

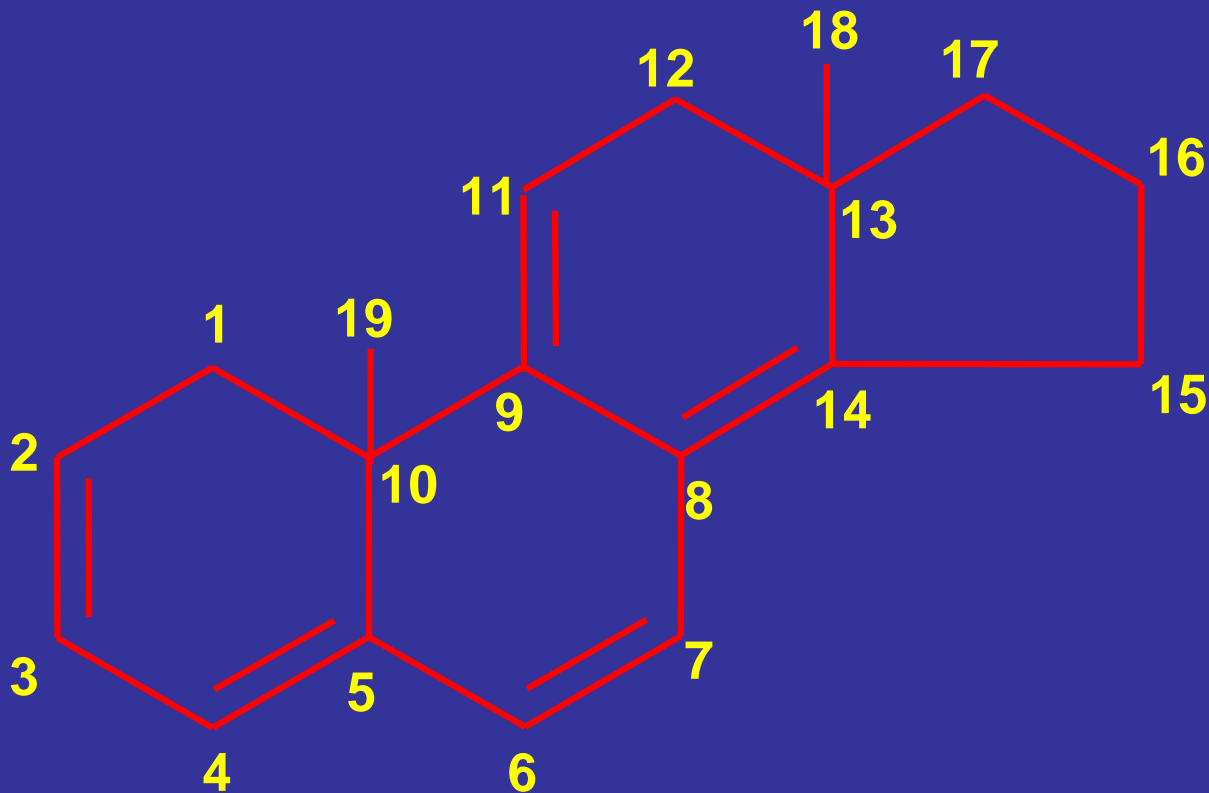
INMUNOMODULADORES TOPICOS EN PEDIATRIA

Dr Francisco González Otero
Servicio de Dermatología
Hospital Universitario de Caracas

INMUNOMODULADORES TOPICOS EN PEDIATRIA

- **ESTEROIDES TOPICOS**
- **INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA**
 - **TACROLIMUS**
 - **PIMECROLIMUS**

Estructura Básica Esteroidea



Corticoides

Historia

Corticoides de tercera generación.

(1985.....: “Soft” Esteroides)

1985: prednicarbato

1988: furoato de mometasona.

1990: aceponato de metilprednisolona.

1990: aceponato de hidrocortisona.

Corticoides Tópico

Efectos Secundarios Cutáneos:

- Atrofia dermoepidérmica.
- Síndrome de la cara roja.
- Estrias.
- Alteraciones de la pigmentación.
- Hipertrichosis.
- Retraso de la cicatrización.
- Otros

Corticoides Tópico

Efectos Secundarios Sistémicos

Altas dosis

Grandes Superficies.

Largos Períodos de tiempo

- 174 niños con DA leve a moderada
- 0.1% betamethasone valerate X 3 dias + emoliente x 4 d.
- 1% hydrocortisone X 7 dias.

• Resultados

• Severidad

• Calidad de vida

Similares

Randomised controlled trial of short bursts of a potent topicalcorticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema

Japón

Corticofobia :

Experiencia personal

Fuentes externas

Informacion reduce los temores

Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids?

Dermatology 2000;201(3):242-5

CORTICOESTEROIDES TOPICOS

CC de 3ª Generación
2 a 4 semanas

aclaramiento de lesiones

No aclaramiento de lesiones

Otras terapias

CC de 3ª Generación
Interdiario (L,M,V) x 4 sem o
Fines de semana por 4 sem

CC de 3ª Generación
Diluido al 10% con emolientes
x 4 sem



Basal



14 dias

Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial.

Furoato mometasone 0.1% vs Emoliente

2-17 years

BiD , vendaje húmedo X 5 dias

Estafilococo aureus.

Efectiva

Schnopp C,
Dermatology 2002;204(1):56-9

Vendajes Humedos en dermatitis atopica severa

- * 30 pacientes, < 3 años
- * >70%piel afectada
- * 15 gr en 150 gr de unibase
- * Vendaje húmedo por 5 días
- * " Week -end " tratamiento
- * Cortisol , normal



Vendajes Humedos con Furoato de Mometasona vs Prednicarbato en lactantes con dermatitis atopica severa.
Gonzalez Otero F, Saenz A.Dermatología Venezolana, 1997; 35: 107-109



Basal



7 dias

Esteroides Vs Inmunomoduladores

Diferencias

Acción	Esteroides	Tacrolimus Pimecrolimus
Atrofia cutánea	+	-
Altera fibroblastos	+	-
Vasculatura dérmica	+	-
Metabolismo del colágeno	+	-
Absorción percutánea	+	-

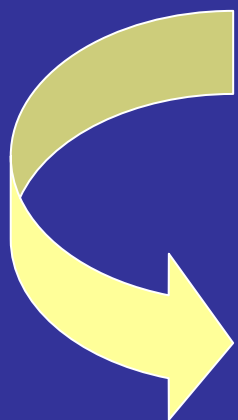
Tacrolimus (FK506)

