



Volumen 3, Número 4, Junio 2006

Resúmenes SIIC

● LA COMBINACION DE SALMETEROL MAS FLUTICASONA ES EFICAZ Y SEGURA EN EL ASMA LEVE O MODERADA

Estocolmo, Suecia

En pacientes con asma leve o moderada, la combinación de salmeterol más fluticasona se asocia con mejor evolución clínica y funcional respecto de cualquiera de los fármacos por separado.

Respiratory Medicine 100(1):2-10, Ene 2006

Autores:

Lundbäck B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Lung and Allergy Research, National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet

Título original:

Control of Mild to Moderate Asthma over 1-Year with the Combination of Salmeterol and Fluticasone Propionate

Título en castellano:

Control del Asma Leve o Moderada al Cabo de un Año con la Combinación de Salmeterol más Propionato de Fluticasona

Introducción

El asma es una enfermedad crónica cuyo rasgo principal es la inflamación que, a su vez, origina hiperreactividad bronquial (HRB), obstrucción al flujo de aire y los síntomas característicos. Se considera que la inflamación y la HRB también están presentes en pacientes asintomáticos, con asma leve.

Las recomendaciones del *Global Initiative for Asthma* (GINA) establecen que el tratamiento farmacológico debe basarse en la gravedad de la enfermedad. Los corticoides inhalatorios (CI) son los fármacos más eficaces para controlar la enfermedad y se recomienda su uso en todos los pacientes con asma persistente y también asma leve persistente, dado que reducen la inflamación, la HRB y la frecuencia de exacerbaciones. Además, el tratamiento con estas drogas debería iniciarse precozmente, de manera tal de evitar los cambios estructurales que surgen como consecuencia de la inflamación. En pacientes con asma fatal hay intensa infiltración tisular con células inflamatorias; la inflamación también puede estar presente en sujetos con asma leve y, por este motivo, se considera que estos pacientes también tienen riesgo de fallecer por asma.

Se recomienda que los beta agonistas de acción prolongada (BAAP) se utilicen en combinación con los CI, en pacientes con asma moderada o grave. Además de las propiedades broncodilatadoras, ejercen efectos beneficiosos sobre el músculo liso y la proliferación de las células epiteliales, reducen los síntomas y mejoran la funcionalidad respiratoria. La alteración funcional del epitelio en pacientes con asma puede ocasionar alteraciones en los receptores beta y este trastorno induce, en definitiva, HRB. Aun que varios estudios en sujetos con asma moderada o grave persistente indicaron una mejor evolución con el tratamiento combinado con BAAP y CI, se cuenta con poca información acerca de los efectos de esta terapia en pacientes con asma leve. Sin embargo, es razonable pensar que la combinación también sea útil en estos casos. El propósito de esta investigación fue determinar el efecto a largo plazo del tratamiento con propionato de fluticasona (PF), salmeterol o ambos (PF+S).

Métodos

La investigación, de diseño aleatorizado y a doble ciego, se prolongó por 12 meses. Se

incorporaron aproximadamente 4 000 pacientes con asma que habían participado en estudios epidemiológicos de población en el norte de Suecia. Los pacientes tenían entre 18 y 70 años, asma leve o moderada persistente, con síntomas al menos 2 veces por semana. Además debían presentar por lo menos una de las siguientes alteraciones: HRB, demostrada por prueba de metacolina; variabilidad diurna en el pico de flujo espiratorio de 20% o más, 3 días o más durante los últimos 14 días del período de lavado; una diferencia del 30% o mayor entre las lecturas del pico de flujo en 7 días del período de lavado o una reversibilidad del 15% o más en el pico de flujo o en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo después de la inhalación de salbutamol. Se excluyeron pacientes con tratamiento con CI en dosis de más de 1 200 µg por día; sujetos que habían presentado una o más exacerbaciones graves en los 12 meses anteriores al estudio; individuos con hipersensibilidad a los beta agonistas o a los CI; mujeres durante el embarazo o la lactancia y pacientes con infecciones del tracto respiratorio en las 4 semanas previas al período de lavado.

Durante esta fase, la dosis de CI se redujo a un máximo de budesonida, 400 µg por día o sus equivalentes. Posteriormente fueron asignados a recibir salmeterol (50 µg), PF (250 µg) o PF + S (50 µg + 250 µg) mediante inhalador *Diskus*, 2 veces por día, durante 12 meses. Se permitió el uso de salbutamol como fármaco de rescate.

El parámetro principal de eficacia fue el número de pacientes que requirió un aumento en el fármaco por control inadecuado del asma. En este caso, los pacientes asignados a salmeterol fueron transferidos a tratamiento combinado; los que recibían PF en dosis de 250 µg recibieron el doble de dosis del CI y los que estaban tratados con PF + S en dosis de 50 y 250 µg aumentaron la dosis a 50 + 500 µg. Luego se tuvo en cuenta el número de exacerbaciones y las modificaciones en los parámetros respiratorios y en la prueba de metacolina.

