuerpos monoclonales Dupilumab y Omalizumab, respectivamente.

Por una parte, la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que asocia prurito y se caracteriza por la presencia de lesiones eccematosas (2–4). En cuanto a la urticaria, en líneas generales se define como el desarrollo de habones, angioedema o ambos y, según el tiempo de evolución de la enfermedad, se clasifica como aguda o crónica (5).

Ambas son enfermedades frecuentes, pues la prevalencia de la urticaria crónica espontánea en la población general es de entre el 0.5% y el 1% (6); y se estima que la dermatitis atópica afecta al 2-8% de los adultos en la mayoría de países (3). Además, tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Por su parte, la dermatitis atópica fue situada como la entidad con mayor carga de enfermedad a nivel global, según el estudio “The Global Burden of Disease 2010 Study” (4). Esta carga de enfermedad se relaciona con una mayor prevalencia de comorbilidades, deterioro de la calidad de vida y de la productividad laboral (7,8). Cabe reseñar algunos datos obtenidos en un estudio reciente (9), como el hecho de que un 68% de pacientes refiere alteraciones del sueño debidas al prurito o que un 22% de pacientes con dermatitis atópica asocia también ansiedad o depresión.

A la carga clínica que suponen los signos y síntomas de la urticaria crónica espontánea, se suma el impacto en la calidad de vida de los pacientes (por la imprevisibilidad de los ataques, empobrecimiento de la calidad del sueño por el prurito y la fatiga asociada, entre otros) y los costes económicos directos (gasto de recursos sanitarios) e indirectos de la enfermedad (menor productividad laboral y mayor absentismo) (10).

Otro punto interesante a considerar es el panorama terapéutico actual, ya que los tratamientos sistémicos disponibles son limitados, esto afecta sobre todo a pacientes con enfermedad moderada-grave que no logran control mediante terapias tópicas (11).

En el caso de la dermatitis atópica, se dispone de corticoides orales, ciclosporina oral y fototerapia, entre otros (2,3,11). En cuanto a la urticaria crónica espontánea, el tratamiento convencional lo constituye la terapia con antihistamínicos orales de segunda generación, situados en primera y segunda línea de tratamiento, así como corticoides orales para el tratamiento de exacerbaciones (5,12).

No obstante, la limitada eficacia y los efectos secundarios de estos tratamientos, que la mayoría de pacientes requiere de forma prolongada, hace patente la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos. A este respecto, el desarrollo y aprobación de nuevos fármacos biológicos supone un punto de inflexión en el manejo y evolución de los pacientes que sufren estas enfermedades.

La eficacia y seguridad de Dupilumab y Omalizumab han sido ampliamente demostradas en varios estudios fase III (SOLO 1, SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS para Dupilumab; ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL para Omalizumab), ambos están indicados en ficha técnica para tratar la enfermedad grave y/o refractaria al tratamiento convencional (13,14) y están incluidos en las últimas guías de práctica clínica y documentos de consenso europeos sobre el manejo de dermatitis atópica (2,3) y urticaria crónica (5). Sin embargo, se dispone de escasas publicaciones respecto a algoritmos de manejo claros, estandarizados y aplicables en la práctica clínica diaria.

Por todo lo expuesto, el fin de este trabajo será elaborar un protocolo y un algoritmo de manejo terapéutico con Dupilumab para dermatitis atópica y Omalizumab para urticaria crónica espontánea, que sean claros, prácticos y aplicables en el contexto del Hospital General Universitario de Castellón.

Así pues, la **población meta** a la que se dirige el protocolo son los pacientes adultos afectados de urticaria crónica espontánea o dermatitis atópica graves y/o refractarias al tratamiento convencional, pertenecientes al Departamento de Salud de Castellón y que tienen como Hospital de Referencia el Hospital General Universitario de Castellón. Siendo los **usuarios meta** el personal sanitario perteneciente la unidad especializada en fármacos biológicos del Hospital de Día Multidisciplinar de Administración de Biológicos en Patología Alérgica Respiratoria y Cutánea del Hospital General Universitario de Castellón.

2. OBJETIVOS

Mediante la elaboración de este trabajo se persigue alcanzar los siguientes objetivos:

I. OBJETIVOS GENERALES

- Elaborar un protocolo asistencial sobre el manejo terapéutico de la enfermedad alérgica cutánea que sirva como base para organizar una Unidad de Biológicos dentro del Servicio de Alergología del Hospital General Universitario de Castellón.
- Establecer, a partir de la revisión de la evidencia científica actualizada disponible, unos estándares de seguimiento óptimo para la dermatitis atópica y la urticaria crónica, que recojan la adecuada monitorización de los pacientes en tratamiento con los fármacos biológicos indicados en ficha técnica para su enfermedad.

II. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar qué fármacos biológicos están disponibles según su ficha técnica para el tratamiento de la enfermedad alérgica cutánea (dermatitis atópica y urticaria crónica).
- Establecer una indicación clara de tratamiento con fármacos biológicos para pacientes afectados de dermatitis atópica o urticaria crónica refractarias.
- Determinar qué marcadores o scores clínicos son los más adecuados para llevar a cabo la monitorización de la respuesta terapéutica de los pacientes en tratamiento con dichos fármacos biológicos.
- Proponer una pauta de optimización terapéutica, tanto para pacientes que logren obtener buena respuesta como para aquellos que no la obtengan en un determinado plazo de tiempo.
- Colaborar en el diseño de una Unidad Hospitalaria para la administración de los distintos tratamientos biológicos y registrar el seguimiento posterior de cada paciente.

3. PROCESO DE ELABORACIÓN

I. PREGUNTAS CLÍNICAS

Con el fin de llevar a cabo una búsqueda bibliográfica orientada a lograr los objetivos expuestos, se plantearon las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Existen publicaciones en las que se recojan experiencias en la práctica clínica de tratamiento con Omalizumab/Dupilumab en pacientes mayores de 14 años con urticaria crónica/dermatitis atópica refractaria?
- ¿Qué parámetros son los óptimos para llevar a cabo la monitorización de la respuesta al tratamiento con Omalizumab/Dupilumab?
- ¿Cada cuánto tiempo sería adecuado programar visitas de seguimiento a pacientes en los que se ha instaurado tratamiento con Omalizumab/Dupilumab para tratar la urticaria crónica/dermatitis atópica?
- ¿Cuánto tiempo deben estar los pacientes en tratamiento con Omalizumab/Dupilumab para obtener respuesta? ¿Y para obtener una respuesta completa?
- ¿Existen pautas de optimización de tratamiento una vez se ha alcanzado respuesta terapéutica? ¿Existen pautas de aumento de dosis para pacientes que no obtienen respuesta con la dosis estandarizada?
- ¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes a la administración de estos fármacos? ¿Existe alguna cuya aparición implique la interrupción del tratamiento?
- ¿Cuándo y cómo debe llevarse a cabo la interrupción del tratamiento?

II. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

A. Criterios de inclusión

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica entre Noviembre de 2018 y Febrero de 2019, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión comunes a todas las búsquedas realizadas en las distintas fuentes bibliográficas:

- Guías de práctica clínica, metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la urticaria crónica/dermatitis atópica
- Que estén validadas y sean recientes (preferentemente publicadas en el último año o con menos de 5 años de antigüedad)
- Aplicadas en población europea y/o española, mayor de 14 años
- Que exponga el manejo estructurado del paciente con Omalizumab/Dupilumab

- Que expongan criterios para indicación de Omalizumab/Dupilumab
- Que se expongan medidas de monitorización basadas en SCORES clínicos y/o parámetros de laboratorio
- Que contemplen los efectos adversos a dichos medicamentos
- Texto disponible completo y original, publicado en inglés o español

Cabe remarcar que aquellos artículos que no cumplían los criterios arriba mencionados fueron excluidos.

B. Términos utilizados

Adicionalmente, los términos utilizados en las búsquedas fueron: “algorithm”, “atopic dermatitis”, “chronic spontaneous urticaria”, “Dupilumab”, “inducible urticaria”, “management”, “response”, “treatment”, “treatment optimization”, “Omalizumab”.

También se utilizaron una serie de términos del tesoro MeSH, de Medline, para aumentar la eficacia de la estrategia de búsqueda: “urticaria”, “angioedema”, “Dermatitis, Atopic”.

C. Fuentes bibliográficas

Así pues, a continuación se exponen las distintas fuentes bibliográficas en las cuales se realizaron las búsquedas, conforme al enfoque *top-down* propuesto por J. González de Dios (15):

- **Primer paso. Búsqueda en FUENTES DE INFORMACIÓN TERCIARIA**

Se trata de fuentes que llevan implícita la valoración crítica de la información en cuanto a validez, importancia y aplicabilidad.

- **Guía Salud** (buscador de guías de práctica clínica): dos búsquedas simples mediante los términos “urticaria crónica” y “dermatitis atópica”. **No se han encontrado resultados.**
- **International Guidelines Network:** he realizado una búsqueda simple mediante el término “urticaria”, obteniendo 5 resultados. De los cuales 3 están en otro idioma que no es español ni inglés y los otros 2 tienen más de 5 años de antigüedad.

Se realiza otra búsqueda de “atopic dermatitis” obteniendo 7 resultados, de los cuales excluyo 1 por estar publicado en idioma ucraniano, 4 por estar publicados antes de 2014, los 2 que quedan son de acceso restringido.

- **Segundo paso. Búsqueda en FUENTES DE INFORMACIÓN SECUNDARIA**

En este grupo se incluyen bases de datos bibliográficas y metabuscadors.

- **Epistemonikos** (metabuscador de revisiones sistemáticas):

He llevado a cabo una primera búsqueda mediante los términos “urticaria treatment”, aplicando los siguientes filtros: últimos 5 años y revisiones sistemáticas. **Seleccionando los siguientes resultados:**

- Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options.
- Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patient
- Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic Urticaria: Systematic Review of the Literature
- Omalizumab (Xolair): Treatment of Adults and Adolescents (12 Years of Age and above) with Chronic Idiopathic Urticaria. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015

He realizado una segunda búsqueda con los términos “urticaria treatment guideline”, para síntesis amplias y revisiones sistemáticas publicadas en el último año. **Selecciono:**

- The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria.

Realizo otra búsqueda, en este caso de “atopic dermatitis” “treatment” “dupilumab”, con filtros activos para mostrar sólo “revisiones sistemáticas” y “últimos 5 años”. **Selecciono:**

- Dupilumab: an evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis Core evidence clinical impact summary for dupilumab. 2018
- Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials.
- Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis.
- Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis.

- **Pubmed** (base de datos gratuita):

Para urticaria crónica: he realizado búsquedas con los términos anteriormente descritos, incluyendo los términos MeSH y aplicando los siguientes filtros activos: “Consensus Development Conference”, “Books and Documents”, “Guideline”, “Meta-Analysis”, “Practice Guideline”, “Review”, “Systematic Reviews”, “Journal Article”, “Clinical Trial”, “Clinical Study”, “published in the last 5 years”, “Humans”. **Seleccionando:**

- Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes.

- Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: An Italian perspective.
- A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria.
- Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment.
- Chronic Urticaria: Following Practice Guidelines.
- Expert opinion: Defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria.
- Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis.
- Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety.
- Timing and duration of omalizumab response in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria.
- The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria.
- Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis.
- How to manage chronic urticaria ‘beyond’ guidelines: a practical algorithm.
- Algorithm for Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab.
- Omalizumab retreatment of patients with chronic idiopathic urticaria/chronic spontaneous urticaria following return of symptoms: primary results of the optima study.

Para dermatitis atópica: realizo una primera búsqueda de “atopic dermatitis”, “treatment”, “dupilumab”, con filtros activos para mostrar los tipos de artículo “guideline”, “meta-analysis”, “practice guideline”, “review”; disponibilidad de texto “texto completo”; fechas de publicación “últimos 5 años”; especie “humanos”, filtros de idioma “inglés” y edades “a partir de 13 años”.

Seleccionando:

- Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies.
- Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC), and the Italian Society of Allergological, Environmental and Occupational Dermatology (SIDAPA).
- Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy.
- Dupilumab: First Global Approval.

