

# DERMATITIS ATOPICA Y TACROLIMUS

Juan Antonio Ratón  
Servicio Dermatología  
Hospital de Cruces

# DERMATITIS ATOPICA

---

- Enfermedad inflamatoria crónica que cursa en brotes y se caracteriza por lesiones de eczema, xerosis, y prurito intenso que puede alterar la CdV.
- 75% de casos en niños < 5 años.
- La prevalencia mundial oscila entre 5–20 %.

# DERMATITIS ATOPICA

## DIAGNOSTICO

---

- Prurito.
- Distribución característica de las lesiones:
  - Superficies de flexión en niños y adultos.
  - Afectación facial y de superficies de extensión en niños pequeños.
- Curso crónico recidivante.
- Antecedentes personales o familiares de atopia.

# DERMATITIS ATOPICA: TRATAMIENTO

---

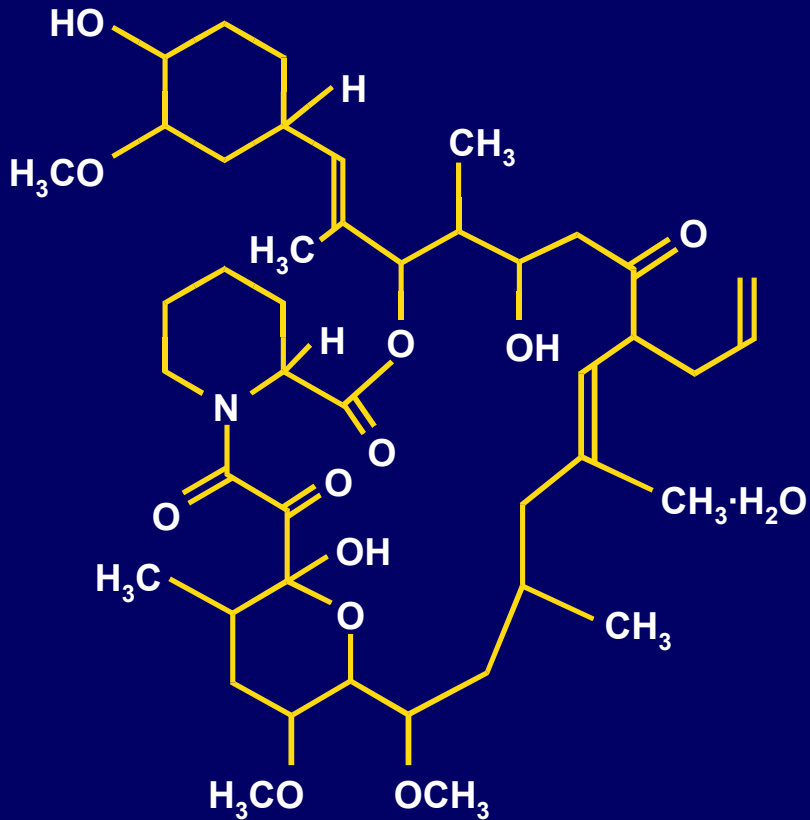
- PREVENCIÓN: evitar factores desencadenantes
- HIDRATACIÓN
- SOL
- TRATAMIENTO MEDICO
  - Corticoides tópicos / orales
  - Antihistamínicos orales
  - Antibióticos tópicos / orales

CASOS MAS INTENSOS: CsA

otros inmunosupresores

# TACROLIMUS TOPICO

---



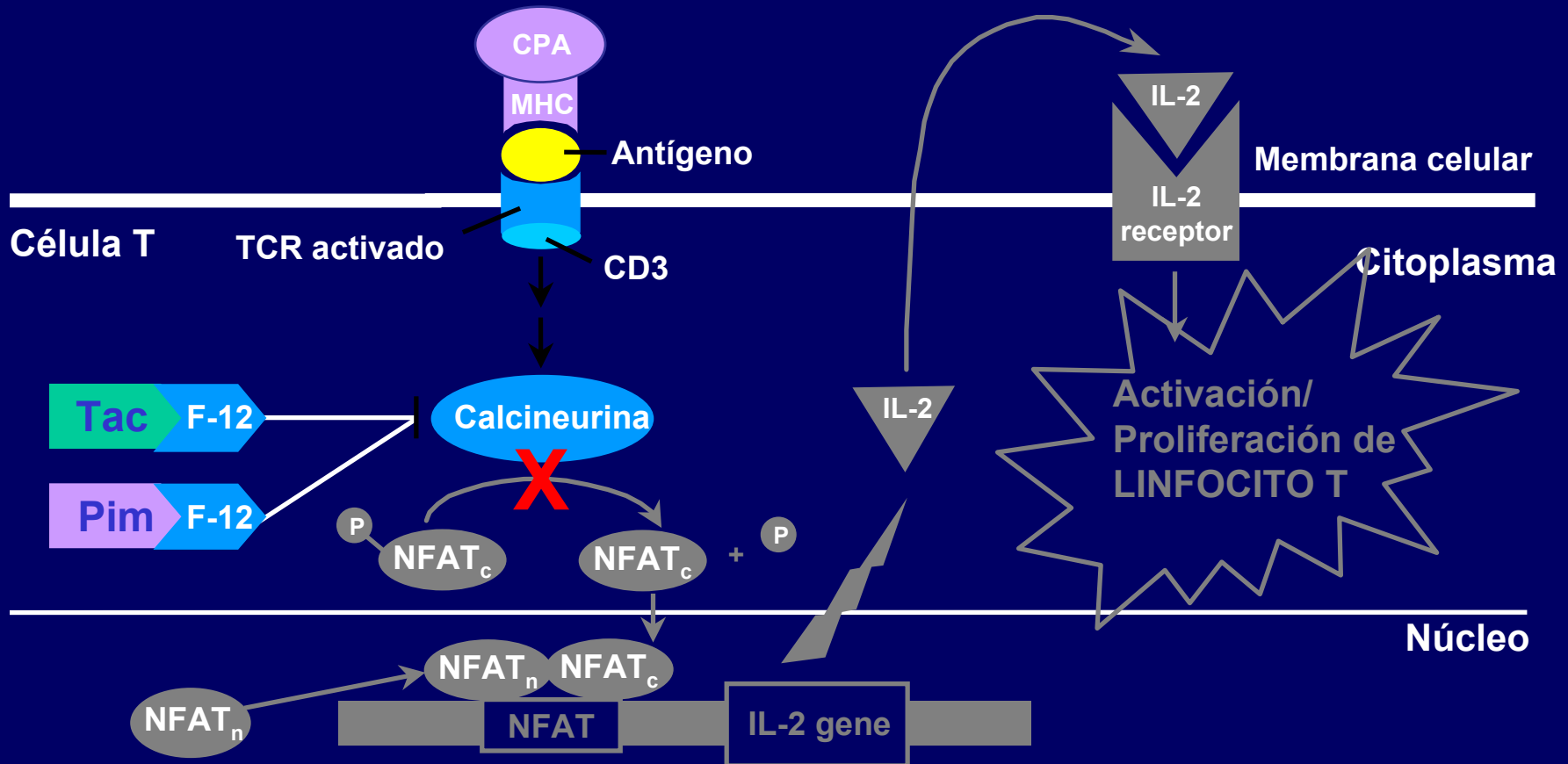
- Primer inmunomodulador tópico no esteroideo.
- Primera alternativa tópica a los corticoides en 50 años.
- Estudio eficacia y seguridad en DA.

