

PIMECROLIMUS

**Muñoz Carrera M.^a I (Farmacéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Alcázar de San Juan).
Berrocal Javato M.^a A (Farmacéutica del Servicio de Farmacia del Hospital Nuestra Señora del Prado de Talavera de la Reina).**

Hasta la fecha, en España, el tratamiento sintomático de la Dermatitis Atópica (DA) se ha basado en los Corticoides Tópicos (CT), con las limitaciones que existen especialmente en niños y en tratamientos prolongados (atrofia cutánea, absorción sistémica, etc.). Pimecrolimus (PI) es el segundo fármaco inmunosupresor comercializado para el tratamiento tópico de la DA, aunque ha sido autorizado con distintas indicaciones que Tacrolimus (TA). PI está indicado en la DA leve a moderada en mayores de 2 años, mientras que la autorización de TA tópico, es para los casos de DA moderada-grave que no respondan adecuadamente o sean intolerantes a los tratamientos convencionales.

INDICACIÓN (1)

Pimecrolimus 1% crema, está indicado en pacientes de 2 o más años de edad con DA leve a moderada, para el tratamiento a corto plazo de los signos y síntomas, y de forma intermitente a largo plazo para prevenir la aparición de brotes.

POSOLOGÍA (1,2)

La pauta recomendada en niños mayores de 2 años adolescentes y adultos, consiste en la aplicación de una fina capa de crema en la zona de la piel afectada dos veces al día, hasta que se produzca aclaramiento de la lesión (mientras los signos y síntomas persistan). No obstante, si tras 6 semanas de tratamiento no se observa mejoría, o empeoran los signos y síntomas, deberá interrumpirse el tratamiento y considerar otras opciones terapéuticas. PI debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento tópico de la DA.

PI puede usarse en todas las zonas de la piel, incluidas cabeza, cara, cuello y zonas intertriginosas, excepto sobre membranas mucosas. No debe aplicarse bajo oclusión.

MECANISMO DE ACCIÓN (1)

PI es un antiinflamatorio lipofílico, derivado macrolactámico de la ascomicina y un inhibidor selectivo celular de la formación y liberación de las citocinas proinflamatorias por parte de los linfocitos T. Además, previene la liberación de otros mediadores de la inflamación por parte de los mastocitos y basófilos cutáneos.

FARMACOCINÉTICA (1,2)

La absorción sistémica de PI, administrado por vía tópica es muy baja, las concentraciones sanguíneas máximas encontradas fueron menores a 2 ng/ml. Se metaboliza en hígado a metabolitos inactivos que se eliminan principalmente por heces (80%).

EFICACIA CLÍNICA (3-6)

Se han realizado estudios de eficacia y seguridad a corto y largo plazo. No existen ensayos clínicos comparativos de PI frente a la terapia estándar de DA (corticoides tópicos de potencia leve a moderada), ni frente a TA.

Estudios a corto plazo:

En un ensayo clínico (EC) de determinación de dosis (fase II), realizado en 260 adultos con DA moderada a grave, se les

aplicó durante 3 semanas, 2 veces al día PI crema en distintas concentraciones (0,05, 0,2, 0,6 y 1%), comparándolo con betametasona valerato 0,1% y excipiente. Al final del estudio, las tres concentraciones máximas de PI demostraron mejoría estadísticamente significativa del EASI modificado (Índice del área y de la gravedad del eczema), respecto a excipiente, con una aparente relación dosis-respuesta. Éste es el único EC, donde PI se compara indirectamente con un corticoide de potencia moderada-alta, siendo la eficacia de éste muy superior a la de PI. (no especificando el estudio los niveles de significación).

En dos ensayos randomizados, multicéntricos, doble ciego, se incluyeron 403 niños (1-17 años), con DA moderada y se les administró PI 1% crema o vehículo, 2 veces al día en las áreas afectadas, durante 6 semanas. Los resultados de los estudios mostraron que en los pacientes tratados con PI se redujeron visiblemente los signos y síntomas de DA, (escala IGA: Investigator Global Assessment, 34,8% vs. 18,4%). La puntuación del EASI se redujo de manera significativa ($p < 0,001$).

Estudios a largo plazo:

En un estudio randomizado, doble ciego, realizado en 192 adultos con DA moderada a severa, se les administró PI 1% crema frente a excipiente, ante los primeros signos o síntomas de DA, durante 24 semanas. Ante la presencia de un brote, se les administraba a ambos un corticoide tópico de mediana potencia (prednicartrato 0,25% crema). El PI redujo significativamente el período (% de días) de tratamiento con corticoides tópicos, comparado con el excipiente (14,2% vs. 37,2%) ($p < 0,001$).