Protopic®

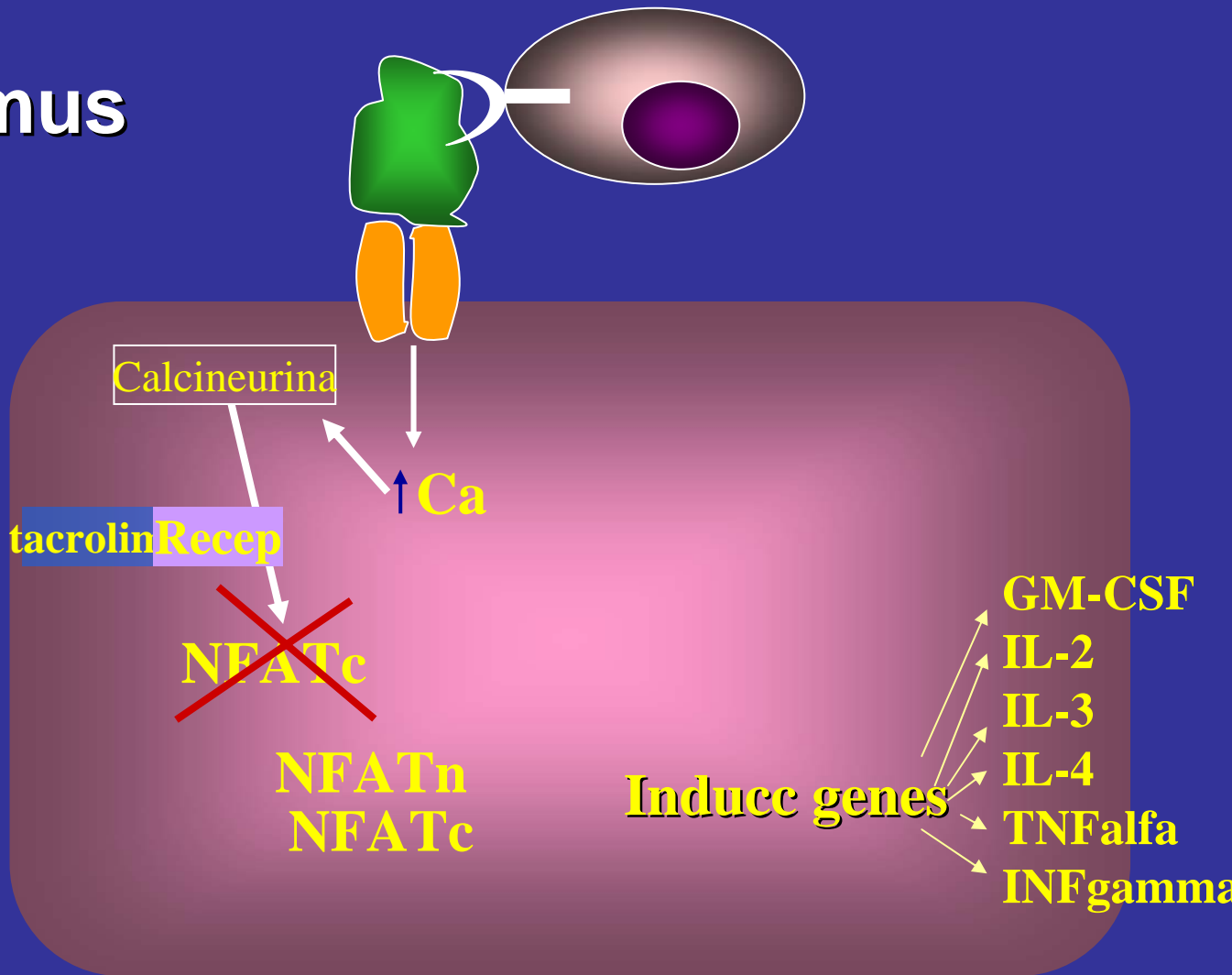
- Aislado del hongo *Streptomyces tsukabaensis* en 1980 (Japón)
- Inhibe producción de *IL-2, IL-3, IL-4, TNF α , y GM-CSF*
- Ungüento al 0.1% y al 0.03%
- *Indicado en DA moderado y severa*
- Aprobado por FDA en niños > 2 años (8 Dic 2000)

INMUNOMODULADORES EN DERMATOLOGIA

Tacrolimus



FKBP-2



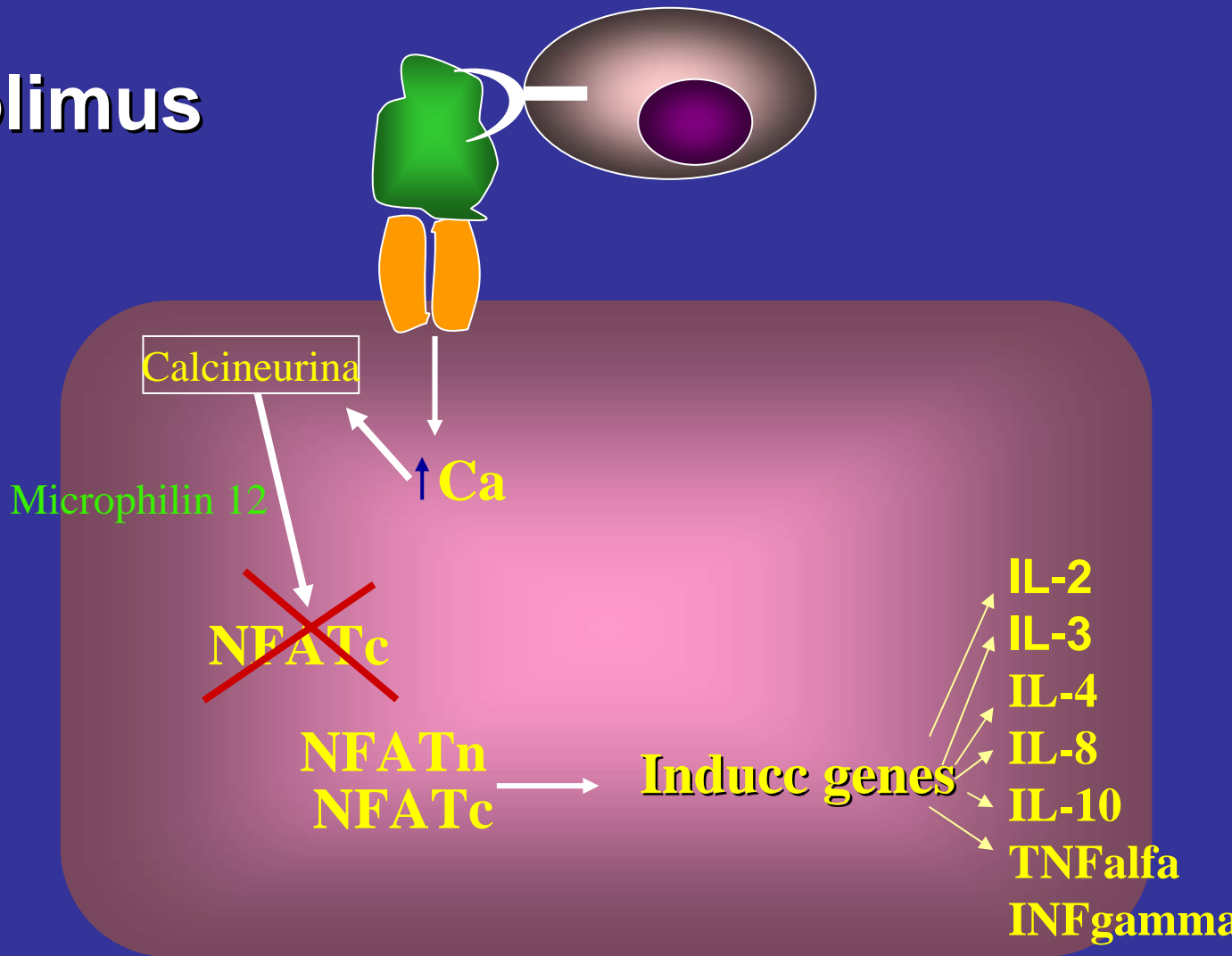
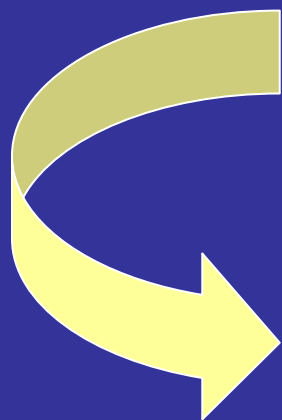
Pimecrolimus (SDZ ASM 981)