# ¿Por qué es idóneo Tacrolimus en DA?: estudios farmacocinéticos

---

- Estabilidad en formulaciones galénicas tópicas.
- Mecanismo de acción más selectivo que corticoides.
- Sólo se absorbe en piel afectada
- Concentraciones sanguíneas insignificantes.
- No atrofia piel.

# TIMs: Mecanismo de acción

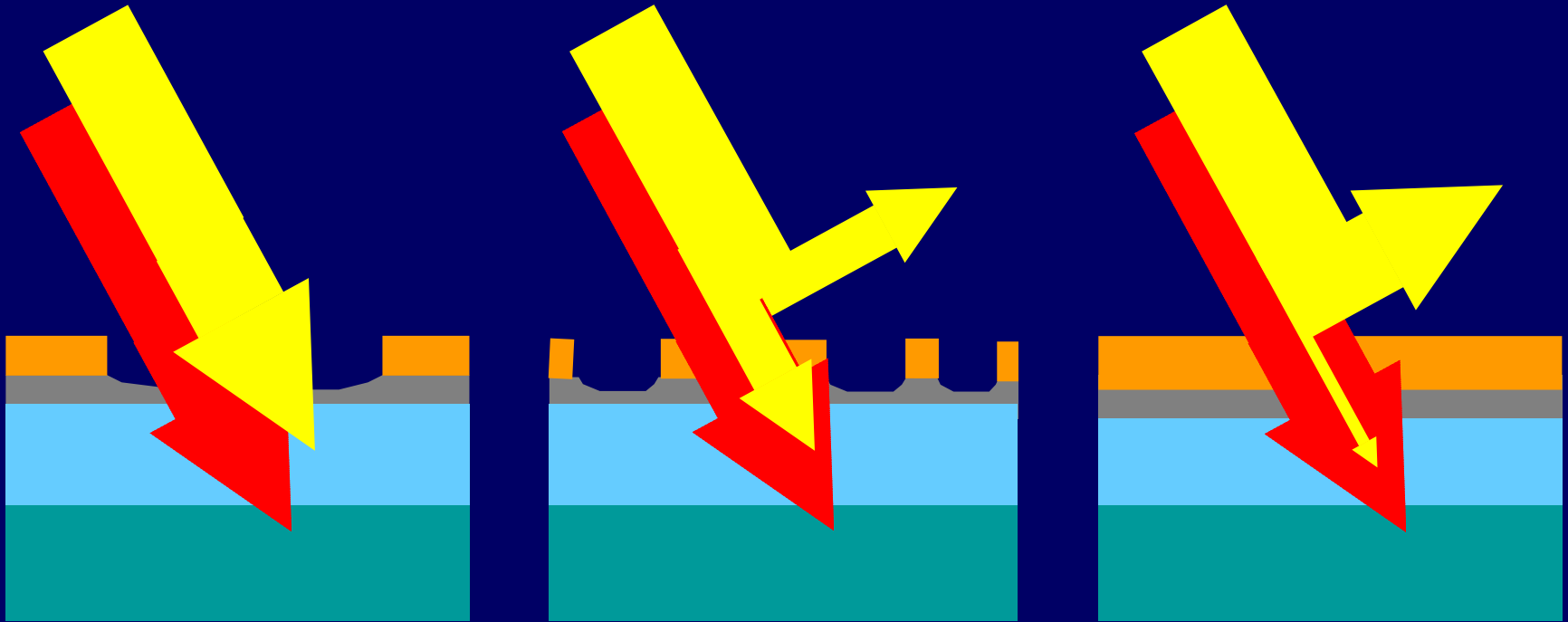


CPA = célula presentadora de antígeno; c = citoplasma; Cyp = ciclofilina;  
F-12 = proteína de unión a FK506; IL = interleuquina; MHC = complejo mayor de histocompatibilidad  
n = núcleo; P = fosfato; Pim = pimecrolimus; Tac = tacrolimus; TCR = receptor del linfocito T