Resultados

La cohorte asignada a tratamiento estuvo integrada por 282 pacientes; las características iniciales fueron semejantes en los 3 grupos. El 68% recibía CI con anterioridad; el 98% tenía HRB en la prueba de metacolina; el 19% mostró variabilidad en el pico de flujo y el 20% presentó reversibilidad positiva luego de la inhalación de salbutamol. El 93.3% de los pacientes completó los 12 meses de investigación.

Los sujetos asignados a tratamiento combinado requirieron menos incremento de la dosis en comparación con pacientes tratados con PF o con salmeterol como terapias únicas ($p < 0.001$). El principal motivo para ajustar la dosis fue la aparición de 2 o más episodios de exacerbaciones. El número de pacientes con 2 o más crisis agudas durante los 12 meses de estudio fue significativamente más bajo en el grupo de terapia combinada, respecto de los tratados con salmeterol o PF; asimismo, la mejoría en la HRB fue sustancialmente mayor en el grupo de PF + S.

La funcionalidad respiratoria también mejoró más en sujetos que recibieron ambos agentes; el porcentaje promedio de días y noches sin síntomas fue mayor en este grupo, en comparación con pacientes tratados con una única droga; asimismo, la cantidad de días sin necesidad de fármaco de rescate fue mayor en pacientes que recibieron PF + S.

El 97% de los pacientes del grupo PF + S, el 96% de los asignados a PF y el 95% de los que recibieron salmeterol presentaron manifestaciones adversas. Las más frecuentes en todos los grupos fueron las infecciones del tracto respiratorio.

Discusión

El propósito fundamental del estudio fue establecer la eficacia de la monoterapia o el tratamiento combinado en pacientes con asma leve o moderada. Los resultados indicaron que un menor porcentaje de los pacientes asignados a PF + S requirió aumento de la dosis; asimismo, este grupo presentó un número más bajo de exacerbaciones y fue superior la mejoría en la HRB y en las variables funcionales respiratorias. Los hallazgos sugieren que la combinación de un agente antiinflamatorio más un broncodilatador de acción prolongada es más eficaz en el control sintomático a largo plazo. La enfermedad asmática, incluso en los períodos asintomáticos, presenta inflamación que contribuye a la HRB.

Es posible que los efectos observados con el tratamiento mixto obedezcan, al menos en parte, a la acción moduladora de los BAAP sobre la neurotransmisión y la inhibición de la liberación de mediadores de las células cebadas, con lo cual se potenciaría el efecto antiinflamatorio de los CI. Por su parte, se considera que los CI protegen contra la pérdida de receptores beta 2, con lo cual aumentarían los beneficios a largo plazo de los beta agonistas. Se observó que la combinación de

BAAP más CI es más eficaz que dosis más altas de CI o que cualquier otra combinación farmacológica.

A corto plazo, la HRB se asocia con inflamación, mientras que a largo plazo se acompaña de trastornos de la funcionalidad respiratoria. La HRB, comentan los autores, es una respuesta broncoconstrictora exagerada e indica que los receptores beta podrían intervenir en su progresión a través de un efecto sobre la transmisión de nervios colinérgicos a nivel de la musculatura lisa. El tratamiento combinado constituye en la actualidad un abordaje racional de terapia en pacientes con asma; se considera que los CI y los BAAP pueden activar los receptores de glucocorticoides, con lo cual se necesitarían menos dosis de CI, se tornarían máximos los beneficios y se limitarían los efectos adversos. Afortunadamente no existen interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas cuando el salmeterol se administra simultáneamente con propionato de fluticasona. En conclusión, afirman los autores, el presente estudio avala el uso de terapia combinada antiinflamatoria y broncodilatadora en pacientes con asma leve o moderada. La protección contra la aparición de exacerbaciones puede atribuirse al mejor control de la inflamación, de la HRB y de los parámetros respiratorios que se logra con la combinación de ambos fármacos.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué pacientes asmáticos estaría indicado el tratamiento combinado con salmeterol más propionato de fluticasona?

- A. Sólo en pacientes con asma casi fatal.**
- B. Sólo en pacientes con asma grave persistente.**
- C. Sólo en enfermos con asma moderada persistente.**
- D. En todos los pacientes con asma persistente.**

Respuesta Correcta

● TRANSFERENCIA DE RESISTENCIA A ANTIBIOTICOS EN PLANTAS GENETICAMENTE MODIFICADAS

Londres, Reino Unido

Existe un debate respecto de la seguridad de incorporar marcadores de resistencia a antibióticos dentro de las plantas. En el ámbito científico muchos han concluido que la presencia de estos marcadores no expone a los seres humanos o animales a un incremento del riesgo sanitario, aunque con algunas excepciones.

