

# Farmacocinética del tacrolimus tras la aplicación tópica de una pomada de tacrolimus en pacientes adultos y pediátricos con dermatitis atópica

**N.A. Undre**

Director de Farmacocinética. Astellas Pharma GmbH. Munich. Alemania.

**Resumen.** *Introducción.* Los aspectos de seguridad relacionados con la terapia sistémica inmunosupresora han suscitado una serie de cuestiones sobre la exposición sistémica al tacrolimus cuando se aplica por vía tópica.

*Objetivo.* Resumir la información actualmente disponible sobre la farmacocinética de la pomada de tacrolimus y compararla con la farmacocinética de tacrolimus administrado de forma sistémica.

*Resultados.* Estudios farmacocinéticos en los que se ha administrado la pomada de tacrolimus a pacientes (adultos y niños) con dermatitis atópica moderada a severa han demostrado que la exposición sistémica es baja y con una elevada variabilidad. Los pacientes con mayores superficies de tratamiento mostraron tendencia a una mayor exposición al fármaco, pero no hubo indicios de acumulación sistémica. En general, el 96, 92 y 97% de las muestras de sangre analizadas contenían concentraciones de tacrolimus inferiores a 1 ng/ml, y el 23, 17 y 20% de las muestras estaban por debajo de 0,025 ng/ml (límite inferior de cuantificación), en adultos, niños de 6-12 años y lactantes de 3-24 meses, respectivamente.

*Conclusión.* Aunque el tacrolimus administrado por vía tópica se absorbe sistémicamente, la exposición global medida en función del área bajo la curva (AUC)<sub>0-24</sub> es baja y muy variable. El grado de exposición sistémica es mayor en los pacientes con superficies de tratamiento mayores pero, incluso en pacientes con superficies tratadas de hasta el 75%, la exposición sistémica es sustancialmente inferior a la observada en pacientes trasplantados. La exposición sistémica a tacrolimus tiende a reducirse a medida que las lesiones cutáneas curan, y no hay indicios de acumulación sistémica a pesar de las aplicaciones repetidas de la pomada. La pomada de tacrolimus es eficaz y bien tolerada.

**Palabras clave:** tacrolimus, administración tópica, dermatitis atópica, farmacocinética.

## PHARMACOKINETICS OF TACROLIMUS FOLLOWING TOPICAL APPLICATION OF TACROLIMUS OINTMENT IN ADULT AND PAEDIATRIC PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

**Abstract.** *Background.* Safety concerns related to systemic immunosuppressive therapy have raised questions regarding systemic exposure to topically applied tacrolimus.

*Objective.* To summarise all currently available information on the pharmacokinetics of tacrolimus ointment and to compare it with the pharmacokinetics of systemic use of tacrolimus.

*Results.* Low and highly variable systemic exposure has been shown in pharmacokinetic studies of tacrolimus ointment performed in patients (adults and children) with moderate to severe atopic dermatitis. Patients with larger treatment areas tended to have higher exposure to the drug, but there was no evidence of systemic accumulation. Overall, 96, 92 and 97% of the blood samples assayed contained tacrolimus concentrations below 1 ng/ml, and 23, 17 and 20% of samples were below 0.025 ng/ml (the lower limit of quantification) in adults, children aged 6-12 and infants aged 3-24 months, respectively.

*Conclusion.* Although tacrolimus applied topically is absorbed systemically, the overall exposure as measured by the area under the curve (AUC)<sub>0-24</sub> is low and highly variable. The extent of systemic exposure is higher in patients with larger treatment areas, but even in patients with up to 75% of the body surface area treated, the systemic exposure is substantially lower than that measured in transplant patients. Systemic exposure to

---

Correspondencia:

Nas.Undre@eu.astellas.com

tacrolimus tends to decrease as the skin lesions heal and there is no evidence of systemic accumulation despite repeated applications of ointment. The tacrolimus ointment was efficacious and well-tolerated.

