



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 15, núm. 4. 2003. ISSN 0213-7801
 ISSN 1579-9441 (Internet)

TACROLIMUS TÓPICO

Arantxa Catalán

Cap de la Unitat de Farmàcia
 Divisió d'Atenció Primària
 Institut Català de la Salut

Resumen

El *tacrolimus tópic* (*Protopic*[®]) es un agente inmunosupresor autorizado en el año 2002 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en pacientes (adultos y en niños de 2 o más años de edad), que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales. Se trata del primer miembro de una nueva familia de medicamentos (otras moléculas: pimecrolimus) considerados de segunda elección en la terapia farmacológica de la dermatitis atópica, y de los que se desconoce su efecto en otras patologías como la psoriasis, donde no está autorizada actualmente su utilización. Queda pendiente de establecer el lugar real de tacrolimus en la terapéutica de la dermatitis atópica ya que no ha sido comparado con los corticosteroides más nuevos y considerados, por su relación favorable beneficio/riesgo, los medicamentos de primera elección.

Palabras clave

Dermatitis atópica, Tacrolimus.

Tacrolimus tópic

El *tacrolimus tópic* es un agente inmunosupresor autorizado en el año 2002 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales (*Protopic*[®] 0,1%), y para el tratamiento de la DA moderada o grave en niños de 2 o más años de edad que no hayan obtenido una respuesta adecuada con las terapias convencionales (*Protopic*[®] 0,03%) (1).

Dermatitis atópica: prevalencia y tratamiento convencional

La DA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que cursa con prurito de intensidad elevada y vesículas eritematosas que están asociadas a exudación, descamación y erosiones. Aunque se presenta habitualmente en la infancia o en la adolescencia también puede persistir o incluso debutar en la edad adulta.

La prevalencia estimada de DA en niños es de un 10-20% y en adultos de un 1-3% (2). Actualmente la prevalencia de DA es 2-3 veces superior a la de hace tres décadas, observándose esta evolución fundamentalmente en los países industrializados. La DA se presenta habitualmente en la infancia o en la adolescencia pero también puede persistir o incluso debutar en la edad adulta. Por lo que se refiere al cuadro clínico, la DA ofrece un amplio espectro de presentaciones clínicas que alcanzan desde formas menores como ahora la pityriasis alba (manchas de piel despigmentada) o el eczema de las manos, hasta formas más graves con erupción eritodérmica. La forma clínica más frecuente incluye las condiciones clínicas siguientes: prurito, eczema facial y extensor en el caso de niños, eczema flexural en el caso de los adultos y dermatitis crónica o recidivante (3). Otras circunstancias frecuentemente asociadas con la DA son: historia personal o familiar de DA, xerosis, infecciones cutáneas, dermatitis inespecífica de manos y pies, concentraciones plasmáticas de IgE elevadas y pruebas cutáneas de alergia inmediata positivas.

El abordaje de la DA es multifactorial y requiere el cuidado de la piel (evitar el contacto con todos los agentes que empeoran la xerosis o sequedad de la piel), identificar y eliminar los factores desencadenantes (en el caso que se hayan detectado alérgenos) y la utilización de agentes antiinflamatorios (4).

En las exacerbaciones agudas, los glucocorticoides tópicos pautados diariamente han sido convencionalmente los medicamentos de elección. Una vez controlada la fase aguda las pautas de mantenimiento incluyen dos aplicaciones semanales

en las regiones cicatrizadas pero más propensas a desarrollar eczema. Clásicamente la principal limitación de los corticosteroides tópicos ha sido su capacidad de producir atrofia de la piel, efecto secundario directamente relacionado con la potencia del glucocorticoide empleado y la duración del tratamiento a lo largo del tiempo. A pesar de ésto, la experiencia actual con los nuevos corticosteroides tópicos no halogenados como la hidrocortisona aceponato (Suniderma[®]), metilprednisolona aceponato (Adventan[®], Lexxema[®]) o prednicarbamato (Batmen[®], Peitel[®]) y sus nuevas formas galénicas (emulsiones fluidas, soluciones) es muy positiva habiéndose demostrado una relación beneficio/riesgo favorable en relación al mencionado factor atrofogénico. También están exentos de este efecto adverso tacrolimus y pimecrolimus tópicos, dos nuevos medicamentos de segunda elección pero también eficaces en el tratamiento de la DA.