Realizo una nueva búsqueda de “atopic dermatitis management” con filtros activos para tipo de artículo “guideline”, disponibilidad del texto “texto completo”, fechas de publicación “últimos 5 años”. **Selecciono:**

- Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines.
- Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.
- Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II.
- **Tercer paso. Búsqueda en FUENTES DE INFORMACIÓN PRIMARIA**

Este grupo lo constituyen aquellas fuentes que contengan información nueva u original, como los libros de texto o las revistas biomédicas. Para la elaboración del presente trabajo se recurrió a la consulta de las siguientes fuentes de información primarias:

- **Libros:** se ha consultado el libro “Alergológica 2015 Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015”, concretamente los capítulos 5 y 6, relativos a urticaria y dermatitis atópica respectivamente.
- **Fichas técnicas de medicamentos:** ficha técnica de Omalizumab y de Dupilumab, obtenidas de la página web oficial del Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA).
- **Búsqueda en páginas web**

Otro tipo de fuente de información consultada fueron las páginas web, de las cuales se obtuvieron recursos relacionados con las escalas de evaluación clínica de severidad de las dermatitis atópica y la urticaria crónica:

- <https://www.easiscore.com>
- http://www.scorad.org/page_es.html
- <http://dermatologia.cat>

Para seleccionar los artículos que finalmente han sido incluidos en la revisión bibliográfica se realizó un primer cribado mediante la lectura de título, abstract y palabras clave y, posteriormente, se realizó una lectura superficial del texto completo de aquellos artículos que fueron considerados de interés en el primer cribado (16).

Seguidamente y con el fin de evaluar la calidad de la evidencia seleccionada, se realizó una lectura crítica de los artículos a los que se va haciendo referencia a lo largo del texto del protocolo asistencial. Para ello se emplearon los instrumentos AGREE II (en las guías de práctica clínica), PRISMA (en las revisiones sistemáticas) y CASPe (en los artículos y ensayos clínicos). En los Anexos se exponen ejemplos de la utilización de alguno de estos instrumentos.

Adicionalmente y en un momento posterior a esta búsqueda bibliográfica, se consultaron las siguientes referencias recomendadas por el tutor y colaboradores del presente trabajo, con el fin de completar la información del mismo:

- Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis.
- Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria.
- The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy.
- Epidemiology of urticaria in Spain. 2004
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. 2019
- Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño. 2ª ed. 2011.
- Use of dupilumab in pediatric atopic dermatitis: Access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis.
- Conjunctivitis in dupilumab clinical trials.

III. MÉTODOS PARA FORMULAR LAS RECOMENDACIONES

Con el propósito de responder a las preguntas clínicas que se plantean en el presente trabajo y establecer una serie de recomendaciones a partir de las cuales elaborar el protocolo asistencial, se llevó a cabo una gradación de la evidencia encontrada, según las escalas de gradación de la evidencia científica propuesta por el Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford (16–19). Estas escalas tienen la ventaja de tomar en consideración todos los escenarios clínicos, bien sean intervenciones diagnósticas, terapéuticas, pronósticas o preventivas. Las tablas correspondientes a dichas escalas se adjuntan en los Anexos.

A fin de presentar con la mayor claridad posible un resumen de las principales recomendaciones extraídas tras la revisión bibliográfica, se elaboró una lista con las mismas. Se adjunta en la sección de Anexos.

Tabla 1. Grados de recomendación (18)

Grado A		Extremadamente recomendable
Grado B		Recomendación favorable
Grado C		Recomendación favorable pero no concluyente
Grado D		Ni se recomienda ni se desaprueba

A continuación se exponen una serie de tablas en las que se sintetiza el nivel de evidencia y el grado de recomendación (tabla 1) asociado a cada artículo, según el tipo de intervención que se trate en cada uno de ellos.

□ ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Referencia	Nivel de evidencia							
	1a	1b	1c	2a	2b	3b	4	5
Beck LA, et al., A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. Acta Derm Venereol. 2017;97(2):149-58.								
Radonjic-Hoesli S, et al., Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol. 2018;54(1):88-101.								
Silvestre Salvador JF, et al., Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017;27(2):78-88.								
	A			B			C	D
Grado de recomendación								

□ ESTUDIOS DE HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO

Referencia	Nivel de evidencia							
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	4	5
Calzavara Pinton P, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Cli. G Ital Dermatol Venereol [Internet]. abril de 2018 [citado 2 de enero de 2019];153(2):133-45.								
Curto-Barredo L, et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. Acta Derm Venereol. 2018;98(7):641-7.								
Ferrer M, et al. Expert opinion: Defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. Eur J Dermatology. 2017;27(5):455-63.								
Ferrer M, et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(4):1191-1197.e5.								
Zuberbier T, et al. The EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 29 de enero de 2019];73(7):1393-414.								
Wollenberg A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 2 de enero de 2019];32(5):657-82.								
Wollenberg A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatology Venereol [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 2 de enero de 2019];32(6):850-78.								
	A			B			C	D
Grado de recomendación								

□ ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTO, PREVENCIÓN, ETIOLOGÍA Y COMPLICACIONES

Referencia	Nivel de evidencia																	
	1a	1b	1c	2a	2b	2c	3a	3b	4	5								
Antia C, et al. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2018;79(4):617-33.																		
Ariëns LFM, et al. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. Ther Adv Chronic Dis. 2018;9(9):159-70.																		
D'ERME AM, et al. Spotlight on dupilumab in the treatment of atopic dermatitis: design, development, and potential place in therapy. Drug Des Devel Ther [Internet]. mayo de 2017 [citado 2 de enero de 2019];Volume 11:1473-80.																		
Eichenfield LF, et al. Current guidelines for the evaluation and management of atopic dermatitis: A comparison of the Joint Task Force Practice Parameter and American Academy of Dermatology guidelines. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2017;139(4):S49-57.																		
Eshtiaghi P, Gooderham MJ. Dupilumab: an evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis Core evidence clinical impact summary for dupilumab. 2018 [citado 2 de enero de 2019];																		
Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2018;78(1):62-69.e1.																		
Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2017;17(3):375-85.																		
Maurer M, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. J Allergy Clin Immunol. 2018;141(3):1138-1139.e7.																		
Ou Z, et al. Adverse events of Dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A meta-analysis. Int Immunopharmacol [Internet]. 2018;54(July 2017):303-10.																		
Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. Clin Exp Allergy. 2017;47(6):710-8.																		
Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. Drugs [Internet]. 25 de julio de 2017 [citado 2 de enero de 2019];77(10):1115-21.																		
Spertino J, et al. Algorithm for Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab. Actas Dermosifiliogr. 2018;109(9):771-6.																		
Wang FP, et al. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci [Internet]. 2018;90(2):190-8.																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%; text-align: center;">A</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">B</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">C</td> <td style="width: 25%; text-align: center;">D</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Grado de recomendación</td> </tr> </table>											A	B	C	D	Grado de recomendación			
A	B	C	D															
Grado de recomendación																		

IV. PROCESO DE VALIDACIÓN

Se presentará el protocolo asistencial ante los Servicios de Alergología y Dermatología del Hospital General Universitario de Castellón. De esta forma, se llevará a cabo una puesta en común para la revisión del protocolo y se realizarán las modificaciones pertinentes. Los especialistas implicados serán quienes deban aprobar el protocolo, ya que ellos serán los usuarios del mismo.

V. INDEPENDENCIA EDITORIAL Y CONFLICTO DE INTERESES

Este trabajo es editorialmente independiente y se ha llevado a cabo sin ningún tipo de financiación externa. La autora declara no tener conflicto de intereses, habiendo formulado las recomendaciones de forma imparcial.

4. PROTOCOLO ASISTENCIAL

I. URTICARIA CRÓNICA

A. Definición y epidemiología

El término “urticaria” hace referencia al desarrollo repentino y transitorio de habones, angioedema o ambos a la vez (20).

Un habón es un edema superficial y circunscrito de la piel, que aparece sobre una base eritematosa y suele asociar prurito intenso o quemazón. (20).

En cuanto al concepto de angioedema, es un edema de la piel más profundo, cuyos límites no están bien definidos y que asocia dolor o quemazón, pero no prurito. Al contrario que los habones, el angioedema se desarrolla más lentamente y puede persistir durante varios días (20).

Según el estudio epidemiológico llevado a cabo en los Servicios de Alergia de España “Alergológica 2015” (21) , la proporción de pacientes con urticaria (con o sin angioedema) atendidos en consulta de alergología en todo el país es del 11.5%, representando el cuarto motivo de consulta más frecuente. El mismo estudio reveló que dicha proporción, concretamente en la Comunidad Valenciana, es del 8.8%.

B. Clasificación de urticaria

Actualmente existen 2 clasificaciones en base a la duración y a la etiología o desencadenante de la urticaria (con o sin angioedema) (5,20).

En cuanto a la duración, se clasifica en:

- **Urticaria aguda:** definida como la aparición espontánea de habones, angioedema o ambos durante un periodo de tiempo menor a 6 semanas.
- **Urticaria crónica:** es la recurrencia de dichas lesiones durante más de 6 semanas.

Dentro de la urticaria crónica, en la cual se centrará esta guía, se distinguen dos grupos de entidades según la etiología que las desencadena:

- **Urticaria crónica espontánea (UCE):** aparición espontánea de habones que desaparecen antes de 24-48 horas, angioedema o ambos, durante más de 6 semanas, debida a causas conocidas o desconocidas.

Su prevalencia en la población general es del 0.5-1% (6). En España, la prevalencia es del 0.6% (22). Además, tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y supone una carga social y económica considerable.

- **Urticaria crónica inducible:** este término engloba las lesiones propias de la urticaria aparecen inducidas por un desencadenante concreto. Así pues, existen varios tipos de urticaria crónica inducible, que pueden agruparse en urticarias físicas y no-físicas (tabla 2).

Tabla 2. Tipos de urticaria crónica inducible

Urticaria crónica inducible FÍSICA	Urticaria crónica inducible NO-FÍSICA
Dermografismo	
Urticaria por frío/calor	Urticaria colinérgica
Urticaria por presión	Urticaria de contacto
Urticaria solar	Urticaria acuagénica
Angioedema vibratorio	

C. Proceso diagnóstico

Los criterios diagnósticos de urticaria crónica son los contemplados en la definición de esta entidad: presencia de habones que desaparecen antes de 24 horas, asociados o no a angioedema, de forma recurrente durante más de 6 semanas.

Ante un paciente que cumpla dichos criterios, se propone el siguiente proceso para completar el estudio diagnóstico, basado en las recomendaciones de la guía EAACI/GA²LEN/EDF/WAO (5,12,23):

- I. En primer lugar, una **anamnesis** exhaustiva que incluya los siguientes ítems:
 - a. Tiempo de evolución de la enfermedad
 - b. Descripción de las lesiones: forma, tamaño, distribución, duración y frecuencia de aparición
 - c. Asocia o no angioedema. Asocia otros síntomas
 - d. Apariencia en relación a:
 - Temporal: momento del día, ciclo menstrual, viajes
 - Ingesta de comida o fármacos
 - Situaciones de infección o estrés
 - Agentes físicos o ejercicio físico
 - e. Antecedentes personales:
 - Alergias, infecciones, enfermedades autoinmunes, patología del tubo digestivo u otras enfermedades (actuales o previas)
 - Ocupación laboral, actividades de ocio relevantes
 - f. Antecedentes familiares de habones y/o angioedema
 - g. Tratamientos previos recibidos para tratar estas lesiones (duración, pauta y respuesta)
- II. **Exploración física**
- III. **Pruebas complementarias**
 - a. En el caso de la URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA:
 - *De rutina*: **hemograma** con velocidad de sedimentación globular (**VSG**) y proteína C reactiva (**PCR**).
 - Sólo si la historia clínica y la exploración física sugieren la necesidad de llevar a cabo un diagnóstico diferencial:
 - i. Evitar posibles desencadenantes
 - ii. Pruebas diagnósticas según la sospecha para:

- Enfermedades infecciosas
- Enfermedades autoinmunes: autoanticuerpos
- Patología tiroidea: hormonas tiroideas y autoanticuerpos
- Alergia: pruebas epicutáneas
- Urticaria-vasculitis: biopsia de piel

b. En el caso de la URTICARIA CRÓNICA INDUCIBLE:

- *De rutina*: dependiendo del desencadenante se realizarán pruebas de **provocación y/o umbral específicas**.

En principio, ante un paciente que presente habones y/o angioedema durante más de 6 semanas; sin otros síntomas asociados (p.ej., dolor articular, fiebre) ni antecedentes familiares relevantes (p.ej., angioedema hereditario, enfermedades autoinmunes); en el que los habones desaparezcan antes de 24 horas y los síntomas no sean inducibles por un potencial desencadenante, se llegaría al diagnóstico de urticaria crónica espontánea (5).