**Key words:** tacrolimus, administration, topical, dermatitis, atopic, pharmacokinetics.

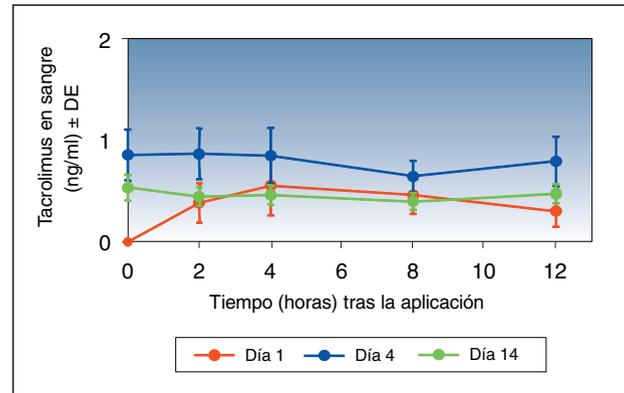
## Introducción

El tacrolimus es un macrólido (fig. 1) disponible en formulación tópica como pomada para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa, y en formulación oral e intravenosa para la profilaxis y tratamiento del rechazo orgánico tras el trasplante de aloinjertos. Se trata de un inhibidor de la calcineurina que previene la defosforilación del factor de transcripción necesario para la expresión de las citocinas inflamatorias de los linfocitos T, como interleucina (IL) 2, IL-3, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-4<sup>1</sup>. El tacrolimus también ha demostrado inhibir la activación de los eosinófilos, reducir la actividad presentadora de antígeno de las células de Langerhans y bloquear la liberación de histamina de los basófilos circulantes en sangre periférica, ampliando su papel en el modelo de la dermatitis atópica<sup>1</sup>.

El tacrolimus (peso molecular de 822 daltons) es una molécula relativamente grande en comparación con los corticosteroides (aproximadamente 400-500 daltons) y otros fármacos tópicos como el calcipotriol (313 daltons) o la tretinoína (300 daltons). Tradicionalmente se considera que el tamaño molecular límite que puede penetrar fácilmente en la epidermis es alrededor de 500 daltons. Así pues, cabe esperar que cuando el tacrolimus se aplique por vía tópica, se libere directamente en el tejido diana (la piel afectada), reduciéndose al mismo tiempo el grado de exposición sistémica al tacrolimus y, con ello, el riesgo de acontecimientos adversos asociados a esta exposición.

La farmacocinética del tacrolimus administrado por vía sistémica ha sido ampliamente evaluada, tanto en sujetos sanos como en receptores de trasplantes. En la circulación sistémica, el tacrolimus se une de forma significativa tanto a los eritrocitos como a las proteínas plasmáticas<sup>2,3</sup>. Aproximadamente el 95% se une a los eritrocitos, del 5% restante en plasma, el 99% se une a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina y glucoproteína  $\alpha$ 1-ácida). Así pues, los parámetros farmacocinéticos de tacrolimus se basan en la valoración de las concentraciones de tacrolimus en sangre.

La biodisponibilidad (BD) oral media del tacrolimus es alrededor del 20%. En los pacientes adultos con trasplante renal que recibieron una dosis fija de 0,15 mg/kg, los valores medios de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $t_{m\acute{a}x}$  y área bajo la curva (AUC)<sub>(0-12)</sub> fueron 44 ng/ml, 1,5 horas y 346 ng.h/ml, respectivamente<sup>4</sup>. En los pacientes pediátricos con trasplante hepático, los valores correspondientes fueron 37 ng/ml; 2,1 horas y 252 ng.h/ml<sup>5</sup>. El tacrolimus es un fármaco de bajo aclaramien-



**Figura 1.** Perfil de concentración sanguínea/tiempo de tacrolimus en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o grave.

to, con una vida media ( $t_{1/2}$ ) alrededor de 40 horas en adultos sanos<sup>6</sup>. Estos datos se resumen en la tabla 1.

