



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DE INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ESTUDIO ABIERTO, MULTICÉNTRICO, DE 52 SEMANAS DE DURACIÓN, CON ELIDEL®
(PIMECROLIMUS) CREMA 1% EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA LEVE A MODERADA EN LA PRÁCTICA DIARIA.
INFORME DEL CENTRO No 42

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A :
DRA. LAURA ISABEL RAMOS GÓMEZ

TUTOR DE TESIS:
DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS



MÉXICO, D.F.



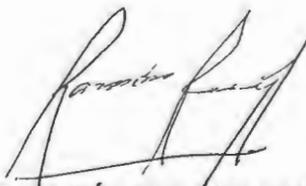
ESTUDIO ABIERTO, MULTICÉNTRICO, DE 52 SEMANAS DE DURACIÓN, CON ELIDEL®
(PIMECROLIMUS) CREMA 1% EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA LEVE A MODERADA EN LA PRÁCTICA DIARIA.
INFORME DEL CENTRO NO. 42



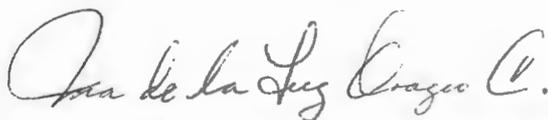
DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA



DR. RAMÓN RUIZ-MALDONADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS

INDICE



RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
Antecedentes	2
Justificación	16
Planteamiento del problema	16
Objetivos	16
Hipótesis	17
MATERIAL Y METODO	18
Clasificación del estudio	18
Universo	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	18
Selección de sujetos	19
Variables a investigar	19
Variable independiente	19
Variable dependiente	19
Diseño general del estudio	20
Tamaño de la muestra	24
Análisis estadístico	24
Consideraciones éticas	24
RESULTADOS	25
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
ANEXOS	
Anexo 1	46
Anexo 2	74
Anexo 3	83

RESUMEN

ESTUDIO ABIERTO, MULTICÉNTRICO, DE 52 SEMANAS DE DURACIÓN, CON ELIDEL® (PIMECROLIMUS) CREMA 1% EN EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DERMATITIS ATÓPICA LEVE A MODERADA EN LA PRÁCTICA DIARIA. INFORME DEL CENTRO NO. 42

Ramos-Gómez LI*, Orozco-Covarrubias ML**, Ruiz-Maldonado R***

* Residente de Dermatología Pediátrica

** Tutor de Tesis

*** Profesor Titular

Introducción. La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad de la piel más frecuente en niños a nivel mundial. En el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría constituye una de las 10 dermatosis más frecuentes en todos los grupos de edad; es de origen multifactorial; se caracteriza por piel seca y prurito, con morfología y topografía variables. Tiene un curso crónico y recidivante y al igual que otras enfermedades crónicas tiene un gran impacto en la calidad de vida tanto del niño como de sus padres. El diagnóstico es clínico y su diagnóstico diferencial es principalmente con otras enfermedades eritemato escamosas. El tratamiento puede ser tópico y/o sistémico, dependiendo de la severidad. Durante los últimos 50 años los corticoesteroides han sido el pilar en el manejo de la DA. Recientemente han surgido una nueva clase de medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios, los inhibidores de calcineurina; grupo al que pertenece el pimecrolimus, motivo de este estudio.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad del uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% para el tratamiento a largo plazo en niños con dermatitis atópica leve a moderada, la necesidad del uso de corticoesteroides, la severidad del prurito y pérdida de sueño y el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de los niños y de sus padres.

Material y Método. Se trata de un estudio prospectivo, abierto, longitudinal, experimental, no aleatorizado, de 1 año de duración. Éste se llevó a cabo en el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría del 13 de Julio de 2005 al 2 de Septiembre de 2006. Se seleccionaron 15 pacientes con diagnóstico clínico de DA leve a moderada que fueron tratados con Elidel® (pimecrolimus) crema 1%, dos veces al día según la necesidad, permitiéndose el uso de corticoesteroides en caso de exacerbaciones no controlables con el medicamento del estudio. Durante el estudio se programaron visitas al inicio, después de un mes y a los 3, 6, 9 y 12 meses, en las que se evaluaron y registraron: IGA Global, IGA Facial, evaluación del sujeto, severidad del prurito y pérdida de sueño, recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus, recaídas que ameritaron recomenzar corticoesteroide, eventos adversos con/sin relación a DA y en relación al medicamento del estudio, calidad de vida del niño, de los padres, días de escuela perdidos, días de trabajo perdidos por los padres como consecuencia de la enfermedad, uso de medicamentos concomitantes y cantidad de medicamento utilizada.

Resultados. Fueron 8 pacientes del género femenino y 7 del masculino, todos de raza mestiza. La edad de inicio de la dermatosis en el 60% fue antes del año de edad. La cabeza fue el segmento corporal afectado con mayor frecuencia en 73% de los casos. Mediante el uso de Elidel® pimecrolimus crema 1% se demostró mejoría a lo largo del estudio en el IGA Global, facial y en la evaluación del sujeto (padres). El evento adverso inherente a la DA más común fue el prurito que se acompañó de pérdida del sueño en un 63% de los casos. Los emolientes fueron la medicación concomitante para el manejo de la DA más utilizada y de los medicamentos propiamente dichos los antihistamínicos. Las infecciones de vías aéreas superiores constituyeron el evento adverso no relacionado a la DA más frecuente. No se presentaron eventos adversos serios. En relación al uso del medicamento solo 1 paciente presentó ardor de intensidad leve en 1 ocasión. En este estudio no se pudo demostrar una disminución consistente en la frecuencia de aplicación de pimecrolimus, sin embargo, solamente 1 paciente presentó una recaída que requirió el uso de corticoesteroides por una exacerbación severa, siendo necesaria la baja del estudio por efecto terapéutico insatisfactorio. La DA en nuestros pacientes no fue causa de días de trabajo perdidos por los padres, ni tampoco de que tuvieran que dejar a sus hijos al cuidado de otra persona. El número de días de escuela perdidos fue en total de 5 (3 pacientes, 1 día y 1, 2 días). Tanto el CDLQI, como el PIQoL (índices de calidad de vida para niños y para padres respectivamente) mostraron mejoría, con cambios significativos entre las visitas inicial y final. El número de tubos de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% utilizados durante las 52 semanas del estudio fue de 6 tubos (180 gr.) en promedio.

Conclusiones. El uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% fue eficaz y seguro en el manejo de pacientes pediátricos con DA leve a moderada, con excelente tolerancia local y sin asociación a eventos adversos serios. El control de la DA lograda con el uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% tuvo un efecto benéfico en la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus padres.

PALABRAS CLAVE: dermatitis atópica, pimecrolimus.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

La Dermatitis Atópica (DA) es un padecimiento inflamatorio de la piel que se caracteriza por piel seca y prurito, con lesiones que van del eritema a la liquenificación, de evolución crónica, recidivante y de etiología multifactorial.

Epidemiología

La DA es el padecimiento de la piel más frecuente en niños, en prácticamente todos los países del mundo y su frecuencia va en aumento. Los datos epidemiológicos muestran un incremento de la prevalencia, dos a tres veces en los últimos 30 años con un rango de 15-20% en la población escolar.¹

En la estadística del Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México la prevalencia de la DA se incrementó de 12.9% entre 1971 y 1981 a 16.9% entre 1982 y 1998 en la misma área de influencia y con los mismos criterios diagnósticos.

Se presenta durante el primer año en 60% de los pacientes, con un pico alrededor de los 3 meses de edad. El 70% de los pacientes inician su padecimiento antes de los 5 años de edad² y solo un 2% después de los 45 años. Afecta ambos sexos con un discreto predominio en mujeres 1.3:1.³

Se ha observado un incremento de la DA en las clases socioeconómicas más altas, familias pequeñas⁴ y exposición a tabaco.⁵

Etiopatogenia

La DA es una enfermedad compleja en la que se han involucrado múltiples factores: genéticos, ambientales, inmunoalérgicos, psicológicos, etc. su participación es variable y cambiante en el tiempo.

Uno a dos tercios de los pacientes con DA tienen historia familiar de atopia (de uno de los padres, o ambos). En principio se pensó que la herencia podía ser autosómica dominante, sin embargo, estudios recientes sugieren que es poligénica.⁶

Los avances más importantes en la fisiopatología de la DA han sido de naturaleza inmunológica o inmunoalérgica, siendo el primero de ellos la relación entre la DA y los niveles elevados de IgE sérica; sin embargo, el hallazgo es controvertido debido a que individuos sin DA pueden tener niveles elevados de IgE y pacientes atópicos niveles normales de IgE.

Actualmente se reconocen dos formas de DA:

- Intrínseca, en la que la sensibilización mediada por IgE no existe y que no se relaciona a padecimientos alérgicos.
- Extrínseca, relacionada a sensibilización alérgica y mediada por IgE específica a determinados alérgenos, asociada a asma y rinitis alérgica con eosinofilia sérica.

En la forma extrínseca se ha propuesto una "desregulación" inmunológica en la que las células T cooperadoras 1 (Th1) producen IL2, INF γ y TNF β que son responsables de la protección contra gérmenes e intervienen en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, mientras que las células Th2 producen IL4, IL5 e IL13 en respuesta a antígenos específicos siendo responsables de los padecimientos alérgicos.⁷

La IL4 e IL13 promueven la transcripción de líneas germinales en el exón cc promoviendo así la producción de IgE.⁸ Otro mecanismo por el que se aumenta la producción de IgE es la sobre expresión de CD86 en células B de pacientes con DA.

Las células T específicamente sensibilizadas producen mayor cantidad de IL4, IL5 e IL13 pero escasa producción de INF γ por linfocitos Th1. La IL5 y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) promueven la diferenciación, adhesión y supervivencia de eosinófilos mientras que la IL4 e IL13 estimulan quimiocinas que atraen eosinófilos. La síntesis de GM-CSF por los monocitos circulantes resulta en disminución de la apoptosis y mayor supervivencia de los monocitos. Lo anterior indica que la respuesta inflamatoria aguda de las lesiones cutáneas de la DA está mediada por citoquinas Th2 (IL4 e IL13) en tanto que en la inflamación crónica están implicadas las citoquinas Th1, cerrando el círculo las citoquinas Th2 (IL5, GM-CSF, IL2) además de los eosinófilos y monocitos macrófagos. En lesiones crónicas de DA el INF γ secretado por las células T activadas puede producir apoptosis de queratinocitos.