Es en esta entidad en la que se centrará el algoritmo de manejo terapéutico y de monitorización.

D. Evaluación de la severidad y monitorización de la evolución

La guía europea EAACI/GA²LEN/EDF/WAO recomienda la evaluación de la actividad de la enfermedad, su impacto y control de la misma en cada visita (recomendación fuerte) (5).

Así pues, a continuación se exponen una serie de escalas clínicas validadas para llevar acabo dichas evaluaciones (5,12,23).

Para evaluar la severidad y actividad:

- **Urticaria Activity Score 7 (UAS7) o Escala de Actividad de Urticaria:** basada en el registro diario de la severidad del prurito (0-3 puntos) y del número de habones (0-3), durante una semana completa (7 días consecutivos). Es una escala prospectiva.
- Existe una escala similar validada para angioedema: el Angioedema Activity Score (AAS) o Escala de Actividad de Angioedema.

Para evaluar el impacto en la calidad de vida:

- **Chronic Urticaria Quality of Life Questionnaire (CU-Q2oL) o Cuestionario sobre Calidad de Vida en Urticaria Crónica:** consta de 23 ítems que el paciente debe evaluar en una escala del 1 al 5 según cuánto interfiera cada ítem en su calidad de vida.
- Su versión para angioedema es el Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) o Cuestionario sobre Calidad de Vida en Angioedema.

Para monitorizar el control de la enfermedad:

- **Urticaria Control Test (UCT) o Test de Control de Urticaria:** consta de 4 ítems que el paciente debe puntuar del 0 al 4, a mayor puntaje mejor control de la enfermedad. Es una escala retrospectiva.

En los Anexos se adjuntan los documentos relativos a las escalas clínicas arriba mencionadas.

E. Algoritmo terapéutico

El manejo terapéutico actual de la urticaria crónica es el siguiente (5,12,20,23,24):

Primer escalón	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistamínicos de segunda generación • Evitar desencadenantes
Si control inadecuado tras 2-4 semanas o antes si los síntomas son intolerables → pasar al segundo escalón	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentar la dosis del antihistamínico de 2ª generación (máximo hasta 4 veces la dosis licenciada)
Si control inadecuado tras 2-4 semanas o antes si los síntomas son intolerables → pasar al tercer escalón	<ul style="list-style-type: none"> • Derivar al especialista • Añadir Omalizumab al antihistamínico de 2ª generación

1. OMALIZUMAB

Omalizumab es un anticuerpo anti-IgE que, como tratamiento para la UCE, ha demostrado ser efectivo a dosis de 300 mg al mes independientemente del peso y de la IgE en suero, administrado de forma subcutánea (5,13).

Su uso en pacientes embarazadas parece seguro y no hay evidencia de teratogenicidad, suponiendo un riesgo bajo-moderado (categoría B de la FDA) (5,12). No obstante, en la ficha técnica se indica que la existencia de datos relativos al uso de Omalizumab en embarazadas es limitada y se recomienda no utilizarlo de no ser claramente necesario (13). Adicionalmente, cabe mencionar la existencia de un registro de seguridad en cuanto al uso de Omalizumab en embarazadas, aunque con indicación para tratamiento de asma (25).

Por otra parte, el estudio XTEND-CIU, en el que se realizó un seguimiento de los pacientes en tratamiento con Omalizumab durante 48 semanas, ha demostrado que el uso de Omalizumab como tratamiento a largo plazo es seguro y eficaz (26,27).

a. PROCESO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Omalizumab es un medicamento sujeto a prescripción médica restringida. El personal sanitario responsable de prescribir Omalizumab para tratar la Urticaria Crónica lo constituirá el médico responsable del paciente, bien sea del Servicio de Dermatología o de Alergia, del Hospital General Universitario de Castellón. Se realizará la prescripción de Omalizumab a través de la plataforma MPRE.

En cuanto a la dispensación del fármaco, la realizará la oficina de Farmacia de Medicamentos Hospitalarios al Equipo de Enfermería del Hospital de Día Multidisciplinar de Administración de Biológicos en Patología Alérgica Respiratoria y Cutánea del Hospital General Universitario de Castellón, previa entrega y petición de cita por parte del paciente a dicho equipo de enfermería.

Tanto la administración del tratamiento, la monitorización de efectos adversos inmediatos como el seguimiento de la autoadministración serán llevados a cabo por la unidad especializada en fármacos biológicos perteneciente al Hospital de Día Multidisciplinar de Administración de Biológicos en Patología Alérgica Respiratoria y Cutánea del Hospital General Universitario de Castellón. Dicho Hospital de Día se localiza en el Hospital General de Castellón, Sección de Alergia, Consultas Externas, Consulta Nº 24.

b. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Las guías NICE recomiendan que Omalizumab debe administrarse en clínicas dermatológicas, alergológicas o inmunológicas (24). En este caso, el protocolo se diseña para llevar a cabo la administración de Omalizumab (Xolair®) en la Unidad Multidisciplinar Especializada en Fármacos Biológicos, que se creará en el Hospital General Universitario de Castellón, integrada en el servicio de Alergología.

En la ficha técnica del medicamento se recoge la posibilidad de tratamiento domiciliario a partir de la cuarta dosis y en caso de que el médico lo considere conveniente, estando indicado sólo en pacientes sin antecedentes conocidos de anafilaxia. El medicamento puede autoinyectarse o ser inyectado por un cuidador. En ambos casos se les debe proporcionar formación en cuanto a técnicas de inyección y al reconocimiento de los signos y síntomas precoces de reacciones alérgicas graves (13).

c. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Definición de respuesta a Omalizumab en base a la escala **UAS7** (10,28):

- UAS7 =0 indica respuesta completa
- UAS7 ≤ 6 refleja un buen control de la enfermedad
- UAS7 de 7-15 indica actividad leve de la enfermedad
- UAS7 de 16-27 indica gravedad moderada
- UAS7 de 28-42 indica actividad severa de la enfermedad

Definición de control de la enfermedad según la escala **UCT** (10,28):

- UCT =0 indica control nulo de la enfermedad
- UCT ≤ 11 indica pobre control
- UCT ≥ 12 indica buen control
- UCT ≥ 16 corresponde al control completo

Además, se ha demostrado que existen ciertas características que condicionan un peor pronóstico en cuanto al curso de la enfermedad. Así pues, pacientes con un UAS7 inicial alto y que responden lentamente al tratamiento tienen mayor probabilidad de recaer tras abandonarlo. En cambio, pacientes que parten de base con una puntuación UAS7 menor y responden rápidamente al tratamiento, tienen menor probabilidad de recaer al poco tiempo (29).

En esta línea, también se han asociado la edad de aparición de UCE mayor de 45 años y que un paciente haya tenido múltiples episodios (UCE recidivante), con un curso más prolongado de la enfermedad. La presencia de suero autorreactivo funcional (autologous serum skin test positivo y CD63 positivo) se ha asociado a una mayor actividad de la enfermedad. El hecho de padecer UCE y urticaria crónica inducible de forma concomitante se ha asociado tanto a un curso más prolongado como a una mayor actividad (6).

2. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

En cuanto al mantenimiento de **antihistamínicos de 2ª generación** en concomitancia al tratamiento con Omalizumab, Asero et al., (30) recomiendan mantener la terapia antihistamínica durante las primeras 4 semanas junto con Omalizumab, tras lo cual los antihistamínicos serán:

- Interrumpidos o utilizados a demanda en pacientes con respuesta completa (UAS7=0)
- Reducidos a la mínima dosis eficaz en pacientes con respuesta parcial (UAS7 ≤6)
- Mantenidos en pacientes con respuesta limitada o sin respuesta (UAS7 > 6)

Por otra parte, también debe ser considerado el tratamiento de las exacerbaciones de la UCE que puedan producirse en el curso de la terapia con Omalizumab. Para ello se recomienda emplear una pauta corta de **corticoides orales** durante 10 días como máximo (5). En esta línea, es común utilizar prednisolona a dosis de 0.5 mg/kg durante 3 días (24). Esta pauta puede emplearse en concomitancia a los antihistamínicos de 2ª generación (24).

F. Cronograma (10,28,30,31)

1. PRIMERA VISITA

En la primera visita se realizará una adecuada anamnesis y exploración física, así como las determinaciones de VSG, PCR y hemograma, tal como se justifica en el punto 3 del documento. Una vez se asume que el paciente tiene el diagnóstico adecuado de UCE y se confirma que ha ido rebasando cada escalón del algoritmo terapéutico pero, aun así, persisten los síntomas de la enfermedad, se le propondrá iniciar tratamiento con Omalizumab.

En esa primera visita se pedirá al paciente que realice las escalas CU-Q2oL, UCT y UAS7, de esta forma se registrarán las puntuaciones para saber cuál es el punto de partida y poder realizar una buena monitorización de la respuesta al tratamiento en las visitas posteriores.

2. EVALUACIÓN DE LAS ESCALAS CLÍNICAS EN LAS VISITAS DE SEGUIMIENTO

Para las siguientes visitas es importante que el paciente rellene en su domicilio el UAS7 durante la semana previa a la siguiente administración de Omalizumab (10). En cada visita de seguimiento se valorará el UCT en el momento de la visita y el UAS7 aportado por el paciente.

En cuanto al CU-Q2oL, se propone evaluarlo a los 3 meses tras un cambio de dosis o cuando se retira el tratamiento, puesto que la calidad de vida empeora considerablemente tras abandonar el tratamiento (31).

Conforme se ha descrito anteriormente, existen ciertas características que orientan el pronóstico respecto a la respuesta terapéutica, entre ellas la puntuación inicial de la escala UAS7. El momento óptimo para determinar el pronóstico de la respuesta terapéutica según el UAS7 es tras 4 semanas de tratamiento. Así pues, en dicha visita se analizará la puntuación UAS7 y se le dará una orientación pronóstica al paciente (29).

3. PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Los ensayos clínicos ASTERIA y GLACIAL exponen que la dosis de Omalizumab con la cual se obtienen las mayores tasas de respuesta es de 300 mg cada 4 semanas (10). Sin embargo, según refieren Spertino et al., (28) existe un alto porcentaje de pacientes que obtienen una buena respuesta (reducción >90% del UAS7) con 150 mg cada 4 semanas. Por lo tanto, se propone como **pauta de optimización** del tratamiento la reducción de la dosis de Omalizumab a 150 mg/4 semanas.

Tomando esto en consideración, se presenta un cronograma basado en el propuesto por Spertino et al. y en el diseño del estudio OPTIMA (31):

a. INICIO

Iniciará el tratamiento con **300 mg cada 4 semanas** y, según la evolución (puntuación UAS7 y UCT), se optimizará la pauta.

b. SEGUIMIENTO

Se visitará al paciente **cada 3 meses** para evaluar la respuesta al tratamiento, basando esta recomendación en que los ensayos clínicos fase III evaluaban los objetivos principales de respuesta al tratamiento a las 12 semanas (28).

- Si en dicha evaluación a las 12 semanas, el paciente no ha logrado todavía un UAS7 ≤ 6 (buen control), puede esperar 3 meses más antes de considerar el aumento de dosis, puesto que se ha visto que existen respondedores tardíos (pacientes que tardan entre 12 y 16 semanas en conseguir un buen control a la dosis de 300mg/4 semanas) (10,28).
- Si a las 12 semanas el paciente sí que logra buen control (UAS ≤ 6), continuará a la misma dosis y el seguimiento será cada 3 meses. En cada visita se valorará optimizar la pauta según UAS7.
- Si ha logrado una respuesta completa (UAS7=0 y/o UCT=16), se propone optimizar la pauta reduciendo la dosis a 150 mg/4 semanas y reevaluar en 3 meses.

En las próximas visitas de seguimiento se pueden dar los siguientes escenarios:

- En el caso de que se haya reducido la dosis a 150 mg/4 semanas:
 - Tras 3 meses puede haber perdido el control de la enfermedad (UAS7>6), en ese caso se volverá a la dosis de 300mg/4 semanas y continuará el seguimiento cada 3 meses.
 - Si sigue en remisión completa, se espaciará el intervalo de inyecciones de 150 mg a 6 semanas y, posteriormente, a 8 semanas. Las visitas de seguimiento seguirán siendo cada 3 meses.
- En pacientes que no logren buen control tras 6 meses, se re-evaluarán las opciones terapéuticas y se considerará aumentar la dosis de Omalizumab a 450 mg/4 semanas, pudiendo aumentarla incluso a 600 mg/4 semanas si, tras 3 meses más, sigue sin buen control (32).