Como la formulación sistémica del tacrolimus se utiliza en regímenes inmunosupresores, los aspectos de seguridad relacionados con la terapia sistémica inmunosupresora han suscitado algunas cuestiones relacionadas con la exposición sistémica al tacrolimus cuando se aplica por vía tópica. Para conocer mejor la exposición sistémica al tacrolimus tras la administración tópica de una pomada de tacrolimus y comprender la farmacocinética dérmica de la pomada de tacrolimus se han realizado extensas evaluaciones con modelos *in vitro* y estudios clínicos, tanto en sujetos sanos como en pacientes con dermatitis atópica. El objetivo de este artículo es resumir la información actualmente disponible sobre la farmacocinética de la pomada de tacrolimus y compararla con la farmacocinética de la utilización sistémica de tacrolimus.

## Farmacocinética dérmica: modelos *in vitro*

La difusión a través del estrato córneo (la capa externa inerte de la piel) suele ser el paso limitante de la tasa de absorción percutánea<sup>7,8</sup>. Las propiedades de permeabilidad del estrato córneo no cambian cuando se extrae del organismo, de modo que se puede utilizar piel de cadáver como modelo experimental apropiado para determinar las características de absorción percutánea de los productos tópicos. En una serie de estudios *in vitro* realizados para evaluar la farmacocinética dérmica del tacrolimus<sup>9</sup> se ha demostrado que:

**Tabla 1.** Media  $\pm$  DE de los parámetros farmacocinéticos de la formulación oral del tacrolimus en pacientes trasplantados

	<i>n</i>	<i>C</i> <sub>máx</sub> (ng/ml)	<i>AUC</i> <sub>0-12</sub> (ng.h/ml)	<i>BD</i> (%)
Receptores adultos de trasplante renal <sup>4</sup>	18 (total)			20 $\pm$ 11
Dosis baja (dosis media: 0,09 mg/kg/12 horas)	5	41,2 $\pm$ 17,3	243,2 $\pm$ 85,9	
Dosis media (dosis media: 0,15 mg/kg/12 horas)	7	44,3 $\pm$ 21,9	346,1 $\pm$ 167,4	
Dosis alta (dosis media: 0,2 mg/kg/12 horas)	6	68,6 $\pm$ 12,8	363,1 $\pm$ 125,0	
Niños (hígado) <sup>5</sup>				
Tras la primera dosis (0,15 mg/kg/12 horas)	16	37,0 $\pm$ 26,5	252,4 $\pm$ 167,4	25 $\pm$ 20

AUC: área bajo la curva; BD: biodisponibilidad; *C*<sub>máx</sub>: concentración máxima; DE: desviación estándar.

1. La tasa y extensión de la penetración a través de la epidermis intacta era baja, pero muy variable.
2. La tasa de penetración a través de la piel aumentaba al aumentar la concentración del tacrolimus en la pomada.
3. El estrato córneo intacto es la principal barrera que limita la tasa de permeabilidad cutánea del tacrolimus.
4. El tacrolimus no es metabolizado por la piel humana, por lo que el fármaco activo se absorbe intacto.

## Farmacocinética del tacrolimus tras la aplicación tópica de la pomada

La farmacocinética del tacrolimus tras la aplicación tópica de la pomada ha sido evaluada en sujetos sanos y en pacientes con dermatitis atópica moderada o grave. En los sujetos sanos, la penetración sistémica del tacrolimus fue muy baja tras la aplicación tópica de pomada de tacrolimus al 0,03, 0,1 y 0,3% en una superficie corporal de 1.000 cm<sup>2</sup> una vez al día durante 14 días. El tacrolimus estaba presente en sangre a niveles detectables sólo de forma esporádica en algunos de los sujetos. La mayor *C*<sub>máx</sub> observada fue 0,127 ng/ml. Esto confirma la observación *in vitro* de que la penetración de tacrolimus a través de la piel intacta es mínima y, por lo tanto, también lo es la exposición sistémica<sup>9</sup>.

No obstante, existe un riesgo teórico de mayor absorción a través de la piel enferma o dañada, y por ello se ha evaluado ampliamente la farmacocinética de la pomada de tacrolimus en pacientes (adultos y niños) con dermatitis atópica moderada o grave.