Lancet Infectious Diseases 5(10):637-646, Oct 2005

Autores:

Gay P

Institución/es participante/s en la investigación:

University College London

Título original:

Antibiotic Resistance Markers in Genetically Modified Plants: A Risk to Human Health?

Título en castellano:

Marcadores de Resistencia a Antibióticos en Plantas Modificadas Genéticamente: ¿Un Riesgo para la Salud Humana?

Introducción

La modificación genética de las plantas incluye la transferencia de uno o más genes seleccionados a células receptoras a través de varios procesos, en los cuales mayoritariamente se emplea *Agrobacterium tumefaciens*. Los genes a transferir se cotransforman con un marcador que permite recuperar un fenotipo deseado y el más utilizado es el gen *nptII*, que codifica para una neomicina fosfotransferasa, enzima que inactiva a este aminoglucósido, la kanamicina y la paromomicina. Las células cotransformadas con el *nptII* y el gen de interés pueden ser seleccionadas de un medio de cultivo enriquecido con kanamicina, con lo que se facilita la identificación de plantas genéticamente modificadas (GM).

Existe un debate respecto de la seguridad que implica el incorporar marcadores de resistencia a antibióticos dentro de las plantas. En el ámbito científico muchos investigadores han concluido que la presencia de estos marcadores no expone a los seres humanos o animales a un incremento del riesgo sanitario, aunque con algunas excepciones. Sin embargo, el público permanece escéptico, condición alimentada por la prensa sensacionalista que explota titulares escabrosos en relación al peligro que entrañan los alimentos tipo "Frankenstein".

En este artículo, los autores analizaron las pruebas científicas acerca de la seguridad de los marcadores de resistencia a antibióticos, haciendo hincapié en el estudio del gen *nptII*.

Transferencia de genes marcadores de resistencia a antibióticos en el medio ambiente natural

Para que un marcador de resistencia sea transferido dentro de un nuevo hospedero bacteriano se deben cumplir las siguientes condiciones: primero, durante la lisis de las células de las plantas, su ADN no debe ser degradado totalmente, debe haber contacto físico entre los fragmentos de ADN con la bacteria receptora. Posteriormente, el ADN debe ser captado por la bacteria e integrarse dentro de su genoma. Por último, los genes deben expresarse.

Algunos residuos de plantas (raíces, troncos, hojas y granos de polen) permanecen en el suelo luego de la cosecha, y este material con frecuencia se abandona hasta que se degrada. Sin embargo, aunque las plantas se degraden en forma mecánica o química, en el medio ambiente pueden persistir fragmentos intactos de ADN. Puede suceder que estos fragmentos sean lo suficientemente grandes para ser incluidos en el marco de lectura abierta de un marcador de resistencia y sean incorporados dentro de las bacterias.

El caso del forraje fermentado en silos

En este caso, las plantas cosechadas antes de que maduren, son cortadas y almacenadas en condiciones anaeróbicas. Este material sigue un proceso de fermentación láctica que resulta en una caída rápida del pH por debajo de 5, con lo que se previene el crecimiento de otras bacterias y se preserva el forraje durante toda una estación. Un estudio mostró que el ADN del maíz ensilado se degrada en forma significativa, probablemente debido al bajo pH.

En otro estudio en el que se empleó *Escherichia coli* como célula receptora se demostró que la capacidad de transformación del ADN del plásmido desapareció 2 minutos después de la incubación con el fluido del forraje fermentado.

El destino del ADN en el tracto gastrointestinal de los vertebrados

Se ha aceptado dogmáticamente que el ADN proveniente de las comidas se degrada en contacto con el ácido del estómago y las ADNasas pancreáticas. Un estudio mostró que el ADN de bacteriófagos y plásmidos introducidos en ratones mediante sondas orogástricas en altas concentraciones no se degradaban totalmente en el tracto gastrointestinal, en el cual se encontraron fragmentos lo suficientemente grandes para incluir un marco de lectura abierta de algún gen de resistencia a antibióticos.

Por otra parte, en estudios llevados a cabo en rumiantes, los autores llegaron a la conclusión de que la captación de fragmentos de ADN transgénicos –por parte de las bacterias de estos animales– es casi nula o limitada debido a la degradación rápida del ADN al producirse la lisis celular de las plantas. Otro estudio realizado en bovinos mostró que el ADN libre es rápidamente degradado a pH neutro.