En caso de que sí se controle la enfermedad a 450 mg, se seguirá evaluando cada 3 meses. Si con esa dosis logra remisión completa, se valorará reducir la dosis a 300 mg/4 semanas de nuevo, buscando siempre optimizar la pauta.

d. **INTERRUPCIÓN**

Se planteará interrumpir el tratamiento en pacientes que se mantengan en UAS7=0 tras dos dosis de 150 mg cada 8 semanas (28).

Tras suspender el tratamiento, se seguirá al paciente 6 meses más para evaluar posibles recaídas, caso en el cual se reinstaurará el tratamiento a la última dosis e intervalo que fue eficaz. Se programará una visita de seguimiento a los 3 meses tras la interrupción y otra visita a los 6 meses.

Cabe destacar que los pacientes que recaen lo hacen, de media, a las 4.7 semanas tras suspender el tratamiento (31).

4. **DURACIÓN MÁXIMA DEL TRATAMIENTO**

La experiencia en ensayos clínicos del tratamiento a largo plazo con Omalizumab durante más de 6 meses es limitada (13). Sin embargo, en la práctica clínica se ha constatado que los pacientes con UCE suelen requerir tratamientos más prolongados (28). A este efecto cabe recordar que la seguridad y eficacia del tratamiento durante 48 semanas está avalada por el estudio XTEND (26).

En este contexto, no se puede establecer una recomendación definitiva sobre la duración máxima del tratamiento.

5. **EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS** (13)

Tal y como se expone en la ficha técnica de Omalizumab, las reacciones adversas frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) son: sinusitis, cefalea, artralgia, reacción en el lugar de la inyección e infección de las vías altas del tracto respiratorio.

Adicionalmente, se describen algunas advertencias relevantes respecto al desarrollo de reacciones alérgicas tipo I y tipo III retardadas tras la administración de Omalizumab. En el caso de las tipo I, se pueden producir reacciones tanto locales como sistémicas, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico; la mayoría de ellas, en las 2 horas post-administración (si bien algunas se produjeron tras 24 horas). En cuanto a las tipo III, se ha descrito el desarrollo de la enfermedad del suero a los 1-5 días post-administración. Ambos tipos de reacción no se produjeron necesariamente tras la primera inyección, sino que sucedieron incluso tras varias administraciones.

Por consiguiente, se recomienda interrogar al paciente para evaluar la posible aparición de reacciones adversas durante el último mes. Dicha evaluación se llevará a cabo por el personal

sanitario en las visitas destinadas a administrar las inyecciones, previamente a la administración de la dosis correspondiente.

En caso de que el paciente describa el desarrollo de reacciones adversas graves o incapacitantes, no se administrará la inyección y se remitirá al médico especialista encargado del seguimiento de dicho paciente para el adecuado manejo de la situación.

II. DERMATITIS ATÓPICA

A. Definición y epidemiología

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, también llamada eccema atópico. Sigue un curso intermitente, con fases de latencia y fases de exacerbación.

Suele aparecer durante la infancia, siendo la prevalencia estimada en niños de hasta el 20% (2,3). Sin embargo, también puede afectar a adultos, siendo la prevalencia del 2-8% a nivel mundial (2,3). Los casos que se dan en adultos pueden ser porque desarrollaron DA severa en la infancia y esta ha persistido, o bien porque han desarrollado DA “de novo” en la edad adulta. Un tercio de los casos se deben a este último supuesto (2,3).

Según el estudio epidemiológico llevado a cabo en España “Alergológica 2015” (33), la proporción de pacientes con dermatitis atópica atendidos en consulta de alergología en la Comunidad Valenciana es del 2,3%.

B. Criterios diagnósticos

La dermatitis atópica en el adulto es una entidad de difícil diagnóstico, puesto que presenta una gran heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas.

Así pues, la presentación característica en el adulto consiste en eccemas inflamatorios acompañados de áreas liquenificadas, siendo de localización predominantemente flexural. Sin embargo, sólo el 10% de los casos son de afectación exclusivamente flexural (34); es decir, la mayoría de veces existen además otras áreas afectadas. Estas son la cara (48%), las manos (46%), superficies extensoras de los miembros (33%) y el tórax (30%) (34). La tabla 3 recoge las principales formas de presentación de la DA en adultos (34).

Tabla 3. Formas de presentación de dermatitis atópica en adultos

<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis liquenificada/ exudativa flexural (casi siempre asociada a eccema de cabeza y cuello y/o eccema de manos) • Eccema de cabeza y cuello • Dermatitis tipo dermatitis seborreica • Dermatitis del rostro • Eccema de las manos: <ul style="list-style-type: none"> ○ Eccema crónico de las manos ○ Eccema dishidrótico de las manos • Eccema generalizado: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patrón inflamatorio ○ Patrón liquenoide • Prurigo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Localizado: cuello, hombros, extremidades superiores ○ Generalizado • Eccema numular • Eritrodermia • Dermatitis psoriasiforme. Síndrome de solapamiento. • Lesiones múltiples de liquen simple crónico
--

Tabla traducida y adaptada de Silvestre Salvador JF et al.

Clásicamente se han considerado dos variantes de esta entidad (33):

- Forma atópica o extrínseca: se asocia a elevación de inmunoglobulina E específica frente a alérgenos del entorno.
- Forma no atópica o intrínseca: no asocia sensibilización frente a aeroalérgenos ni alimentos mediada por IgE.

A este respecto, es importante destacar que no es posible diferenciar la forma extrínseca de la intrínseca basándose únicamente en la presentación clínica de las lesiones, puesto que en ambas formas puede desarrollarse cualquiera de las lesiones incluidas dentro del amplio espectro clínico de la DA.

Por otra parte, Hello et al (35) han descrito tres patrones clínicos diferenciados en los cuales la enfermedad se comporta de forma distinta:

- Forma crónica persistente:
 - Pacientes con DA desde la infancia, muchos de los cuales padecen DA severa. Suelen presentar dermatitis flexural, difusa y simétrica, así como eccema facial.
 - Indican cronicidad las formas de presentación del tipo hiperpigmentación del cuello, la similar al vitíligo o presencia zonas flexurales altamente liquenificadas.
 - La presencia de alopecia areata indica enfermedad severa.
- Forma recidivante:
 - Pacientes cuya DA parece resolverse antes o durante la adolescencia, pero que durante la edad adulta reaparece.
 - Muchos desarrollan eccema crónico en las manos, en relación con la entrada en el mundo laboral. Cabe destacar que los pacientes con DA son propensos a desarrollar eccema de las manos en contextos laborales que requieran manejo de sustancias irritantes.
- Forma de inicio en edad adulta:
 - Es difícil de identificar y suele realizarse un diagnóstico de exclusión antes de determinar que un paciente padece DA de inicio en edad adulta.
 - Algunas de las formas de presentación en estos pacientes son muy distintas a las formas clásicas de la infancia, por ejemplo: eccema numular, prurigo y dermatitis de cabeza-cuello.

Además, cabe recordar que el diagnóstico de la dermatitis atópica es esencialmente clínico y la experiencia del especialista tiene gran relevancia en este aspecto. A esto se añade la dificultad que entraña la existencia del amplio diagnóstico diferencial que suponen algunas de las manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica (tabla 4) (34).

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica en adultos

<ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis de contacto (alérgica e irritativa) • Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide, síndrome de Sézary) • Psoriasis atípica • Erupción medicamentosa (especialmente en pacientes ancianos polimedicados) • Dermatitis seborreica • Dermatitis facticia • Dermatofitosis • Escabiosis • Dermatitis herpetiforme • Ictiosis • Prurigo actínico • Eritrodermia debida a otras causas

Tabla traducida y adaptada de Silvestre Salvador JF et al.

Por todo ello y por el hecho de que los criterios clásicos para el diagnóstico de la DA (Hanifin y Rajka) están enfocados para población infantil y adolescente y, por lo tanto, no siempre se ajustan a las presentaciones clínicas de la población adulta, el enfoque para el diagnóstico de la DA en el adulto debe ser el propio de un diagnóstico de exclusión.

En esta línea, Silvestre Salvador JF, et al. (34) proponen el siguiente esquema de procedimientos diagnósticos para la DA del adulto (tabla 5):

Tabla 5. Procedimientos diagnósticos en dermatitis atópica

Historia clínica	Preguntar especialmente por: <ul style="list-style-type: none"> • Eccema crónico • Historia personal y/o familiar de atopia
Exploración física	Hallazgos esperables: <ul style="list-style-type: none"> • Morfología y/o distribución típica del eccema en adultos • Prurigo • Múltiples áreas de liquenificación
Pruebas epicutáneas	Cuándo realizarlas: <ul style="list-style-type: none"> • DA “de novo” • DA crónica o eccema de las manos refractario al tratamiento • Distribución atípica o cambiante de la dermatitis • Patrón sugestivo de dermatitis de contacto alérgica • Antes de iniciar terapia inmunosupresora

Pruebas cutáneas	<p>Cuándo realizarlas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de reacción alérgica inmediata o desarrollo de dermatitis tras exposición a alérgenos • DA crónica relacionada con aeroalérgenos • Eccema crónico de las manos cuya historia sugiera dermatitis de contacto a las proteínas
Biopsia de la piel	<p>Cuándo realizarlas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DA crónica, refractaria al tratamiento • Variantes morfológicas del prurigo • Eritrodermia • Descartar otras enfermedades como psoriasis, erupción cutánea medicamentosa, dermatitis herpetiforme, linfoma
Análisis de sangre	<p>Mediciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IgE total • Eosinofilia • Lactato deshidrogenasa (LDH) • Anticuerpos antitransglutaminasa (si dermatitis herpetiforme)

C. Evaluación de la severidad y monitorización de la evolución

Existen una serie de escalas de puntuación clínicas validadas para evaluar la gravedad y actividad de la enfermedad, así como su impacto en la calidad de vida del paciente.

1. EVALUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA DERMATITIS ATÓPICA (2,3,7,36,37)

- **Escalas objetivas:** se emplea la escala **Eczema Area and Severity Score (EASI)** o **Escala de Severidad y Área del Eczema**, la cual evalúa las lesiones visibles. En cada una de las 4 regiones corporales (cabeza y cuello, brazos, tronco y piernas) se debe puntuar la intensidad (0-3) de eritema, induración o pápula, excoriaciones y liquenificación; y, además, se evalúa la extensión de la enfermedad (del 0 al 6 en cada una).

Según los resultados, se clasifica la gravedad de la enfermedad en:

- | | |
|--|---|
| ○ Asintomático si EASI = 0 | ○ Moderada si EASI = 7,1 – 21 |
| ○ Casi asintomático si EASI = 0,1 – 1 | ○ Severa si EASI = 21,1 – 50 |
| ○ Leve si EASI = 1,1 – 7 | ○ Muy severa si EASI = 50,1 – 72 |

Con todo, en la mayoría de ensayos clínicos recientes se ha establecido el punto de corte en una **puntuación mayor o igual a 16** para definir la enfermedad **moderada-severa** (7).

- **Escalas subjetivas y objetivas (mixtas):** existe el **Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD)** o **Evaluación de la Dermatitis Atópica**. Evalúa la gravedad de la enfermedad mediante la puntuación (1-3) de 6 signos objetivos por parte del facultativo (eritema, edema, exudación, excoriación, liquenificación y xerosis). Además, registra una valoración subjetiva por parte del paciente tomando en consideración el área corporal afectada y también los síntomas subjetivos (picor y trastornos del sueño).

Según la puntuación total, se clasifica la enfermedad en:

- **Leve** si SCORAD < 25
- **Moderada** si SCORAD 25-50
- **Grave** si SCORAD > 50

2. EVALUACIÓN DE LA AFECTACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

- **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** o **Índice de Calidad de Vida Dermatológico**, siendo una puntuación >10 indicativa de que la calidad de vida está significativamente comprometida (7).

En los Anexos se adjuntan los modelos correspondientes a las escalas clínicas.

