

## NOVEDADES

# Pimecrolimus: un nuevo enfoque en el tratamiento de la dermatitis atópica

Francisco Vanaclocha Sebastián

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Entre los procesos dermatológicos más frecuentes figuran la psoriasis, las dermatitis de contacto irritativas o alérgicas y la dermatitis atópica. Entre ellas, la dermatitis atópica, con una prevalencia de alrededor del 15%, es la más frecuente y la que ha experimentado un mayor crecimiento en los últimos años<sup>1</sup>, con una mayor incidencia en la infancia, pero que continúa en los adultos en un 40-60% de los casos.

Éste es un proceso genéticamente determinado y cuya patogenia es cada vez mejor conocida. En ésta, la activación de los mastocitos y de los linfocitos T que segregan citocinas tipo Th2 (interleucina [IL]-4, IL-5 e IL-13) explicaría la inflamación cutánea, la eosinofilia y la elevación de la IgE<sup>2</sup>.

Durante las últimas décadas, los corticoides tópicos han sido la base del tratamiento de la dermatitis atópica, junto con los emolientes y los antihistamínicos sedantes, pero su uso a largo plazo conlleva el riesgo de efectos secundarios locales, como la atrofia cutánea y las telangiectasias, y sistémicos, como el retraso del crecimiento infantil y la supresión del eje pituitario-adrenal<sup>3</sup>. La duración del tratamiento con los corticoides tópicos potentes debe limitarse, cuando sea posible, a 3 o 4 semanas en los adultos e incluso menos en los niños y en áreas de piel sensibles.

Los derivados de la ascomicina representan un nuevo tipo de antiinflamatorios del género de los macrolactámicos, que en la actualidad se hallan en fase de investigación para el tratamiento tópico de ciertas enfermedades dermatológicas<sup>4</sup>, entre los que se encuentra el compuesto SDZ ASM 981 (pimecrolimus)<sup>5</sup>. Su mecanismo de acción se ejerce por la inhibición de la síntesis y liberación de las citocinas tipo Th1 y Th2 en las células diana a través de su unión a la inmunofilina, lo que provoca la inhibición de la acción de la calcineurina<sup>6</sup>. Otros ligandos de la inmunofilina son la ciclosporina, sin eficacia por vía tópica, y el tracrolimus, que sí lo es, pero que no pertenece a la familia de las ascomicinas.

Correspondencia: Dr. F. Vanaclocha Sebastián.  
Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre.  
Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid.

nas<sup>7</sup>. Además, se ha demostrado que el pimecrolimus también inhibe la activación de los mastocitos<sup>8</sup>. De esta forma, a diferencia de los corticoides que afectan a muchos tipos celulares, el pimecrolimus restringe su acción sobre las células T y los mastocitos.

La acción antiinflamatoria del pimecrolimus se ha demostrado tanto en el animal de experimentación como en el ser humano. En el laboratorio, el pimecrolimus tópico ha sido tan eficaz como el clobetasol en la dermatitis alérgica de contacto inducida por dinitrofluorobenceno en el cerdo<sup>9</sup>, y por vías tópica y oral en el tratamiento y en la prevención de la dermatitis en la rata hipomagnesémica, un modelo que remeda a la dermatitis atópica<sup>10</sup>. Además, en modelos animales de trasplante, el pimecrolimus administrado por vía oral ha demostrado poseer un efecto único de potente actividad antiinflamatoria específica cutánea con muy bajo efecto inmunosupresor sistémico, en contraposición con la ciclosporina. Por último, en los animales, el pimecrolimus tópico no ocasiona atrofia cutánea a diferencia de los corticoides tópicos<sup>9</sup>.

En seres humanos, en fases previas de experimentación clínica, el pimecrolimus tópico al 1% en crema ha demostrado tener una eficacia similar a la del clobetasol, en condiciones de semicoclusión en cámara de Finn, en placas de psoriasis<sup>11</sup>, y una eficacia similar a la del valerato de betametasona, en un ensayo controlado en el tratamiento de la dermatitis alérgica de contacto con el níquel<sup>12</sup>. En dermatitis atópica, comparado frente a placebo fue eficaz y bien tolerado, con un rápido alivio del prurito y una mejoría de los signos clínicos desde la primera semana.