# Absorción cutánea

Tacrolimus  
822,05 Da

Esteroides  
<500 Da



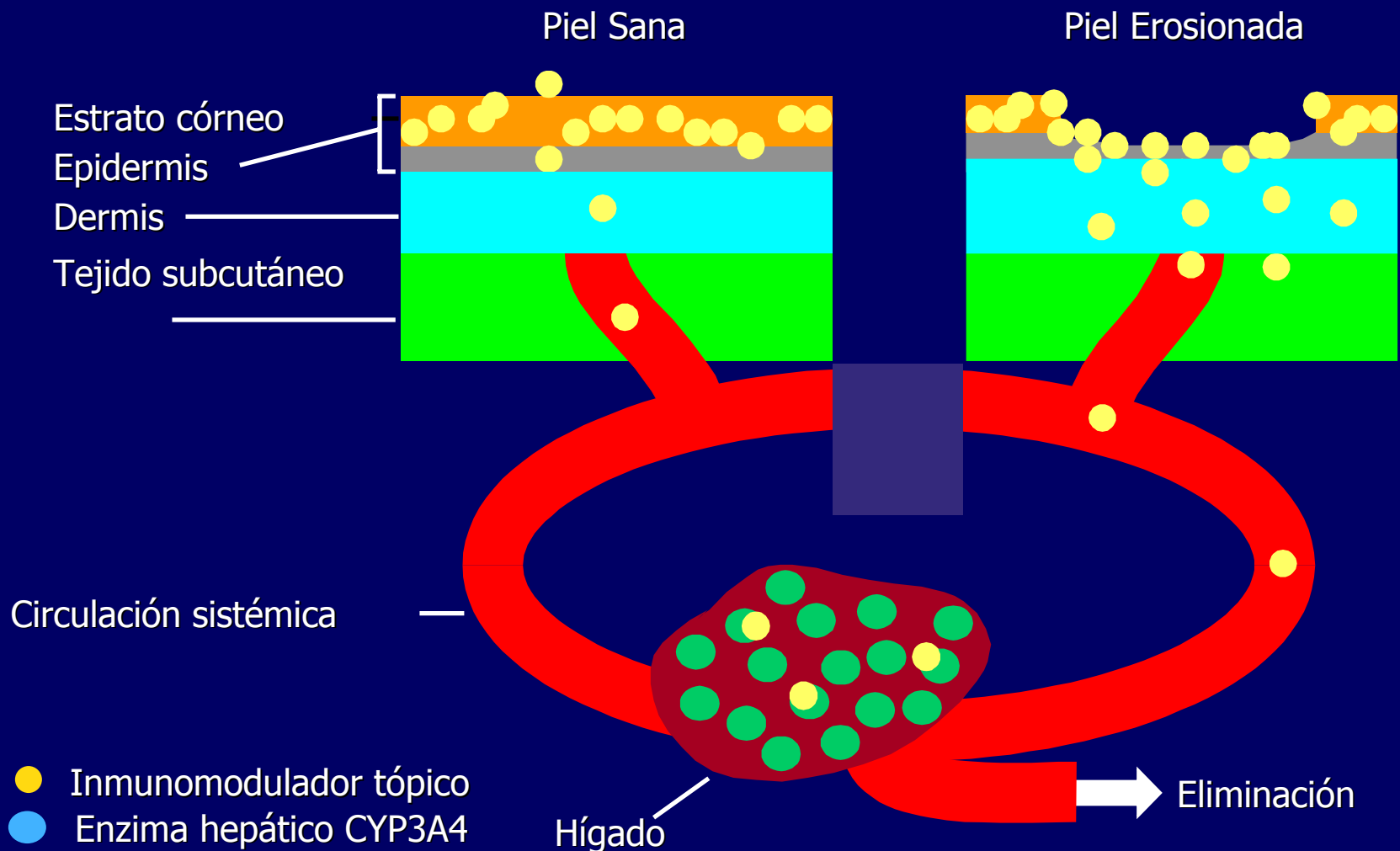
Piel ulcerada

Piel erosionada

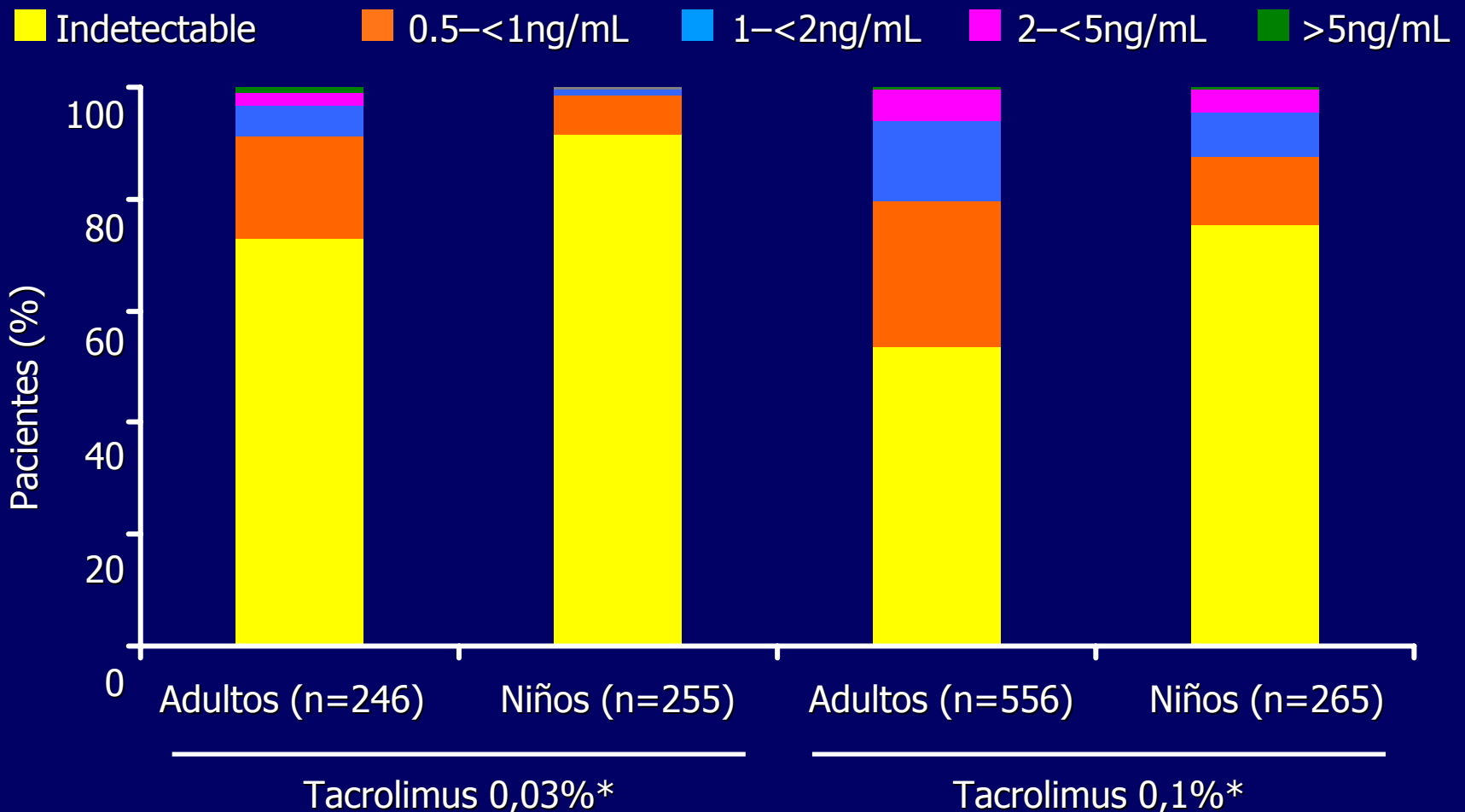
Piel sana



# Farmacocinética de TIMs



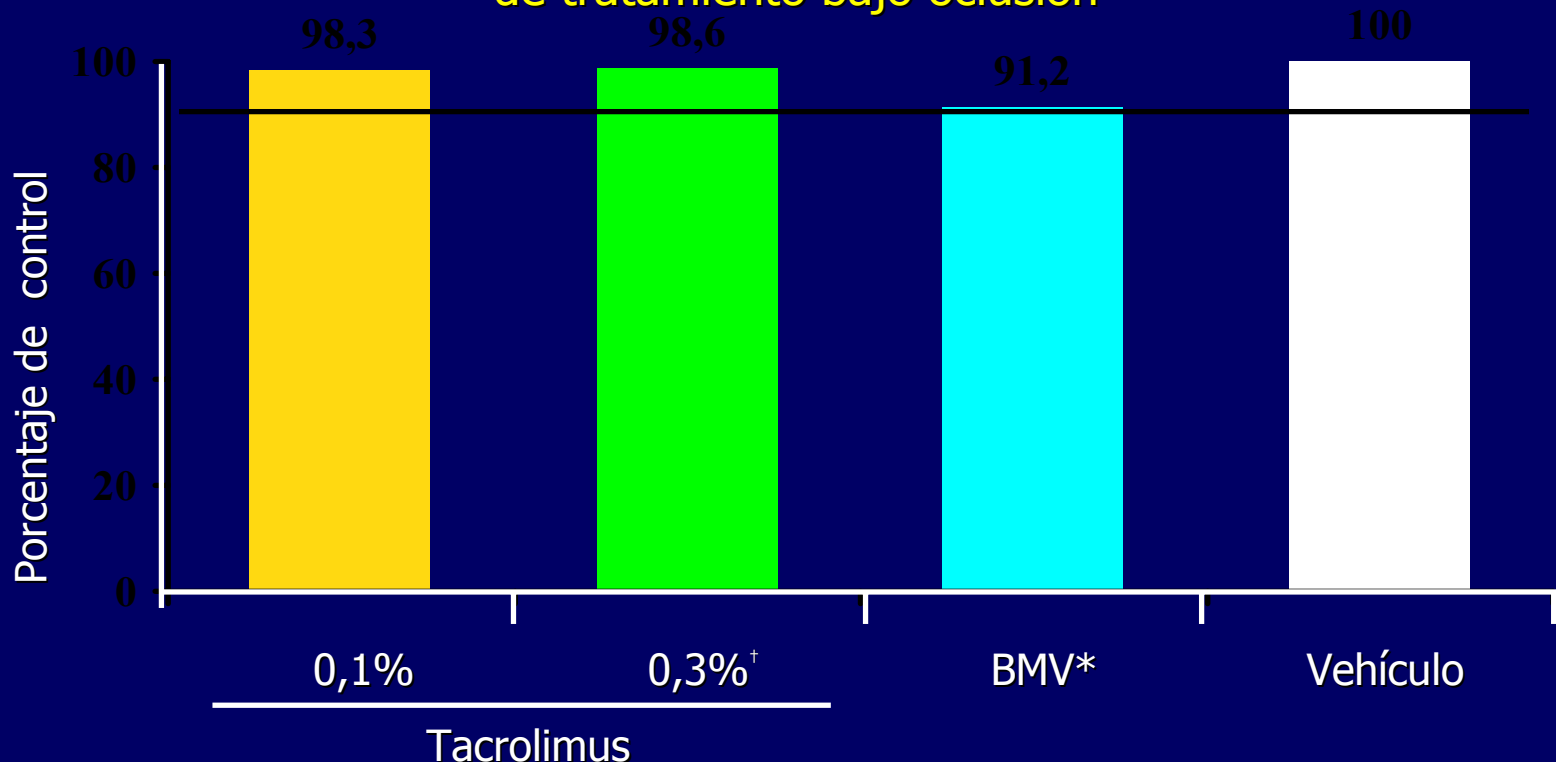
# C<sub>max</sub> de tacrolimus en sangre (n=1.322)