Otras células que participan activamente en las lesiones cutáneas de la dermatitis atópica son las células de Langerhans al activar la memoria de los linfocitos Th2 con el consecuente estímulo de linfocitos inocentes y un incremento de células Th2 a nivel sistémico. Se ha demostrado que las células de Langerhans portadoras de IgE son mil veces más eficaces para presentar antígenos a las células T que las células de Langerhans que carecen de IgE en su superficie.

El *S. aureus* juega también un papel importante en la etiopatogenia de la DA ya que la mayoría de las lesiones de DA están colonizadas por estafilococo dorado.⁹ El *S. aureus* desencadena, mantiene y/o exacerba la inflamación cutánea a través de las exotoxinas que produce y que actúan como superantígenos. Estos superantígenos no requieren ser presentados por las células de Langerhans, si no que por sí mismos son capaces de aumentar la proliferación de linfocitos T y secundariamente la producción masiva de citoquinas. Adicionalmente hay

formación de anticuerpos IgE específicos contra las toxinas bacterianas presentes en la superficie cutánea.

Se consideran como verdaderos alérgenos desencadenantes de DA algunos alimentos, caspa de animales, algunos preservativos, fragancias y preparados tópicos tanto medicados como no medicados. La alergia a alimentos puede inducir y contribuir a la severidad de la DA, particularmente en lactantes. Los alimentos involucrados en el 90% de los casos se reducen a seis: leche, huevo, cacahuete, soya, trigo y pescado. Los aeroalérgenos, especialmente ácaros y caspa de animales, actúan como disparadores en una DA ya establecida. Estudios recientes sugieren que la exposición a caspa de animales en los primeros 2 años de vida puede inducir paradójicamente un efecto protector en el sistema inmune, previniendo el desarrollo de sensibilización.

Cuadro clínico

Las características clínicas tanto topográficas como morfológicas de la dermatitis atópica son variables aún en un mismo individuo. De acuerdo a la topografía y morfología dominante Hill y Sulzberg ¹⁰ la dividen en 3 formas, sin embargo, no hay que perder de vista que estas formas pueden presentarse a cualquier edad, traslaparse o estar separadas solo por un período de remisión.

DA infantil

Se presenta durante los dos primeros años de edad. Generalmente inicia en cara y piel cabelluda, afectando posteriormente las superficies extensoras de extremidades inferiores, ¹¹ y tronco. La distribución de las lesiones es simétrica, y se caracteriza por placas eritematoescamosas, mal definidas, con frecuencia cubiertas por costras.

DA del escolar

Se presenta entre los 2 y los 12 años de edad. Los sitios de predilección son áreas de flexión como pliegues antecubitales, huecos poplíteos, caras laterales del cuello, muñecas, tobillos y pliegues subglúteos. Se caracteriza por placas eritematoescamosas, bien definidas, excoriadas. Generalmente hay liquenificación, en particular en pliegues antecubitales, rodillas y muñecas. Otras manifestaciones secundarias al rascado son las uñas lisas y brillantes y cejas escasas y quebradizas.

DA del adulto

Se presenta de los 12 años de edad en adelante. La topografía y la morfología son similares a las lesiones crónicas de la DA del escolar, predominando las placas liquenificadas con costras hemáticas. Predomina en superficies de extensión, sin embargo, puede afectar cara, cuello y tronco de manera difusa, o bien párpados, región perioral, pezones, región genital, manos de manera localizada.

Además de los cuadros clínicos anteriores hay otras presentaciones atípicas o menos comunes con características distintivas ya sea por su localización o por su morfología entre las que destacan:

- a) Dermatitis atópica periorbitaria o palpebral
- b) Dermatitis atópica fisurada
- c) Queilitis actínica
- d) Eccema del pezón
- e) Eccema vulvar o escrotal
- f) Dermatitis plantar juvenil
- g) Acropustulosis infantil
- h) Eccema atópico de manos
- i) Dermatitis atópica invertida
- j) Liquén simple crónico

Los pacientes con DA pueden tener otras manifestaciones de atopia como:

- a) Rinitis y asma
- b) Dermatitis seborreica
- c) Dermatitis por contacto
- d) Sensibilidad a fármacos
- e) Reacción a piquetes de insecto
- f) Alergia a alimentos
- g) Alopecia areata
- h) Urticaria

Impacto económico, social y calidad de vida

La DA tiene un gran impacto en los pacientes y sus familias en el ámbito emocional, social y financiero. Un estudio comparativo realizado en Australia demostró que los costos de manejo de un paciente con DA pueden incluso ser mayores que los de un paciente con asma y similares a los de un paciente con diabetes mellitus insulino dependiente.¹² La DA en un niño afecta la relación de éste con sus padres, compañeros, etc. y favorece dependiendo de la severidad alteraciones del sueño, ausentismo escolar y bajo rendimiento.¹³ De acuerdo a estudios realizados en los padres de niños con DA éstos experimentan diferentes sensaciones como: frustración, resentimiento y culpabilidad; con frecuencia se sienten exhaustos y poco comprendidos.¹⁴ Por lo anterior se han diseñado diferentes escalas para medir la calidad de vida (QOL Quality of Life). En niños el CDLQI (Children's Dermatological Quality Index-CLDQI) es de los mejor estandarizados y es aplicable en pacientes > 5 años.¹⁵ Su equivalente en adultos es el Índice de la Calidad de Vida por parte de los Padres-Dermatitis Atópica (Parents Index of Quality of Life -Atopic Dermatitis- PIQoL-AD).

El impacto en los diferentes ámbitos de la dermatitis atópica está relacionado con la severidad de la misma y su evaluación representa un problema por carecer de marcadores objetivos.¹⁶ Las escalas usadas en los diferentes ensayos clínicos son complejas, lo que limita su aplicación en la práctica diaria.¹⁷ La presencia o ausencia de alteraciones del sueño, el número y localización de las lesiones y su curso clínico, son los mejores indicadores de severidad proporcionando bases para la toma de decisiones con respecto al manejo.¹⁸ La Evaluación Global del Investigador (IGA) y la intensidad del prurito y pérdida del sueño son buenos indicadores de la severidad de la enfermedad.

Diagnóstico

El diagnóstico de la DA es clínico, no se requieren exámenes de laboratorio, por lo que no se justifica su uso de rutina. La mayor parte de las veces se practican pruebas de laboratorio con fines de investigación.

La IgE en suero se puede encontrar elevada hasta en 80% de los casos; sin embargo, no se relaciona con la gravedad, evolución y/o pronóstico de la dermatitis atópica. La búsqueda de alergia específica mediante el uso de pruebas cutáneas y RAST es muy controvertida, por lo que debe practicarse en casos seleccionados.

La histopatología en las lesiones de la DA es inespecífica y no es necesaria para el diagnóstico.

En 1979, Hanifin y Lobitz¹⁹ y en 1980, Hanifin y Rajka²⁰ establecieron por primera vez criterios estandarizados para el diagnóstico de la DA, los cuales han sido útiles para estudios epidemiológicos, sin embargo, muchas de sus características no se presentan en niños.

Se ha propuesto que la DA es un síndrome con características esenciales, importantes y asociadas que permiten establecer su diagnóstico.²

Características esenciales

- a) Prurito
- b) Dermatitis eccematosa (aguda, sub aguda o crónica)
 - i. Morfología típica (patrones específicos de acuerdo a la edad)
 - ii. Historia de enfermedad crónica y recidivante

Características importantes

- a) Edad de inicio (temprana)
- b) Atopia (historia familiar o personal, reactividad para IgE)

c) Xerosis (piel seca)

Características asociadas (sugieren el diagnóstico, pero no son específicas)

- a) Respuesta vascular atípica (ejemplo, palidez facial, dermatografismo blanco)
- b) Queratosis pilar, hiperlinealidad palmar, ictiosis
- c) Cambios oculares o perioculares
- d) Acentuación perifolicular

Diagnóstico diferencial

En niños el diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con otras enfermedades ecematosas como: escabiasis, dermatitis seborreica, etc. En casos severos deben descartarse otras patologías como inmunodeficiencias y algunos trastornos del metabolismo.

Manejo

El tratamiento de la dermatitis atópica requiere de un manejo integral adecuado, en el que la educación del niño y sus padres es fundamental. Las medidas dirigidas al cuidado general de la piel, enfocadas a un aseo e hidratación adecuada de la misma son tan importantes o más que los medicamentos para el control de los brotes.

Cuidados generales de la piel

Inician por la educación de los padres, en primer lugar explicar la naturaleza de la enfermedad y completar con las instrucciones de cómo cuidar la piel así como el uso de medicamentos activos.²¹

Una hidratación adecuada es esencial, ya que la piel en los niños con DA independientemente de si hay o no lesiones es seca, las pérdidas transepidérmicas de agua están aumentadas y las alteraciones en la barrera cutánea hace que sea más susceptible a los irritantes y colonización bacteriana.²²

El uso de emolientes aunado a medidas higiénicas, en general se refleja en la piel interrumpiendo el ciclo prurito-rascado. Actualmente disponemos de múltiples emolientes en el mercado y no siempre tenemos bases para considerar uno mejor que otro,²³ por lo que la tolerancia del paciente nos indicará cual es el mejor para ese paciente en particular. Su aplicación inmediatamente después del baño favorece su absorción y por lo tanto mejor hidratación epidérmica.

Deben evitarse agentes irritantes, alérgenos demostrados y otros factores que desencadenen la exacerbación de la DA. Medidas como dietas de restricción,²⁴ antiácidos,²⁵ evitar el seno materno,²⁶ uso de probióticos,²⁷ terapias conductuales,²⁸ etc. deben ser fundamentados en cada paciente ya que la literatura no ha demostrado categóricamente su beneficio en esta patología.

Medicamentos

El tratamiento médico puede ser tópico y/o sistémico, debe individualizarse y depende en gran medida de las manifestaciones clínicas por ejemplo, la fase aguda (eritema, edema y eccema) requerirá de secantes, mientras que la fase crónica (liquenificación) requerirá de reductores tópicos.