Ensayo multicéntrico, controlado, doble ciego, de un año de duración, 713 niños con DA, (2-17 años), fueron randomizados 2:1, tratándolos con PI 1% crema o vehículo ante el primer signo o síntoma de DA, administrándoles corticoides tópicos de mediana potencia ante la presencia de un brote. PI 1% crema redujo significativamente la incidencia de brotes comparado con el vehículo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes que completó los 6 y 12 meses sin ningún brote fue superior para el grupo de PI (61% vs. 34,2% a los 6 meses; 50,8% vs. 28,3% a los 12 meses). En el grupo de PI se redujo la necesidad de corticoides de rescate comparado con el vehículo (35,0% vs. 62,98% a los 6 meses, 42,6% vs. 68,4% a los 12 meses).

EFECTOS SECUNDARIOS (1)

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios de PI frente a placebo, fueron reacciones en la zona de aplicación (19% y 16%, respectivamente), las cuales, se produjeron generalmente al inicio del tratamiento y fueron de intensidad leve a moderada y de corta duración. Entre éstas se encuentran: quemazón (>10%); irritación, prurito, eritema y foliculitis (1-10%); forúnculo, impétigo, herpes simple, herpes zóster, dermatitis por herpes simple (eccema herpético), molusco contagioso, papiloma cutáneo, trastornos en la zona de aplicación, tales como, erupción, dolor, parestesia, descamación, sequedad, edema y empeoramiento de las lesiones (0,1-1%). A diferencia de los corticoides, no parece causar atrofia cutánea.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

Hipersensibilidad a PI, a otros macrolactámicos o a cualquiera de sus excipientes (PI contiene alcoholes que pueden causar reacciones locales e irritación de la piel). No debe aplicarse sobre superficies afectadas por infecciones víricas agudas cutáneas (herpes simple y varicela). Ni debe ser usado por pacientes eritrodérmicos, mujeres embarazadas, ni en el tratamiento de DA infectada clínicamente, por no existir datos suficientes.

Carece de potencial fototóxico. Sin embargo, se recomienda minimizar la exposición solar y evitar fototerapia.

Se desconoce el efecto a largo plazo sobre la respuesta inmune de la piel a nivel local y sobre la incidencia de enfermedades malignas de la piel.

INTERACCIONES (1)

Debido a su mínima absorción, es poco probable que ocurran interacciones entre PI y los fármacos de administración

sistémica, aunque no se ha evaluado de forma sistemática. Los datos actuales indican que puede usarse simultáneamente con antibióticos, antihistamínicos y corticoides (orales/nasales/inhalados).

En pacientes con DA extensa, se recomienda administrar vacunas durante los intervalos libres de tratamiento.

PI no debe usarse de manera concomitante con corticoides tópicos y otros antiinflamatorios tópicos.

CONCLUSIONES

1. El PI es una alternativa para el tratamiento de la DA leve a moderada, pero su escasa experiencia clínica y la práctica ausencia de estudios comparativos de eficacia y seguridad frente a corticoides tópicos y tacrólimus, no permiten establecer su lugar en la terapéutica de la DA.
2. No parece causar atrofia cutánea, lo que supone una ventaja respecto a corticoides tópicos, sin embargo, no se han publicado estudios para el tratamiento a largo plazo de la DA.
3. Su efecto reducido sobre la respuesta inmunitaria podría suponer una ventaja frente a tacrólimus, pero no se disponen de estudios comparativos frente a éste.
4. Hasta la fecha, no se encuentran evidencias que justifiquen su utilización como primera elección en el tratamiento de la DA, por lo que debería reservarse como alternativa a los corticoides tópicos, para pacientes que no respondan o toleren los mismos.

Principio activo	Nombre comercial	Contenido	PVP (e)	Euros/g
Pimecrólimus	Elidel®	1% crema 30g	42,12	1,40
Tacrolimus	Protopic®	0,1% pomada 30g	44,58	1,49
Betametasona, valerato	Betnovate® Celestoderm V®	0,1% crema 30g	2,95-2,98	0,10-0,11
Hidrocortisona	Suniderma®	0,127% crema 30g	3,65	0,12

Fuente: Nomenclátor DIGITALIS diciembre 2003.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica pimecrolimus: Elidel® 1% crema. Novartis Farmacéutica, S.A. 2002.
2. Drugdex Drug Evaluations: Pimecrolimus. Micromedex® Healthcare Series. Vol. 118 (2003).
3. Luger T. et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. British Journal of Dermatology 2001;144:788-794.
4. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. J Am Acad Dermatol 2002;46:495-504.
5. Mener M, Fölster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. Dermatology 2002;205:271-277.
6. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. Pediatrics 2002; 110 (1): 1-8. <http://www.pediatrics.org/>.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández Corada A, Horta Hernández A, Macía Martínez MA, Martínez Cruz S, Montero Fernández M.º J, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital la Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. Del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6