\*Se incluyen pacientes con el 100% de la Superficie Corporal Afectada (BSA)

# Tacrolimus tópico no produce atrofia cutánea

Medición con ultrasonidos del grosor de la piel después de 7 días de tratamiento bajo oclusión



\* $p=0,005$  vs tacrolimus 0,1%,  $p=0,008$  vs tacrolimus 0,3%,  $p<0,001$  vs vehículo

<sup>†</sup>Tacrolimus 0,3% no está comercializado

BMV = valerato de betametasona 0,1% pomada

# TACROLIMUS: EXPERIENCIA CLINICA

---

- Más de 13.000 pacientes\* (3.000 niños) con DA moderada/severa\*\* en ensayos clínicos.
- Más de 300.000 pacientes tratados en todo el mundo.
- 7 años de experiencia.

\*A Mayo de 2002

\*\* Rajka y Lageland. Acta Derm Venereol 1989

# Desarrollo clínico de Tacrolimus

## Adultos

## Niños

Estudio Piloto  
(n=26)

Estudio Piloto  
(n=33)

Estudio Multicéntrico  
(3 semanas, n=213)

Estudio Multicéntrico  
(12 semanas, n=180)

EUR, estudio comparativo  
(3 semanas, n=570)

EUR & Can, estudio comparativo  
(3 semanas, n=560)

2 estudios vehículo control en  
EEUU (12 semanas, n=328; n=304)

Estudio vehículo control en  
EEUU (12 semanas, n=351)

Estudio largo plazo europeo  
(6-12 meses; n=316)

Estudio largo plazo en EEUU  
(12 meses; n=255)

Estudio largo plazo en EEUU ( $\geq$  2 años; n>8000)  
EUR, bid vs uid y comparativos a largo plazo (n>1000)

Fase II

Fase III

Fase III B/IV

# Estudios Comparativos vs Vehículo

(corto plazo: 12 semanas)

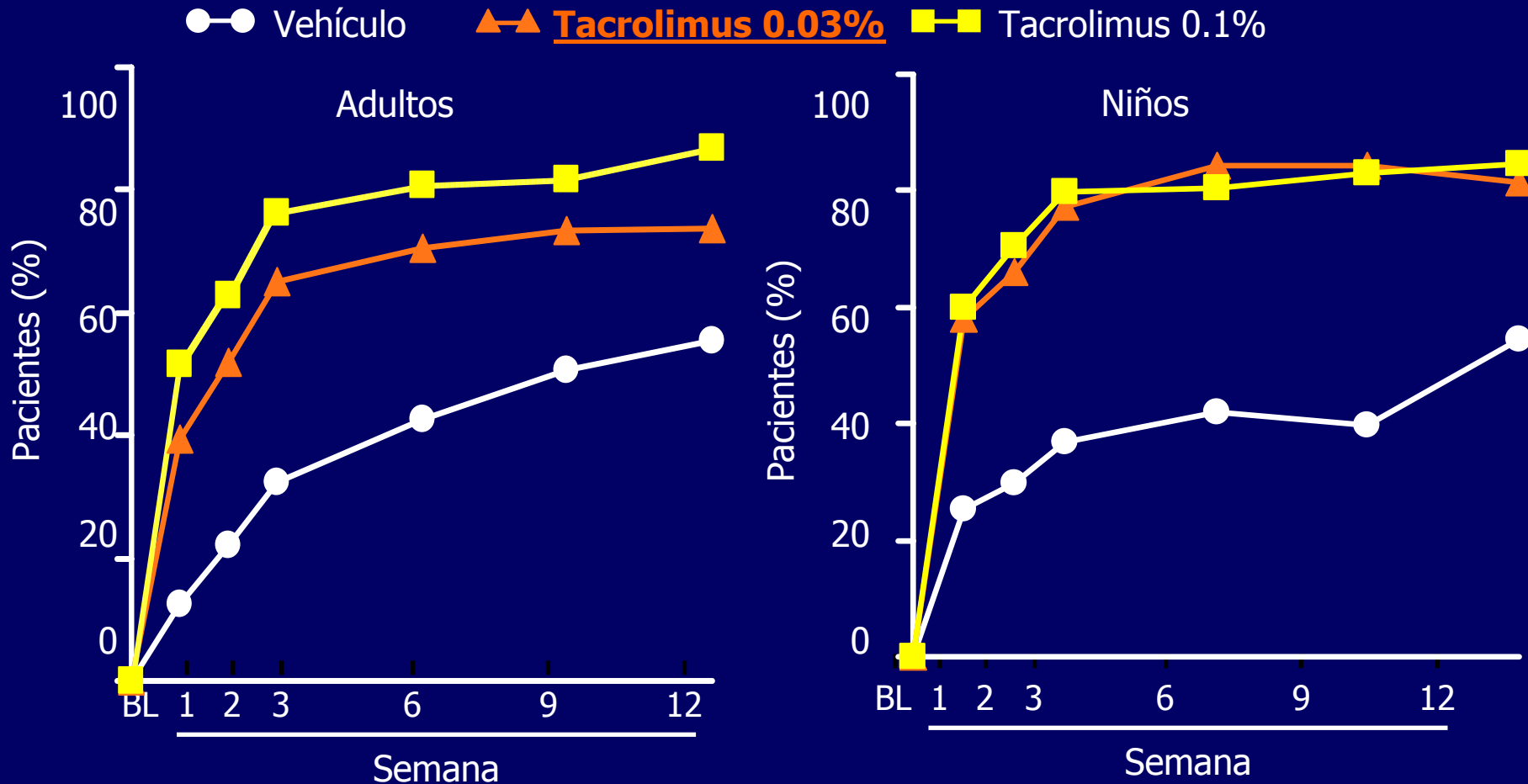
# Estudios de tacrolimus vs vehículo

---

Población	Nº. total pacientes	Tratados con TAC	Referencia
Adultos (≥16 años)	304	202	Hanifin et al. J Am Acad Dermatol 2001;44: S28-38. Soter et al. J Am Acad Dermatol 2001;44: S39-46
Adultos (≥16 años)	328	218	Hanifin et al. J Am Acad Dermatol 2001; 44: S28-38. Soter et al. J Am Acad Dermatol 2001;44: S39-46
NIÑOS (2–15 años)	351	235	Paller et al. J Am Acad Dermatol 2001;44: S47-57