Tratamiento tópico

Secantes

Los secantes están indicados en lesiones eczematosas (eritema, vesículas, "piel llorosa") de DA. Además de su efecto secante tienen efectos: antisépticos, antipruriginosos y antiinflamatorios; se aplican mediante inmersión o en fomentaciones con compresas, 2-3 veces al día, previo al tratamiento complementario con otros medicamentos (antisépticos, antiinflamatorios, antimicrobianos). Un secante accesible y bien tolerado que se utiliza con frecuencia es la infusión de manzanilla (*Matricaria chamomilla*). El permanganato de potasio al 1 por 10000 o 50000 y el sulfato de cobre al 1 por 1000, son agentes con efectos secante y antiséptico, que continúan en uso. Ambos son bien tolerados y se mandan preparar en sobres, su costo es accesible y la única desventaja es la coloración que deja el permanganato de potasio. Actualmente se dispone de productos comerciales con solución de Burow que contienen acetato de calcio y sulfato de aluminio.

Alquitrán de hulla

Es de utilidad en pacientes con DA crónica con lesiones liquenificadas. Es un agente reductor, disminuye la oxigenación a nivel celular, la proliferación celular y la inflamación; actúa como antipruriginoso y tiene efecto antiséptico. Se prescribe en fórmulas magistrales en vaselina o pasta inerte en concentraciones del 1-4%. Sus desventajas son: olor desagradable, manchado de la piel y de la ropa de color negro verdusco. Las reacciones fotoalérgicas pueden evitarse si se aplican por la noche. No debe usarse en lesiones de DA en fase aguda.

Antisépticos

Están indicados en casos en los que no existen datos francos de una infección bacteriana para disminuir la colonización por *S. aureus* en las lesiones de DA. El clorquinol es el antiséptico más utilizado, tiene acción contra un amplio espectro de microorganismos patógenos (bacterias gram positivas y hongos). Esta disponible comercialmente solo (clorquinol al 3%) o en combinación con corticoesteroides tanto de baja (hidrocortisona 1%) como de alta potencia (valerato de

betametasona 0.1%). Se aplican 2 veces al día, posterior a la aplicación de los antiinflamatorios o directamente los ya combinados en los sitios de lesiones.

Antimicrobianos

Están indicados en lesiones impetiginizadas de DA como tratamiento tópico único o asociado a fomentaciones antisépticas siempre y cuando la infección sea localizada. En impetiginización diseminada pueden utilizarse en asociación con antibióticos sistémicos. Actualmente la mupirocina al 2% es probablemente el antimicrobiano más usado en niños con DA, es seguro, se absorbe en mínima cantidad y se metaboliza rápidamente a su metabolito inactivo, el ácido mónico. La mupirocina tiene un efecto directo en los microorganismos implicados en la impetiginización de las lesiones de DA y además solo²⁹ o en combinación con corticoesteroides³⁰ disminuye la colonización por *S. aureus* mejorando la severidad de la DA. Debe aplicarse 2 veces al día por no más de 2 semanas, ya que como cualquier otro antimicrobiano el uso prolongado conlleva el riesgo de sensibilización y surgimiento de cepas bacterianas resistentes.

Otros antimicrobianos tópicos utilizados con menor frecuencia por su asociación con dermatitis por contacto, entre otras desventajas son: neosporina, bacitracina, ácido fúcido, sulfadiazina de plata, gentamicina, eritromicina y rifampicina.

Antiinflamatorios

Actualmente contamos con dos grupos de antiinflamatorios tópicos para el tratamiento de la DA, los antiinflamatorios esteroideos que han sido por muchos años el tratamiento de elección de la DA y los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la calcineurina.

Corticoesteroides tópicos

Durante los últimos 50 años han sido el pilar en el manejo de la DA, dada su efectividad en la inflamación tanto aguda como crónica. La efectividad de los corticoesteroides se basa en su acción antiinflamatoria, inmunosupresora, antiproliferativa y vasoconstrictora. El poder antiinflamatorio de estos medicamentos es el resultado directo del efecto vasoconstrictor, probablemente mediado por catecolaminas e histamina en los vasos sanguíneos periféricos. Otros mecanismos involucrados son: inhibición de la fagocitosis, estabilización de membranas e inhibición de la cascada del ácido araquidónico. Los efectos antiproliferativos son por inhibición de la síntesis de DNA y mitosis y por la inhibición de la síntesis de colágena por los fibroblastos.

Tanto los efectos terapéuticos como los secundarios están relacionados con diferentes factores como el vehículo que los contiene, su potencia, condiciones de la piel, sitio en donde se aplican, etc. El vehículo se relaciona con la actividad biológica y la disponibilidad del esteroide ya que es determinante en la absorción y por lo tanto influye en su potencia. El mismo esteroide tiene diferente actividad biológica dependiendo del vehículo: ungüento, crema, gel, loción, aerosol o cinta oclusiva. El vehículo a usar dependerá de las necesidades en relación a la dermatosis fundamentalmente. En general los ungüentos son más potentes, aunque las cremas tienen mejor aceptación ya que son más fáciles de aplicar. Las

lociones son útiles en zonas con pelo y en áreas extensas. Los geles y soluciones tienen un efecto secante y son útiles en áreas pilosas. Los aerosoles tienen un costo elevado y poca eficacia. La cinta de plástico aunque útil, solo se usa en lesiones aisladas y es costosa. Otros factores que modifican la absorción de los corticoesteroides aumentándola: piel bien hidratada, presencia de eccema, oclusión y áreas de piel delgada; disminuyéndola: ausencia de folículos pilosos y engrosamiento del estrato córneo.

La potencia de los corticoesteroides se determina de acuerdo al grado de vasoconstricción, atrofogenicidad e inhibición de la formación de ampollas y pústulas que producen. Actualmente se clasifican en siete grupos: los corticoesteroides superpotentes pertenecen al grupo I; los de baja potencia al grupo VII. Su efectividad es directamente proporcional a su potencia, pero sus efectos secundarios también y pueden ser tópicos y/o sistémicos. Los efectos adversos tópicos son secundarios a cambios tanto epidérmicos como dérmicos y se manifiestan como atrofia cutánea (piel adelgazada, hipocrómica, con estrías, telangiectasias e incluso púrpura). Su efecto inmunosupresor aumenta el riesgo de infecciones, o bien agrava infecciones pre existentes. Paradójicamente la colonización por *S. aureus* disminuye en lesiones de DA posterior a la terapia con corticoesteroides.³¹

Los efectos secundarios sistémicos incluyen inhibición del eje hipotálamo-hipófisis, síndrome de Cushing, catarata subcapsular posterior y precipitación de glaucoma.

El uso inadecuado de los corticoesteroides se relaciona con dermatosis como: dermatitis acneiforme, tiña incógnita, impétigo incógnito y granuloma glúteo. La dermatitis de contacto alérgica secundaria a corticoesteroides cuyo mecanismo no es del todo claro, es actualmente una entidad reconocida, se ha considerado que esta en relación al vehículo utilizado (emoliente, emulsificante, humectante, estabilizador, preservativos, antioxidantes y solventes).³²

La elección de un esteroide tópico depende de la severidad y distribución de la enfermedad así como de la edad de cada paciente en particular, se debe utilizar el esteroide de menor potencia que sea efectivo para controlar la enfermedad.

En la cara, región periorbitaria, áreas intertriginosas y genitales se recomiendan los corticoesteroides de baja potencia, son seguros incluso bajo oclusión y los más usados en niños. Los corticoesteroides de potencia intermedia se usan en áreas eccematosas crónicas, en tronco, o extremidades y durante períodos limitados en cara y áreas intertriginosas. Los corticoesteroides potentes y superpotentes rara vez se usan en niños y cuando se utilizan es por períodos muy cortos.

En caso necesario los corticoesteroides se pueden asociar con antibióticos (mupirocina) o antisépticos (clioquinol) tópicos.

El aplicar un corticoesteroide tópico más de tres veces al día no incrementa su absorción ni su efectividad, pero si el riesgo de taquifilaxia. La aplicación una o

dos veces al día es óptima, dependiendo del producto en particular que se use. Una vez que se logra el control de la enfermedad se debe disminuir su uso para lo que se recomiendan diferentes esquemas. Aunque los corticoesteroides tópicos tradicionalmente no se consideran como parte de la terapia de mantenimiento en DA, estudios con propionato de fluticasona 0.05%, aplicado 2 veces por semana, en lactantes desde los 3 meses de edad han mostrado efectividad en el control de DA a largo plazo.³³

Inhibidores de calcineurina

En este grupo tenemos al pimecrolimus al 1% (motivo de estudio en este protocolo) y al tacrolimus, este último disponible en dos concentraciones al 0.03% y al 0.1%. Ambos medicamentos tienen un mecanismo de acción similar, representan una nueva clase de medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios para el manejo de DA. Interfieren con la producción de diversos mediadores de la inflamación mediante inhibición de la vía de la enzima calcineurina.

El tacrolimus es un macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*, fue desarrollado para el tratamiento de enfermedad injerto contra huésped por vía sistémica. Su uso tópico ha demostrado ser eficaz en DA; hay absorción sistémica al inicio del manejo, cuando existe daño de la barrera cutánea y disminuye a medida que ésta se recupera,³⁴ excepto en pacientes con síndrome de Netherton,³⁵ en quienes está contraindicado. La seguridad y eficacia del tacrolimus al 0.03% y al 0.1% han sido probadas en niños con DA moderada a severa,³⁶⁻³⁷ constituyendo actualmente una alternativa de manejo en niños > 2 años. Los principales efectos adversos son ardor (10-47%) y eritema (10-12%) en el sitio de aplicación.^{34,36-38}

El pimecrolimus al igual que el tacrolimus, es un agente antiinflamatorio derivado del macrolactam, desarrollado específicamente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, inhibe selectivamente la liberación de mediadores pro-inflamatorios de las células T activadas, mediante inhibición de la vía de la calcineurina.³⁹⁻⁴⁰ En dosis altas también puede inhibir la liberación de citoquinas pro-inflamatorias de los mastocitos.⁴¹ Estas acciones inhiben la cascada de inflamación a nivel local que es el punto central en la etiopatogenia de la DA aguda y crónica. El efecto de pimecrolimus es altamente específico, y selectivo a nivel celular, el medicamento no tiene el efecto atrofogénico de los corticoesteroides y puede usarse de manera segura por períodos prolongados.^{39,42,43} Bajo estos términos es posible usar un modelo de manejo proactivo que consiste en el inicio del tratamiento al primer signo de actividad de la DA. A la fecha se han realizado estudios en los cuales se ha demostrado que pimecrolimus crema 1%, es efectivo y seguro en el manejo de DA a largo plazo, reduciendo el número de brotes y el uso de corticoesteroides.⁴⁴⁻⁴⁵ Las concentraciones séricas de pimecrolimus posterior a su aplicación son mínimas o indetectables y no se ha documentado inmunosupresión sistémica. La evidencia clínica no ha demostrado aumento en la incidencia de infecciones cutáneas en pacientes con pimecrolimus crema al 1%. En pacientes < 2 años se ha visto que no interfiere con el desarrollo

de anticuerpos post vacunación, ya que tanto la respuesta humoral como celular se mantienen sin alteraciones. El evento adverso que se asocia con mayor frecuencia es la sensación de ardor al inicio del tratamiento, el cual desaparece en pocos días.