Transformación bacteriana en medios naturales

La mayoría de las especies bacterianas no se desarrollan hasta obtener un estado de competencia en los medios naturales, aunque sí pueden ser transformadas mediante técnicas de laboratorio que permiten al ADN extracelular penetrar las membranas celulares. Sin embargo, no se puede

descartar que, bajo condiciones de intercambio genético más favorables, puedan aparecer procesos de transformación como el descrito para *Escherichia coli*.

Captación del ADN

La captación se define como la transición del ADN unido a la bacteria a un estado resistente a las ADNasas. Por ejemplo, en algunos géneros como *Haemophilus influenzae* y *Neisseria spp*, la captación del ADN incluye el reconocimiento de secuencias específicas de nucleótidos, de manera tal que se previene la captación de otros materiales genéticos. En muchos otros casos (*Bacillus subtilis* y *Streptococcus pneumoniae*) se puede captar el ADN de cualquier origen. Los procesos de competición se establecen entre todos los fragmentos de ADN disponibles y los marcadores de resistencia a antibióticos "desorientados", lo cual representa solamente una millonésima parte del genoma de la planta, por lo que estos marcadores constituyen una muy pequeña fracción del ADN total disponible para la transformación.

Estabilización y expresión de los nuevos genes

El siguiente paso crucial en el proceso de transformación es la incorporación del fragmento de la planta en el cromosoma celular o dentro de un plásmido transmisible.

En un ensayo, se diseñaron plásmidos y constructos genómicos que contenían un gen *nptII* parcialmente suprimido y se insertaron en una cepa transformable de *Acinetobacter sp*. La cepa original no pudo ser transformada en resistente a la kanamicina. Sin embargo, la cepa modificada genéticamente (incluida la delección parcial) pudo incorporar el marcador de resistencia *nptII* del ADN de papas y remolachas en condiciones experimentales. De todos modos, la gran mayoría de los estudios realizados no han podido detectar la transferencia de resistencia en plantaciones de soja en las que habían madurado remolachas o tabaco transgénicos.

Reservorios de resistencia

Selección

Los antibióticos eliminan tanto los organismos patógenos como los comensales que son susceptibles. Al remover estos últimos se crea un espacio apto para la invasión de bacterias resistentes, condición particularmente delicada en los medios hospitalarios. Por lo tanto, los antibióticos promueven un efecto doble para intensificar la resistencia, ya que facilitan su emergencia y proveen el nicho ecológico para las cepas resistentes.

Por otra parte, la prolongación de los tratamientos antibióticos puede alterar significativamente la flora normal del hospedero, lo que permite el sobrecrecimiento de organismos que son naturalmente resistentes (como se observa en la práctica diaria con el desarrollo de aftas orales durante el tratamiento antibiótico). Los tratamientos prolongados de bajas dosis también pueden resultar en la selección de resistencia como ha sido el caso de los beta lactámicos y *Streptococcus pneumoniae*.

El medio selectivo creado permite la expansión de organismos como los enterococos resistentes a vancomicina que pueden haber pasado a la población humana a través de la cadena alimenticia. Este efecto puede continuar luego de haberse suspendido la utilización del antibiótico.

Mutación

La mutación constituye uno de los procesos más importantes para el desarrollo de genes que codifican beta lactamasas de amplio espectro. Esta situación es diferente para la mayoría de los otros genes de resistencia a antibióticos, especialmente el *nptII*, y muchos autores no han podido obtener cambios clínicamente significativos en la resistencia al introducir una mutación simple en este gen.

Transmisión de genes de resistencia

La portación de determinantes de resistencia a múltiples drogas constituye la regla, más que la excepción. Estos genes suelen agruparse en una variedad de elementos transmisibles conocidos como transposones, plásmidos e integrones. En el caso de *Mycobacterium tuberculosis*, la resistencia aparece a través de mutaciones puntiformes en los genes cromosómicos y una vez que esta resistencia emerge para un antibiótico, el riesgo de aumentarla subsecuentemente se hace significativamente mayor.

Transferencia horizontal de genes

Las bacterias son capaces de transmitir genes a otras especies microbianas presentes en el mismo

nicho y hasta el momento no se han diseñado métodos que permitan detectar este tipo de transferencia en los medios naturales. Es notable que la mayor parte de las publicaciones científicas dedicadas a la resistencia a antibióticos no hayan hecho mención a la transformación aleatoria con segmentos lineales de ADN como un factor de contribución crítico de la resistencia adquirida *de novo*. Se ha probado que la conjugación entre tipos compatibles de bacterias es la causa principal de diseminación de resistencia en la mayoría de los medios naturales. La mayor parte de los genes de resistencia de la neomicina y kanamicina provienen de plásmidos y, por lo tanto, pueden ser transferidos fácilmente mediante procesos de conjugación.