---

# Mejora de al menos el 50%\* de las lesiones en pacientes con DA



\*>50% según la evaluación global del médico; BL=periodo basal

Hanifin et al. J Am Acad Dermatol 2001,  
Paller et al. J Am Acad Dermatol 2001



# Tacrolimus 0,03% vs. vehículo: eficacia en niños

---

## Mejoría 90-100% Sup. Piel Afecta:

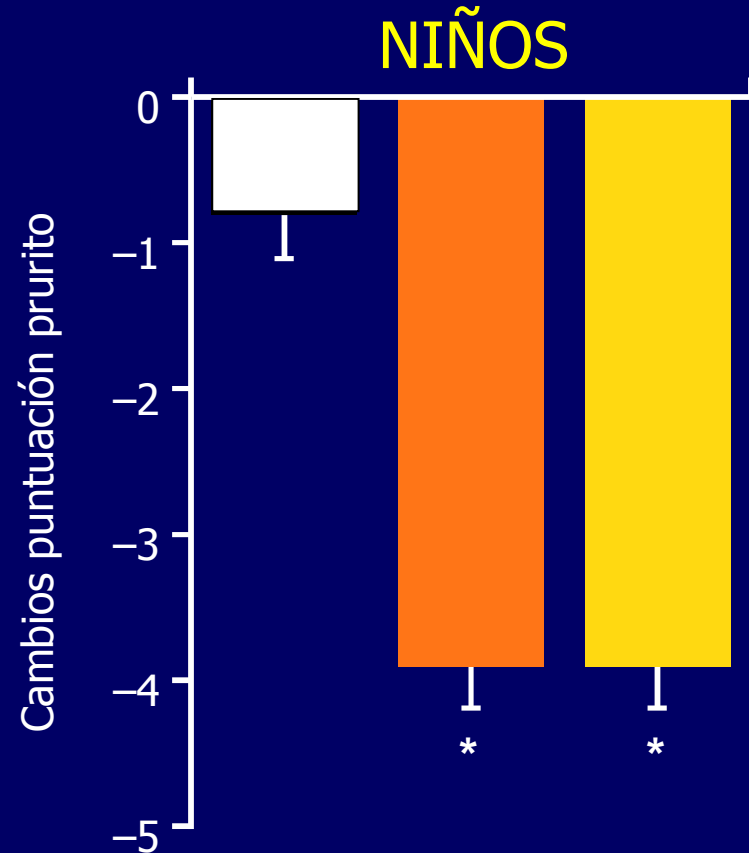
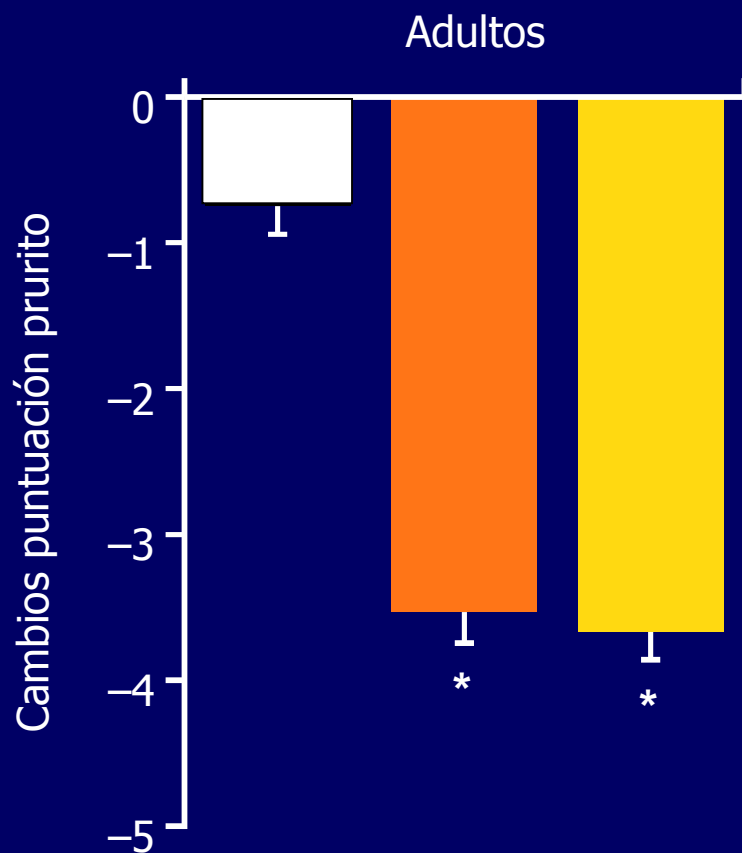
- Tacrolimus 0,03%: 35,9%
- Vehículo.....: 6,9 %

## Mejoría >50% Sup. Piel Afecta:

- Tacrolimus 0,03%: 72,6%
- Vehículo.....: 26,7 %

# Reducción del prurito

■ Vehículo ■ Tacrolimus 0,03% ■ Tacrolimus 0,1%



\*p<0,001 vs vehículo

Hanifin et al. J Am Acad Dermatol 2001

Paller et al. J Am Acad Dermatol 2001

# Tacrolimus: efectos adversos

- *Sensación de quemazón cutánea (46%)*
  - intensidad media a moderada
  - corta duración (15-30 minutos)
  - la mayoría se resuelve antes de 1 semana
- Prurito (46%)
- Eritema cutáneo (25%)
- Hiperestesia (3%)
- No mayor riesgo de infecciones que con vehículo ni más infecciones que en población general con DA.

# Concentraciones sanguíneas

---

## PACIENTES PEDIATRICOS

- El 90% de las muestras recogidas (133/148) de los pacientes tratados con tacrolimus mostraron niveles inferiores al límite de cuantificación.
- Sólo una muestra de sangre mostró valores  $>2$  ng/ml y no se asoció a ningún efecto adverso sistémico.