En Marzo de 2005, la FDA, lanzó una alerta a los profesionales de la salud en la que advertía la relación de los inhibidores de calcineurina y cáncer (piel y linfomas) según estudios en animales, reportes de casos y el conocimiento de cómo funcionan éstos medicamentos, sin embargo, de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- A. Posterior a la aplicación de tacrolimus y pimecrolimus, las concentraciones séricas son muy bajas o indetectables y la absorción disminuye conforme mejora la DA.
- B. Aunque hay datos de carcinogenicidad dosis dependiente en animales, es importante hacer notar que la formación de linfomas fue observada en ratones en los que se aplicó tacrolimus y pimecrolimus disueltos en etanol y 26 a 27 veces la dosis máxima recomendada en humanos.
- C. En base a la tasa de neoplasias esperadas para la población general, no hay evidencia suficiente de un incremento de la incidencia de linfomas con el uso de pimecrolimus y tacrolimus ni a corto ni a largo plazo.
- D. La histología y la presentación clínica de los casos de linfoma reportados, no concuerda con las características usualmente asociadas con enfermedad linfoproliferativa post trasplante o linfoma en pacientes inmunocomprometidos. De acuerdo a la opinión de expertos, no se puede establecer una relación estricta entre pimecrolimus, tacrolimus y un incremento en el riesgo de linfoma.
- E. No hay evidencia de inmunosupresión sistémica posterior a aplicación de pimecrolimus o tacrolimus tópicos.
- F. No hay evidencia de incremento de infecciones en piel o sistémicas.
- G. La DA por sí misma puede asociarse a neoplasias tales como linfoma cutáneo de células T.
- H. Existe un riesgo incrementado de efectos adversos y neoplasias con otros medicamentos como corticoesteroides tópicos, terapias sistémicas como ciclosporina y psoralenos más luz UV, que ocasionalmente se usan en casos de DA severa

se llegó a la conclusión de que no es posible sustentar un incremento en la incidencia de neoplasias cutáneas o linfomas en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina.⁴⁵

Estos medicamentos al igual que otros están diseñados para uso intermitente y son más efectivos cuando se combinan con otras modalidades terapéuticas y se maneja al paciente integralmente.

Tratamiento sistémico

Antihistamínicos

Los antihistamínicos sistémicos, antagonistas H1 (inhiben la acción de la histamina en los receptores H1), son ampliamente usados como terapia adyuvante no específica para el manejo de prurito en lactantes y niños con DA.

La eficacia de los antihistamínicos en el prurito es difícil de sustentar,⁴⁶ sin embargo, en la práctica diaria y en conjunto con el manejo integral del paciente con DA siguen teniendo un lugar importante. Los antihistamínicos de primera generación aún a dosis terapéuticas pueden producir sedación y efectos colinérgicos ya que atraviesan la barrera hematoencefálica. En niños generalmente son bien tolerados (maleato de clorfeniramina y clorhidrato de hidroxicina) y han demostrado su utilidad en las alteraciones del sueño, de los niños con DA principalmente por sus efectos sedantes.⁴⁷

Los antihistamínicos no sedantes penetran menos la barrera hematoencefálica y tienen baja afinidad por los neuroreceptores H1 y pese a las dudas con respecto a su eficacia son ampliamente usados para ayudar al control del prurito (particularmente en el día) en pacientes con DA.

Antibióticos

La presencia de infección en lesiones de DA requiere de tratamiento oportuno. La presencia de costras melicéricas, pústulas foliculares y furúnculos sugiere una infección bacteriana.

En impetiginización localizada el uso de antibióticos tópicos puede ser suficiente, sin embargo, en lesiones diseminadas o en pacientes con factores de riesgo para su diseminación debe implementarse antibioticoterapia sistémica. Los antibióticos que se usan con mayor frecuencia son: dicloxacilina o cefalexina (ambos a 40 mg/kg/día, divididos en 4 dosis),⁴⁸ y eritromicina (30-50 mg/kg/día) en pacientes alérgicos a penicilina. La duración del tratamiento es de 7-14 días.

Antivirales

Los niños con DA tienen mayor riesgo de infecciones por el virus varicela zoster, y herpes simple, con complicaciones como eczema herpeticum. El antiviral de elección en estos casos es aciclovir, un análogo sintético de las purinas que inhibe la polimerasa de DNA viral frenando la replicación del virus en las células infectadas. La vía de administración es sistémica, ya sea por vía oral o intravenosa. La dosis y vía de administración depende del tipo de infección (VHS, VVZ), la edad y condición del paciente y la severidad del cuadro clínico. Otros antivirales de más reciente introducción son el valaciclovir y el famciclovir.⁴⁹

Otras modalidades terapéuticas incluyen:

Fototerapia

La fototerapia reduce el prurito y la inflamación en pacientes con DA, ya que modifica la producción de citoquinas por las células de Langerhans y linfocitos T.

Tanto la UVB (280-320 nm) como la UVA (320-400 nm) son efectivas; sin embargo, la tasa de respuesta es mejor cuando éstas se combinan.⁵⁰ Los regimenes de tratamiento se inician con 3-5J de UVA y 30-50 mJ de UVB, posterior a la estabilización de un "brote" y generalmente con corticoesteroides aumentando lenta y paulatinamente hasta llegar a 10J de UVA y 100mJ de UVB.⁵¹ La UVB de banda angosta ha probado ser más eficaz, tiene mayor tasa de éxito que la UVB de banda ancha.⁵² y es similar a la UVA; sin embargo, esta última tiene la desventaja de ser poco tolerada por los pacientes debido al sobrecalentamiento que produce. La desventaja con esta modalidad terapéutica en niños con DA es que el niño debe cooperar para llevar a cabo su tratamiento (permanecer en la cámara) y su uso en niños es controvertida por los posibles efectos a largo plazo, especialmente si se usa por períodos prolongados. El tratamiento con PUVA (8-metoxypsoraleno + UVA) esta indicado en pacientes con DA crónica, recalcitrante. Sheehan⁵³ evaluó 53 niños (con edad media de 11.2 años) con DA severa que no respondían a otras terapias. El tratamiento se utilizó dos veces por semana durante 9 semanas, demostrando mejoría en 39 pacientes (74%) posterior a 9 semanas de tratamiento; 22 de éstos 39 pacientes (82%) permanecieron sin brotes un año posterior a la interrupción del tratamiento.

Ciclosporina

Es un macrólido inmunosupresor que inhibe la producción de citoquinas y la activación de linfocitos T,⁵⁴ altera la producción de IL4 e incrementa la respuesta de tipo Th1.⁵⁵ Es eficaz en el tratamiento de DA tanto en adultos como en niños. Las dosis usadas son de 2.5-5 mg/kg. y debido a sus efectos adversos: falla renal, hipertensión y posible incremento de neoplasias a largo plazo, se usa en períodos cortos (3-6 meses). El uso de la ciclosporina en niños debe ser limitado a pacientes con DA severa, no controlable con otras opciones terapéuticas. Su uso por vía tópica no es efectivo.

Azatioprina

Hay pocos estudios con el uso de azatioprina en DA.⁵⁶ En Reino Unido se ha referido una eficacia del 89%. Se requiere mayor investigación de su uso para considerarla una opción en niños y adolescentes con DA severa que no responden a otras terapias.

Inmunoglobulina IV

Existen pocas publicaciones de los efectos benéficos de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en niños y adultos con DA.⁵⁷⁻⁵⁹ A la fecha solo hay un estudio aleatorizado controlado con IGIV en adultos con DA severa en el que se incluyeron 10 pacientes y en los que la mejoría (signos y síntomas de la DA) no fue significativa.⁶⁰

Pronóstico

La extensión e intensidad de las lesiones de DA son variables, su evolución es crónica con exacerbaciones y remisiones.

En términos generales, se acepta que la DA tiende a mejorar con la edad y aproximadamente un 60% de los pacientes con DA en la infancia están libres de síntomas en la adolescencia,⁶¹ sin embargo, más del 50% de los pacientes pueden tener recurrencias en la vida adulta.⁶²

El inicio temprano de la enfermedad, las formas severas, la asociación con asma o rinitis alérgica y una historia familiar de DA son factores que pronostican un curso más persistente de la enfermedad.⁶³

Se ha observado que el 50-80% de los niños con DA eventualmente pueden manifestar otros síntomas de atopia;⁶⁴ asma en un 30% de los casos y rinitis alérgica en un 35%,⁶⁵ constituyendo la llamada marcha atópica.

JUSTIFICACIÓN

Dada la naturaleza de la dermatitis atópica, independientemente de la edad, extensión y forma clínica, requiere de tratamientos prolongados. Las estrategias de tratamiento se dirigen a evitar la piel seca persistente, el prurito y los signos inflamatorios. A partir de los años cincuenta los corticoesteroides han sido el pilar del tratamiento y siguen siendo la primera elección en brotes y en manejo a corto plazo, sin embargo, su uso a largo plazo se ha relacionado con efectos colaterales tanto tópicos como sistémicos. El desarrollo en los últimos años de los antiinflamatorios no esteroideos (inhibidores de la calcineurina) como el pimecrolimus crema al 1% ha proporcionado a la comunidad médica la posibilidad de rediseñar protocolos de tratamiento para el manejo a largo plazo de la DA. Elidel® es un inhibidor no esteroideo de la síntesis de citocinas inflamatorias diseñado específicamente para el tratamiento de las enfermedades cutáneas inflamatorias. Es un derivado de macrolactam de la familia de la ascomicina con actividad antiinflamatoria elevada en los modelos preclínicos, eficacia clínica probada en pacientes con DA, perfil favorable de tolerancia local y niveles mínimos de absorción sistémica.

Actualmente se cuenta con estudios, tanto abiertos como doble ciego, en más de 11,000 pacientes (adultos y niños) con dermatitis atópica, que han recibido Elidel® (pimecrolimus) crema 1% para su tratamiento, entre 3 semanas y 1 año.