Propiedades farmacológicas de tacrolimus tópico

Aspectos moleculares y mecanismo de acción

Estructuralmente, tacrolimus es un macrólido aislado a partir de cultivos de *Streptomyces tsukubaensis*. Actúa inhibiendo la calcineurina, que presenta una elevada afinidad por una inmunofilina citoplasmática específica (FKBP12) y que como consecuencia de su unión impide la transcripción y síntesis de diversas citoquinas (1).

Farmacocinética

La absorción de tacrolimus en pomada después de su administración única o múltiple es muy baja a las concentraciones autorizadas, a pesar de que la exposición sistémica aumenta en la medida que incrementa el área de exposición al fármaco. La cantidad de fármaco que se absorbe a nivel sistémico se metaboliza a nivel hepático. La semivida biológica después de la administración repetida de tacrolimus tópico es de 75 h en adultos y de 65 h en niños. El aclaramiento hepático del fármaco se reduce en pacientes con insuficiencia hepática grave o tratados con fármacos potentes inhibidores de la vía CYP3A4 (ej: eritromicina, itraconazol, ketoconazol, diltiazem) (1).

Eficacia clínica

La eficacia de tacrolimus ha sido evaluada mediante ensayos clínicos comparativos (ACC) realizados en adultos y niños con DA moderada a severa –de acuerdo con los criterios de Hanifin y Rajka (5)- y una afectación cutánea del 15 al 50%. Estos estudios demostraron que tacrolimus era eficaz en el tratamiento de los brotes agudos de DA. Pero hay que destacar que ninguno de ellos ha sido específicamente dirigido al tratamiento de pacientes intolerantes o que no responden a la terapia convencional, principal indicación autorizada para este fármaco y que hay poca experiencia relacionada con su uso prolongado. Las tablas 1 y 2 recogen las características de los principales ACC con placebo y los comparados con corticosteroides tópicos, respectivamente, que han avalado la autorización por parte de la EMEA de tacrolimus tópico en el tratamiento de la DA. Se tiene que resaltar que este medicamento ha sido comparado básicamente con hidrocortisona acetato y butirato,

corticosteroides no halogenados de potencia baja y moderada, respectivamente. No disponemos hasta ahora de estudios comparativos con los nuevos corticosteroides, la potencia y la seguridad de los cuales son superiores a los empleados como referentes.

Seguridad

Con los datos disponibles en el momento de la autorización, cerca del 50% de los pacientes tratados con tacrolimus habían experimentado algún tipo de irritación cutánea en la zona de aplicación. Los principales efectos adversos son: a) muy frecuentes (>10%): quemazón, prurito y eritema, que se resuelven habitualmente una semana después de iniciar el tratamiento, b) frecuentes (1-10%): hiperestesia (aumento de la sensibilidad de la piel al frío y al calor), intolerancia al alcohol –que cursa con rubefacción facial o irritación cutánea después del consumo de bebidas alcohólicas-, hormigueo de la piel, folliculitis i acné. También con una frecuencia del 1-10%, el tratamiento con tacrolimus está asociado a un incremento del riesgo de infección por el virus herpes simple. (herpes cutáneo, herpes labial, eczema herpético) (1).

Posología y forma de administración

Tacrolimus tópico puede emplearse en cualquier parte del cuerpo como de la cara, el cuello o las zonas de flexión, excepto en las mucosas. El tratamiento se inicia con dos aplicaciones diarias (en niños a una concentración del 0'03%, en adultos al 0'1%) con una duración máxima de 3 semanas. Posteriormente, las regiones afectadas se tratan con una única aplicación diaria hasta la desaparición de las lesiones, momento en que hay que suspender el tratamiento. Ante la falta de mejora dentro de las 1^a-2^a semanas de tratamiento se recomienda considerar otras opciones terapéuticas (1).