D. Algoritmo terapéutico

A continuación, se presenta un algoritmo para el tratamiento de la dermatitis atópica según la gravedad de la enfermedad, evaluada mediante la escala SCORAD:

Terapia básica	<ul style="list-style-type: none"> • Programas educacionales • Emolientes • Aceites de baño • Evitar alérgenos clínicamente relevantes
Enfermedad LEVE: SCORAD <25 o eczema transitorio	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoides tópicos clase II o, dependiendo de cofactores locales, administrar: <ul style="list-style-type: none"> ○ Inhibidores de la calcineurina tópicos ○ Antisépticos
Enfermedad MODERADA: SCORAD 25-50 o eczema recurrente	<ul style="list-style-type: none"> • Tacrolimus tópico o Glucocorticoides tópicos clase II o III • Terapia con aplicación de trapos húmedos • Terapia UV (UVB 311 nm) • Consejo psicossomático • Terapia climática
Enfermedad SEVERA: SCORAD >50 o eczema persistente o MODERADA-SEVERA que no mejora a pesar de adecuada terapia tópica intensiva y/o terapia UV	<ol style="list-style-type: none"> 1º. Hospitalización e inmunosupresión sistémica (durante al menos 16 semanas) con: ciclosporina A, metotrexate, azatioprina o micofenolato mofetil 2º. Si fracasa, considerar cambio de inmunosupresor 3º. Si fracasa, iniciar DUPILUMAB

Adaptado de Wollenberg et al.(2,3) y LFM Ariëns, DS Bakker et al.(8)

1. DUPILUMAB

Dupilumab (Dupixent®) es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se une a la subunidad alfa del receptor de la interleucina-4, inhibiendo así la cascada de señalización de IL-4 e IL-13. Ambas son citocinas implicadas en la dermatitis atópica (4).

Este fármaco ha demostrado ser eficaz frente a placebo como tratamiento para la dermatitis atópica moderada a severa en ensayos clínicos fase I-fase III. Asimismo, el ensayo fase III CHRONOS mostró recientemente el mantenimiento de respuestas positivas a Dupilumab durante un año (52 semanas). Si bien, hasta la fecha, no se dispone de ensayos en los que se compare Dupilumab con el tratamiento sistémico convencional para la dermatitis atópica (38).

Adicionalmente, en la Guía Europea para el tratamiento del Eccema Atópico, Dupilumab se recomienda como fármaco modificador de la enfermedad para pacientes con eczema atópico moderado-severo, en los cuales el tratamiento tópico no es suficiente y otros tratamientos sistémicos no son recomendables con un nivel de evidencia 1a (2,3).

Actualmente en España, Dupilumab ha sido aprobado en ficha técnica con indicación para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes mayores de 18 años y candidatos a tratamiento sistémico (14).

Pese a no estar aprobado el uso de Dupilumab en población pediátrica todavía, Siegfried et al. (39) señalan que ya se está utilizando fuera de ficha técnica en la práctica clínica, sobre todo de forma compasiva en niños que no toleran el tratamiento inmunosupresor o en aquellos que no responden a otras alternativas sistémicas. Según se describe en las series de casos y en los estudios fase II y III que exponen Siegfried et al., la pauta de administración debe basarse en la edad y el peso del niño (39).

a. PROCESO DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

El personal sanitario responsable de prescribir Dupilumab como tratamiento de la dermatitis atópica será el médico responsable del paciente, perteneciente al Servicio de Dermatología o al de Alergia, del Hospital General Universitario de Castellón. Se realizará la prescripción de Dupilumab a través de la plataforma MPRE.

En cuanto a la dispensación del fármaco, la realizará la oficina de Farmacia de Medicamentos Hospitalarios al Equipo de Enfermería del Hospital de Día Multidisciplinar de Administración de Biológicos en Patología Alérgica Respiratoria y Cutánea del Hospital General Universitario de Castellón, previa entrega y petición de cita por parte del paciente a dicho equipo de enfermería.

Tanto la administración del tratamiento como el seguimiento de posibles efectos adversos serán llevados a cabo por la unidad especializada en fármacos biológicos perteneciente al Hospital de Día Multidisciplinar de Administración de Biológicos en Patología Alérgica Respiratoria y Cutánea del Hospital General Universitario de Castellón.

Dicho Hospital de Día Multidisciplinar se localiza en el Hospital General de Castellón, Sección de Alergia, Consultas Externas, Consulta Nº 24.

b. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de carga de 600 mg de Dupilumab, administrada en forma de dos inyecciones de 300 mg. La pauta de tratamiento seguirá con la administración de 300 mg cada dos semanas (8,14).

La forma de administración de las inyecciones es vía subcutánea en la región del muslo, parte superior del brazo o en el abdomen, si bien debe evitarse un área de 5 cm alrededor del ombligo (14).

Existe la posibilidad de administración domiciliaria (mediante autoadministración o administrado por un cuidador), siempre y cuando el profesional sanitario lo considere adecuado (14). Sin embargo, en ficha técnica no se especifica a partir de qué dosis es recomendable. En caso de que se llevase a cabo la administración domiciliaria, los implicados deben recibir formación sobre la preparación y administración de Dupilumab.

c. EFECTOS ADVERSOS

El perfil de seguridad de Dupilumab es favorable, con un abandono del tratamiento por efectos adversos menor al 2%. Siendo los más frecuentes: las reacciones en el lugar de inyección (muy frecuente, $\geq 1/10$), la conjuntivitis, blefaritis, eosinofilia, cefalea y el herpes oral (todos ellos frecuentes, $\geq 1/100$ a $< 1/10$) (14,38).

Se recomienda interrogar al paciente para evaluar la posible aparición de reacciones adversas durante las últimas dos semanas. Dicha evaluación se llevará a cabo por el personal sanitario en las visitas destinadas a administrar el fármaco, de forma previa a la administración de la siguiente dosis correspondiente.

En caso de que el paciente haya desarrollado reacciones adversas graves o incapacitantes, no se administrará la inyección y se remitirá al facultativo especialista encargado del seguimiento de dicho paciente para el adecuado manejo de la situación.

2. TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Respecto a la utilización de otros tratamientos durante la terapia con Dupilumab, la Guía Europea recomienda la combinación de Dupilumab con el uso de emolientes diarios y la posibilidad de combinarlo con antiinflamatorios tópicos si es necesario, con un nivel de evidencia 2b (2,3).

Así se recoge también en la ficha técnica de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, pues se expone que Dupilumab puede utilizarse junto con corticoides tópicos o sin ellos y que se pueden utilizar también inhibidores tópicos de la calcineurina (si bien estos deben reservarse exclusivamente para áreas como la cara, cuello, pliegues y genitales) (14).

E. Cronograma

1. PRIMERA VISITA

En la primera visita se propone realizar una anamnesis completa siguiendo la propuesta de procesos diagnósticos expuesta. Tras esto, si el paciente padece dermatitis atópica del adulto moderada-grave y se corrobora la persistencia de síntomas pese a una adecuada aplicación de los escalones terapéuticos propuestos en el algoritmo de tratamiento, se propone iniciar el tratamiento con Dupilumab según la pauta de una dosis de carga de 600 mg (2 inyecciones de 300mg), seguida de una inyección de 300mg cada dos semanas (cada 15 días) (8).

Además, se recomienda el registro de las siguientes escalas clínicas para obtener una puntuación basal y poder monitorizar la respuesta del paciente en las visitas sucesivas: EASI, SCORAD y DLQI.

2. SEGUIMIENTO

Se propone realizar un seguimiento mensual (1 visita al mes). Este régimen de 1 visita cada 4 semanas se justifica por el hecho de que es esperable obtener respuesta clínica en un plazo de 4-6 semanas (2,3).

En las visitas de seguimiento se evaluará y monitorizará la respuesta del paciente mediante la realización una adecuada anamnesis y exploración física, así como la evaluación de las siguientes escalas clínicas:

- De rutina en cada visita de seguimiento se evaluará el **SCORAD** debido a que ,según se establece en la Guía Europea para el tratamiento del Eccema Atópico, la gravedad global de la enfermedad debe determinarse mediante la evaluación tanto de signos objetivos como de síntomas subjetivos (2,3). El SCORAD reúne dichas características.
- En la visita de la semana 16 se evaluará adicionalmente la escala **EASI**, puesto que en los estudios LIBERTY AD CHRONOS se observó una mejoría en la puntuación EASI del 75% respecto a la puntuación basal, tras 16 semanas de seguimiento, mayoritariamente en los pacientes tratados con Dupilumab versus los tratados con placebo (40). Por lo tanto, sería conveniente obtener la puntuación EASI en dicho momento, para comparar la respuesta del paciente con la respuesta esperada según los ensayos clínicos de referencia.
- En aquella visita en la que se plantee la cuestión de interrumpir el tratamiento, también se realizará una evaluación de la escala **EASI** adicional al **SCORAD** de rutina.

Se propone continuar el seguimiento hasta cumplir 16 semanas tanto si el paciente obtiene respuesta antes como si no lo hace, ya que se ha visto que se siguen obteniendo mejoras en la situación clínica hasta llegar a ese límite de tiempo. En ese momento, se podrán dar diferentes situaciones:

- Una vez rebasada la semana 16 de seguimiento y si el paciente está en remisión completa (puntuación mínima en las escalas clínicas), se propone detener la administración de dupilumab y espaciar las visitas, siendo la próxima a las 8 semanas puesto que, en caso de recidiva, ese es el lapso en que suele producirse (2,3).

Si en la primera visita tras la interrupción del tratamiento el paciente sigue en remisión completa, se propone continuar con el régimen de visitas cada 8 semanas hasta completar 1 año de seguimiento, puesto que el estudio CHRONOS fase III demostró el mantenimiento de la respuesta durante 1 año (4).

- En caso de que tras 16 semanas el paciente sólo haya logrado una respuesta parcial, se propone seguir con el mismo régimen de administración cada 2 semanas junto con visitas de seguimiento cada 4 semanas hasta completar 1 año de seguimiento.

Por el momento no hay ensayos que hayan aplicado la terapia con Dupilumab más allá de 52 semanas, ni se dispone de evidencia de posibles pautas para aumento de dosis.

- Si el paciente no ha logrado respuesta habiendo llegado a la semana 16, se propone interrumpir el tratamiento y considerar otras opciones terapéuticas.

3. MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS

En primer lugar, cabe destacar la incidencia de **conjuntivitis** en relación al inicio del tratamiento con dupilumab, que fue del 3-6,4% (38). Puesto que se ha sugerido la posibilidad de que el mecanismo de acción del fármaco pueda intervenir en el desarrollo de ojo seco y, con esto, ocasionar los síntomas propios de la conjuntivitis, algunos autores recomiendan el uso de lágrimas artificiales a partir del momento en que se inicia el tratamiento con Dupilumab (38,41).

Otros tratamientos que se han utilizado con éxito en series de casos son: colirio de ácido hialurónico, tacrolimus tópico, corticoides tópicos, colirio con ciclosporina y antibióticos tópicos (41). No obstante, dadas las complicaciones oftalmológicas que supone el uso de corticoides tópicos a largo plazo, se recomienda administrar inhibidores de la calcineurina tópicos como alternativa en aquellos casos que requieran tratamiento oftalmológico prolongado (41).

Así pues, ante la elevada incidencia y la potencial gravedad de este efecto adverso, aquellos pacientes que desarrollen conjuntivitis durante el tratamiento con Dupilumab deben ser remitidos a Oftalmología para someterse a una evaluación oftalmológica y lograr un adecuado manejo terapéutico (14,41).

Por otra parte, en el informe de posicionamiento terapéutico (38) se expone la conveniencia de realizar un seguimiento de la **eosinofilia** dado que es un efecto adverso frecuente, sobre todo durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

5. ANEXOS

ANEXO 1. EJEMPLOS LECTURA CRÍTICA DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

LECTURA CRÍTICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS MEDIANTE EL INSTRUMENTO PRISMA

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):e1-34.

Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci [Internet]. 2018;90(2):190-8.			
Sección/tema		Ítem	Presente en página
TÍTULO		1	190
RESUMEN ESTRUCTURADO		2	190
INTRODUCCIÓN	Justificación	3	190
	Objetivos	4	NO
MÉTODOS	Protocolo y registro	5	NO
	Criterios de elegibilidad	6	191
	Fuentes de información	7	191
	Búsqueda	8	191
	Selección de los estudios	9	191
	Proceso de recopilación de datos	10	191
	Lista de datos	11	NO
	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	191
	Medidas de resumen	13	191
	Síntesis de resultados	14	191
	Riesgo de sesgo entre los estudios	15	191
Análisis adicionales	16	191	
RESULTADOS	Selección de estudios	17	191
	Características de los estudios	18	192
	Riesgo de sesgo en los estudios	19	193, 195
	Resultados de los estudios individuales	20	192, 193, 194
	Síntesis de los resultados	21	192, 193
	Riesgo de sesgo entre los estudios	22	195
	Análisis adicionales	23	194
DISCUSIÓN	Resumen de la evidencia	24	194, 195, 196
	Limitaciones	25	197
	Conclusiones	26	197
FINANCIACIÓN		27	197

LECTURA CRÍTICA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA MEDIANTE INSTRUMENTO AGREE II

Brouwers, Melissa. Browman, GP. Burgers J. INSTRUMENTO AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de práctica clínica. (2009).

Zuberbier T, et al. The EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2019 Jan 29];73(7):1393–414.	DOMINIO 1 Alcance y objetivo		DOMINIO 2 Participación de los implicados		DOMINIO 3 Rigor en la elaboración						DOMINIO 4 Claridad de presentación			DOMINIO 5 Aplicabilidad			DOMINIO 6 Independencia editorial		EVALUACIÓN GLOBAL DE LA GUÍA					
	IT1	IT2	IT3	IT4	IT5	IT6	IT7	IT8	IT9	IT10	IT11	IT12	IT13	IT14	IT15	IT16	IT17	IT18		IT19	IT20	IT21	IT22	IT23
	6	7	1	5	1	3	6	7	7	7	7	7	5	3	5	7	7	1	4	1	1	1	7	
PUNTUACIÓN ESTANDARIZADA	61%		33%		85%						88%			12.5%			50%		6 Sí la recomendaría					

ANEXO 2. ESCALAS DE GRADACIÓN DE LA EVIDENCIA CLÍNICA DEL CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBM) DE OXFORD

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Tratamiento, prevención, etiología y daño	Pronóstico e historia natural	Diagnóstico
A	1a	RS con homogeneidad de EC controlados con asignación aleatoria	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables, en la misma dirección y GPC validadas en diferentes poblaciones	RS de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y en diferentes centros clínicos
	1b	EC individual con intervalo de confianza estrecho	Estudios de cohortes individuales con un seguimiento mayor de 80% de la cohorte y validadas en una sola población	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimación del pronóstico o de categorización del diagnóstico o probado en un centro clínico
	1c	Eficiencia demostrada por la práctica clínica. Considera cuando algunos pacientes mueren antes de ser evaluados	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes. Series de casos todos o ninguno	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico
B	2a	RS de estudios de cohortes, con homogeneidad	RS de estudios de cohorte retrospectiva o de grupos controles no tratados en un EC, con homogeneidad	RS de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad
	2b	Estudio de cohortes individual con seguimiento inferior a 80% (incluye EC de baja calidad)	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un EC, o GPC no validadas	Estudios exploratorios que, a través de una regresión logística, determinan factores significativos, y validados con estándar de referencia adecuado (independientes de la prueba)
	2c	Estudios ecológicos o de resultados en salud	Investigación de resultados en salud	
	3a	RS de estudios de casos y controles, con homogeneidad		RS con homogeneidad de estudios 3b y de mejor calidad
	3b	Estudios de casos y controles individuales		Comparación enmascarada y objetiva de un espectro de una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio. Estudios no consecutivos o sin la aplicación de un estándar de referencia
C	4	Serie de casos, estudios de cohortes, y de casos y controles de baja calidad	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad	Estudio de casos y controles, con escasos o sin estándares de referencia independiente
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en trabajo de investigación juicioso ni en "principios fundamentales"

Adaptada de Mella Sousa Mario, Zamora Navas Plácido, Mella Laborde Mario, Ballester Alfaro Juan José, Uceda Carrascosa Pilar. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. Rev S And Traum y Ort. 2012;29(1/2):59-72.

ANEXO 3. RESUMEN DE LAS PRINCIPALES RECOMENDACIONES

URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA

Preguntas clínicas	¿Qué parámetros son los óptimos para llevar a cabo la monitorización de la respuesta al tratamiento con Omalizumab?
Recomendaciones y grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda evaluar la actividad, impacto y control de la enfermedad en cada visita (1) (grado A) • Se recomienda utilizar la escala UAS7 para evaluar severidad y actividad, UCT para evaluar control de la enfermedad y CU-Q2oL para evaluar calidad de vida (1-3) (grado A)
Preguntas clínicas	¿Cada cuánto tiempo sería adecuado programar visitas de seguimiento a pacientes en los que se ha instaurado tratamiento con Omalizumab para tratar la urticaria crónica?
Recomendaciones y grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda realizar una visita de seguimiento cada 3 meses (4) (grado B)
Preguntas clínicas	¿Cuánto tiempo deben estar los pacientes en tratamiento con Omalizumab para obtener respuesta ? ¿Y para obtener una respuesta completa?
Recomendaciones y grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Se define como buena respuesta al tratamiento cuando $UAS7 \leq 6$ y $UCT \geq 12$ (4,5) (grado B) • Se define como control completo de la enfermedad cuando $UAS7=0$ Y $UCT \geq 16$ (4,5) (grado B) • La mayoría de pacientes alcanzan buen control a las 12-16 semanas con 300 mg/4 semanas, sin embargo se recomienda esperar hasta 6 meses antes de aumentar la dosis de Omalizumab (4-6) (grado B)
Preguntas clínicas	¿Existen pautas de optimización de tratamiento una vez se ha alcanzado la respuesta terapéutica? ¿Existen pautas de aumento de dosis para pacientes que no obtienen respuesta con la dosis estandarizada?
Recomendaciones y grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda optimizar la pauta reduciendo la dosis a 150 mg/4 semanas en pacientes que logren respuesta completa e ir espaciando la administración a 6 y 8 semanas si mantiene la respuesta (4) (grado B) • Se considerará aumentar la dosis a 450 mg/4 semanas en pacientes que no logren control tras 6 meses a 300 mg/4 semanas (4,6) (grado B)
Preguntas clínicas	¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes a la administración de estos fármacos? ¿Existe alguna cuya aparición implique la interrupción del tratamiento?
Recomendaciones y grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda interrogar al paciente sobre el desarrollo de las reacciones adversas más frecuentes (sinusitis, cefalea, artralgia, reacción en el lugar de inyección) u otras más graves (anafilaxia) en las visitas destinadas a administrar el fármaco, de forma previa a la misma (7) (propuesta por tutor)
Preguntas clínicas	¿Cuándo y cómo debe llevarse a cabo la interrupción del tratamiento?
Recomendaciones y grado de recomendación	<ul style="list-style-type: none"> • Se planteará interrumpir el tratamiento en pacientes que mantengan $UAS7=0$ tras dos dosis de 150mg/8 semanas (4) (grado B)

DERMATITIS ATÓPICA

Preguntas clínicas	¿Qué parámetros son los óptimos para llevar a cabo la monitorización de la respuesta al tratamiento con Dupilumab?
Recomendaciones y grado de recomendación	<input type="checkbox"/> Se recomienda evaluar la gravedad de la enfermedad mediante la escala EASI y/o SCORAD, así como el impacto en la calidad de vida con DLQI (8-10) (grado A)

Preguntas clínicas	¿Cada cuánto tiempo sería adecuado programar visitas de seguimiento a pacientes en los que se ha instaurado tratamiento con Dupilumab para tratar la dermatitis atópica?
Recomendaciones y grado de recomendación	<input type="checkbox"/> Se recomienda realizar una visita de seguimiento cada 4 semanas (8,9) (grado A)

Preguntas clínicas	¿Cuánto tiempo deben estar los pacientes en tratamiento con Dupilumab para obtener respuesta ? ¿Y para obtener una respuesta completa?
Recomendaciones y grado de recomendación	<input type="checkbox"/> Se recomienda definir buena respuesta al tratamiento cuando SCORAD < 25 (8,9) (grado A) <input type="checkbox"/> Es esperable obtener respuesta en un plazo de entre 4-6 semanas (8,9) (grado A)

Preguntas clínicas	¿Existen pautas de optimización de tratamiento una vez se ha alcanzado la respuesta terapéutica? ¿Existen pautas de aumento de dosis para pacientes que no obtienen respuesta con la dosis estandarizada?
Recomendaciones y grado de recomendación	Por el momento no se dispone de evidencia al respecto.

Preguntas clínicas	¿Cuáles son las reacciones adversas más frecuentes a la administración de estos fármacos? ¿Existe alguna cuya aparición implique la interrupción del tratamiento?
Recomendaciones y grado de recomendación	<input type="checkbox"/> Se recomienda interrogar al paciente sobre la aparición de los efectos adversos más frecuentes (reacción en lugar de inyección, conjuntivitis, eosinofilia, cefalea, herpes oral) de forma previa a la administración de la siguiente dosis de Dupilumab (11,12) (propuesta por tutor) <input type="checkbox"/> Se recomienda derivar a Oftalmología aquellos pacientes que desarrollen conjuntivitis (11,13) (propuesta por tutor)

Preguntas clínicas	¿Cuándo y cómo debe llevarse a cabo la interrupción del tratamiento?
Recomendaciones y grado de recomendación	<input type="checkbox"/> Se propone interrumpir la administración de Dupilumab en aquellos pacientes que se mantengan en remisión completa tras 16 semanas y programar visitas de seguimiento cada 8 semanas (8,9) (propuesta por autora)

ANEXO 4. ESCALAS CLÍNICAS

A. URTICARIA CONTROL TEST o TEST de CONTROL de la URTICARIA

Urticaria Control Test – Versión larga

Instrucciones: Padece urticaria. Las siguientes preguntas deberán registrar la situación actual de su enfermedad. Por favor, lea detenidamente cada pregunta y elija una de las cinco respuestas que mejor se adapte a su situación. Deberá ceñirse a las últimas 4 semanas. La respuesta deberá ser instantánea, no meditada. Rogamos que contesten a todas las preguntas y que elijan para cada una de ellas únicamente una respuesta.

1. ¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la Urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

2. ¿Le ha afectado la Urticaria en las últimas 4 semanas en la realización de su trabajo, estudios, tiempo libre o actividades deportivas?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

3. ¿La Urticaria le ha perjudicado en las últimas 4 semanas para poder dormir normalmente?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

4. ¿Se ha visto afectada su apariencia física en las últimas 4 semanas debido a la Urticaria?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

5. ¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la Urticaria?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

6. ¿Ha tenido que evitar en las últimas 4 semanas el ejercicio o estímulos como el calor, frío, presión, luz, o la fricción debido a la Urticaria?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

7. ¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento médico no ha sido suficiente para controlar los síntomas de la Urticaria?

O Mucha (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

8. Globalmente, indique como de bien controlada ha tenido su urticaria en las últimas 4 semanas

O Nada (0) O Poco (1) O Regular (2) O Bastante (3) O Totalmente (4)

Puntuación 0-16 (0: no control, 16: control completo)

García-Díez I, et al. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. Actas Dermosifiliogr. 2015 Nov;106(9):746-52

Urticaria Control Test – Versión corta

Instrucciones: Padece urticaria. Las siguientes preguntas deberán registrar la situación actual de su enfermedad. Por favor, lea detenidamente cada pregunta y elija una de las cinco respuestas que mejor se adapte a su situación. Deberá ceñirse a las últimas 4 semanas. La respuesta deberá ser instantánea, no meditada. Rogamos que contesten a todas las preguntas y que elijan para cada una de ellas únicamente una respuesta.

1. ¿Cuánto ha sufrido en las últimas 4 semanas los síntomas físicos de la Urticaria (picor, ronchas y/o hinchazón)?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

2. ¿Se ha visto afectada su calidad de vida en las últimas 4 semanas debido a la Urticaria?

O Mucho (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

3. ¿Con qué frecuencia en las últimas 4 semanas el tratamiento médico no ha sido suficiente para controlar los síntomas de la Urticaria?