Este es el primer estudio de pimecrolimus a largo plazo en niños latinoamericanos con dermatitis atópica y dado que Elidel® (pimecrolimus) crema 1% es la única terapéutica nueva, aprobada para ser utilizada a partir de los 3 meses de edad, este estudio fase IV se propone aumentar la experiencia clínica pediátrica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es eficaz y seguro el uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% para el tratamiento a largo plazo en niños con dermatitis atópica leve a moderada?

OBJETIVOS

General

- Evaluar la eficacia y seguridad del uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% para el tratamiento a largo plazo en niños con dermatitis atópica leve a moderada.

Específicos

- Evaluar la necesidad del uso de corticoesteroides en niños durante 52 semanas del uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1%.

- Evaluar la severidad del prurito y la pérdida del sueño durante 52 semanas del uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1%.
- Evaluar la calidad de vida de los niños y sus padres durante 52 semanas del uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1%.

HIPÓTESIS

El Elidel® (pimecrolimus) crema 1% es un medicamento eficaz para el tratamiento a largo plazo de DA leve a moderada.

El Elidel® (pimecrolimus) crema 1% es un medicamento seguro para el tratamiento a largo plazo de DA leve a moderada.

El Elidel® (pimecrolimus) crema 1% evita el uso de corticoesteroides en DA leve a moderada.

MATERIAL Y MÉTODO

A.- CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio prospectivo, abierto, longitudinal, experimental no aleatorizado.

B. – UNIVERSO DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad \geq 3 meses a 12 años.
- Evaluación global por parte de los investigadores (IGA) \geq 1.
- Diagnóstico clínico de DA.
- Historia de DA leve a moderada.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Evaluación Global por parte de los Investigadores (IGA) \geq 4.
- Pacientes con infecciones cutáneas bacterianas o virales activas en los sitios de tratamiento.
- Pacientes inmunocomprometidos o con antecedente de neoplasias.
- Pacientes con enfermedades distintas a DA que a criterio de los investigadores pudieran interferir con la evaluación (Ej. Síndrome de Netherton).
- Pacientes que hubieran recibido fototerapia, terapia inmunosupresora o corticoesteroides sistémicos 4 semanas previas al estudio.
- Pacientes que hubieran utilizado ungüento de tacrolimus, 7 días previos al estudio.
- Pacientes que estuvieran utilizando medicamentos de investigación 4 semanas previas al estudio.
- Pacientes con hipersensibilidad a cualquier ingrediente de Elidel[®] (pimecrolimus) crema 1% o a corticoesteroides en general.
- Pacientes con alguna condición que, según la opinión del investigador fueran considerados como no elegibles.
- Personas responsables del paciente que se supiera, según la opinión de los investigadores, fueran poco formales o no cumplieran con tratamiento que se les prescribiera o perdieran sus citas.

Criterios de eliminación

- Pacientes que usen tacrolimus tópico 0.03% o 0.1% durante el estudio.
- Eventos adversos.
- Efecto terapéutico insatisfactorio.
- Pacientes que ya no requirieran el tratamiento en estudio.
- Violación del protocolo.
- Retiro del consentimiento por parte del padre o tutor del paciente.

C.- SELECCIÓN DE SUJETOS

Se seleccionaron un total de 15 niños de la valoración de dermatología en la consulta externa de pediatría o de la consulta del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico clínico de dermatitis atópica leve a moderada que cumplieran con los criterios de inclusión y no con los de exclusión, La selección fue hecha por los dos investigadores participantes.

D.- VARIABLES A INVESTIGAR

Variable independiente

Niños con diagnóstico de dermatitis atópica leve a moderada.

Variables dependientes

Cualitativas (mediante escalas ordinales)

IGA total de todo el cuerpo.

IGA facial.

Evaluación por parte del responsable del cuidado del niño.

Severidad del prurito y pérdida de sueño.

Índice de calidad de vida de los padres.

Índice de calidad de vida de los niños.

Cuantitativas

Recaídas que ameritaron recomenzar el medicamento de estudio.

Brotos que ameritaron el uso de corticoesteroides.

Días de trabajo perdidos del padre o tutor.

Días de escuela / guardería perdidos del niño.

Días que necesito dejar el niño al cuidado de otra persona.

Cualitativas (mediante escalas nominales) / Cuantitativas

Medicamentos concomitantes.

Eventos adversos.



DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO (Resumen)

El presente estudio abierto de la eficacia y seguridad en niños ≥ 3 meses a < 12 años de edad con DA leve a moderada, incluirá un total de 215 niños de países latinoamericanos. Para el paciente en particular, la duración del estudio será de 52 semanas y se tratará al paciente con Elidel® (pimecrolimus) crema 1% dos veces a día (bid) "según la necesidad" (iniciando el tratamiento con los primeros signos o síntomas de DA). Durante el estudio, se programarán visitas a los individuos al inicio, después de un mes y a los 3, 6, 9 y 12 meses. Cada individuo deberá completar una visita del final del estudio. Se registrará el uso de corticoesteroides, antihistamínicos y emolientes, junto con otros medicamentos concomitantes, a fin de comprender y optimizar el uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% en el régimen de tratamiento a largo plazo, de acuerdo a los siguientes lineamientos:

	Condición cutánea	Acción	Cuando se debe suspender
Paso I	Piel seca	Emolientes / baño de aceite	Casi nunca...
Paso II	Signos / síntomas tempranos de DA (enrojecimiento, engrosamiento cutáneo, nódulos, prurito / rascado persistente)	Elidel® (pimecrolimus) crema 1% dos veces al día en todas las áreas afectadas más emoliente	Mientras se observan estos signos de DA. Aplicar primero el medicamento del estudio, luego, cuando se haya absorbido visiblemente, aplicar el emoliente. Los emolientes deben aplicarse primero, si es después del baño
Paso III	"Brote", ejemplo, severidad inaceptable de prurito y síntomas clínicos (exudado / formación de costra o marcas de rascado excesivas o eritema severo)	Curso corto de un corticoesteroide potente (medio) (según la información de la etiqueta) más emoliente	Cuando el brote esté controlado o se alcance la duración máxima del tratamiento de acuerdo a la información de la etiqueta. Si se suspende el tratamiento con corticoesteroides antes de la resolución del brote de DA, puede utilizarse Elidel® (pimecrolimus) 1% crema para tratar cualquier enfermedad residual

En el centro número 42 se incluyeron 15 niños a los que se les asignó un número único de manera secuencial, dicho número está compuesto por 2 partes; el código del centro de estudio (asignado por el patrocinador) y el número identificador del paciente (42001, 42002, etc.)

Los procedimientos que se efectuaron en cada visita en cada uno de los niños incluidos en el estudio son:

Visita número	1	2	3	4	5	6	Visita no programada	Descontinuación temprana
Mes Semana * día	Inicio Día 1	1 4 +/- 2 d *	3 12-13	6 25-26	9 37-39	12 50-52		
Criterios de inclusión / exclusión	X							
Información y consentimiento informado	X							
Historia médica relevante	X							
Examen físico	X						X	X
IGA e IGA-F	X (A)	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación global por parte del individuo	X	X	X	X	X	X	X	X
Índice de la Calidad de Vida-Dermatitis atópica por parte de los padres	X(A)			X		X		X
Índice de la Calidad de Vida Dermatológica por parte de los Niños	X (A)	X	X	X	X	X		X
Entrega del diario *	X	X	X	X	X			X
Verificación-recolección de las tarjetas de diario		X	X	X	X	X		X
Aplicación del medicamento del estudio	X							
Entrega del medicamento del estudio	X	X	X	X	X			
Devolución del medicamento del estudio		X	X	X	X	X		
Medicamentos concomitante	X	X	X	X	X	X	X	X
Contabilidad de las drogas		X	X	X	X	X		X
Eventos adversos		X	X	X	X	X	X	X
Evaluación final del estudio						X (B)		X (B)

X = en cada visita programada una vez

A = Antes de la primera aplicación del medicamento del estudio

B = En la última visita del estudio o el día de la descontinuación temprana

* = Puede ser mensualmente

Los detalles de cada uno de los procedimientos para cada visita se encuentran en el anexo 1.

El medicamento del estudio Elidel® (pimecrolimus) crema 1% en tubos de 30g. fue suministrado por Novartis Pharma. Cada paciente recibió suficiente medicamento de acuerdo a la opinión de los investigadores, para tratar la DA de acuerdo a las fechas de sus citas. Al acudir a sus citas el paciente presentaba los tubos tanto usados como no usados, lo que permitió la contabilización del medicamento.

La primera aplicación del medicamento se hizo en el centro de estudio, por los investigadores.

El tratamiento con el medicamento de estudio podía interrumpirse por cualquiera de las siguientes razones:

- No se requiriera (control de la DA)
- Enfermedad cutánea concurrente
- Brote que requiriera tratamiento con corticoesteroides

En presencia de infecciones dermatológicas, se indicó el uso de agentes antimicrobianos adecuados.

Los medicamentos permitidos durante el estudio fueron en caso de requerirse: antihistamínicos, corticoesteroides inhalados, cromolina, agonistas β o antagonistas de leucotrienos para el tratamiento de asma o rinitis alérgica; antibióticos sistémicos, antimicóticos tópicos o sistémicos, antivirales tópicos o sistémicos.

Se permitieron las vacunas de rutina, evitando los sitios de lesiones activas de DA y/o un brote agudo.

Cumplimiento del tratamiento

Al inicio del estudio y en cada visita se entregó a los responsables del cuidado de los pacientes un cuaderno para registro diario de los síntomas subjetivos de DA y los eventos clínicamente significativos que se presentaron entre las visitas. Se pidió a los responsables del cuidado del paciente que completaran los cuadernos de registro diario cuidadosamente.

Programa de visitas

Durante el estudio se programaron visitas a los pacientes al inicio, después de un mes y a los 3, 6, 9 y 12 meses y una evaluación final al concluir el estudio. En algunos casos se realizaron visitas no programadas por exacerbación de la DA, enfermedades concomitantes o en caso de un evento adverso significativo.

Evaluación de la eficacia

Los parámetros de la eficacia incluyen la IGA total para todo el cuerpo (incluyendo cara y cuello) y una IGA específica para la cara, la evaluación del individuo del control de la enfermedad, el porcentaje de días con corticosteroides tópicos y el número de brotes desde el inicio hasta la semana 52, así como la puntuación de la severidad del prurito y de la pérdida del sueño de los diarios.