# Estudios Comparativos vs Esteroides (corto plazo: 3 semanas)

# Estudios comparativos vs esteroides

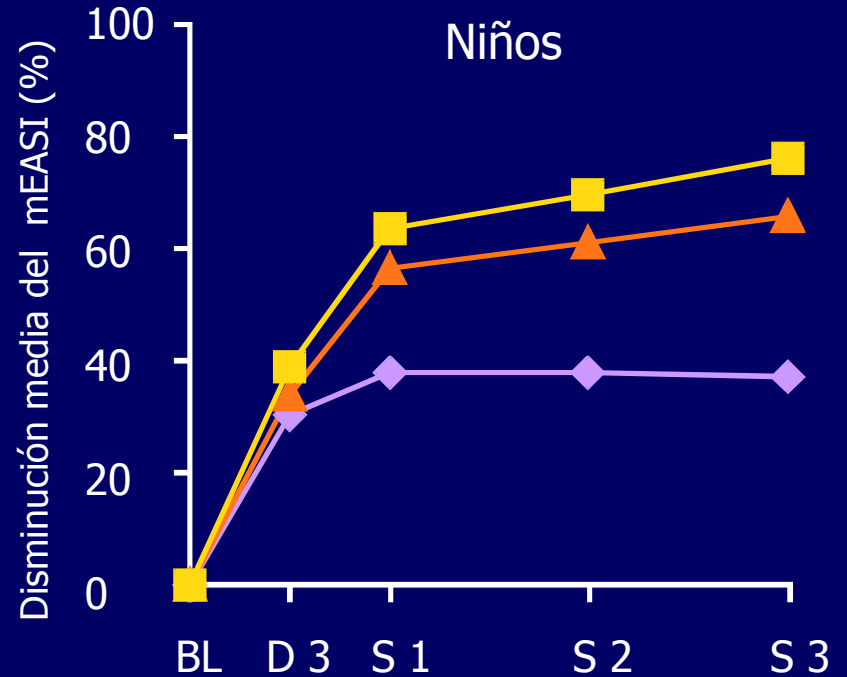
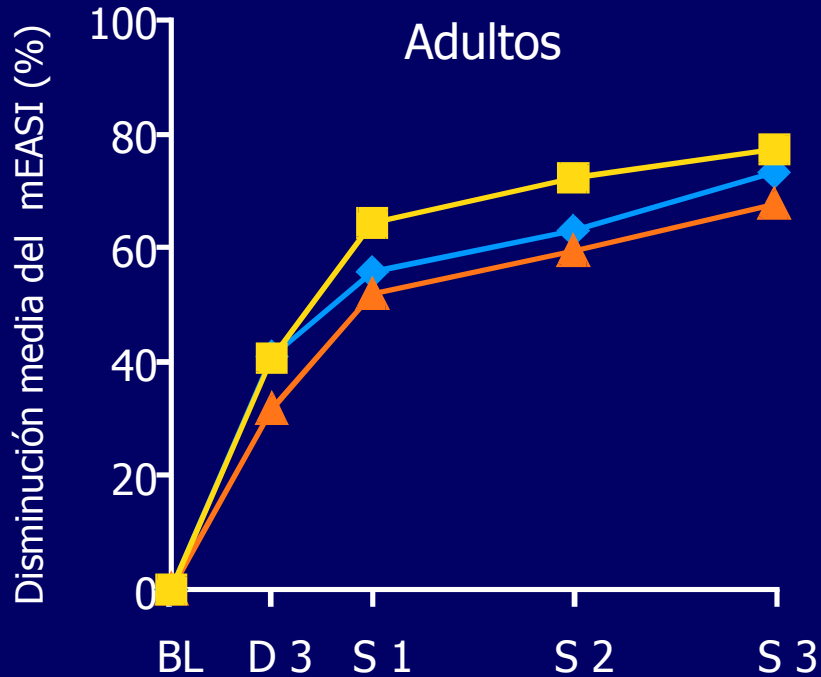
---

Población	Tratamiento	Nº. total pacientes	Tratados con TAC	Referencia
Adultos (≥16 años)	HB 0,1% pomada	570	384	Reitamo et al. J Allergy Clin Immunol 2002a
NIÑOS (2–15 años)	HA 1% pomada	560	375	Reitamo et al. J Allergy Clin Immunol 2002b

HA = acetato de hidrocortisona; HB = butirato de hidrocortisona; Tac = tacrolimus

# Cambios en el mEASI

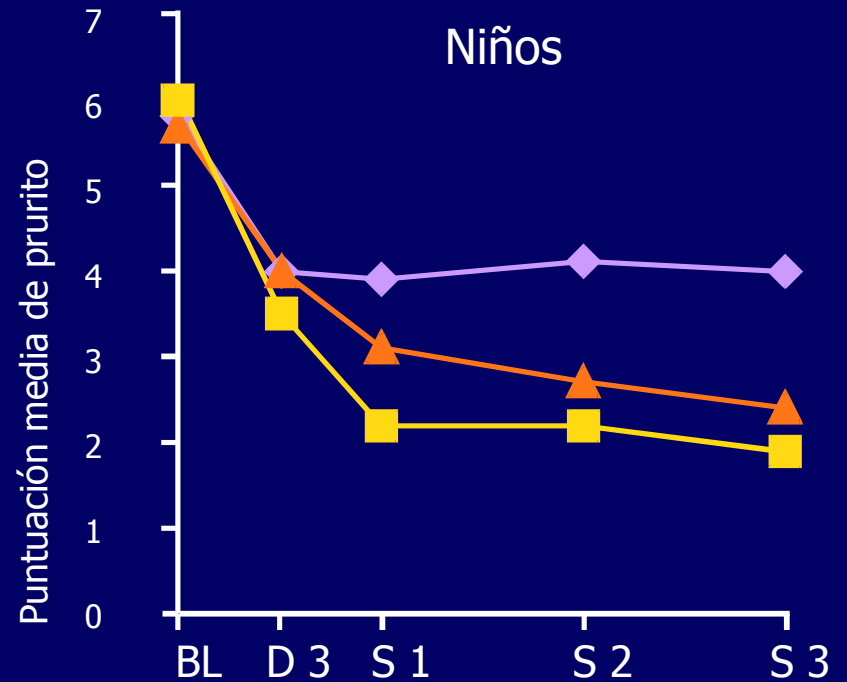
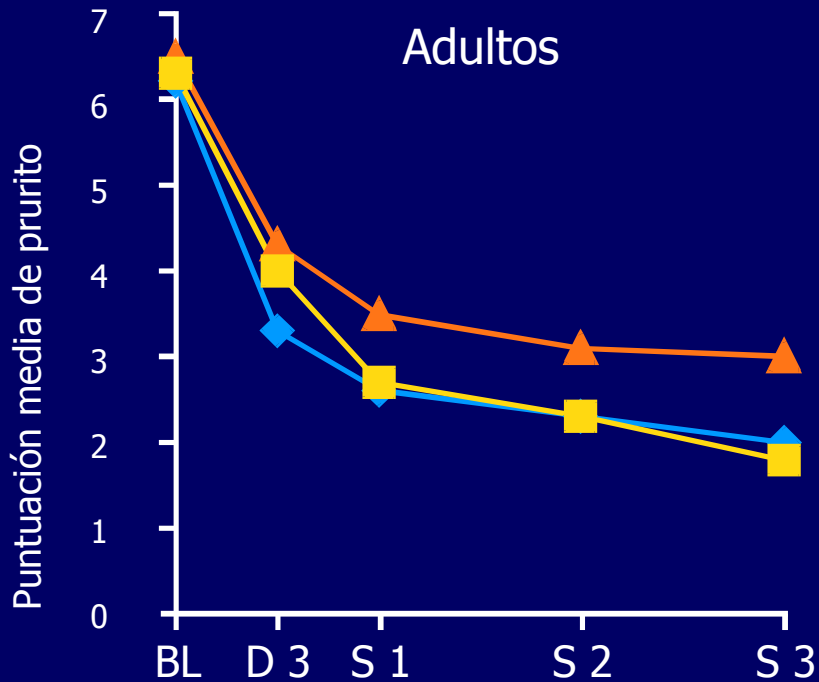
- ◆◆ Butirato de Hidrocortisona 0,1%
- ▲▲ Tacrolimus 0,03%
- ◆◆ Acetato de Hidrocortisona 1%
- Tacrolimus 0,1%