## Farmacocinética de la pomada de tacrolimus en pacientes adultos

En uno de los estudios iniciales se evaluó la farmacocinética de la pomada de tacrolimus al 0,3% (una potencia tres veces superior a la del producto aprobado para su comer-

cialización con destino a pacientes adultos). La pomada se aplicó en superficies corporales de tamaño creciente, desde 100 hasta 5.000 cm<sup>2</sup>, en pacientes con dermatitis atópica moderada o grave (*n* = 31). Se aplicó una vez al día en los días 1 y 8, y dos veces al día en los días 2 a 7. La exposición sistémica fue baja, pero mostró una tendencia a aumentar a medida que aumentaba el tamaño de la superficie corporal tratada<sup>10</sup>. La *C*<sub>máx</sub> media osciló entre 0,2  $\pm$  0,2 y 3,5  $\pm$  3,1 ng/ml, y la *AUC*<sub>0-24</sub> media osciló entre 2,2  $\pm$  0,8 y 42,5  $\pm$  37,1 ng.h/ml.

En un segundo estudio<sup>11</sup> se investigó la farmacocinética del tacrolimus en un grupo de 32 pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o grave. Se aplicó pomada de tacrolimus al 0,1% dos veces al día durante 2 semanas. Los pacientes se estratificaron en tres grupos en función de la superficie corporal tratada: grupo 1 inferior o igual a 3.000 cm<sup>2</sup>, grupo 2 entre 3.000 y 6.000 cm<sup>2</sup>, y grupo 3 entre 6.000 y 10.000 cm<sup>2</sup>. Se realizaron análisis farmacocinéticos los días 1, 4 y 14. La exposición sistémica a tacrolimus (*AUC*<sub>0-12</sub>) fue baja y muy variable. En general, el 96% de las muestras de sangre analizadas contenían concentraciones de tacrolimus inferiores a 1 ng/ml, y el 23% estaban por debajo del límite inferior de cuantificación (0,025 ng/ml). Las concentraciones pico de tacrolimus tras la primera aplicación de la pomada fueron inferiores o iguales a 2,8 ng/ml. La exposición sistémica al tacrolimus el día 14 fue inferior a la del día 4, lo que indica que la absorción de tacrolimus disminuyó con el tiempo, a medida que la patología de la piel mejoraba. Los pacientes con mayores superficies de tratamiento tendieron a una mayor exposición al fármaco, pero no hubo datos que indicaran una acumulación sistémica. En la figura 1 se muestran los perfiles de concentración en sangre en función del tiempo y en la tabla 2 se resumen los parámetros farmacocinéticos. En comparación con la exposición sistémica al tacrolimus después del tratamiento oral en receptores de trasplante, los valores de *AUC* del día 14 correspondientes a la aplicación tópica de tacrolimus fueron de alrededor del 1,5% de los valores observados tras la administración oral (fig. 2).

**Tabla 2.** Media ± DE de los parámetros farmacocinéticos de la pomada de tacrolimus al 0,1% en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o grave

Día	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$AUC_{0-12}$ (ng.h/ml)
Día 1		
Grupo 1	0,14 ± 0,16	1,1 ± 1,4
Grupo 2	0,25 ± 0,42	1,6 ± 2,8
Grupo 3	0,66 ± 0,85	4,8 ± 6,3
Día 4		
Grupo 1	0,21 ± 0,24	2,1 ± 2,3
Grupo 2	1,10 ± 2,78	3,9 ± 5,0
Grupo 3	0,96 ± 0,80	10,2 ± 9,2
Día 14		
Grupo 1	0,60 ± 1,62	1,7 ± 2,3
Grupo 2	0,19 ± 0,22	1,5 ± 1,5
Grupo 3	0,65 ± 0,38	5,4 ± 2,8

Fuente: Rubins A, et al<sup>11</sup>.  
DE: desviación estándar.