Diseminación clonal y vertical de genes

Una vez que los genes de resistencia se han transferido horizontalmente a determinadas especies e integrado de manera exitosa en una unidad de replicación competente (cromosoma o plásmido), las bacterias resistentes se multiplican tanto como lo permite el ecosistema.

Migración y contaminación

Las bacterias resistentes se transportan entre nichos a través de varias rutas. Así, la aparición de una nueva cepa resistente puede provocar una epidemia, como sucede con la diseminación internacional de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples drogas.

Discusión

Las plantas modificadas genéticamente tienen un enorme potencial para mejorar la salud humana, aunque todavía se desconoce a qué costo. El resultado de la introducción de marcadores de resistencia antibiótica a estas plantas depende del flujo genético entre los reservorios de resistencia que conectan los campos de cultivo y las bacterias potencialmente resistentes y transferibles a los seres humanos. Está claro que los fragmentos de ADN lo suficientemente largos como para codificar un mecanismo de resistencia pueden sobrevivir en el suelo o en el sistema gastrointestinal de los animales.

Todavía no hay pruebas concretas de la existencia de procesos de recombinación en este medio, aunque no se excluye tal posibilidad.

Solamente aquellos organismos que se hallan sometidos a la presión de ser selectivos durante la recombinación son los que tienen las mayores posibilidades de sobrevivir, multiplicarse y superar esta barrera. Por otra parte, la transmisión de los elementos genéticos que codifican mecanismos de resistencia se ve facilitada por la elevada tasa de prescripción de antibióticos.

Los marcadores de resistencia a antibióticos, concluyen los autores, no representan un riesgo significativo para la salud humana.

Autoevaluación de Lectura

La conjugación bacteriana es un proceso por el que se transfiere material genético mediante:

- A. Plásmidos y cromosomas.**
- B. Bacteriófagos**
- C. Plásmidos y bacteriófagos.**
- D. Cromosomas y bacteriófagos.**

Respuesta Correcta

● SEGURIDAD Y TOLERANCIA DEL PIMECROLIMUS EN CREMA AL 1% EN NIÑOS PEQUEÑOS

Basilea, Suiza

Análisis de la seguridad y tolerancia del pimecrolimus en crema al 1% en niños menores de 24 meses con dermatitis atópica.

Pediatrics 117(1):118-128, Ene 2006

Autores:

Paul C y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Clinical Research and Development, Novartis Pharma AG

Título original:

Safety and Tolerability of 1% Pimecrolimus Cream among Infants: Experience with 1133 Patients Treated for Up to 2 Years

Título en castellano:

Seguridad y Tolerancia del Pimecrolimus en Crema al 1% en Niños Menores de 24 meses: Experiencia con 1 133 Pacientes Tratados hasta por Dos Años

Introducción

La dermatitis atópica (DA) es una de las afecciones cutáneas más comunes en niños pequeños. El prurito intratable y la pérdida de horas de sueño constituyen los síntomas más frecuentes en los pacientes afectados. Además, en niños pequeños la DA también afecta el apetito y el estado de ánimo; su impacto negativo sobre la calidad de vida se extiende a la familia del paciente. Los corticoides tópicos (CT) constituyen las drogas antiinflamatorias utilizadas con mayor frecuencia para el tratamiento de la DA.

Si bien estos agentes son eficaces para la terapia de las manifestaciones agudas de la enfermedad, su uso prolongado está limitado debido a los efectos adversos locales y sistémicos. Los principales factores de riesgo para el aumento de la absorción cutánea de los CT son la extensión de la enfermedad y la edad del paciente; los niños pequeños tienen el mayor riesgo debido al mayor índice de área de superficie corporal/masa corporal.

El pimecrolimus en crema al 1% es un inhibidor tópico de la calcineurina que bloquea la transcripción y liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios, que son producidos por los linfocitos T y mastocitos y que están involucrados en la patogénesis de la DA y otros trastornos cutáneos inflamatorios. Esta droga no interfiere en la diferenciación, maduración y función de las células que participan en la inmunovigilancia, específicamente las células dendríticas y las células de Langerhans. El pimecrolimus en crema mostró un potencial mucho menor para la absorción percutánea respecto de los CT debido a su mayor peso molecular y lipofilia. A diferencia de los CT, el pimecrolimus no produce atrofia cutánea y no afecta el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal. El pimecrolimus en crema fue elaborado específicamente para el tratamiento de las enfermedades cutáneas inflamatorias, como la DA, la dermatitis de contacto alérgica y la dermatitis irritante crónica de las manos. Durante la etapa de desarrollo clínico del pimecrolimus en crema al 1% participaron 1 133 pacientes entre 3 y 23 meses con diagnóstico de DA leve a grave que fueron tratados por hasta 2 años. Los resultados de los estudios clínicos en esta población de pacientes demostraron que el uso de la crema de pimecrolimus al 1% indujo un alivio rápido de los síntomas, evitó la progresión a brotes mayores, aumentó el número de días libres de enfermedad, mejoró la calidad de vida de los pacientes y sus padres y fue bien tolerado. A diferencia de los CT, el pimecrolimus al 1% retiene su efectividad clínica cuando se usa por períodos prolongados, sin riesgo de rebote de la enfermedad. El principal motivo de preocupación sobre su uso se relaciona con el hecho de que los inhibidores de la calcineurina tienen propiedades inmunosupresoras cuando son administrados en dosis altas por vía sistémica.