Elidel®

- Aislado del hongo *Streptomyces hygroscopicus var ascomyceticus*
- Derivado de la ascomicina macrolactam
- Crema al 1%
- **Indicado en DA leve y moderada**
- Util en cualquier grupo de edad desde los 3 meses
- Aprobado por FDA en niños > 2 años (13 Dic 2001)

INMUNOMODULADORES EN DERMATOLOGIA

Pimecrolimus



ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
ADULTOS				
(4)- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS et al. J Allergy Clin Immunol 2002 FG-506-06-18 Escala Jadad: 4 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 570 pacientes, (193 con TA 0.03%, 191 con TA 0.1% Y 186 con HB). Población europea. Edad: 16-70 años. DA moderada a severa. Según criterio Rajka y Langeland % superficie corporal afectada: \geq 5% (mediana: \approx 1/3 sup.). Aprox 95% afectación cara y/o cuello. Criterios de exclusión: Enfermedad dermatológica severa \neq DA que precise tratamiento. Objetivo: comparar eficacia y seguridad de TA pomada frente a corticoide con un tratamiento de 3 semanas de duración.	2 veces al día, durante 3 semanas. □ TA 0.03% o TA 0.1%. □ hidrocortisona, butirato (HB) 0.1%.	□ End point 1º: AUC de MEASI: ✓ <u>Mediana (25%-75%):</u> HB: 36.1 (24.7-60.7) TA 0.03%: 47.0 (32.4-68.1) TA 0.1%: 36.5 (23.4-53.4) Diferencias no sig entre HB y TA 0.1%. Dif sig entre HB y TA 0.03% ($p=0.002$) y entre TA 0.1% y TA 0.03% ($p<0.001$) ▪ Mejoría excelente en la EGRC al final del tto (\geq 90%): HB: 51.4% TA 0.03%: 37.6% TA 0.1%: 49.2% Diferencias no significativas entre TA 0.1% y HB. Diferencias significativas entre: TA 0.1% y 0.03% y entre TA 0.03% y HB. ▪ Mas quemazón y prurito con TA que con HB ($p<0.05$). Fueron disminuyendo con el tiempo.	Análisis por intención de tratar. Efecto dosis dependiente con TA. Mas mejoría con TA 0.1% y HB que con TA 0.03% La disminución de MEASI fue evidente para el día 3 de tto en todos los grupos de tto, con disminuciones progresivas hasta el fin de tto . No diferencias en valores de laboratorio (hematológicos, químicos) o función hepática o renal. Seguimiento EC aprox.90%. Similar eficacia y seguridad en subgrupo afectados cabeza y/o cuello.

Los EC 97-0-035 y 97-0-036 tienen el mismo diseño y se han publicado juntos. La discusión científica de EMEA permite obtener algunos datos por separado.

(5)- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. J Am Acad Dermatol 2001 y (6)- Soter NA, Leischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. J Am Acad dermatol 2001. 97-0-035 Escala Jadad: 3 puntos	EC multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, grupos paralelos. 304 pacientes, (102 con vehículo, 103 con TA 0.03% y 99 con TA 0.1%). Población americana. Edad: \geq 16 años. DA moderada a severa. Según criterio Rajka y Langeland % superficie corporal afectada: \geq 10%. (media de los dos EC: 45%, 56 % pacientes con DA severa y 87% con DA en cabeza y/o cuello). Criterios de exclusión: otras enf. dermatológicas graves, DA con clínica de infección, enfermedad crónica no controlada, contraindicación de TA, embarazo o lactancia, fármacos concomitantes (antiH1, UVA o UVB, corticoides, emolientes...) Objetivo: comparar eficacia (5) y seguridad (6) de TA 0.1% y TA 0.03% pomada frente a vehículo con un tto de 12 semanas de duración.	2 veces al día, durante 12 semanas o hasta 1 semana mas tras curación. □ TA 0.03% o TA 0.1%. □ Vehículo (ungüento base).	□ End point 1º: Mejoría excelente en la EGRC al final del tto (\geq 90%). ✓ <u>% (n/N):</u> Vehículo: 7.8% (8/102) TA 0.03%: 29.1% (30/103) TA 0.1%: 35.4% (35/99) Diferencias significativas entre el tto con vehículo o con TA. Diferencias no significativas entre TA 0.03% y TA 0.1%. (datos EMEA). □ AUC de MEASI (basal hasta día 22). ✓ <u>Mediana (N):</u> Vehículo: 82.9 (81) TA 0.03%: 60.8 (97) TA 0.1%: 58.6 (90) (diferencias significativas entre TA (0.03% y 0.1%) y Vehículo: $p<0.001$ (Datos EMEA, EC sólo gráficos). ▪ En la suma de los dos EC, los efectos adversos mas frecuentes son: quemazón, prurito, eritema, sd. Griposo y cefalea.	<u>Población evaluada:</u> pacientes aleatorizados que reciben al menos una aplicación del fármaco en estudio. Los pacientes abandonan el grupo control 3 veces mas que el de tto En la publicación no da el valor p de diferencias entre TA 0.03% y TA 0.1%. Solo da el dato global de los dos EC, que si es significativo. La disminución de MEASI es evidente para la 1ª semana con TA, con posteriores descensos hasta el fin del tto.
--	---	--	--	--

Tacrolimus en Dermatitis atópica

- **16.000 pacientes.**
- Tacrolimus 0.1% and 0.03%
- Adultos y niños mayores de 2 años
- **Monoterapia**
- Eficaz : 3 dia con mejoría progresiva.
- Formas Moderada a Severas
- Efectos Adversos : Locales: Ardor, Prurito y Eritema

Kapp A, et al. Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment

J Dermatolog Treat. 2003;14(Supplement 1):5-16.