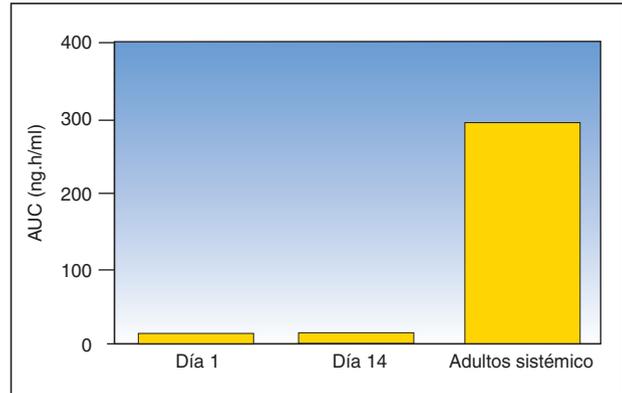
Se observó una mejoría clínica sustancial; en el 91% de los pacientes la mejoría se valoró como moderada (más del 50%), mientras que en el 69% de los pacientes las valoraciones indicaron una mejoría importante, excelente o su resolución. La reducción media global de las áreas corporales afectadas fue del 41,3%. La irritación cutánea local fue el acontecimiento adverso más frecuentemente observado, pero la intensidad fue leve o moderada y se resolvió rápidamente.

Más recientemente se ha investigado el perfil farmacocinético de las pomadas de tacrolimus al 0,03 y 0,1% en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o grave que afectaba hasta al 75% de su superficie corporal<sup>12</sup>. La pomada de tacrolimus se aplicó durante un período de 12 semanas. Al igual que en el estudio anterior, en el 89-95% de las muestras la concentración de tacrolimus en sangre total fue inferior a 1 ng/ml; las concentraciones medias máximas oscilaron entre 0,15 y 1,59 ng/ml y la media del AUC de concentración sanguínea-tiempo (0-12 horas) entre 1,37 y 13,12 ng.h/ml. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla 3. Después de 84 días de terapia continuada no se observaron indicios de acumulación sistémica de tacrolimus asociada al tratamiento con dicho fármaco a largo plazo.

**Tabla 3.** Media ± DE de los parámetros farmacocinéticos de la pomada de tacrolimus en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada o grave

Parámetro	Pomada de tacrolimus al 0,03%			Pomada de tacrolimus al 0,1%		
	Día 1	Día 28	Día 84	Día 1	Día 28	Día 84
$AUC_{(0-12)}$ (ng.h/ml)	3,97 ± 6,81	3,08 ± 5,94	1,37 ± 1,68	7,82 ± 16,51	3,68 ± 3,71	4,26 ± 4,49
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	0,49 ± 0,78	0,30 ± 0,54	0,15 ± 0,18	0,94 ± 1,86	0,36 ± 0,37	0,42 ± 0,40

Fuente: Krueger GG, et al<sup>12</sup>.  
DE: desviación estándar.



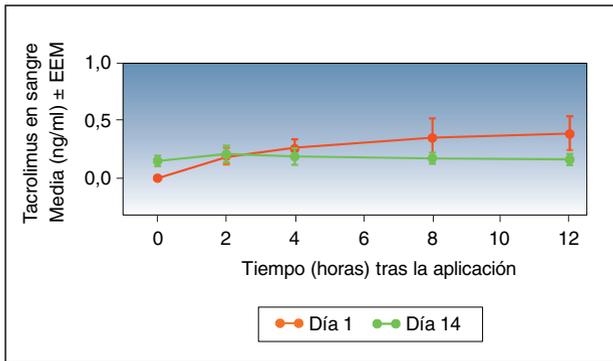
**Figura 2.** Exposición sistémica a tacrolimus en pacientes adultos con dermatitis atópica en comparación con pacientes adultos con trasplante renal. AUC: área bajo la curva. Fuente: Rubins A, et al<sup>11</sup>.