Evaluación de la calidad de vida

Se utilizaron dos instrumentos para evaluar el impacto de la calidad de vida de los pacientes en estudio:

Índice de la Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)

El CDLQI es un cuestionario auto administrado que se aplicó a los pacientes > 5 años, en cada visita. El padre, tutor o persona responsable del cuidado del paciente podía proporcionar asistencia de ser necesario.

Índice de la Calidad de Vida por parte de los Padres-Dermatitis Atópica (PIQoL-AD)

El PIQoL es el único instrumento de medición de calidad de vida disponible específicamente para el uso en esta población de pacientes con DA y se aplicó al inicio, en la visita 4 y al final del estudio.

El PIQoL es aplicable específicamente por los padres, tutores o personas responsables del cuidado del paciente con DA. Este cuestionario se entregó en una versión para niño y otra para niña, según el género de cada paciente incluido en el estudio.

Evaluación de la seguridad

Las evaluaciones de la seguridad consistieron en el monitoreo y registro de todos los eventos adversos (EA) y eventos adversos serios (EAS).

Se consideró EA a todo signo, síntoma o condición médica indeseable que se presentó después de iniciada la droga de estudio, incluso que este evento no haya sido considerado en relación con la droga del estudio y EAS a un signo, síntoma, o condición médica indeseable que:

1. Es fatal o potencialmente letal
2. Requiere hospitalización o prolongación de la misma
3. Causa discapacidad / incapacidad persistente o significativa
4. Es significativa desde el punto de vista médico, puede poner en peligro la vida, puede requerir de intervención médica o quirúrgica para evitar uno de los resultados mencionados anteriormente.

Los eventos no considerados EAS fueron hospitalizaciones para:

- Tratamiento electivo o planificado previamente para una condición preexistente que no empeore
- Tratamiento en una emergencia, sobre la base ambulatoria para un evento que no cumpla con cualquiera de las definiciones de EAS y no cause la admisión al hospital.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El total de la muestra fue de 215 niños latinoamericanos en diferentes centros de investigación. Los centros de investigación se distribuyeron en diferentes países de Latinoamérica y en algunos de ellos como el nuestro en diferentes ciudades. Nuestro centro fue identificado con el número 42 y se incluyeron 15 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Dado que este es el informe exclusivamente de uno de los centros participantes en el estudio (Centro No. 42 Instituto Nacional de Pediatría, México) en el que se incluyeron 15 pacientes los resultados se analizarán de manera descriptiva.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se llevo a cabo de conformidad con el protocolo y de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de Novartis. Estos están diseñados para asegurar la adhesión a las Buenas Prácticas Clínicas, tal y como se describe en:

1. Lineamientos tripartitos armonizados de ICH para la Buena Práctica Clínica 1996. Directriz 91 / 507 / EEC, Normas que rigen los Productos Médicos en la Comunidad Europea.
2. Código de Regulaciones Federales US 21 relacionados con los estudios clínicos (incluyendo las partes 50 y 56 relacionadas con el consentimiento informado y las relaciones de IRB).
3. Declaración de Helsinki, relacionada con la investigación médica en seres humanos (Recomendaciones que guían a los Médicos en la Investigación Biomédica que involucra a Seres Humanos, Helsinki 1964, con enmiendas en Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989 y Somerset 1996).

Antes de implementar el estudio la junta de revisión institucional, el comité de ética y la junta de ética de investigación, del Instituto Nacional de Pediatría, revisaron el protocolo, el consentimiento informado (Anexo2) y la información para los padres, tutores o responsables del cuidado de los pacientes, otorgando la autorización para la realización de esta investigación.

RESULTADOS

Se incluyeron 15 pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis atópica leve a moderada en el centro de estudio No. 42, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, del 13 Julio del 2005 al 2 de Septiembre del 2006. La edad promedio fue de 31 meses (mínima 4, máxima 80); 8/15 pacientes del género femenino y 7/15 del masculino, todos de raza mestiza.

El tiempo promedio de evolución de la dermatosis fue de 12 meses (mínimo 21 días, máximo 45 meses) antes de su inclusión en el estudio, con 10 brotes en promedio por año (mínimo 1, máximo 24) y 10 días de duración, en promedio, para cada brote (mínimo 2, máximo 21). De los 15 pacientes solo 1 tuvo antecedentes personales patológicos de importancia para la dermatosis (dermatitis seborreica a los 4 meses de edad).

Todos los pacientes fueron manejados con emolientes antes de su inclusión en el estudio y 8/15 recibieron además tratamiento médico con: esteroide tópico 2/8, esteroide y antibiótico tópico 1/8, esteroide y antiséptico tópico 1/8, inhibidores de calcineurina 1/8, antiséptico tópico y secante 1/8, antibiótico tópico y oral más secante 1/8 y secante 1/8 pacientes.

La distribución de la dermatosis fue: 5/15 pacientes un segmento corporal, 10/15 dos o mas segmentos corporales; 4 de éstos pacientes tenían todos los segmentos corporales afectados. El segmento corporal más frecuentemente afectado fue la cabeza, en forma única en 4 pacientes y además de otro u otros segmentos en 7.

La morfología de las lesiones de dermatitis atópica al momento de la inclusión al estudio (Visita 1) de acuerdo a la evaluación global del investigador (IGA global) fue: en 7/15 pacientes eritema, papulación e infiltración moderada (3); en 6/15 pacientes eritema papulación e infiltración leve (2) y en 2/15 pacientes eritema, papulación e infiltración apenas perceptible (1); y de acuerdo a la evaluación facial del investigador (IGA facial): en 2/15 pacientes eritema, papulación e infiltración moderada (3); en 7/15 pacientes eritema, papulación e infiltración leve (2) y en 6/15 pacientes eritema, papulación e infiltración apenas perceptible (1). La morfología de las lesiones en la visita 1 y en las vistas subsecuentes (2,3,4,5 y 6) están en la Gráfica 1 (IGA Global) y en la Gráfica 2 (IGA facial).

El número de pacientes evaluados en la visita 5 y 6 son 14 ya que en la visita 4 se dió de baja una paciente por efecto terapéutico insatisfactorio del medicamento en estudio.

La evaluación de los padres con respecto al control de la dermatitis atópica en los 7 días previos a su inclusión en el estudio fue que había un control limitado de la dermatosis (2) en todos los casos. La evaluación de la visita 1 y las visitas subsecuentes (2,3,4,5 y 6), 7 días previos a su cita están en la Gráfica 3.

La medicación concomitante al medicamento del estudio que utilizaron los pacientes para el manejo de la dermatitis atópica fue:

Visita 2: 15/15 pacientes emolientes, 11/15 solo emolientes; 4/15 manejo combinado; 2/4 emolientes y sustituto de jabón, 2/4 emolientes y antihistamínico. La indicación fue en 13/15 xerosis (emolientes y sustituto de jabón) y en 2/15 xerosis y prurito (emolientes y antihistamínico).

Visita 3: 15/15 pacientes emolientes, 12/15 solo emolientes, 3/15 manejo combinado; 2/3 emolientes y sustituto de jabón y 1/3 emolientes y antihistamínico. La indicación fue en 14/15 pacientes xerosis (emolientes y sustituto de jabón) y en 1/15 xerosis y prurito (emolientes y antihistamínico).

Visita 4: 15/15 pacientes emolientes, 9/15 solo emolientes, 6/15 manejo combinado; 2/6 emolientes y sustituto de jabón, 1/6 emolientes y antihistamínico, 1/6 emolientes y antiséptico tópico, 1/6 emolientes, antibiótico tópico y secante y 1/6 emolientes, sustituto de jabón, antihistamínico, antibiótico tópico, antibiótico oral y esteroide tópico. La indicación fue en 11/15 pacientes xerosis (emolientes y sustituto de jabón), en 1/15 xerosis y prurito (emolientes y antihistamínico), en 1/15 xerosis y costras serohemáticas (emolientes y antiséptico tópico), en 1/15 xerosis e impetiginización (emolientes, antibiótico tópico y secante) y en 1/15 xerosis, prurito, pérdida de sueño e impetiginización (emolientes, sustituto de jabón, antihistamínico, antibiótico tópico, antibiótico oral y esteroide tópico [por exacerbación de la dermatitis atópica no controlable con el medicamento del estudio]).

Visita 5: 14/14 pacientes emolientes, 10/14 solo emolientes, 4/14 manejo combinado; 1/4 emolientes y sustituto de jabón, 2/4 emolientes y antihistamínico, 1/4 emolientes y antibiótico tópico. La indicación fue en 11/14 xerosis (emolientes y sustituto de jabón), en 2/14 xerosis, prurito y pérdida de sueño (emolientes y antihistamínico) y en 1/14 xerosis e impetiginización (emolientes y antibiótico tópico).

Visita 6: 14/14 pacientes emolientes, 9/14 solo emolientes, 5/14 manejo combinado; 1/5 emolientes y sustituto de jabón, 3/5 emolientes y antihistamínico y 1/5 emolientes y antiséptico tópico. La indicación fue en 10/14 xerosis (emolientes y sustituto de jabón), en 2/14 xerosis y prurito (emolientes y antihistamínico), en 1/14 xerosis, prurito y pérdida de sueño (emolientes y antihistamínico) y en 1/14 xerosis e impetiginización (emolientes y antiséptico tópico).

Los emolientes, antihistamínicos, sustitutos de jabón, antibióticos tópicos, antisépticos tópicos, antibióticos orales, secantes y esteroides tópicos usados, así como el número de veces que se uso cada uno de los medicamentos concomitantes durante las 52 semanas del estudio se encuentran en la Tabla 1; destacando: los emolientes que se usaron 160 veces (eventos, sin importar el número de aplicaciones): en 30/160 eventos, uno solo; en 49/160 eventos, dos; en 6/160 eventos, tres; en 2/160 eventos, cuatro y en 1/160 eventos 6 emolientes; y antihistamínicos que se usaron 10 veces (eventos); en 7/10 eventos, uno solo y en 3/10 eventos, dos.

Los eventos adversos inherentes a la dermatitis atópica fueron:

Visita 2, en 13/15 pacientes prurito, en 6/13 pacientes además pérdida de sueño. La intensidad del prurito fue leve en 11/13 pacientes y moderada en 2/13 pacientes. La intensidad de la pérdida de sueño fue leve en 4/6 pacientes, moderada en 1/6 pacientes y severa en 1/6 pacientes. En 11/13 pacientes no se tomó ninguna acción específica, en 2/13 se indicó medicación concomitante (antihistamínico). En ninguno de los 13 pacientes se consideró como evento serio.