Tacrolimus en Dermatitis atópica

- **8.000 pacientes.**
- Tacrolimus 0.1% and 0.03%
- Adultos y niños mayores de 2 años
- **Monoterapia**
Eficaz : 52%, 71%, y 91% : 1, 12 y 18 meses
- **Formas Moderada a Severas**
- **Efectos Adversos : Locales: Ardor, Prurito y Eritema**

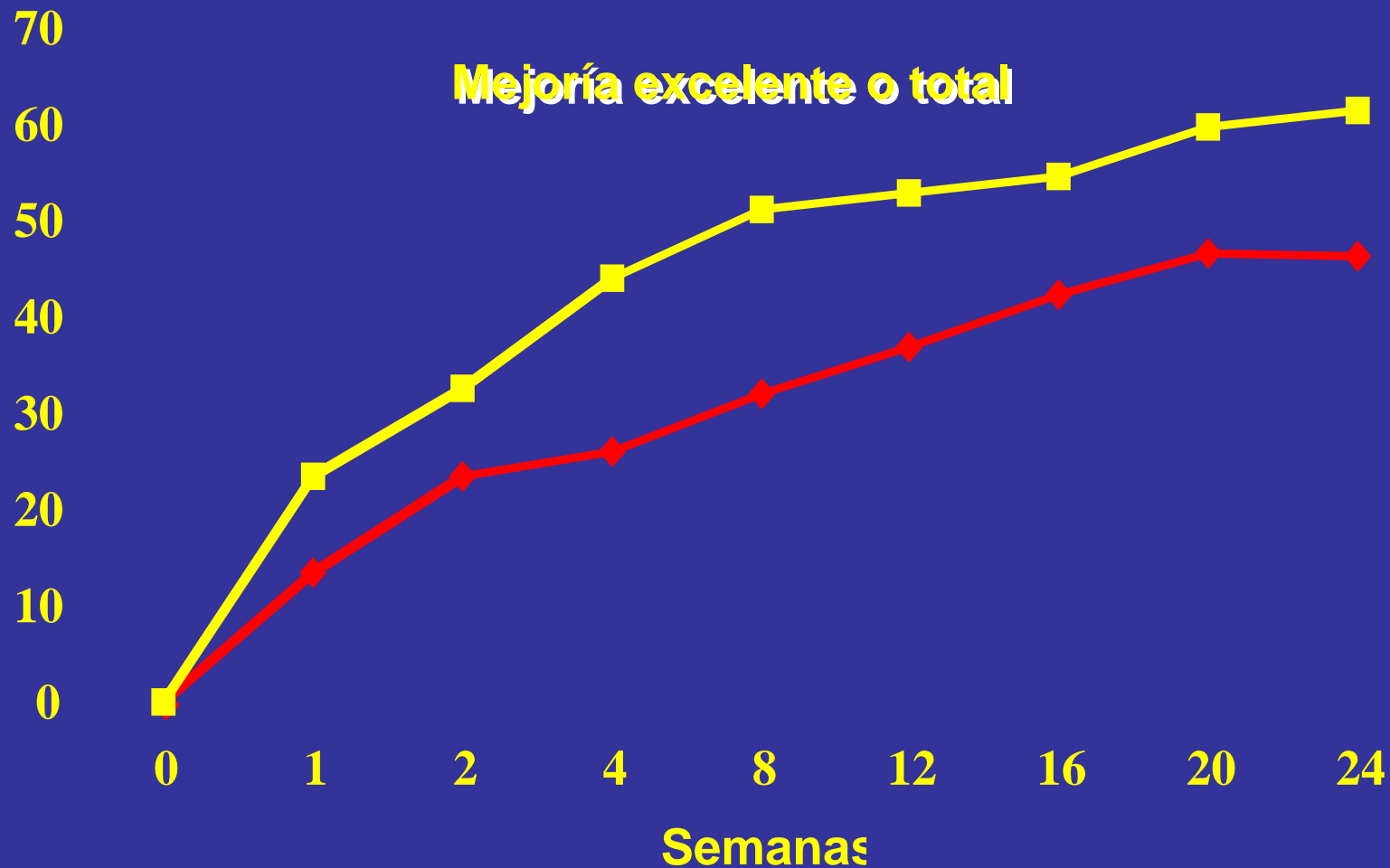
John Y. M. Koo, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: Results in 8000 patients. J Am Acad Dermatol 2005;53:S195-205

Pimecrolimus

Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;**110**:1–8

Ulrich Wahn, MD*, Jan D. Bos, MD , Mark Goodfield, MD , Ruggero Caputo, MD||, Kim Papp, MD, PhD¶, Ahmed Manjra, MD#, Attila Dobozy, MD**, Carle Paul, MD , Stephen Molloy, PhD , Thomas Hultsch, MD , Michael Graeber, MD , Robert Cherill, MSc and Yves de Prost, MD|||| for the Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group
PEDIATRICS 110: 1 – 8; 2002

Evaluación Global de la Respuesta Clínica por el Médico



◆ Corticosteroide ■ Tacrolimu

Most Common Adverse Events⁶

12-week adjusted incidence rates in moderate to severe patients

	Adult Patients			Pediatric Patients	
	Vehicle n = 212	Protopic 0.03% n = 210	Protopic 0.1% n = 209	Vehicle n = 116	Protopic 0.03% n = 118
Sensation of skin burning*	26%	■ 46%	■ 58%	29%	■ 43%
Pruritus*	37%	■ 46%	■ 46%	27%	■ 41%
Flu-like symptoms**	19%	23%	31%	25%	28%
Allergic reaction	8%	12%	6%	8%	4%
Skin erythema	20%	25%	28%	13%	12%
Headache*	11%	20%	19%	8%	5%
Skin infection	11%	12%	5%	14%	10%
Fever	4%	4%	1%	13%	21%
Infection	1%	1%	2%	9%	7%
Cough increased	2%	1%	1%	14%	18%
Folliculitis*	1%	6%	4%	0%	2%
Alcohol intolerance*	0%	3%	7%	0%	0%
Acne*	2%	4%	7%	1%	0%
Skin tingling*	2%	3%	8%	1%	2%
Hyperesthesia*	1%	3%	7%	0%	0%

*May be reasonably associated with the use of Protopic, with incidence of >5% of patients.

**Includes common cold, influenza, upper respiratory infections, etc.

Tacrolimus. Conclusiones

- **Inhibidor de la Calcineurina**
- **Inmunosupresión Local**
- **Seguro y eficaz**
- **No atrofia**
- **Similar a Esteroides Tòpicos de Alta Potencia**
- **Control en Area Extensas**
- **Dosificaciòn adecuada**



Basal

1 Mes



Basal

1 Mes

Novedad

**Mecanismo
de Acción**

**Dermatitis
Atópica**

**Inhibidores
de la
Calcineurina**

**Población
Infantil**

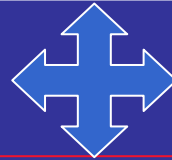
Eficacia

Efectos Adversos

- Leves

ALGORITMO EN EL TRATAMIENTO DE LA DERMATITIS ATOPICA

- 1.- Educación del paciente y/o familiares
- 2.- Mejorar la Barrera Cutánea: Uso de Emolientes, Consejos Ambientales
- 3.- Evitar factores exacerbantes
- 4.- Tratamiento de las complicaciones
- 5.- Apoyo Psicologico



Dermatitis Atópica leve a moderada :
1.- inhibidores de la calcineurina tópicos dos veces al día

Brote : Pulso Terapia con Esteroides Tópicos
Antibiótico Antiestafilococo

NO respuesta
o
DA severa

Buena respuesta

Buena respuesta

Emolientes

- 1.- Vendajes Húmedos con esteroides tópicos
- 2.- Fototerapia
- 3.- Ciclosporina
- 4.- Mofetil Micofenolato
- 5.- Metrotexate
- 6.- Gammaglobulina Endovenosa
- 7.- Azathioprina
- 8.- Soporte Emocional



PIMECROLIMUS

DERMATITIS ATOPICA

LEVE A MODERADA

TACROLIMUS

DERMATITIS ATOPICA

MODERADA A SEVERA

Post-Marketing. Casos de Tumores Reportados con Inmunosupresores Tópicos : (Inhibitors Calcineurin)