## Farmacocinética de la pomada de tacrolimus en niños

Siempre existe una mayor preocupación respecto a la absorción en el caso de los niños, ya que su piel presenta una mayor absorción de determinados fármacos. Por eso la farmacocinética de la pomada de tacrolimus ha sido ampliamente caracterizada en niños (lactantes y niños mayores) con dermatitis atópica moderada o grave. A continuación se resumen las observaciones farmacocinéticas correspondientes a niños de diferentes tramos de edad.

## Farmacocinética de la pomada de tacrolimus en niños de 6 a 12 años

Se estudió la farmacocinética en 39 pacientes pediátricos de 6 a 12 años de edad con dermatitis atópica moderada o grave<sup>13</sup>; se aplicó la pomada de tacrolimus al 0,1% dos veces al día durante dos semanas. Los pacientes se agruparon según el tamaño del área de tratamiento: grupo 1 inferior o igual a 1.500 cm<sup>2</sup>; grupo 2 superior a 1.500 cm<sup>2</sup> inferior o igual a 3.000 cm<sup>2</sup>; grupo 3 superior a 3.000 cm<sup>2</sup> e inferior o igual a 5.000 cm<sup>2</sup>. Los perfiles farmacocinéticos evaluados el día



**Figura 3.** Perfil de concentración sanguínea-tiempo de tacrolimus en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada o grave. EEM: error estándar de la media. Fuente: Harper J, et al<sup>13</sup>.

1 (primera aplicación) y el día 14 (última aplicación) mostraron una baja absorción sistémica de tacrolimus. En general, el 92% de las muestras de sangre analizadas contenían concentraciones de tacrolimus inferiores a 1 ng/ml y el 17% estaban por debajo del límite inferior de cuantificación (0,025 ng/ml). El nivel más alto registrado de tacrolimus en sangre fue de 5,3 ng/ml. La absorción de tacrolimus variaba ampliamente, de modo que los pacientes con áreas de tratamiento mayores tendían a mostrar una exposición proporcionalmente mayor del fármaco. La absorción se redujo con el tiempo, a medida que las lesiones cutáneas se iban curando, y no se observaron indicios de acumulación sistémica. En la figura 3 se muestran los perfiles de concentración en sangre en función del tiempo, y en la tabla 4 se resumen los parámetros farmacocinéticos.

Tras la última aplicación de la pomada, la media de la vida media de eliminación aparente en esta población de pacientes ([66-27 horas [intervalo 19-125 horas]]) fue mayor que la vida media sistémica medida en sujetos sanos. Esta vida media de eliminación más prolongada indica una velocidad de absorción más lenta que la velocidad de eliminación. Esta observación, cuando se considera junto con el hecho de que los valores de  $AUC_{0-24}$  eran similares los días 1 y 14, implica que tanto el grado como la velocidad de absorción del tacrolimus se reducen a medida que se cura la lesión.

Se observó una mejoría clínica considerable. En conjunto, en el 87% de los pacientes se valoró la mejoría como moderada (más del 50%) y la reducción media de la superficie corporal afectada fue del 39%. El acontecimiento adverso más frecuentemente observado fue la irritación cutánea transitoria leve o moderada (picor, quemazón) en el lugar de la aplicación, que en la mayoría de los casos se resolvió rápidamente.

### Farmacocinética de la pomada de tacrolimus en niños de 2 a 5 años

También se evaluó el perfil farmacocinético de la pomada de tacrolimus en pacientes pediátricos de 24 a menos de 72

**Tabla 4.** Media  $\pm$  DE de los parámetros farmacocinéticos de la pomada de tacrolimus al 0,1% en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada o grave

Día	$C_{\max}$ (ng/ml)	$AUC_{0-12}$ (ng.h/ml)
<b>Día 1</b>		
Grupo 1 (n = 16)	0,44 $\pm$ 0,76	5,17 $\pm$ 8,82
Grupo 2 (n = 14)	0,99 $\pm$ 1,37	17,48 $\pm$ 27,74
Grupo 3 (n = 9)	1,03 $\pm$ 1,13	11,03 $\pm$ 11,88
<b>Día 14</b>		
Grupo 1 (n = 16)	0,20 $\pm$ 0,19	3,34 $\pm$ 2,50
Grupo 2 (n = 14)	0,83 $\pm$ 1,34	15,44 $\pm$ 28,8
Grupo 3 (n = 9)	0,98 $\pm$ 1,03	11,35 $\pm$ 8,66