En este último proceso, las concentraciones plasmáticas del pimecrolimus tras su aplicación cutánea extensiva, dos veces al día, hasta en un 60% de la superficie cutánea y durante 2 semanas, eran muy bajas y sin tendencia a la acumulación<sup>13</sup>, a diferencia de lo que ocurre con el tacrolimus tópico<sup>14</sup>. De las distintas concentraciones de pimecrolimus tópico, la crema al 1% fue considerada la más eficaz y la que se eligió para su desarrollo, sin alcanzar un efecto meseta tras 3 semanas de tratamiento a diferencia de los corticoides, y sin demostrar ningún efecto atrofogénico cutáneo ni alteración del eje pituitario-adrenal en los niños<sup>15</sup>.

Posteriormente, durante el año 2001 y en el marco del 59.º Congreso de la Academia Norteamericana de Dermatología, celebrado en Washington y en el de la 10.ª Reunión de la Academia Europea de Dermatología y Venereología, celebrada en Múnich<sup>16-19</sup>, se han presentado diversos ensayos clínicos en los que se ha tratado a más de 1.500 pacientes con dermatitis atópica, en los que se ha evaluado la eficacia y la seguridad del pimecrolimus en crema al 1%, en niños con edades comprendidas entre los 3 meses y los 17 años, tanto a corto como a largo plazo (6 y 12 meses). Todos los ensayos incluían una fase doble ciego controlado frente a placebo de 6 semanas de duración, seguida de una fase abierta de hasta 6 y 12 meses de seguimiento, con posibilidad en algunos casos de recurrir a un corticoide tópico como terapia de rescate.

Como conclusiones de estos estudios se ha demostrado la eficacia y la seguridad del pimecrolimus en crema al 1% en la dermatitis atópica. En cuanto a la eficacia se ha demostrado: *a)* un rápido alivio del prurito a partir del tercer día de tratamiento y un inicio de la eficacia clínica ya en la primera semana; *b)* el buen mantenimiento del control de la enfermedad hasta en un año de seguimiento, con la misma eficacia en cada uno de los rebrotes, y *c)* una reducción del número de rebrotes de dermatitis atópica a lo largo de un año, y dos puntos muy interesantes, como que usado desde el principio de la aparición de la enfermedad previene su progresión y el establecimiento de formas crónicas y que reduce o elimina la necesidad de utilizar corticoides tópicos.

En el capítulo de la seguridad: *a)* no hubo diferencias con respecto al vehículo en términos de infecciones bacterianas o virales cutáneas; *b)* tampoco hubo alteraciones en los tests de anergia local, lo que indica que no provoca ningún tipo de inmunodepresión local que pudiese inducir las infecciones cutáneas tan frecuentes en estos pacientes. El efecto adverso más frecuente del pimecrolimus tópico es la intolerancia local, que se traduce como sensación de calor local, de intensidad leve o moderada, transitoria, con una incidencia similar a la del vehículo (hasta un 10%), y que en ningún caso obligó a la suspensión del tratamiento.

En un estudio inicial<sup>20</sup>, el pimecrolimus por vía oral fue altamente eficaz y seguro en pacientes con psoriasis en placas de intensidad moderada a grave, con dosis de 20-30 mg/dos veces al día (reducciones del PASI del 60% y del 75%, respectivamente), acompañado de la correspondiente reversión histopatológica e inmunomorfológica de la placa psoriásica a un fenotipo normal o casi normal. No hubo efectos secundarios clínicos ni analíticos, y la función renal y los parámetros inmunológicos no se alteraron.

En conclusión, el pimecrolimus es el principal exponente de una nueva familia de fármacos que son derivados macrolactámicos de la ascomicina. Inhibe de forma selectiva la calcineurina, que presenta un alto poder de afinidad por la piel, de forma que es eficaz por vía tópica y no produce alteraciones renales ni inmunodepresión sistémica y local. Ello lo diferencia de la ciclosporina en que, aparte de sus conocidas inmunodepresión y nefrotoxicidad compartidas con el tacrolimus no es eficaz por vía tópica, o al menos aún no se ha podido incorporar a un excipiente que permita su penetración cutánea; también lo diferencia del tacrolimus que presenta un no despreciable grado de absorción percutánea. El pimecrolimus en crema al 1% es efectivo en el tratamiento de la dermatitis atópica en cualquier grupo de edad, incluso en zonas delicadas como la cara y el área genital, con una rapidez de efecto demostrable desde los primeros días. Además, puede extenderse su uso a otras áreas terapéuticas como la psoriasis, la dermatitis seborreica, el ecema alérgico de contacto y la dermatitis crónica de las manos. Muy esperanzadora es la demostración de la eficacia y seguridad en el tratamiento de la psoriasis con pimecrolimus oral, aunque es necesario el desarro-

llo de otros estudios que confirmen y amplíen los resultados de este estudio piloto.