BL = periodo basal; D = día; mEASI = índice de gravedad y área del eccema modificado;  
S = semana

# Disminución del prurito

- ◆ Butirato de Hidrocortisona 0,1%
- ▲ Tacrolimus 0,03%
- ◆ Acetato de Hidrocortisona 1%
- Tacrolimus 0,1%



BL = periodo basal; D = día; S = semana



# Fase III

Estudios de seguridad y  
eficacia a largo plazo

# Estudios fase III a largo plazo

---

Población	Participación (nº. de pacientes)		Referencia
	6 meses	12 meses	
Adultos (≥18 años)	200	116	Reitamo et al. Arch Dermatol 2000
Niños (2–15 años)	–	255	Kang et al. J Am Acad Dermatol 2001

---

# EFECTOS ADVERSOS EN AREA DE APLICACION DE TACROLIMUS (NIÑOS) (largo plazo)

---

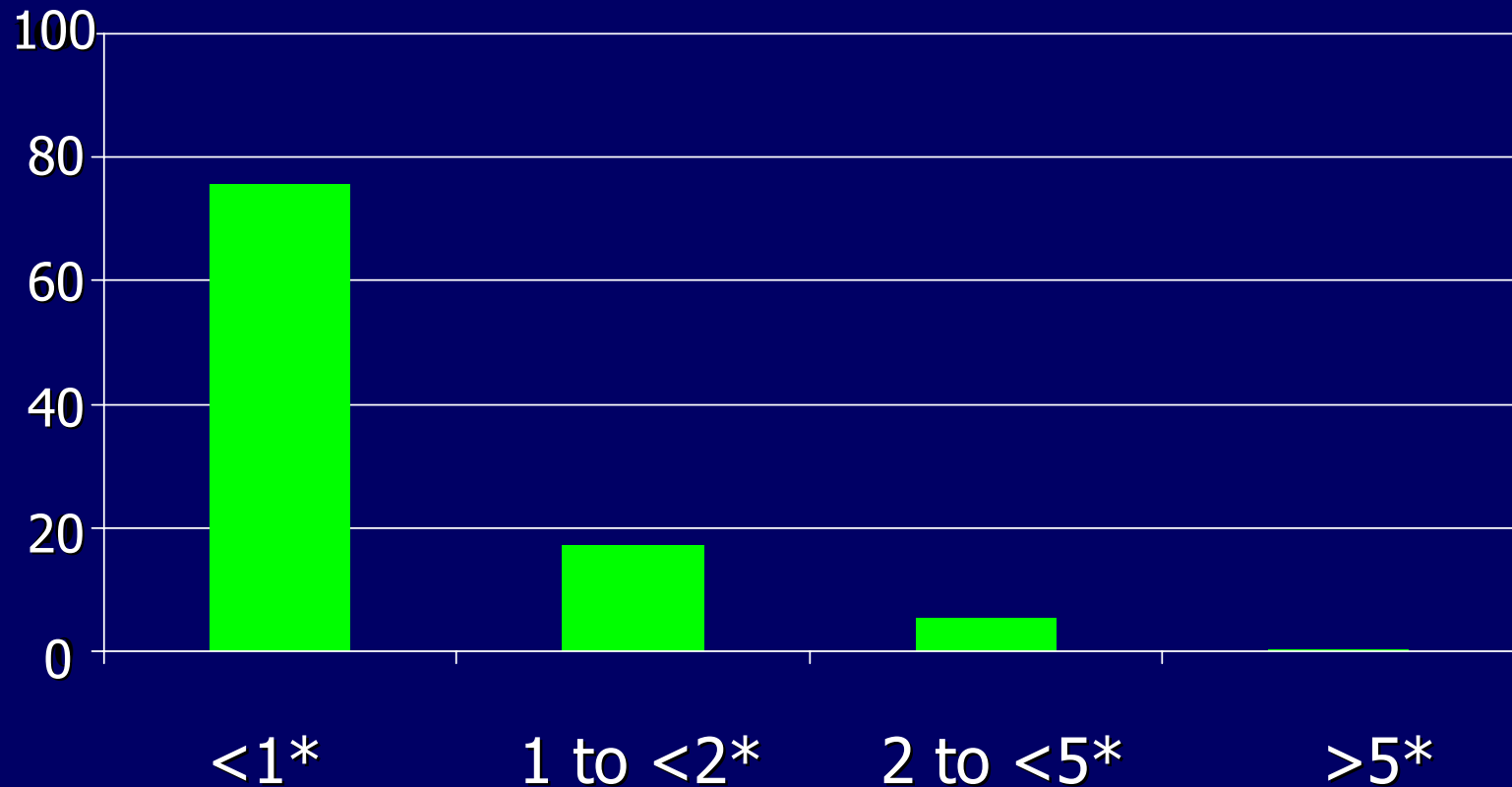
<u>EFECTO ADVERSO</u>	<u>% pacientes</u>
Sensación de quemazón cutánea	25,9
Prurito	23,1
Infección cutánea*	11,4
- herpes simple	5,0
- verrugas	3,1
- varicela	2,8
- molluscum contagiosum	2,0
Falta de eficacia	3,1