Fuente: Harper J, et al<sup>13</sup>.  
DE: desviación estándar.

meses de edad con dermatitis atópica moderada o grave que afectaba hasta al 75% de su superficie corporal<sup>12</sup>. La pomada de tacrolimus al 0,03% se aplicó dos veces al día durante un período de 2 semanas. La media de la  $C_{\max}$  y el  $AUC_{0-12}$  el día 1 fueron 1,59 ng/ml y 13,12 ng.h/ml, respectivamente. Después de 14 días de tratamiento, los valores medios correspondientes fueron 0,64/ml y 5,91 ng.h/ml. De forma similar a las observaciones del estudio realizado en adultos, las concentraciones de tacrolimus en sangre fueron, por lo general, bajas. La mayor media del  $AUC_{(0-12)}$  observado en el estudio farmacocinético en población pediátrica fue de 13,12 ng.h/ml, y tuvo lugar el día 1. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la tabla 5.

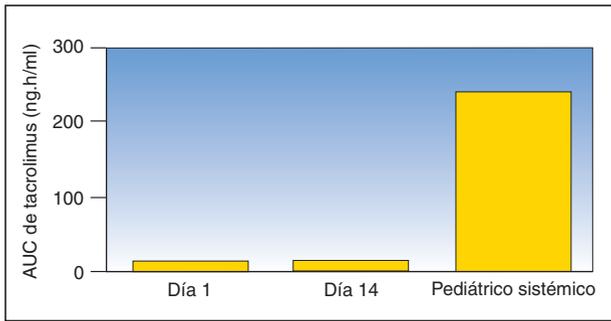
### Farmacocinética de la pomada de tacrolimus en lactantes de 3 a 24 meses

Se evaluó la farmacocinética de tacrolimus después de la primera y las siguientes aplicaciones de la pomada de tacrolimus al 0,03% en pacientes pediátricos de 3 a 24 meses de edad (n = 46) con dermatitis atópica diagnosticada, que requerían tratamiento con esteroides tópicos de potencia media. Los pacientes se estratificaron en función del tamaño de la superficie cutánea a tratar: estrato 1 (5-20%), estrato 2 (más del 20-40%) y estrato 3 (más del 40%). Cada estrato

**Tabla 5.** Media  $\pm$  DE de los parámetros farmacocinéticos de la pomada de tacrolimus al 0,03% en pacientes pediátricos con dermatitis atópica moderada o grave

Parámetro	Estudio pediátrico con tacrolimus 0,03% Día 1	Día 14
$AUC_{(0-12)}$ ng.h/ml	13,12 $\pm$ 33,71	5,91 $\pm$ 10,70
$C_{\max}$ ng/ml	1,59 $\pm$ 4,01	0,64 $\pm$ 1,17

Fuente: Krueger GG, et al<sup>12</sup>.  
DE: desviación estándar.



**Figura 4.** Exposición sistémica a tacrolimus en pacientes pediátricos con dermatitis atópica en comparación con pacientes pediátricos con trasplante hepático. AUC: área bajo la curva. Fuente: Harper J, et al<sup>13</sup>.

se subdividió en dos grupos de dosificación: una aplicación diaria (qd) y dos aplicaciones diarias (bid). La exposición sistémica al tacrolimus fue mínima, aunque mostró una elevada variabilidad entre los pacientes. En general, el 97% de las muestras de sangre analizadas contenían concentraciones de tacrolimus inferiores a 1 ng/ml y el 20% contenía concentraciones por debajo del límite inferior de cuantificación (0,0250 ng/ml). La exposición sistémica tendió a aumentar con el aumento de la superficie cutánea a tratar, y fue mayor en los grupos bid que en los grupos qd.