Tratamientos a largo término

Hay poca experiencia con su utilización a largo plazo, a pesar de que hay algunos estudios que evalúan eficacia y seguridad hasta 1 año de duración y que demuestran el mantenimiento de la eficacia de tacrolimus hasta el final del tratamiento, así como resultados similares en relación a la incidencia y tipología de efectos adversos identificados. Han sido realizados tanto en niños (12) como en adultos (13).

No se conoce el potencial de inmunosupresión local más allá de dos años.

Advertencias y precauciones especiales

Fototoxicidad

A lo largo del tratamiento con tacrolimus tópico se tiene que minimizar la exposición de la piel a la luz solar así como el uso de luz ultravioleta como la de los solárium y el tratamiento con PUVA (rayo UVA con psoralenos). Se hace necesario por tanto utilizar filtros de protección solar y cubrir toda la piel con ropa adecuada.

Tabla 1. Ensayos clínicos comparativos de tacrolimus tópico controlados con placebo.

Referencia (autor, año)	Población estudiada	Grupos de comparación y pauta de tratamiento	Resultados de eficacia (variable principal)	Comentarios
Boguniewicz M, 1998 (6)	Niños de 7-16 años con DA moderada a grave	① Tacrolimus 0,03% (n = 43) ② Tacrolimus 0,1% (n = 49) ③ Tacrolimus 0,3% (n = 44) ④ Placebo (n = 44) Dos aplicaciones diarias Duración estudio: 3 semanas	VGRC: ① 69% (IC95: 53-82) ② 67% (IC95: 52-81) ③ 70% (IC95: 54-81) ④ 38% (IC95: 24-54) mEASI: ① 72%, (p<0,001) ② 77%, (p<0,001) ③ 81%, (p<0,001) ④ 26%	Tacrolimus resulta seguro y más eficaz que placebo. Principal efecto secundario (sensación de quemazón en el lugar de la aplicación) superior a placebo (p<0,001)
Ruzicka T, 1997 (7)	Pacientes de 13-60 años con DA moderada a grave 3 Tacrolimus 0,3% (n = 51)	① Tacrolimus 0,03% (n = 54) ② Tacrolimus 0,1% (n = 54) ③ Tacrolimus 0,3% (n = 54) ④ Placebo (n = 54) Dos aplicaciones diarias. Duración estudio: 3 semanas	SCORE: ① 66,7%, (p<0,001) ② 83,3%, (p<0,001) ③ 75%, (p<0,001) ④ 22,5%	Tacrolimus resulta más eficaz que placebo en adultos. Principal efecto secundario (sensación de quemazón en el lugar de la aplicación) superior a placebo (p<0,001)
Hanifin JM, 2001 (8)	Pacientes con más de 16 años con DA moderada a grave	① Tacrolimus 0,03% (n = 197) ② Tacrolimus 0,1% (n = 191) ③ Placebo (n = 159) Dos aplicaciones diarias. Duración estudio: 12 semanas	VGRC: ① 27,5%, (p< 0,001) ② 36,8%, (p< 0,001) ③ 6,6%, (p<0,001)	Tacrolimus 0,1% resulta más eficaz que 0,03% en pacientes con DA grave
Paller A, 2001 (9)	Niños de 2-15 años con DA moderada a grave	① Tacrolimus 0,03% (n = 108) ② Tacrolimus 0,1% (n = 110) ③ Placebo (n = 99) Dos aplicaciones diarias Duración estudio: 12 semanas	VGRC: ① 35,9%, (p< 0,001) ② 40,7%, (p< 0,001) ③ 6,9%	Tacrolimus resulta más eficaz que placebo

VGRC=90% de mejora en la valoración global de la respuesta clínica, mEASI=% de mejora del índice mEASI (*modified eczema area and severity index*), escala graduada que incorpora tanto medidas objetivas (%superficie corporal afectada, extensión del eritema, etc.) como subjetivas (valoración del paciente de la gravedad de sus síntomas). Score=% reducción de un score (eritema, edema y prurito) específico de dermatitis en tronco y extremidades.

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorios comparativos de tacrolimus tópic con glucocorticoides.