El objetivo de esta reseña fue analizar la seguridad y tolerancia del pimecrolimus en crema al 1% en niños pequeños con DA sobre la base de los datos combinados de los 4 ensayos farmacocinéticos y los 6 estudios clínicos realizados en este grupo de 1 133 pacientes.

Exposición sistémica en estudios farmacocinéticos

Los estudios toxicológicos realizados con el pimecrolimus administrado por vía oral en animales indicaron que hubo toxicidad sólo con dosis orales asociadas con concentraciones plasmáticas pico superiores a 100 ng/ml. No se observó en los animales toxicidad sistémica con la administración tópica del pimecrolimus en crema. Respecto de los seres humanos, no se observaron manifestaciones de toxicidad en los adultos con psoriasis tratados con pimecrolimus por vía oral

por hasta 12 semanas cuando se utilizaron dosis asociadas con concentraciones plasmáticas pico de 54 ng/ml. La exposición sistémica al pimecrolimus en crema al 1% fue evaluada en estudios farmacocinéticos mediante la medición de las concentraciones plasmáticas en distintos momentos durante el tratamiento. En estos ensayos, en 58 pacientes pediátricos con DA (3 meses a 14 años) los niveles plasmáticos después del tratamiento con pimecrolimus en crema fueron muy bajos o indetectables. Las concentraciones plasmáticas mostraron valores similares a las 2, 4, 6 y 12 horas después de la aplicación tópica, sin niveles picos. Los niveles fueron similares en los días 4 y 22, lo cual indica la ausencia de acumulación sistémica del pimecrolimus luego de la aplicación local.

En 4 estudios farmacocinéticos con 35 niños entre 3.4 y 22.7 meses con DA moderada a grave, con compromiso del 10% al 92% de la superficie corporal total al comienzo del tratamiento con pimecrolimus en crema al 1% 2 veces por día, las concentraciones plasmáticas fueron bajas (< 1 ng/ml en > 80% de las muestras), independientemente de la gravedad y extensión de la enfermedad, y permanecieron bajas durante el tratamiento intermitente de hasta 1 año. El nivel de exposición sistémica al pimecrolimus en los niños menores de 24 meses fue comparable al observado en pacientes de mayor edad incluidos en los mismos estudios y tratados con el mismo régimen terapéutico, lo cual indica que los niños pequeños no tienen riesgo mayor de absorción percutánea significativa luego de la administración tópica del pimecrolimus al 1%, a pesar de su mayor índice de área de superficie corporal/masa corporal. Además, la exposición sistémica fue mucho más baja que la observada con los CT como la hidrocortisona.

En general, los resultados de los estudios farmacocinéticos en los menores de 24 meses indicaron que el tratamiento con pimecrolimus en crema al 1% produjo exposición sistémica mínima, aun en los pacientes con enfermedad extensa, y que las concentraciones sanguíneas permanecieron bajas durante el período terapéutico de hasta 1 año. La concentración más elevada medida (2.6 ng/ml) estuvo por debajo de la concentración pico media (54 ng/ml) detectada en los pacientes adultos con psoriasis tratados durante 28 días con 30 mg de pimecrolimus por vía oral 2 veces por día. No se informaron efectos adversos sistémicos clínicamente relevantes en los niños pequeños incluidos en los estudios farmacocinéticos.