O Mucha (0) O Bastante (1) O Regular (2) O Poco (3) O Nada (4)

4. Globalmente, indique como de bien controlada ha tenido su urticaria en las últimas 4 semanas

O Nada (0) O Poco (1) O Regular (2) O Bastante (3) O Totalmente (4)

Puntuación 0-16 (0: no control, 16: control completo)

García-Díez I, et al. Adaptación transcultural del cuestionario Urticaria Control Test del alemán al castellano. Actas Dermosifiliogr. 2015 Nov; 106(9):746-52

B. URTICARIA ACTIVITY SCORE 7 o ESCALA de ACTIVIDAD de la URTICARIA 7

UAS

URTICARIA ACTIVITY SCORE


Por favor, a continuación lea la información explicativa que se presenta en el siguiente cuadro.
Esta información le permitirá cumplimentar correctamente el cuestionario que se presenta en el reverso de la página.

INSTRUCCIONES


Puntuación	Nº de Ronchas (flabores) en las últimas 24h	Detalles	Puntuación	Intensidad Prurito en las últimas 24h	Detalles
0	Ninguno	Ninguno	0	Ninguno	Ninguno
1	Leve	< 20 ronchas	1	Leve	Prurito presente pero sin resultar irritante o molesto
2	Moderado	20-50 ronchas	2	Moderado	Prurito molesto pero sin interferir con mis actividades diarias o con mi sueño
3	Intenso	> 50 ronchas	3	Intenso	Prurito severo, suficientemente molesto como para interferir en mis actividades diarias y mi sueño

PUNTUACIÓN MÍNIMA POSIBLE: 0 En las 4 semanas previas a la visita a su médico, deberá indicar de forma diaria la puntuación correspondiente al número de ronchas e intensidad de prurito (picor).

PUNTUACIÓN MÁXIMA POSIBLE: 42 El resultado final del cuestionario se compone de la puntuación total de estas 4 semanas.



NOVARTIS
PHARMACEUTICALS



GALLEN
Network of Excellence

2019 Novartis Pharma AG. Todos los derechos reservados. Este documento es una propiedad intelectual de Novartis. No se permite la reproducción o la transformación de este documento sin el consentimiento escrito de Novartis.



A CUMPLIMENTAR EN LOS DÍAS PREVIOS A LA VISITA

DÍA	Días de la SEMANA 1							Días de la SEMANA 2							Días de la SEMANA 3							Días de la SEMANA 4									
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7			
Nº RONCHAS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
PRURITO O PICOR	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1			
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2			
	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
Suma puntuación del día								Suma puntuación del día								Suma puntuación del día								Suma puntuación del día							
Suma puntuación semanal								Suma puntuación semanal								Suma puntuación semanal								Suma puntuación semanal							



Zuberbier et al. Psoriasisdiagnose: wie wird in der Behandlung of chronic urticaria. A prospective study. Acta Derm Venereol. 1985;65:756-484. Zuberbier T, Almer W, Assin R, Bredt S, Jansen C, Brözos Z, Cameros GW et al. The EULAR/EAAC/EAHA/WAO guideline for the diagnosis, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy 2014; 69: 852-87.

C. CHRONIC URTICARIA QUALITY of LIFE QUESTIONNAIRE (CU-Q2oL) o CUESTIONARIO sobre CALIDAD de VIDA en URTICARIA CRÓNICA

Durante los últimos 15 días, ¿cuánto le han molestado los siguientes síntomas?

1. Picores

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

2. Ronchas

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

3. Hinchazón en los ojos

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

4. Hinchazón en los labios

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

En los últimos 15 días, indique si la urticaria lo ha limitado en los siguientes ámbitos de su vida cotidiana:

5. Trabajo

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

6. Actividad física

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

7. Sueño

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

8. Tiempo libre

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

9. Relaciones sociales

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

10. Alimentación

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

Con las siguientes preguntas queremos profundizar en las dificultades y los problemas que pueden estar relacionados con la urticaria (referidos a los últimos 15 días):

11. ¿Tiene problemas para conciliar el sueño?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

12. ¿Se despierta durante la noche?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

13. ¿Durante el día está cansado porque en la noche no duerme bien?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

14. ¿Tiene dificultad para concentrarse?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

15. ¿Se siente nervioso?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

16. ¿Se siente bajo de moral?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

17. ¿Tiene que limitarse al escoger sus alimentos?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

18. ¿Le avergüenzan las marcas que, debido a la urticaria, aparecen en su cuerpo?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

19. ¿Le avergüenza frecuentar locales públicos?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

20. ¿Es un problema para usted utilizar cosméticos (por ejemplo, perfumes, cremas, lociones para baño, maquillaje)?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

21. ¿Se siente condicionado para la elección de su ropa?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

22. ¿Limita su actividad deportiva debido a la urticaria?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

23. ¿Le molestan los efectos secundarios de los fármacos que se administra para el control de la urticaria?

Nada Un poco Bastante Mucho Muchísimo

D. Eczema Area and Severity Score (EASI) o Escala de Severidad y Área del Eczema

Región del cuerpo	EASI en pacientes >8 años	EASI en pacientes < 7 años
Cabeza y cuello	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,1$	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,2$
Brazos	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,2$	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,2$
Tronco	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,3$	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,3$
Piernas	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,4$	$(E+I+Ex+L) \times \text{área} \times 0,4$
EASI	Suma de las 4 regiones	Suma de las 4 regiones

*E: eritema; I: induración/papulación; Ex: excoriaciones; L: liquenificación.
 Área está definida en una escala de 7 puntos: 0: no erupción; 1= <10%;
 2= 10-29%; 3= 30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; 6= 90-100%.*

*Obtenido de Martín Mateos MA, et al. Guía de Tratamiento de la Dermatitis Atópica en el niño.
 Documento de Consenso Grupo de Expertos. Madrid: Ergon; 2011.*

Enlace a una **aplicación web** para calcular la puntuación de la escala EASI:
<https://www.easiscore.com>

E. Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) o Evaluación de la Dermatitis Atópica

(A) EXTENSIÓN: (Entre paréntesis para niños menores de 2 años)

(B) INTENSIDAD:

Gradación: 0 ausente; 1 leve; 2 moderado; 3 severo

Criterios	Intensidad
Eritema
Edema/pápula
Exudado/costra
Escoriación
Liquenificación
Sequedad
Suma	

SCORAD: $A/5 + 7B/2 + C$

(C) SÍNTOMAS SUBJETIVOS:

PRURITO (0 A 10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

+
PÉRDIDA DE SUEÑO (0 a 10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala analógica visual (medía en los últimos 3 días o noches)

OBSERVACIONES:

Obtenido a partir de Martín Mateos MA. Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño. 2nd ed. 2011.

Enlace para descargar una **aplicación** que permite evaluar rápidamente y registrar el SCORAD de los pacientes: http://www.scorad.org/page_es.html

F. Dermatology Life Quality Index (DLQI) o Índice de Calidad de Vida Dermatológico

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA –DERMATOLOGÍA*

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar cuánto le han afectado sus problemas de piel en su vida DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS. Señale, por favor, con una "X" un recuadro de cada pregunta.

- | | | |
|--|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido picor, dolor o escozor en la piel? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | |
| 2. Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido incómodo/a o cohibido/a debido a sus problemas de piel? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | |
| 3. Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la compra u ocuparse de la casa (o del jardín)? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 4. Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la ropa que lleva? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 5. Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad social o recreativa ? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 6. Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer deporte debido a sus problemas de piel? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 7. Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar ? | Sí <input type="checkbox"/> | |
| | No <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios ? | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | |
| 8. Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares ? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 9. Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual ? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 10. Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio? | Mucho <input type="checkbox"/> | |
| | Bastante <input type="checkbox"/> | |
| | Un poco <input type="checkbox"/> | |
| | Nada <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |

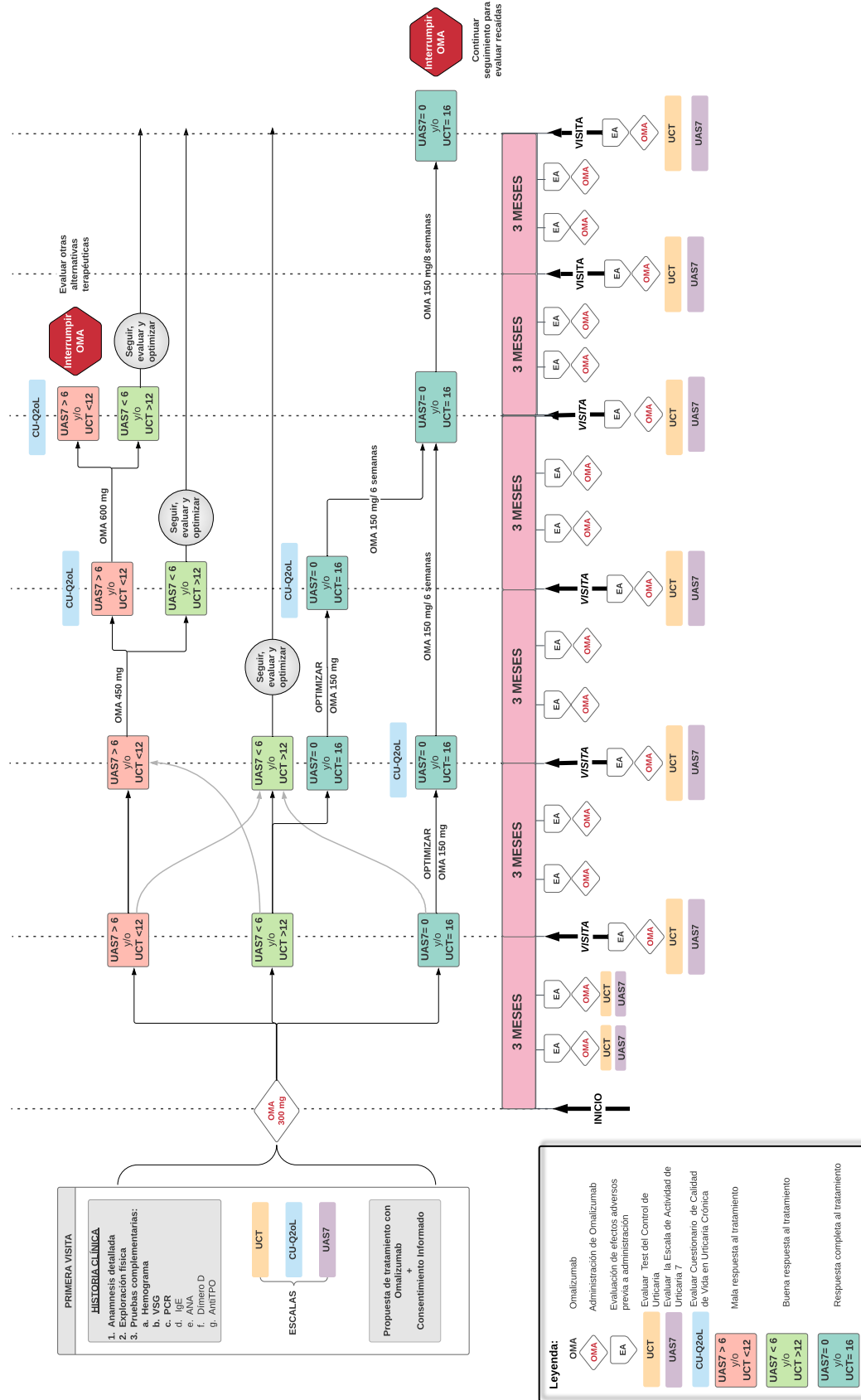
Compruebe, por favor, que ha contestado a CADA pregunta. Muchas gracias.

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, Abril de 1992. Este documento no debe ser copiado sin el permiso de los autores.