A finales del año 2001, la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la comercialización de pimecrolimus en crema al 1%, la primera crema no esteroidea de prescripción para el tratamiento de la dermatitis atópica leve o moderada en pacientes de más de 2 años. Los estudios llevados a cabo con pacientes desde los 3 meses de edad, en uno de los cuales hemos participado, han permitido que en marzo de 2002 la Agencia de Medicamentos de Dinamarca autorice pimecrolimus crema 1% para el tratamiento de la dermatitis atópica en bebés a partir de los 3 meses de edad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Williams HC. Atopic dermatitis. In: Williams HC, Str DP, editors. *The challenge of dermatopathology*. New York: CRC Press 1997; p. 125.
- Leung DYM. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997;107(Suppl):25.
- Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroids use. *West J Med* 1995; 162:123.
- Grassberger M, Meingassner J, Stütz A, Rappersberger K, Wolff K. Ascomycins. In: Roenigk H, Maibach H, editors. *Psoriasis*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1998;66: p. 769.
- Van Leent EJM, Graeber M, Thurston M, Wagenaar A, Spuls PJ, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805.
- Grassberger M, Baumruker T, Ensz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin disease: *in vitro* pharmacology. *Br J Dermatol* 1999;141:264.
- Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997;337:816.
- Hultsch T, Mueller KD, Meingassner JG, Grassberger M, Schopf RE, Knop T. Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associated mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 1998;290:501.
- Meingassner JG, Grassberger M, Moore HD, Schuurman H, Stütz A. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: *in vivo* pharmacology. *Br J Dermatol* 1997;137:568.
- Saurat JH, Chavaz P, Ponvert C, Gallopin L. Skin inflammation induced by hypomagnesaemia in the rat. *Br J Dermatol* 1983;109:106.
- Mrowietz U, Graeber M, Braeutigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998;139:992.
- Quelle-Roussel C, Dutile L, Padilla JM, Poncet M, Czernielewski J. Objective assessment of topical anti-inflammatory drug activity on experimentally induced nickel contact dermatitis: comparison between visual scoring, colorimetry, laser doppler velocimetry and transepidermal water loss. *Skin Pharmacol* 1990;3:248.
- Graeber M, Van Leent EJM, Burting P, Ebelin ME, Dorebek B, Bos JD. Profiling SDZ ASM 981: evaluation of local tolerability and safety in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 1998;125(Suppl):214.
- Kawashima M, Nakagawa H, Ohtsuki M, Tamaki K, Ishibashi M. Tacrolimus concentrations in blood during topical treatment of atopic dermatitis. *Lancet* 1996;348:1240.
- Van Leent EJM, Graeber M, Ebelin ME, Burting P, de Vries HJC, Bos JD, et al. Efficacy and safety of SDZ ASM 981 cream in atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12(Suppl 2):51.
- Ho V, Halbert A, TakaoKA R, Kauffman R, Todd G, Vanaclocha F, Heidgecock S, et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1% is effective and safe in infants aged 3-23 months with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl 2):110.
- Boguniewicz M, Eichenfield L, Honig P, Langley R, Lucky A, Paller A, et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1% is safe in the long term management of atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl 2):110.
- De Prost Y, Wahn U. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1% reduces the need for topical corticosteroids to treat atopic eczema in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl 2):110.
- Kapp A, Bingham A, De Moor A, de Prost Y, Papp K, Potter PC, et al. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1%: a new approach to long-term management of atopic eczema in infants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(Suppl 2):110.
- Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, Scot G, Buerche M, Butin P, et al. Oral SDZ ASM 981: safety, pharmacokinetics and efficacy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2000;114:776.