Kang et al, JAAD 2001, vol 44

\* no relacionadas con Tacrolimus

# Concentraciones sanguíneas máximas

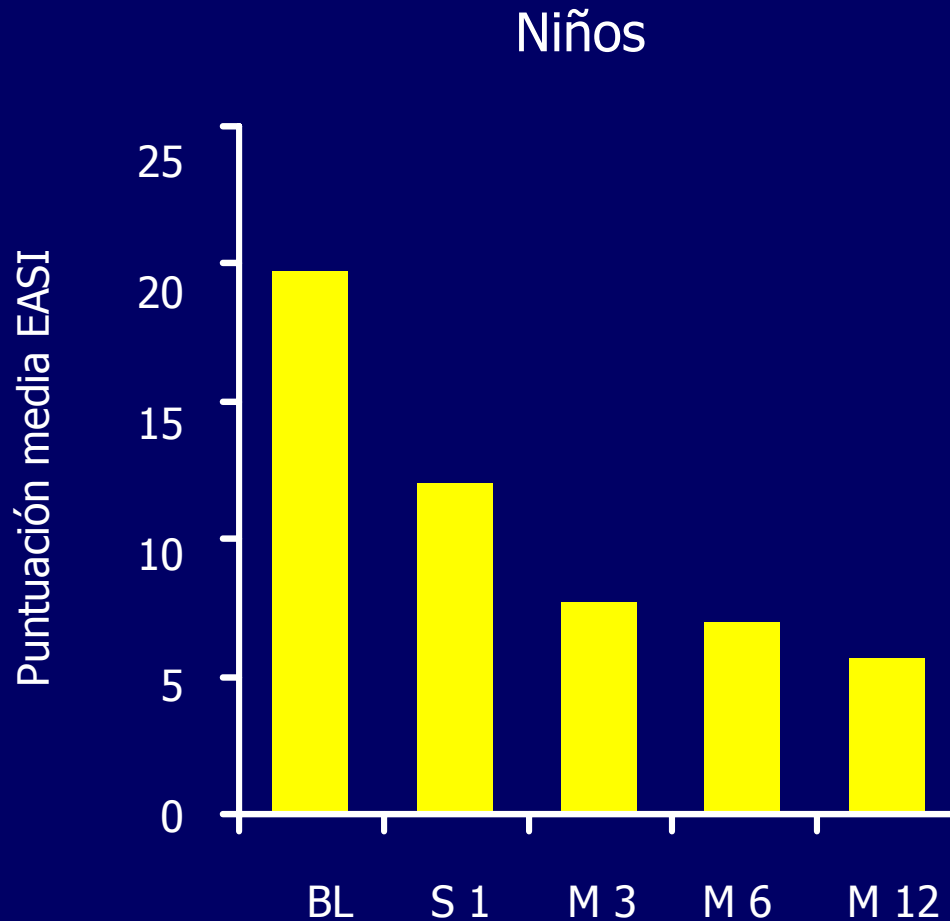
---



\* en ng/ml

# Reducción en el mEASI

---



# Seguridad y eficacia de tacrolimus en estudios a largo plazo (1 año)

---

- La monoterapia con tacrolimus 0,03 % es segura y bien tolerada.
- El perfil de seguridad no se afecta por el tratamiento prolongado.
- La incidencia de efectos adversos en los lugares de aplicación se reduce con el tiempo.
- Se mantiene la eficacia sin evidencia de taquifilaxia.

# CONCLUSIONES GENERALES

# Tacrolimus: conclusiones (1)

---

- Extenso desarrollo clínico, más de 13.000 pacientes (3.000 niños)
- Efectivo como monoterapia (sin corticoides) en niños con DA moderada o grave.
- Actúa rápidamente: mejoría significativa ya en la primera semana de tratamiento.
- La eficacia se mantiene incluso en tratamientos prolongados (12 meses) sin que se manifieste taquifilaxia.
- Único efecto adverso significativo: sensación transitoria de quemazón y prurito en áreas de aplicación.



# Tacrolimus: conclusiones (2)

---

- Tacrolimus 0,03%: eficacia similar a corticoide de potencia media.
- No más efectos adversos cutáneos o sistémicos en tratamientos prolongados (no acumulación sistémica, niveles sanguíneos indetectables, no alteraciones analíticas).
- El uso de Tacrolimus para la DA no se asocia con un aumento de las infecciones cutáneas.

MANEJO PRACTICO

# Manejo Clínico

- No curación definitiva de la DA.
- Control de la DA sin (o con menor) necesidad de esteroides.
- Mejoría clínica significativa en los primeros días de tratamiento.
- Puede aplicarse en todas las áreas afectadas, incluida la cara, cuello y párpados.
- Perfil de seguridad aceptable.

# Niños: tratamiento del brote

---

- Niños > 2 años de edad.
- Debe aplicarse como una capa fina en las zonas de piel afectada.

**3 semanas**

**Mantenimiento\*\*** →

**Tacrolimus 0,03% b.i.d.**

**Tacrolimus 0,03% u.i.d.\***

\*Noche; \*\* hasta aclaramiento de las lesiones

# Manejo del paciente atópico tratado con Tacrolimus (1)

---

- Se deben tratar todas las áreas afectadas, pero NO se debe aplicar la pomada sobre piel sana.
- NO aplicar en mucosas.
- NO aplicar bajo oclusión (apósitos o vendajes).
- AVISAR a los padres y/o pacientes de la posible sensación de quemazón cutánea en las áreas tratadas (primeros días de tratamiento).

# Manejo del paciente atópico tratado con Tacrolimus (2)

---

- Evitar la aplicación de la pomada en los 30 minutos antes y los 60 minutos después de baño, ducha o ejercicio intenso que provoque sudoración.
- Utilizar emolientes en la zonas tratadas con Tacrolimus, pero no en las 2 horas anteriores o posteriores a la aplicación de la pomada.
- No estudios asociación con corticoides en DA.

# Manejo del paciente atópico tratado con Tacrolimus (3)

---

- Como precaución general, se debe minimizar la exposición a la luz solar, UVA o UVB, de la zona tratada con Tacrolimus.
- Se recomienda el uso de filtros protectores solares, así como de ropa adecuada, en las zonas de piel afectada y tratada con Tacrolimus.
- No fotosensibilizante ni fototóxico.

# Manejo de Tacrolimus

## Recomendaciones (1)

---

- Al no absorberse por vía sistémica, es improbable que pueda haber interacción con vacunas.
- Por precaución, las vacunas deben administrarse antes del inicio del tratamiento o durante un intervalo del tratamiento, dejando 14 días entre ambos.
- En el supuesto de vacunas con microorganismos vivos atenuados debe ampliarse este periodo a 28 días.



# Manejo de Tacrolimus

## Recomendaciones (2)

---

Al no absorberse por vía sistémica, es improbable que el tacrolimus tópico interactúe con otras sustancias medicamentosas, incluidas las que se metabolizan por el CYP450 3A4.

# Manejo de Tacrolimus: cuándo no se debe de utilizar

---

- Hipersensibilidad conocida a macrólidos o a cualquiera de los excipientes de Protopic<sup>®</sup>  
(carbonato de propileno, cera de abejas blanca, parafina líquida, parafina blanda blanca y parafina dura.)
- Pacientes con síndrome de Netherton y/o eritrodermia generalizada.
- Embarazo y lactancia: categoría C.
- Pacientes < 2 años de edad (por ahora).

# Tacrolimus: ensayo clínico H. Cruces

- Ensayo clínico: 10 pacientes (2-15 años) con DA moderada o severa.
- Período de seguimiento: 3 meses.
- Monoterapia con Tacrolimus 0,03% b.i.d. (+ emolientes).
- Mismas variables analizadas que en otros estudios.

# Tacrolimus tópico: ensayo clínico

## - Resultados:

- 2/10 mejoras excelentes
- 3/10 mejoras significativas
- 3/10 mejora moderada
- 2/10 sin cambios

## - Efectos adversos achacables al tacrolimus:

- 5/10: irritación/prurito locales

## - Observaciones:

- Más eficaz en cara y pliegues que en manos/pies.
- Menor afectación clínica en los rebrotes.
- Gran impacto sobre la CdV en los casos más graves.

# Tacrolimus tópico en DA

---

La experiencia clínica general demuestra que el tacrolimus tópico es eficaz en la DA moderada/severa, que es bien tolerado y que su principal efecto adverso –la irritación local- mejora con el tiempo.

Nghiem et al, JAAD 2002; vol 46  
Allen, J Allergy Clin Immunol 2002; vol: 109

# Tacrolimus tópico: el futuro

- Comercialización: mayor experiencia.
- ¿Monoterapia o uso combinado con corticoides?
- ¿Utilización exclusiva en DA moderada / severa o también en DA leves?
- Estudios de seguridad y eficacia en niños con DA menores de 2 años de edad.
- Otras indicaciones terapéuticas.