Pediatric Advisory Committee Meeting

Marilyn R. Pitts, Pharm.D.,
Safety Evaluator, Office of Drug Safety
February 15, 2005

Riesgo

- **Casos de Cáncer reportados :**

Linfomas

Cáncer Cutáneo

Novedad

**Mecanismo
de Acción**

**Dermatitis
Atópica**

**Inhibidores
de la
Calcineurina**

**Población
Infantil**

Eficacia

Efectos Adversos

-Leves
-Severos

Riesgo

- **Casos de Cáncer reportados**

ICS y riesgo de Cáncer

Consideración

- **Se sabe de la relación Prograf®[®], inhibidor sistémico de la calcineurina con el riesgo de Linfoma**

Recomendación

- **Caja de Advertencia en cada producto informando del riesgo potencial carcinogénico de las drogas**

Indicaciones FDA

Uso de Inhibidores de la Calcineurina

Tópicos

- 1) Uso de los ICT como tratamiento de segunda línea en Dermatitis Atópica en pacientes que no respondan o no toleren tratamientos convencionales
- 2) Evitar su uso en menores de 2 años
- 3) Elidel y Protopic deben ser utilizados solo por cortos períodos de tiempo , no en forma continua

Indicaciones FDA

Uso de Inhibidores de la Calcineurina Tópicos

4) Pacientes con compromiso del sistema inmune no deben de utilizarlo

5) Use la mínima cantidad de Elidel y Protopic necesario para el control de los síntomas

6) El efecto a largo plazo sobre el sistema inmune de pacientes pediátricos es desconocido y debe ser evaluado

7) En ensayos clínicos en menores de 2 años hay un aumento de infecciones respiratorias altas con respecto al placebo (Elidel)

Dudas y Realidades

Dosis muy altas

Animales

Mínima Absorción

Correlación

Interés de los Laboratorios

FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic

Animal studies have shown that three different species of animals developed cancer following exposure to these drugs applied topically or given by mouth, including mice, rats and a recent study of monkeys. These studies were conducted at doses higher than generally used by patients and the risk of cancer increased with increasing drug dose and duration.

In addition to an ointment, tacrolimus, also comes as a pill or by injection, this form is known as (Prograf). Prograf is approved to prevent liver or kidney transplant rejection. It is known to cause both skin cancers and Lymphoma in humans by suppressing the body's normal immune defenses against cancer. The cancer risk increases with higher doses and longer treatment courses of Prograf. Both Elidel and Protopic are sometimes absorbed through the skin, though usually at very low amounts. Occasionally, children who have been treated with Elidel or Protopic have had high blood levels of these drugs.

Dudas y Realidades

Dosis muy altas

Animales

Mínima Absorción

Correlación

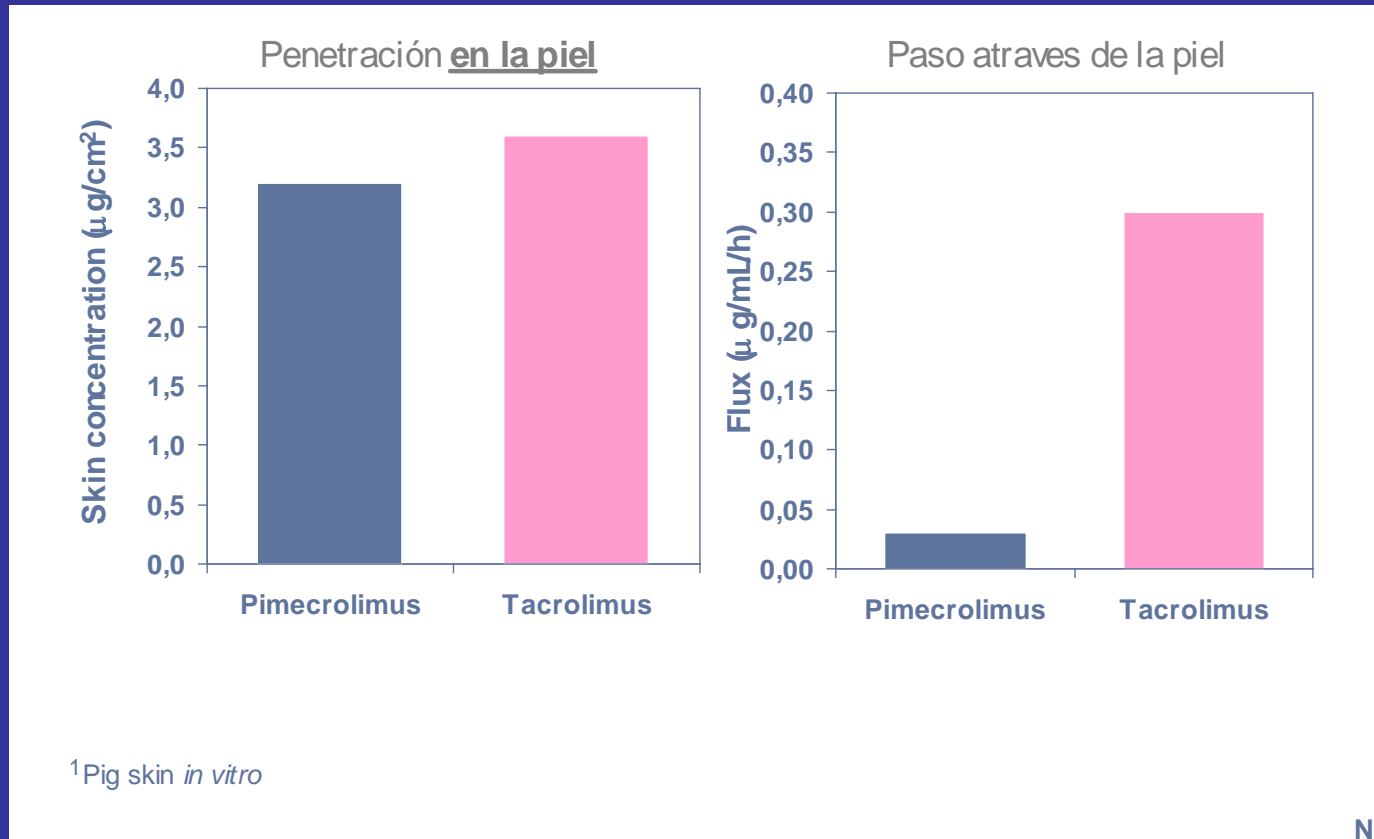
Interés de los Laboratorios

Animal studies have shown that three different species of animals developed cancer following exposure to these drugs applied topically or given by mouth, including mice, rats and a recent study of monkeys. These studies were conducted at doses higher than generally used by patients and the risk of cancer increased with increasing drug dose and duration.

In addition to an ointment, tacrolimus, also comes as a pill or by injection, this form is known as (Prograf). Prograf is approved to prevent liver or kidney transplant rejection. It is known to cause both skin cancers and Lymphoma in humans by suppressing the body's normal immune defenses against cancer. **The cancer risk increases with higher doses and longer treatment courses of Prograf. Both Elidel and Protopic are sometimes absorbed through the skin, though usually at very low amounts. Occasionally, children who have been treated with Elidel or Protopic have had high blood levels of these drugs.**

Protopic was approved in December 2000 and Elidel in December 2001. Since their approval, FDA has received reports of Lymphoma and skin cancer in children and adults treated with Elidel or Protopic; whether the reported cancers are associated with these products has not been clearly established.