Referencia (autor, año)	Población estudiada	Grupos de comparación y pauta de tratamiento	Resultados de eficacia (variable principal)	Comentarios
Reitamo S, 2002 (10)	Niños de 2-15 años con DA moderada a grave	① Tacrolimus 0,03% (n = 189) ② Tacrolimus 0,1% (n = 186) ③ Acetato de hidrocortisona 1% (n = 185) Dos aplicaciones diarias Duración estudio: 3 semanas	mEASI AUC: ① 44,8%, (p< 0,001) ② 39,8%, (p< 0,001) ③ 64,0%	Tacrolimus 0'1% fue más efectivo que 0'03%. (p=0,006)
Reitamo S, 2002 (11)	Pacientes adultos (16-70 años) con DA moderada a grave	① Tacrolimus 0,03% (n = 193) ② Tacrolimus 0,1% (n = 191) ③ Butirato de hidrocortisona 0,1% (n = 186) Dos aplicaciones diarias Duración estudio: 3 semanas	mEASI AUC: ① 47%, (p= 0,002) ② 36,5%, n.s. ③ 36,1%	Tacrolimus 0'03% fue menos efectivo que hidrocortisona butirato y que tacrolimus 0'1% (p< 0,001)

mEASI AUC= mide la media del índice mEASI área bajo la curva (AUC) en porcentaje respecto de los valores basales. Su interpretación difiere de la del índice mEASI, siendo más favorables los valores más bajos.

Infecciones

Tacrolimus tópico no ha sido evaluado en el tratamiento de la DA sobreinfectada. Antes de iniciar el tratamiento con tacrolimus tópico se tiene que descartar y tratar las infecciones clínicas en las zonas a tratar.

Embarazo

Tacrolimus tópico no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. En animales de experimentación ha demostrado toxicidad reproductiva. Está por tanto contraindicado.

Calidad de vida

Tacrolimus se asocia con importantes beneficios en la calidad de vida de niños y adultos con DA (14) pero no hay evidencias con los datos actualmente disponibles que estos beneficios sean superiores a los del resto de opciones terapéuticas fundamentalmente de los glucocorticoides (15).

Consideraciones finales

Debido al riesgo asociado a inmunosupresión sistémica, el tacrolimus tópico se reserva para el tratamiento de los pacientes adultos y los niños de más de dos años que no responden a los tratamientos convencionales. No ha sido comparado con los corticosteroides nuevos considerados por su favorable relación beneficio/riesgo los medicamentos de primera elección en el tratamiento de la DA. Hay pocos datos referentes a la incidencia de recaídas. Se desconoce el efecto de tacrolimus en otras indicaciones como ahora la psoriasis, donde no está autorizada su indicación.

El tacrolimus tópico está catalogado como un medicamento de diagnóstico hospitalario y por tanto requiere –después de su prescripción a cargo del dermatólogo- la validación sanitaria para su dispensación.

Bibliografia

- ¹ Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report. Protopic. CPMP/3447/01. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>
- ² Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin North Am 2002; 22: 1-24.
- ³ Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003; 361: 151-60
- ⁴ Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. Health Technol Assess 2000; 4: 1-91 (www.ncchta.org)
- ⁵ Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (stockh) 1980; 92: 44-47
- ⁶ Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized, vehicle controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 637-44.
- ⁷ Ruzicka T, Bieber T, Schopf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 816-21.
- ⁸ Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1 suppl): S28-38.
- ⁹ Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. J Am Acad Dermatol 2001; 44(1 Suppl): S47-57.
- ¹⁰ Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109 (3): 539-46.
- ¹¹ Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109(3): 547-55.
- ¹² Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. J Am Acad Dermatol 2001; 44 (1 Suppl): S58-64.
- ¹³ Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. Arch Dermatol 2000; 136(8): 999-1006
- ¹⁴ Drake L, Prendergast M, Maher R et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. L Am Acad Dermatol 2001; 44(1 suppl): S65-72.
- ¹⁵ Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: review with emphasis on topical non-corticosteroids. Pharmacoeconomics 2003; 21(3): 159-79.

Si preferiu rebre aquesta publicació en format electrònic, envieu un e-mail a sgfarmacia@ics.scs.es indicant el vostre nom i professió.
Us recomanem aquesta opció, ja que facilita i agilitza la tramesa.

Fecha de redacción: **mayo 2003**

En el próximo número: **Prevención del ictus.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador Editorial: Xavier Bonafont

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monrde Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)