Visita 3, en 13/15 pacientes prurito, en 7/13 además pérdida de sueño. La intensidad del prurito fue leve en 10/13 pacientes y moderada en 3/13 pacientes. La intensidad de la pérdida de sueño fue leve en 6/7 pacientes y moderada en 1/7 pacientes. En 12/13 pacientes no se tomó ninguna acción específica, en 1/13 se indicó medicación concomitante (antihistamínico). En ninguno de los 13 pacientes se consideró como evento serio.

Visita 4, en 12/15 pacientes prurito, en 9/12 además pérdida de sueño y en 2 pacientes además impetiginización. La intensidad del prurito fue leve en 11/12 pacientes y moderada en 1/12 pacientes. La intensidad de la pérdida de sueño fue leve en 8/9 pacientes y moderada en 1/9 pacientes. La intensidad de la impetiginización fue moderada en los 2 pacientes. En 8/12 pacientes no se tomó ninguna acción específica, en 4/12 se prescribieron diferentes medicamentos concomitantes (antihistamínico, 1; antiséptico tópico, 1; antibiótico tópico y secante, 1; antihistamínico, antibiótico tópico, antibiótico oral y esteroide tópico, 1). En ninguno de los 12 pacientes se consideró como evento serio.

Visita 5, en 10/14 pacientes prurito, en 8/10 además pérdida de sueño y en 1/8 pacientes además impetiginización. La intensidad del prurito fue leve en 8/10 pacientes y moderada en 2/10. La intensidad de la pérdida de sueño fue leve en 6/8 pacientes y moderada en 2/8 pacientes. La intensidad de la impetiginización fue moderada. En 7/10 pacientes no se tomó ninguna acción específica, en 3/10 se indicaron medicamentos concomitantes (antihistamínicos, 2; antiséptico tópico, 1). En ninguno de los 10 pacientes se consideró como evento serio.

Visita 6, en 11/14 pacientes prurito, en 7/11 además pérdida de sueño y en 1/11 pacientes además impetiginización. La intensidad del prurito fue leve en 8/11 pacientes y moderada en 3/11 pacientes. La intensidad de la pérdida de sueño fue leve en 4/7 pacientes y moderada en 3/7 pacientes. La intensidad de la impetiginización fue moderada. En 7/11 no se tomó ninguna acción específica, en 4/7 pacientes se indicaron medicamentos concomitantes (antihistamínicos, 3; antiséptico tópico, 1). En ninguno de los 11 pacientes se consideró como evento serio.

El total de eventos adversos inherentes a la dermatitis atópica fueron 59. En los 59, el evento fue prurito: en 22/59 eventos, prurito aislado y 37/59 eventos, el prurito se acompañó de pérdida de sueño. En 4/37 eventos de prurito y pérdida de sueño se presentó además impetiginización.

La intensidad del prurito fue leve en 48/59 eventos y moderada en 11/59 eventos. La intensidad de la pérdida de sueño fue leve en 28/37 eventos, moderada en 8/37 eventos y severa en 1/37 eventos. La intensidad de la impetiginización fue moderada en los 4 eventos.

En 45/59 eventos adversos inherentes a la dermatitis atópica, no se tomaron acciones específicas, en 14/59 se indicó medicación concomitante.

Se presentaron eventos adversos inherentes al medicamento de estudio en la visita 3: 1/15 pacientes presentó ardor de intensidad leve, para lo cual no se tomó ninguna acción específica y no se consideró como un evento serio. En las visitas 2,4,5 y 6 no se presentaron eventos adversos inherentes al medicamento de estudio.

Los eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica fueron:

Visita 2, 8/15 pacientes presentaron 10 eventos en total (3 resfriado común que se manejaron con sintomáticos; 1 resfriado común y dermatitis del área del pañal manejado con sintomáticos y antiséptico tópico respectivamente; 1 infección de vías aéreas (IVAS) no especificada y miliaria, manejada la primera con antibiótico oral y sintomático; 1 mordida de perro, manejada con sintomáticos y antibiótico oral; 1 reacción a vacuna (pentavalente), manejada con sintomático y 1 balanitis, manejada con antibiótico oral); 9/10 fueron de intensidad moderada y 1/10 (miliaria) leve. Se requirieron medicamentos concomitantes en 9/10 y ninguna acción específica en 1/10 (miliaria). Ninguno de los 10 eventos se consideró como evento serio.

Visita 3, 8/15 pacientes presentaron 9 eventos en total (3 resfriado común que se manejaron con sintomáticos y en 1 además antibiótico oral; 1 faringoamigdalitis manejada con sintomáticos y antibiótico oral; 1 resfriado común y gastroenteritis probablemente infecciosa (GEPI), manejado con sintomáticos y antibiótico oral el primero y sintomático, antibiótico oral y antiparasitario el segundo; 1 reacción a vacuna (influenza) manejada con sintomático; 1 parasitosis intestinal manejada con antiparasitario y 1 prurigo por insectos, manejado con antiséptico tópico, esteroide tópico y antihistamínico). Los 9 eventos fueron de intensidad moderada y todos requirieron medicamentos concomitantes. Ninguno de los 9 eventos se consideró como un evento serio.

Visita 4, 7/15 pacientes presentaron 9 eventos en total (3 IVAS no especificada que se manejaron con sintomáticos y antibiótico oral y en 1 además antihistamínicos; 1 IVAS no especificada y GEPI, manejadas con sintomáticos y antihistamínico la primera y con antibiótico oral la segunda; 1 resfriado común y exantema viral inespecífico, manejado el primero con sintomáticos; 2 faringoamigdalitis manejadas con sintomáticos y antibiótico oral); 8/9 eventos fueron de intensidad moderada y 1/9 (exantema viral inespecífico) leve. Se requirieron medicamentos concomitantes en 8/9 y ninguna acción específica en 1/9 (exantema viral inespecífico). Ninguno de los 9 eventos se consideró como un evento serio.

Visita 5, 2/14 pacientes presentaron 5 eventos en total (1 faringoamigdalitis y varicela que se manejaron con sintomático y antibiótico oral la primera y suspensión temporal del medicamento del estudio por la segunda; 1 IVAS no especificada, hepatitis viral y trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), manejadas con sintomáticos y antibiótico oral la primera, antagonistas H2 la segunda y estimulante del SNC la tercera); 4/5 fueron de intensidad moderada y 1/5 (hepatitis viral) leve. Todos los eventos requirieron medicamentos concomitantes. Ninguno de los 5 eventos se consideró como evento serio.

Visita 6, 5/14 pacientes presentaron 6 eventos en total (2 faringoamigdalitis que se manejan con sintomáticos y antibiótico oral; 1 resfriado común y parasitosis intestinal manejado con sintomático el primero y antiparasitario el segundo; 1 hipopigmentación residual, manejada con antiséptico tópico y protector solar y 1 TDAH manejado con estimulante del SNC). Los 6 eventos fueron de intensidad moderada y todos requirieron de medicamentos concomitantes. Ninguno de los 6 eventos se consideró como evento serio.

La Tabla 2 muestra los eventos adversos en orden de frecuencia y la Tabla 3 muestra los medicamentos concomitantes usados en los eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica.

Las recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus se evaluaron las 52 semanas, concentrándose por mes. Se contabilizó 1 recaída por semana independientemente de los días que se aplicó el medicamento, por lo que el máximo por mes (4 semanas) podía ser de 4 (rango: 0 ninguno, 4 máximo). La gráfica 4 muestra las recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus del mes 1 al 12.

Las recaídas que ameritaron recomenzar corticoesteroide, se evaluaron de la misma forma que las recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus. En las 52 semanas del estudio solamente 1 paciente (008) presentó recaídas que ameritaron el uso de corticoesteroide, 2 en el mes 5 y 4, en el mes 6. El paciente 001 requirió de corticoesteroide como medicación concomitante para prurigo por insectos, en el mes 2 (2 recaídas) y en el mes 3 (1 recaída).

No hubo días de trabajo perdidos por los padres en las 52 semanas del estudio.

Los días de escuela o guardería perdidos por los pacientes debido a la dermatitis atópica fueron: 2 días en el primer mes 1/15 pacientes; 2 días en el segundo mes en 2/15 pacientes (un día cada paciente), y 1 día en el séptimo mes 1/14 pacientes. Los meses: 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11 y 12, no hubo días de escuela o guardería perdidos por los pacientes debido a la dermatitis atópica.

Los padres de nuestros pacientes no tuvieron la necesidad de dejar a su hijo/a al cuidado de otra persona en las 52 semanas del estudio.

El índice de calidad de vida en los niños (CDLQI), diseñado para niños mayores de 5 años se aplicó en 3 niños del estudio, en cada visita; el puntaje total promedio por visita fue: visita 1: 8.3 (27.77%), visita 2: 5 (16.66%), visita 3: 12.3 (41.1%), visita 4: 5 (16.66%), visita 5: 3 (10%), visita 6: 1 (3.3%). El resultado de acuerdo a las escalas funcionales del CDLQI se presenta en la Tabla 4.

El índice de calidad de vida por parte de los padres-Dermatitis Atópica (PIQoL) en la visita 1 fue en promedio de 13 (46.4%), con un rango de 8 (28.5%) a 20 (71.4%); en la visita 4 fue en promedio de 10 (35.7%) con un rango de 1 (3.5%) a 18 (64.2%) y en la visita 6 fue en promedio de 8 (28.5%) con un rango de 2 (7.14%) a 15 (53.5%). El número de respuestas "verdadero" por pregunta para cada visita en que fue aplicado el PIQoL se encuentra en la Tabla 5.

Completaron el estudio 14/15 pacientes, 1/15 pacientes se dio de baja al sexto mes (visita 4) por efecto terapéutico insatisfactorio, del medicamento de estudio.

El número de tubos de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% utilizados durante las 52 semanas del estudio fue de 6 tubos (180 gr.) en promedio por paciente, con un rango de 2 (60 gr.) a 14 (420 gr.) tubos.