Estudios clínicos

Pacientes y utilización del pimecrolimus en crema al 1%

Seis ensayos a doble ciego o de tipo abierto evaluaron la eficacia, seguridad y tolerancia del pimecrolimus en crema al 1% en los menores de 24 meses con DA tratados entre 4 semanas y 2 años. Estos estudios clínicos incluyeron un total de 1 098 niños entre 3 y 23 meses (530 menores de 12 meses), de los cuales 637 (58%) fueron tratados por al menos 5 meses, 466 (42.4%) por lo menos durante 6 meses, 237 (21.6%) por al menos 11 meses, 190 (17.3%) por lo menos por 1 año, 68 (6.2%) por al menos 23 meses y 61 (5.6%) por al menos 2 años; la media del porcentaje de superficie corporal total afectada al comienzo del tratamiento fue del 29% en 296 niños menores de 1 año y del 27% en 313 de aquellos entre los 12 y 23 meses. En la mayoría de estos estudios, la mayor parte de los beneficios clínicos se observaron en la primera semana luego del comienzo del tratamiento con pimecrolimus; la mejoría máxima se produjo dentro de los 3 meses y luego se mantuvo. La utilización de pimecrolimus en crema al 1% disminuyó marcadamente entre los 3 y 9 meses de tratamiento, con un promedio de 44% a 57% días libres de tratamiento a partir de los 9 meses, lo cual indica una sustancial reducción en la necesidad de terapia farmacológica a medida que se produjo la mejoría de la enfermedad y el logro del control a largo plazo.

Análisis combinado de la incidencia de efectos adversos

En 4 estudios a doble ciego controlados con placebo (vehículo) las tasas de suspensión variaron entre el 9.4% y 25% en el grupo de pimecrolimus en crema al 1% y del 29% al 48% en el grupo placebo. Las principales razones para la interrupción del tratamiento con pimecrolimus fueron: efecto terapéutico poco satisfactorio (5.3%), pérdida de monitoreo durante el seguimiento (3.4%), retiro del consentimiento (2.6%) y los efectos adversos (1.8%). Hubo mayor incidencia de suspensión del tratamiento en el grupo placebo debido al efecto terapéutico poco satisfactorio (14% a 41%). Para comparar la incidencia de efectos adversos en la fase a doble ciego de los ensayos clínicos controlados se utilizó un método ajustado por el tiempo. El número total de eventos aparecidos durante los estudios se analizó mediante la tasa de densidad de incidencia (DI) de todos los efectos adversos. Para este análisis se agruparon los datos de todos los estudios, lo cual constituye la base de datos más grande de efectos adversos en menores de 24 meses.

Además de las tasas de DI, se calcularon los riesgos relativos (RR), con los intervalos de confianza del 95% (IC) y los valores de p .

El número de pacientes en el grupo de pimecrolimus en los ensayos a doble ciego ($n = 495$) y en el grupo total de pimecrolimus (datos agrupados de todos los 6 ensayos clínicos: estudios o fases a doble ciego o de tipo abierto, $n = 1\ 098$) fue mucho más alto que en el grupo placebo de los ensayos o fases a doble ciego ($n = 193$). Los períodos de tratamiento también fueron más prolongados en el grupo total de pimecrolimus. La mayoría de los efectos adversos informados con mayor frecuencia ($> 1\%$ de todos los niños) correspondieron a trastornos comunes de la infancia; entre ellos, nasofaringitis, fiebre, infecciones del tracto respiratorio alto, infecciones óticas y bronquitis.

Las tasas de DI para todas las reacciones adversas fueron similares en los grupos de pimecrolimus y placebo de los estudios o fase a doble ciego, excepto por las molestias provocadas por la erupción dentaria, que fueron más frecuentes en el grupo de pimecrolimus (RR: 2.02, IC: 1.32-3.27, $p = 0.002$). En ambos grupos el grado de molestias por la dentición fue leve a moderado. Según los autores no hay una base científica racional que avale una asociación entre el uso tópico de pimecrolimus y la dentición; la cual pudo deberse al azar o a que los padres prestaron más atención a este síntoma a medida que la DA mejoraba con el pimecrolimus.

Las reacciones en el sitio de aplicación, como eritema, quemazón y prurito, se produjeron en menos del 1% de los niños incluidos en los 6 estudios clínicos. En el grupo total de pimecrolimus, la quemazón y el eritema fueron las reacciones locales informadas con mayor frecuencia, con tasas de DI de 2 y 1.2 casos por 1 000 pacientes-meses de seguimiento, respectivamente. La mayoría de los efectos adversos más comunes mostraron tendencia a disminuir su incidencia a lo largo del tiempo.

Efectos sobre el sistema inmunológico

Se analizó la incidencia de infecciones sistémicas y cutáneas para detectar cualquier signo posible de inmunosupresión asociada con el uso de pimecrolimus en crema al 1%. La tasa de DI de infecciones totales no cutáneas fue similar en el grupo de pimecrolimus y placebo en los estudios o fases a doble ciego (RR: 1.015, IC: 0.88-1.18, $p = 0.842$). Las tasas de DI para las infecciones cutáneas totales bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales también fue comparable en los grupos de pimecrolimus y placebo en los ensayos o fases a doble ciego.