Penetración en la piel y Paso a través de la piel



Bajo potencial de afectación de la respuesta inmune sistémica,
Actividad antiinflamatoria específica localizada

Stuetz A et al. Seminars Cutan Med Surg 2001;20(4):233-41

Tacrolimus : Seguridad Cantidad y Superficie

- Eritrodermia Leucèmica
- 2.5 a 12.5 gr/d
- 10% a 90% SC
- Dia 9 : 7.5 ng/mL----- Dia 13 : 15.4 ng/mL
- Se regularizò al disminuir la SC
- Mayor control en pacientes Eritrodèrmicos

Teshima D.

Increased topical tacrolimus absorption in generalized leukemic erythroderma.

Ann Pharmacother. 2003 Oct;37(10):1444-7

Dudas y Realidades

Dosis muy altas

Animales

Mínima Absorción

Correlación

Interés de los Laboratorios

Estudios Clínicos con Tacrolimus En Dermatitis Atópica

- 19.000 pacientes: incluyendo 7600 niños
- 1.700.000 desde 2001
- 800 pacientes --- 4 años
37% Monoterapia
- 8000 pacientes— 2 años . Monoterapia
50% : 2 . 16 años

Most Common Adverse Events⁶

12-week adjusted incidence rates in moderate to severe patients

	Adult Patients			Pediatric Patients	
	Vehicle n = 212	Protopic 0.03% n = 210	Protopic 0.1% n = 209	Vehicle n = 116	Protopic 0.03% n = 118
Sensation of skin burning*	26%	■ 46%	■ 58%	29%	■ 43%
Pruritus*	37%	■ 46%	■ 46%	27%	■ 41%
Flu-like symptoms**	19%	23%	31%	25%	28%
Allergic reaction	8%	12%	6%	8%	4%
Skin erythema	20%	25%	28%	13%	12%
Headache*	11%	20%	19%	8%	5%
Skin infection	11%	12%	5%	14%	10%
Fever	4%	4%	1%	13%	21%
Infection	1%	1%	2%	9%	7%
Cough increased	2%	1%	1%	14%	18%
Folliculitis*	1%	6%	4%	0%	2%
Alcohol intolerance*	0%	3%	7%	0%	0%
Acne*	2%	4%	7%	1%	0%
Skin tingling*	2%	3%	8%	1%	2%
Hyperesthesia*	1%	3%	7%	0%	0%

*May be reasonably associated with the use of Protopic, with incidence of >5% of patients.

**Includes common cold, influenza, upper respiratory infections, etc.

Dudas y Realidades

Dosis muy altas

Animales

Mínima Absorción

Correlación

Interés de los Laboratorios

FDA Issues Public Health Advisory Informing Health Care Providers of Safety Concerns Associated with the Use of Two Eczema Drugs, Elidel and Protopic

made by the FDA's Pediatric Advisory Committee during its February 15, 2005 meeting. At this meeting, findings of cancer in three different animal species were reviewed. The data showed that the risk of cancer increased as the amount of the drug given increased. The data also included a small number of reports of cancers in children and adults treated with Elidel or Protopic.

The manufacturers of the products have agreed to conduct research to determine whether there is an actual risk of cancer in humans, and, if so, its extent. Both products are applied to the skin to control eczema by suppressing the immune system. FDA's Public Health Advisory specifically advises physicians to weigh the risks and benefits of these drugs in adults and children and consider the following:

Consideraciones

- **Incierto el papel carcinogénico de los inhibidores de la calcineurina tópicos en los casos individuales**

Seguridad en el Uso de Inhibidores de la Calcineurina Tópicos

- No existe evidencia de aumento del riesgo de cáncer ó Linfoma
- No ha sido bien establecida la relación entre los casos reportados y la droga

Seguridad en el Uso de Inhibidores de la Calcineurina Tópicos

- El riesgo de Cáncer de piel o Linfoma está relacionado con la dosis y el tiempo de exposición de la droga por vía oral.
- En pacientes transplantados el riesgo de cáncer se relaciona con Inmunosupresión crónica.
- **Pacientes tratados con ICT no tienen prolongada exposición sistémica.**

Seguridad en el Uso de Inhibidores de la Calcineurina Tópicos

- No hay evidencia que los ICT alteren la función del sistema inmune local o sistémico en pacientes con dermatitis atópica.
- Los reportes de Linfoma o Cáncer de piel en pacientes tratados con IC no son mayores que la incidencia esperada en la población general

Respuesta Institucionales

AAD Statement

- “The American Academy of Dermatology is **disappointed** that the FDA has taken this action, despite the fact that there **is no data that proves proper topical use of pimecrolimus and tacrolimus is dangerous in people**,” said dermatologist Clay J. Cockerell, M.D., president of the American Academy of Dermatology. “Because these medications are applied to the skin, virtually none of it gets inside the body. It’s not the same as taking a pill. **These are valuable medications**, and if used properly, they significantly **reduce the debilitating impact of eczema** and allow millions of our patients to live normal lives.”

AAAAI and ACAAI Statement

- FDA warning comes from **primate study** with an oral formulation of pimecrolimus with occurrence of lymphoma 30X recommended human dose orally
- After topical application of CI, **serum concentrations are low to undetectable and absorption decreases as dermatitis improves**
- There are no absorption studies in infants
- **In a mouse model, lymphoma was only seen at doses 26-47X recommended human dose**
- **Used in 7 million people with no demonstration of incidence of lymphoma with short or intermittent long-term application**

March 2005 www.acaai.org

AAAAI and ACAAI Statement

- Use as per current FDA guidelines recommend CI indicated for the short or intermittent long term Rx of AD in patients ≥ 2 who are unresponsive or intolerant to other conventional Rx
- Recommend used as previously recommended and at the amount needed to control sx
- Animal data suggests risk of CA increases with increase exposure
 - Note doses substantially higher than levels used in humans
- Reinforce adjunctive Rx for AD (
 - Moisturization, removal of triggers, eval of food/inhalant allergies and Rx of infection
- “There is no evidence to date of systemic immunosuppression after short or intermittent long-term topical application of FDA approved formulations of CI in patients with AD”

March 2005 www.acaai.org

The National Eczema Association's Statement

NEASE's review of the data presented at the meeting found the following:

- 1) The incidence of lymphoma and skin cancers in patients treated with these medications appears to be less than expected.
- 2) Both companies that produce these drugs have initiated long term registries of patients on these medications and some patients have been followed for almost five years already.

The National Eczema Association's Statement

NEASE's review of the data presented at the meeting found the following:

- 3) The types of lymphoma reported in patients treated with these medications are not the types that arise in immunocompromised hosts as might be expected if these medications allowed cancers to form.
- 4) Little evidence supports the contention that patients treated with these medications become immunocompromised.
- 5) In general the blood levels observed in patients treated with these medications within the approved care standards are very low and transient.