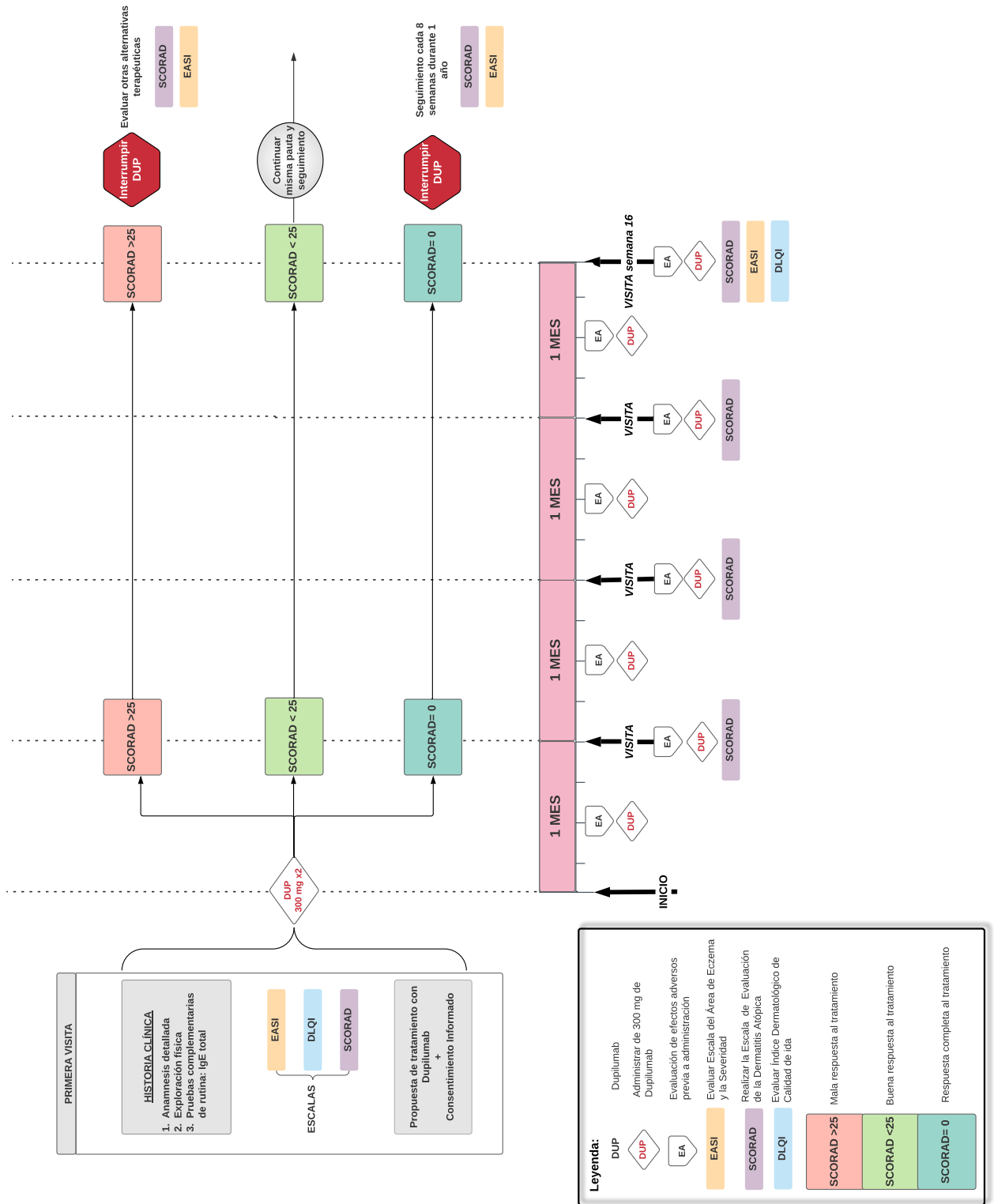
*Finlay A.Y., Khan G.K., Dermatology Life Quality Index (DLQI) –A simple practical measure for routine clinical use, Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

ANEXO 5. ALGORITMOS DE MANEJO CON OMALIZUMAB Y DUPILUMAB

A. OMALIZUMAB



B. DUPILUMAB



ANEXO 6. PROCESO DE IMPLANTACIÓN DEL PROTOCOLO

Debido a aspectos logísticos de gestión hospitalaria, se aplicará el protocolo de tratamiento con Omalizumab para UCE, pero no el de Dupilumab para DA.

Tras haber sido presentado ante los servicios implicados, el protocolo se implantará una vez sea aprobado por el Comité de Calidad del Hospital, mediante la creación de un Hospital de Día Multidisciplinar de Administración de Biológicos en Patología Alérgica Respiratoria y Cutánea en el Hospital General Universitario de Castellón.

Tanto el protocolo como el algoritmo de manejo serán puestos a disposición de los profesionales sanitarios pertenecientes a dicho Hospital de Día Multidisciplinar.

ANEXO 7. PROCESO DE MONITORIZACIÓN Y EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO

Con el fin de monitorizar y evaluar la aplicación en la práctica clínica diaria del protocolo de Omalizumab para UCE, se registrarán las siguientes variables en una base de datos tipo Excel o similar, para cada visita de seguimiento de los pacientes que inicien el tratamiento:

- Puntuación UAS7, UCT y CU-Q2oL
- Tratamiento concomitante (antihistamínicos de 2ª generación, antileucotrienos o corticoides)
- Número de visitas a Urgencias
- Ciclos de corticoides requeridos

ANEXO 8. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN DEL PROTOCOLO

Este protocolo debería actualizarse con una periodicidad anual o bianual, dado que se trata de un fármaco que ha sido aprobado recientemente en España y existen todavía escasas publicaciones en cuanto a recomendaciones de manejo en la experiencia clínica real, por ello se prevé que cada año surjan nuevas publicaciones y, con ello, nuevas recomendaciones para optimizar y estandarizar cada vez más el manejo con Omalizumab.

Con el objeto de analizar las nuevas publicaciones y la conveniencia de su integración en el protocolo, se debería crear un equipo de trabajo encargado de:

- Evaluar los resultados de la aplicación práctica del protocolo
- Realizar revisiones bibliográficas periódicas de las evidencias actualizadas
- Considerar y decidir de forma consensuada las pertinentes modificaciones según la evidencia actualizada

6. DECLARACIÓN DE INTERESES DE LOS PARTICIPANTES

Este trabajo es editorialmente independiente y se ha llevado a cabo sin ningún tipo de financiación externa. La autora declara no tener conflicto de intereses, habiendo formulado las recomendaciones de forma imparcial.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Casale TB. Biologics and biomarkers for asthma, urticaria, and nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2017;139(5):1411-21.
2. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1 de mayo de 2018 [citado 2 de enero de 2019];32(5):657-82.
3. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 1 de junio de 2018 [citado 2 de enero de 2019];32(6):850-78.
4. Eshtiaghi P, Gooderham MJ. Dupilumab: an evidence-based review of its potential in the treatment of atopic dermatitis Core evidence clinical impact summary for dupilumab. 2018 [citado 2 de enero de 2019].
5. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* [Internet]. 1 de julio de 2018 [citado 29 de enero de 2019];73(7):1393-414.
6. Curto-Barredo L, Riba Archilla L, Roura Vives G, Pujol RM, Giménez-Arnau AM. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641-7.
7. Calzavara Pinton P, Cristaudo A, Foti C, Canonica GW, Balato N, Costanzo A, et al. Diagnosis and management of moderate to severe adult atopic dermatitis: a Consensus by the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), the Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), the Italian Society of Allergy, Asthma and Cli. *G Ital Dermatol Venereol* [Internet]. abril de 2018 [citado 2 de enero de 2019];153(2):133-45.
8. Ariëns LFM, Bakker DS, van der Schaft J, Garritsen FM, Thijs JL, de Bruin-Weller MS. Dupilumab in atopic dermatitis: rationale, latest evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(9):159-70.

9. Simpson EL, Pirozzi G, Graham NMH, Eckert L, Wu R, Mastey V, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;74(3):491-8.
10. Ferrer M, Boccon-Gibod I, Gonçalo M, İnalöz HS, Knulst A, Lapeere H, et al. Expert opinion: Defining response to omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *Eur J Dermatology*. 2017;27(5):455-63.
11. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2018;90(2):190-8.
12. Beck LA, Bernstein JA, Maurer M. A review of international recommendations for the diagnosis and management of chronic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):149-58.
13. CHMP. Ficha técnica Xolair 150 mg solución inyectable [Internet]. 2019 [citado 26 de febrero de 2019].
14. Ministerio de sanidad politica e igualdad. A española de medicamentos y productos sanitarios. Versión 9, 03/2013 ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO 1. 2013;1-38.
15. González de Dios J. Búsqueda bibliográfica en Biomedicina y Ciencias de la Salud: estrategias para optimizar la gestión del conocimiento. *SepeapOrg* [Internet].
16. Marzo Castillejo M, Viana Zulaica C. Calidad de la evidencia y grado de la recomendación. En: *Guías de Práctica Clínica*. 2005. p. 65-82.
17. Mella Sousa Mario, Zamora Navas Plácido, Mella Laborde Mario, Ballester Alfaro Juan José, Uceda Carrascosa Pilar. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación. *Rev S And Traum y Ort*. 2012;29(1/2):59-72.
18. Primo J. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enferm Inflamatoria Intest al día*. 2003;2(2):39-42.
19. CEBM. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM [Internet]. 2017 [citado 14 de marzo de 2019]. p. 3-5.
20. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micaletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88-101.

21. Herráez Herrera L. Capítulo 5. Urticaria y Angioedema. En: *Alergológica 2015 Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015*. Madrid; 2017. p. 166-79.
22. Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* [Internet]. 2004 [citado 11 de marzo de 2019];14(3):214-20.
23. Antia C, Baquerizo K, Korman A, Alikhan A, Bernstein JA. Urticaria: A comprehensive review: Treatment of chronic urticaria, special populations, and disease outcomes. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;79(4):617-33.
24. Rutkowski K, Grattan CEH. How to manage chronic urticaria 'beyond' guidelines: a practical algorithm. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(6):710-8.
25. Chen H, Andrews EB, Scheuerle AE, Wang Y, Namazy J, Cabana MD, et al. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): The safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2014;135(2):407-12.
26. Maurer M, Kaplan A, Rosén K, Holden M, Iqbal A, Trzaskoma BL, et al. The XTEND-CIU study: Long-term use of omalizumab in chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1138-1139.e7.
27. Giménez-Arnau AM. Omalizumab for treating chronic spontaneous urticaria: an expert review on efficacy and safety. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2017;17(3):375-85.
28. Spertino J, Curto Barredo L, Rozas Muñoz E, Figueras Nart I, Gimenez Arnau A, Serra Baldrich E, et al. Algorithm for Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria with Omalizumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(9):771-6.
29. Ferrer M, Giménez-Arnau A, Saldana D, Janssens N, Balp MM, Khalil S, et al. Predicting Chronic Spontaneous Urticaria Symptom Return After Omalizumab Treatment Discontinuation: Exploratory Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1191-1197.e5.
30. Asero R, Canonica GW, Cristaudo A, Fierro MT, Girolomoni G, Marzano A V., et al. Critical appraisal of the unmet needs in the treatment of chronic spontaneous urticaria with omalizumab: An Italian perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017;17(6):453-9.

31. Sussman G, Hebert J, Gulliver W, Lynde CW, Yang WH, Chambenoit O, et al. Omalizumab retreatment of patients with chronic idiopathic urticaria / chronic spontaneous urticaria following return of symptoms: primary results of the optima study. *Allergy Eur J allergy Clin Immunol Conf 36th Annu Congr Eur Acad allergy Clin Immunol EAACI 2017 Finl* [Internet]. 2017;72:327.
32. Álvarez A, Guilabert A, Bonfill-Ortí M, Lamas-Domenech N, Melé-Ninot G, Garcias-Ladaria J, et al. Omalizumab up dosing allows disease activity control in patients with refractory chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):210-2.
33. Lázaro Sastre M. Capítulo 6. Dermatitis Atópica. En: *Alergológica 2015 Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015*. Salamanca; 2017. p. 180-93.
34. Silvestre Salvador JF, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic dermatitis in adults: A diagnostic challenge. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):78-88.
35. Hello M, Aubert H, Bernier C, Néel A, Barbarot S. Dermatite atopique de l'adulte. *Revue de Medecine Interne*. 2016.
36. Martín Mateos MA. Guía de tratamiento de la dermatitis atópica en el niño. 2.ª ed. 2011.
37. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: An interpretability study. *Br J Dermatol*. 2015;172(5):1353-7.
38. Dermatitis S, Area E, Scale NR. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dupilumab (Dupixent®) en dermatitis atópica. 2019;1-6.
39. Siegfried EC, Igelman S, Jaworsk JC, Antaya RJ, Cordoro KM, Eichenfield LF, et al. Use of dupilumab in pediatric atopic dermatitis: Access, dosing, and implications for managing severe atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2019;36(1):172-6.
40. Shirley M. Dupilumab: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 25 de julio de 2017 [citado 2 de enero de 2019];77(10):1115-21.
41. Akinlade B, Guttman-Yassky E, de Bruin-Weller M, Simpson EL, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Conjunctivitis in dupilumab clinical trials [Internet]. *British Journal of Dermatology*. 2019. 0-3 p.