Entre las infecciones cutáneas específicas, las más frecuentes fueron el impétigo y la varicela, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La tasa de DI de infecciones por herpes simple, con la exclusión del eccema herpético, observada durante las fases o los estudios doble ciego fue de 0.8 casos por 1 000 pacientes-meses en el grupo de pimecrolimus y de 1.7 casos por 1 000 pacientes-meses en el grupo placebo (RR: 0.462, IC: 0.04-9.93, $p = 0.528$). La tasa de DI en el grupo total de pimecrolimus fue de 0.9 casos por 1 000 pacientes-meses de observación. Diez niños tratados con pimecrolimus al 1% en los 6 estudios clínicos recibieron el diagnóstico clínico de eccema herpético, con una tasa de DI de 1.3 casos por 1 000 pacientes-meses de seguimiento; en 6 se sospechó que estuvo relacionado con el tratamiento. No hubo casos de eccema herpético en el grupo de placebo. La tasa de DI de molusco contagioso en el grupo total de pimecrolimus fue de 2.2 casos por 1 000 pacientes-meses de observación; no se informó ningún caso en el grupo placebo.

Durante los estudios o fases a doble ciego se produjeron infecciones cutáneas graves en el 0.8% de los pacientes tratados con pimecrolimus y en el 1% de los tratados con placebo. Las tasas de DI de infecciones cutáneas relacionadas con el tratamiento fueron comparables en los grupos de pimecrolimus y placebo en los estudios o fases a doble ciego (RR: 0.495, IC: 0.21-1.30, $p = 0.124$). En los niños tratados con pimecrolimus en crema al 1% por hasta 2 años, las infecciones cutáneas no fueron más frecuentes durante el segundo año de tratamiento con respecto al primero, y la incidencia de infecciones cutáneas bacterianas y virales fue baja en comparación con la incidencia informada en pacientes pediátricos con DA que recibieron tratamientos convencionales por más de 12 meses.

Para evaluar en forma más completa el potencial inmunosupresor sistémico del pimecrolimus en crema al 1% se evaluó su efecto sobre la respuesta inmunológica a las vacunaciones en 91 niños pequeños seguidos hasta por 2 años. Los resultados indicaron que el tratamiento con pimecrolimus al 1% en la primera infancia no interfirió en la capacidad para generar una respuesta inmunológica normal a la vacunación, lo cual puede ser atribuible a la baja exposición sistémica cuando la aplicación es tópica. Los resultados de este estudio confirman los datos farmacocinéticos de una mínima absorción percutánea del pimecrolimus en crema al 1%.

Conclusión

El análisis combinado de 4 estudios farmacocinéticos realizados con 35 niños con DA indicaron que las concentraciones plasmáticas de pimecrolimus luego de la aplicación tópica fueron bajas, independientemente del nivel de gravedad y la extensión de la enfermedad. El nivel de exposición sistémica al pimecrolimus en niños menores de 24 meses fue comparable al observado en niños de mayor edad. Las tasas de DI de la mayoría de los efectos adversos comunicados con mayor frecuencia en los estudios o fases a doble ciego fueron similares en los pacientes tratados con pimecrolimus al 1% o placebo. La incidencia de reacciones adversas no aumentó con el transcurso del tiempo en los niños tratados con pimecrolimus.

No hubo signos demostrables de inmunosupresión sistémica, debido a que el pimecrolimus en crema al 1% no incrementó la incidencia total de infecciones sistémicas en comparación con el placebo, y su uso no afectó la capacidad para generar una respuesta inmunológica normal a la vacunación. En general, el tratamiento con pimecrolimus en crema al 1% no se asoció con aumento de la incidencia de infecciones cutáneas totales. Sin embargo, todos los casos de eccema herpético diagnosticado clínicamente aparecieron en los pacientes tratados con pimecrolimus al 1%.

El análisis de los datos de los estudios clínicos y posteriores a la comercialización entre más de 5 millones de pacientes tratados con pimecrolimus en crema al 1% desde diciembre de 2001 no demostró evidencias de un riesgo aumentado de cáncer o de linfoma no Hodgkin relacionados con el tratamiento. No obstante, sólo podrán obtenerse datos concluyentes después de completar el programa epidemiológico en curso, en el cual se evalúa la seguridad del pimecrolimus al 1% entre 5 y 10 años después del lanzamiento de la droga. Debido al bajo nivel de absorción sistémica y la buena tolerabilidad durante el uso intermitente a largo plazo, el pimecrolimus en crema al 1% constituye una alternativa a los CT para los niños pequeños con DA.

Autoevaluación de Lectura

¿Cómo fue la incidencia de infecciones sistémicas en el grupo tratado con pimecrolimus al 1% en crema en relación con un grupo tratado con vehículo (placebo)?

- A. Mayor, significativa.
- B. Mayor, no significativa.
- C. Menor, no significativa.
- D. Similar.

[Respuesta Correcta](#)