European Academy of Dermatology and Venereology

Presidential Statement on Topical Calcineurin
Inhibitors **Johannes Ring said:**

**“ there was no clinical evidence that the
preparations used to treat atopic
eczema were associated with an
increased risk of cancer”.**



Antes



1 mes



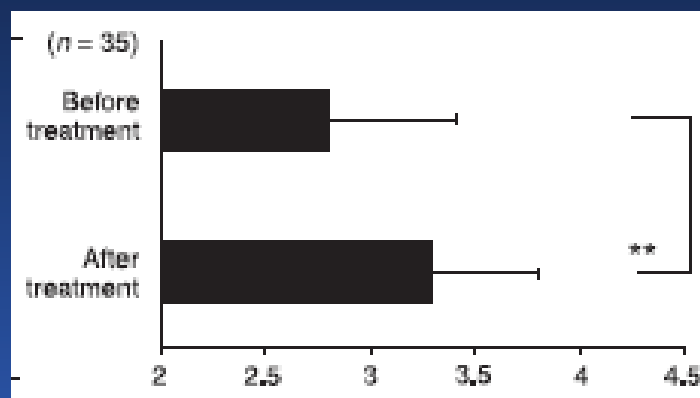
Antes



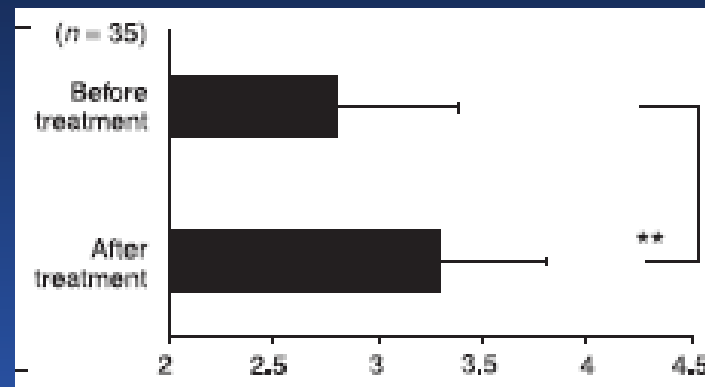
1 mes

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DA TRATADOS CON TACROLIMUS

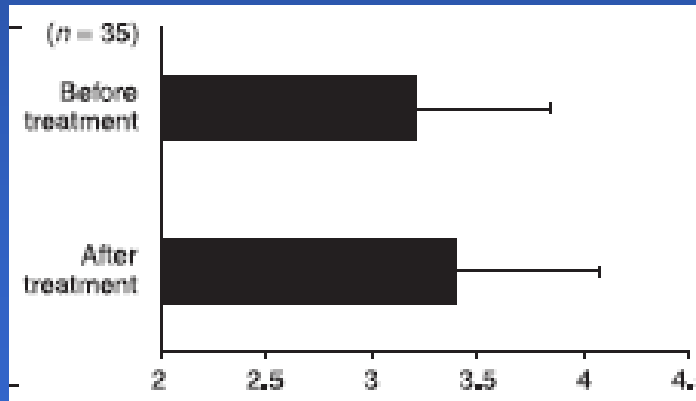
SALUD FISICA



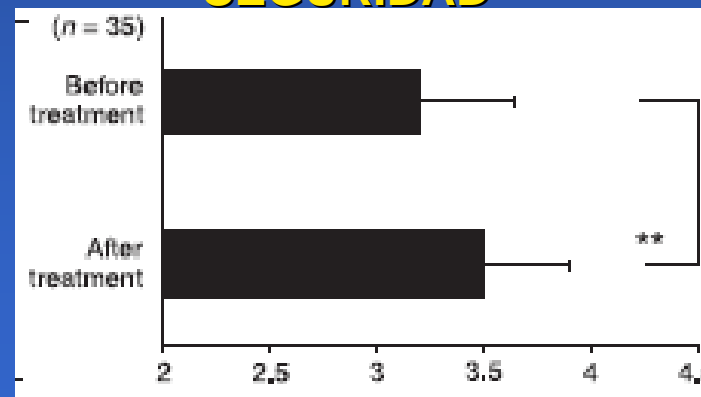
SALUD PSICOLOGICA



RELACIONES SOCIALES



SENSACION DE LIBERTAD Y SEGURIDAD



REPORTES DE OTROS USOS TERAPÉUTICOS

- **Ptíriasis Alba**

Rigopoulos, D. et al. Tacrolimus ointment 0,1% in pityriasis alba: an open-label, randomized, placebo-controlled study. *British Journal of Dermatology*. 2006; 155:152–155

- **Liquen Estriado**

Sáez-Rodríguez, M. et al. Lichen striatus in an adult successfully treated with pimecrolimus cream. *JEADV*. 2006;**20**: 000

- **Sarcoidosis**

Tsuboi, H. Yonemoto, K. Katsuoka, K. A 14-year-old girl with lichenoid sarcoidosis successfully treated with tacrolimus. *Journal of Dermatology* 2006; 33: 344–348

REPORTES DE OTROS USOS TERAPÉUTICOS

- Síndrome de Netherton

Sun, J. Linden, K. Netherton syndrome: A case report and review of the literature. *International Journal of Dermatology*. 2006, 45: 693 -697

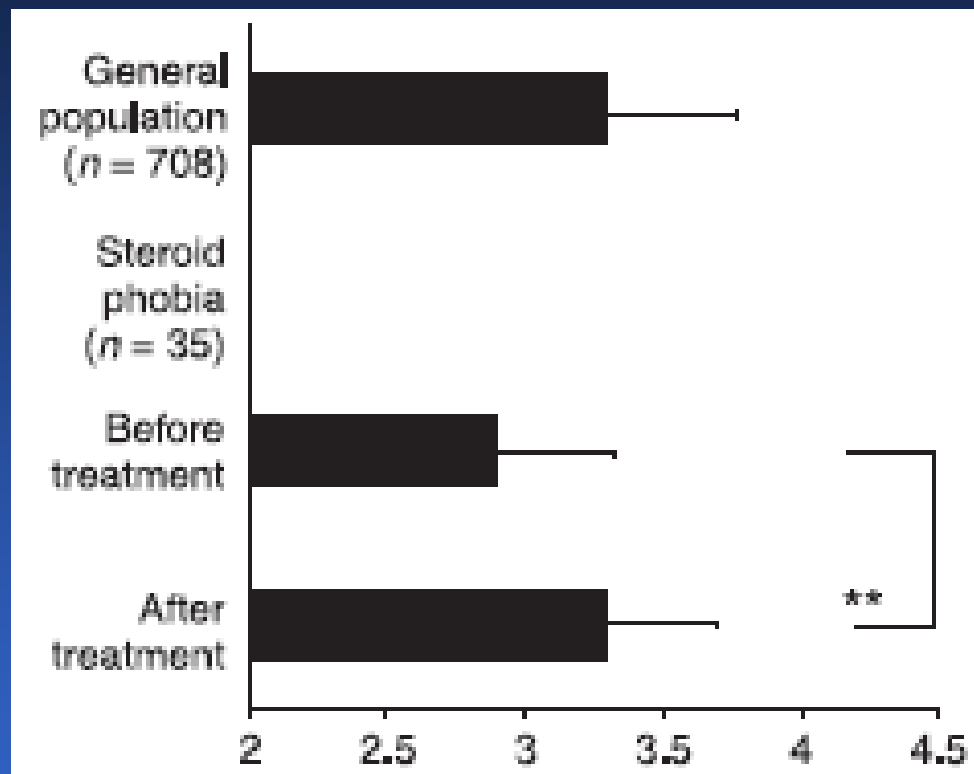
- Dermatitis Plantar Juvenil

Juvenile plantar dermatosis responding to topical tacrolimus ointment. *Clinical and Experimental Dermatology*, 31, 452–482