La mayoría de los pacientes experimentaron una mejoría clínica sustancial de la dermatitis atópica. No hubo cambios clínicamente relevantes en los valores de laboratorio. Los acontecimientos adversos más frecuentemente observados fueron infecciones (las esperadas en esta población de pacientes) e irritaciones en el lugar de la aplicación (observadas con frecuencia en estudios previos con pomada de tacrolimus). La exposición sistémica en esta población de lactantes también fue similar a la observada en niños mayores. El valor medio más alto de exposición sistémica ( $AUC_{0-12}$ ) fue aproximadamente el 3% del observado en los pacientes pediátricos trasplantados tratados con tacrolimus por vía oral.

## Discusión

A pesar de las posibles preocupaciones relativas a la aplicación de una pomada que contenga tacrolimus en pacientes con dermatitis atópica, todos los datos disponibles indican que, aunque el tacrolimus aplicado por vía tópica se absorbe sistémicamente, la exposición global medida en función del  $AUC_{0-24}$  es baja y muy variable. El grado de exposición sistémica es mayor en los pacientes con superficies de tratamiento mayores, pero incluso en pacientes con superficies tratadas de hasta el 75% la exposición sistémica es sustancialmente inferior a la observada en pacientes trasplantados.

La exposición sistémica a tacrolimus tiende a reducirse a medida que se curan las lesiones cutáneas, y no hay indicios

de acumulación sistémica a pesar de las aplicaciones repetidas de la pomada.

La pomada de tacrolimus fue eficaz y bien tolerada y, por lo tanto, constituye un tratamiento no esteroideo útil y viable tanto en adultos como en niños con dermatitis atópica moderada o grave.

## Conflicto de intereses

El Dr. Undre trabaja en Astellas Pharma Europe.

## Bibliografía

1. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Okuhara M, Kohsaka M, Aoki H, et al. FK 506: Historical perspectives. *Transplant Proc.* 1991;23:2713-7.
2. Beysens AJ, Wijnen RMH, Beuman GH, van der Heyden J, Kootstra E, van As H. Monitoring in plasma or whole blood. *Transplant Proc.* 1991;23:2745-7.
3. Machida M, Takahara S, Ishibashi M, Hayashi M, Sekihara T, Yamanaka H, et al. Effect of temperature and hematocrit on plasma concentration of FK506. *Transplant Proc.* 1991; 23:2753-4.
4. Mekki Q, Lee C, Aweeka F, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 53:238.
5. Wallemacq PE, Furlan V, Moeller A, Schafer A, Stadler P, Firdaus I, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus (FK 506) in paediatric liver transplant recipients. *Eur J Drug Metabolism Pharmacokinetics.* 1998;23:367-70.
6. Moeller A, Iwasaki K, Kawamura A, et al. The disposition of <sup>14</sup>C labeled tacrolimus after intravenous and oral administration in healthy human subjects. *Drug Metab Dispos.* 1999; 27:633-6.
7. Dugard PH, Scott RC. Absorption through skin. En: Baden HP, editor. *Chemotherapy of psoriasis.* Oxford: Pergamon Press; 1984. p. 125-44.
8. Scheuplein RJ, Blank IH. Permeability of the skin. *Physiol Rev.* 1971;51:702-47.
9. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus ointment: clinical relevance. En: Ruzicka T, Reitamo S, editors. *Tacrolimus ointment - a topical immunomodulator for atopic dermatitis.* Berlin: Springer Verlag; 2003. p. 99-110.
10. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, et al. Tacrolimus (FK506) 0.3% ointment for atopic dermatitis; a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:69-76.
11. Rubins A, Gutmane R, Valdmann N, Stevenson P, Foster C, Undre NA. Pharmacokinetics of 0.1% tacrolimus ointment after first and repeated application to adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2005;125:68-71.
12. Krueger GG, Eichenfield L, Goodman JJ, Krafchik BR, Carlin CS, Pang ML, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus following topical application of tacrolimus ointment in adult and pediatric patients with moderate to severe atopic dermatitis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:185-93.
13. Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:695-9.