- Pioderma gangrenoso

Torrelo, A. et al. Pyoderma Gangrenosum in an Infant. *Pediatric Dermatology*. 2006; 23(4): 338–341

CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DA TRATADOS CON TACROLIMUS



Escala WHOQOL-26

Mejoría de la escala después de 12 semanas de tratamiento con tacrolimus

**EUROPEAN MEDICINES AGENCY
RECOMMENDS CAUTIOUS USE OF
PROTOPIC/PROTOPY AND ELIDEL**

European Medicines Agency *Press office*

London, 27 March 2006

Doc. Ref. EMEA/98882/2006

Recomendaciones del uso de ITC

- 1) No deben utilizarse en pacientes **menores de 2 años** de edad
- 2) Serán indicados como **segunda línea de tratamiento, por cortos períodos de tiempo y en forma discontinua**, en pacientes con dermatitis atópica leve a moderada (pimecrolimus) y moderada a severa (tacrolimus)
- 3) **Serán indicados en reemplazo de los corticosteroides tópicos** cuando estos fracasen, o exista alguna limitación en su uso , bien sea por intolerancia o por la localización de las lesiones (cara, genitales...)

Recomendaciones del uso de ITC

- 5) Debe utilizarse solo en áreas afectadas y en capas delgadas
- 6) No se utilizará en pacientes inmunocomprometidos
- 7) No se utilizaran en pacientes con cáncer de piel o lesiones premalignas
- 8) Tacrolimus no debe utilizarse en pacientes con linfadenopatias hasta que su etiología sea dilucidada. Cuando sea posible se indicará una sola aplicación diaria y a la concentración de 0,03 %

Recomendaciones del uso de ITC

9) Durante su uso debe minimizarse la exposición a la luz Ultravioleta e indicarse las recomendaciones pertinentes , por el riesgo potencial de aumento de la inmunosupresion, ya que no se ha demostrado fototoxicidad ni fotoalergia

10) No deberan utilizarse en dermatitis atópica infectada

11) Debe evitarse su uso en pacientes eritrodérmicos y en pacientes con infecciones virales, micóticas o bacterianas

Recomendaciones del uso de ITC

12) Casos aislados de malignidad han sido reportados en coincidencia con el uso de estas drogas (linfoma y cáncer cutáneo) , pero no existe evidencia de una relación de causalidad entre ambas

13) Las vacunaciones deben administrarse antes de la aplicación del medicamento o dejando un Intervalo de 14 días posterior a la aplicación de la crema; cuando las vacunas sean por virus vivos atenuados el tiempo se prolongará hasta por 28 días

14) No administrar en embarazo y lactancia

Recomendaciones del uso de ITC

- 15) Reacciones adversas locales se relacionan con prurito y ardor en el área de aplicación, durante los primeros días
- 16) Se sugiere reevaluación del paciente si no hay mejoría de los signos y síntomas después de 6 semanas de aplicación
- 17) Su prescripción inicial debe ser realizada por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de DA.

www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/8027006en.pdf

Para ver esta película, debe
disponer de QuickTime™ y de
un descompresor TIFF (sin comprimir).

03/31/2006

What is the most important information I should know about ITC?

The safety of using ITC for a long period of time is not known. A very small number of people who have used ITC have had cancer (for example, skin or lymphoma). However, a link with ITC has not been shown.

Because of this concern:

Recomendaciones del uso de ITC

- Do not use ITC continuously for a long time.
- Use ITC only on areas of your skin that have eczema.
- Do not use ITC on a child under 2 years old.

Recomendaciones del uso de ITC

ITC should not be used:

- On children younger than 2 years of age.
- If you are allergic to ITC or anything in it. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients.

Recomendaciones del uso de ITC

How should I use ITC ?

- Use ITC exactly as prescribed.
- Use ITC only on areas of your skin that have eczema.
- Use ITC for short periods, and if needed, treatment may be repeated with breaks in between.

Recomendaciones del uso de ITC

What should I tell my doctor before starting ITC?

Before you start using ITC, you and your doctor should talk about all of your medical conditions, including if you:

- have a skin disease called Netherton's syndrome (a rare inherited condition).
- have any infection on your skin including chicken pox or herpes.
- have been told you have a weakened immune system.
- are pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant.

The new WARNINGS section follows:

Long-term Safety of Topical Calcineurin Inhibitors Has Not Been Established Although a causal relationship has not been established, rare cases of malignancy (e.g., skin and lymphoma) have been reported in patients treated with topical calcineurin inhibitors. Therefore:

M. Joyce Rico, MD
Vice President, Medical Sciences

Alan L. Bess, MD
Vice President Clinical Safety & Epidemiology

The new WARNINGS section follows:

- Continuous long-term use of topical calcineurin inhibitors, including, in any age group should be avoided, and application limited to areas of involvement with atopic dermatitis.
- ITC is not indicated for use in children less than 2 years of age. Only 0.03% ITC is indicated for use in children 2-15 years of age.

M. Joyce Rico, MD
Vice President, Medical Sciences

Alan L. Bess, MD
Vice President Clinical Safety & Epidemiology

www.fda.gov/medwaTCH/safety/2006/safety06.htm#chronological

Inmunomoduladores tópicos

“Dado este perfil de seguridad y eficacia, se ha propuesto su empleo de forma mantenida ante los primeros síntomas y signos de la dermatitis atópica, con el fin de prevenir la aplicación de corticoides, que se reservan como tratamiento de segunda línea”.

Lluís Puig. Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Cuando usar Inhibidores de la Calcineurina

- Pobre respuesta a esteroides tópicos
- Fobia a esteroides
- Dermatitis en cara, cuello y pliegues
- Para prevenir brotes de DA

Leung D.Y.M., Boguniewicz M. Advances in allergic skin diseases, J All Clin Immunol. Vol 111,(3),2003

Manejo de la dermatitis atópica

Inducción

- ❖ Esteroides tópicos de alta potencia por 2 semanas
- ❖ Esteroides tópicos efectivos de más baja potencia por 2 a 12 semanas
- ❖ Inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) por 2 a 12 semanas
- ❖ Esteroides tópicos (alta o baja potencia) combinados con ITC por 2 a 12 semanas

Mejoría

Mantenimiento

- ❖ Monoterapia con ITC
- ❖ Monoterapia con esteroides tópicos efectivos de más baja potencia (uso intermitente)
- ❖ Pulsos con ITC con esteroides tópicos efectivos de más baja potencia a necesidad

Abramovits W. A clinician's paradigm in the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:570-7

CONCLUSIONES Dermatitis Atópica FASE AGUDA

1. ESTEROIDES TOPICOS
2. INHIBIDORES TOPICOS DE LA CALCINEURINA
3. NO MENORES DE 2 AÑOS ??
4. NO TERAPIA DE MANTENIMIENTO
5. AHORRADORES DE ESTEROIDES
6. TERAPIA DIARIA CON ITC/ESTEROIDES WEEKEND



frgonzalez52@gmail.com