DISCUSIÓN

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad de la piel más frecuente en niños a nivel mundial.¹ En el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, esto es, un servicio exclusivamente de dermatología pediátrica la DA es una de las 10 dermatosis más frecuentes en todos los grupos de edad pediátrica: lactantes menores (1 a 12 meses) tercer lugar; lactantes mayores (13 a 24 meses) segundo lugar; pre-escolares (2 años 1 mes a 6 años) segundo lugar; escolares (6 años 1 mes a 12 años) segundo lugar; y adolescentes (12 años 1 mes a 18 años) tercer lugar.⁶⁶

El 60% de los pacientes (9/15), inició su dermatosis durante el primer año de vida, con un pico a los 3 meses de edad, 3/9 pacientes (33%), lo cual ha sido descrito en la literatura. Sin embargo a diferencia de lo descrito (el 70% de los pacientes inician su dermatitis atópica antes de los 5 años²), el 93% de nuestros pacientes (14/15), iniciaron antes de los 5 años de edad.

Se ha observado un discreto predominio de la dermatitis atópica en mujeres,³ en nuestro grupo la relación de género fue 1.1/1, mujeres/hombres. Todos nuestros pacientes fueron de raza mestiza, que es la raza predominante en nuestro país y la población que se atiende en nuestra institución.

La evolución de la dermatitis atópica es característicamente crónica con periodos de exacerbación y remisión. Las exacerbaciones son muy variables en número y duración, a menudo se relacionan con factores ambientales (frío, calor, humedad, ropa, etc.), factores emocionales e infecciones, sin embargo puede no haber una causa aparente. La evolución previa al estudio de nuestros pacientes fue en promedio de 1 año, con exacerbaciones muy variables (1-24), lo cual puede estar determinado por la presencia de lesiones en áreas no afectadas previamente. La duración de las exacerbaciones (10 días en promedio para nuestros pacientes) se relaciona directamente con el manejo oportuno de las mismas.⁶⁷

La evolución de la DA determina que los padres de los niños con DA consulten a diferentes especialistas y por lo tanto éstos sean sometidos a diferentes tratamientos. Todos nuestros pacientes habían recibido algún tratamiento previo, desde emolientes 15/15 pacientes (100%) hasta uno ó más medicamentos 8/15 pacientes (53%).

No se documentaron antecedentes familiares de dermatitis atópica en nuestros pacientes. Un paciente fue diagnosticado en los primeros meses de la vida con dermatitis seborreica, la cual ha sido considerada por algunos autores como una dermatitis atópica atenuada por la lubricación natural de la piel en los primeros meses de la vida y han propuesto que en la medida que dicha lubricación disminuye y el reflejo de rascado madura aparece el cuadro clínico característico de la dermatitis atópica.⁶⁸⁻⁶⁹

Las lesiones de DA pueden afectar cualquier sitio de la superficie cutánea, sin embargo hay ciertas variaciones constantes de acuerdo a la edad; ⁶⁷ en los lactantes las lesiones inician en cabeza con mayor frecuencia; ¹¹ en nuestros pacientes, 11/15 tenían afectado este segmento (73%), de los cuales 7/11 (64%) eran menores de 2 años.

La morfología de las lesiones de la dermatitis atópica determinan su severidad e incluyen resequedad de la piel, huellas de rascado, eritema, pápulas, vesículas, eccema, costras, liquenificación y excoriaciones. La intensidad de las lesiones y su combinación determinarán la severidad de la DA en un momento dado y su evolución. Todos los pacientes con DA tienen piel seca y "despulida"; la presencia de liquenificación con pápulas fibróticas y costras hemáticas indican una reacción cutánea crónica; la presencia de placas eritematosas con pápulas excoriadas y descamación indican una reacción cutánea subaguda; la presencia de eritema, vesículas, excoriaciones y eccema indican una reacción cutánea aguda. ⁶⁷ Para fines de este protocolo se considero: sin enfermedad, en ausencia de signos inflamatorios; casi sin enfermedad, cuando el eritema, pápulas y liquenificación eran apenas perceptibles; enfermedad leve, cuando las lesiones mencionadas eran leves; enfermedad moderada, cuando eran evidentes y enfermedad severa o muy severa cuando además había vesículas, eccema y costras serohemáticas. Los parámetros anteriores se evaluaron en cada visita, IGA global y facial (Gráficas 1 y 2), no se incluyeron pacientes con enfermedad severa, ni muy severa y ningún paciente presentó durante las 52 semanas una exacerbación de estos grados de severidad. La paciente que fue dada de baja por considerar efecto terapéutico insatisfactorio del medicamento en estudio tuvo factores adicionales que determinaron su baja.

La eficacia del pimecrolimus en crema al 1% en el manejo de la DA leve a moderada en niños ha sido demostrada en diferentes estudios. ^{70,71,72} En nuestros pacientes corroboramos su eficacia en el control de la DA a lo largo de 52 semanas de seguimiento: la severidad de la DA de acuerdo a la evaluación global del investigador (IGA global) fue: moderada en 7/15 pacientes (47%) en la visita inicial vs 1/14 (7%) en la final; leve en 6/15 pacientes (40%) en la visita inicial vs 1/14 (7%) en la final; casi sin enfermedad en 2/15 pacientes (13%) en la visita inicial vs 7/14 (50%) en la final y sin enfermedad 5/14 pacientes (36%) en la visita final.

La severidad de la DA de acuerdo a la evaluación facial del investigador (IGA facial) fue: moderada en 2/15 pacientes (13%) en la visita inicial vs 0/14 pacientes en la final; leve en 7/15 pacientes (47%) en visita inicial vs 0/14 pacientes en la final; casi sin enfermedad 2/15 pacientes (13%) en la visita inicial vs 4/14 pacientes (29%) en la final y sin enfermedad 4/15 pacientes (27%) vs 10/14 pacientes (71%) en la visita final.

Otro de los parámetros que se ha usado para medir la eficacia del pimecrolimus es la evaluación del sujeto (en este caso de los padres), del control de la dermatitis atópica. Esta evaluación considera el nivel de control de la enfermedad en los 7

días previos a la evaluación y se les pide a los padres que indiquen si hubo control completo, buen control, control limitado o enfermedad no controlada. Kapp y cols.⁷³ en su estudio de 52 semanas de duración encontró una diferencia significativa entre la evaluación inicial y final (16% vs 71%, consideraron control completo o buen control de la enfermedad) aunque esta diferencia no fue significativa con el grupo control (11% vs 63%). En nuestro grupo 15/15 pacientes (100%) consideraron en la visita inicial que había un control limitado de la enfermedad; en la visita final 13/14 pacientes (93%) consideraron buen control de la enfermedad y 1/14 (7%) control completo de la enfermedad.

La medicación concomitante al medicamento del estudio que se uso para el manejo de la dermatitis atópica durante las 52 semanas de seguimiento se detalla en los resultados y la Tabla 1. Los emolientes fueron usados todo el tiempo, por todos los pacientes; su indicación fue la presencia de xerosis (piel seca). El emoliente más utilizado fue Lubriderm® una crema de bajo costo, y por lo tanto accesible para nuestra población de pacientes, con buena tolerancia. Las cremas son útiles en climas cálidos y/o húmedos. En general se recomienda su aplicación posterior al baño, con la piel húmeda, lo que permite una mayor penetración e hidratación de la piel. La combinación de dos emolientes es una práctica común. La hidratación de la piel es parte de los cuidados generales de la piel y es esencial en los niños con dermatitis atópica, independientemente de si hay o no lesiones inflamatorias.²¹⁻²²

El uso de diferentes emolientes durante el tiempo del estudio estuvo en relación a las muestras médicas que proporcionamos a nuestros pacientes, por un lado como apoyo para los padres y por otro para observar si algún emoliente era mejor tolerado, ya que no hay evidencia suficiente que apoye la superioridad de un emoliente sobre otro²³ y sobre lo cual no encontramos diferencias que comentar. Los medicamentos propiamente dichos, más usados durante el estudio como medicación concomitante fueron los antihistamínicos como adyuvantes para el manejo del prurito y la pérdida de sueño. La clorfeniramina fue el antihistamínico más utilizado, tanto solo como en combinación con otros antihistamínicos. La clorfeniramina al igual que la hidroxicina son antihistamínicos de primera generación, su costo accesible y sus efectos sedantes si se administran por la noche constituyen una ventaja sobre otros.

Los eventos adversos inherentes a la dermatitis atópica así como su intensidad se describen en los resultados. El prurito es una característica esencial de la dermatitis atópica y la pérdida de sueño se relaciona directamente con la intensidad del primero, sin embargo para fines de este protocolo se consideraron como eventos adversos, siendo el prurito el evento adverso más frecuente acompañándose de pérdida de sueño en el 63% de los casos. La intensidad del prurito y de la pérdida de sueño vario entre leve y moderada.

A pesar de las alteraciones de barrera que suponen las lesiones inflamatorias de la dermatitis atópica solo 4 pacientes presentaron impetiginización durante el estudio. La infección bacteriana agregada es una complicación inherente a las lesiones de DA, 4 eventos en un año descarta razonablemente una relación causal con el medicamento en estudio.

La disminución en el número de pacientes con prurito, así como su intensidad han sido considerados como una medida subjetiva del control de la DA; Eichenfield y cols.⁷⁰ y Ho y cols.⁷¹ encontraron incluso que su disminución fue estadísticamente significativa, ambos en estudios de 6 semanas de duración. En nuestros pacientes no corroboramos tal aseveración como puede verse en los resultados a lo largo del estudio, en las diferentes visitas; comparando la visita 2 con la visita 6 encontramos que 13/15 pacientes (87%) tuvieron prurito vs 11/14 pacientes (79%) respectivamente, de igual manera la intensidad del prurito fue leve en 11/13 pacientes (85%) en la visita 2 vs 8/11 (73%) en la visita 6.

Con respecto a la pérdida de sueño nuestros resultados fueron similares, se presentó en 6/15 pacientes (40%) en la visita 2 vs 7/14 pacientes (50%) en la visita 6. La intensidad de la pérdida de sueño considerando a los pacientes con pérdida de sueño leve que predominaron, encontramos a 4/6 pacientes (67%) en la visita 2 vs 4/7 pacientes (57%) en la visita 6.

El prurito y la pérdida de sueño, así como su intensidad fueron evaluados en base al registro diario hecho por los padres de los niños en los diarios de cada uno de los pacientes durante las 52 semanas del estudio.

Las acciones específicas tomadas en 14/59 eventos fueron en relación a signos observados como: huellas de rascado, costras serohemáticas, costras melicéricas, etc., al momento de la valoración, en las visitas correspondientes.

Los eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica y/o el medicamento en estudio fueron diversos, se describen en los resultados y se muestran en orden de frecuencia en la Tabla 2. La Tabla 3 muestra los medicamentos usados en dichos eventos.

Los eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica más frecuentemente encontrados en estudios a largo plazo de dermatitis atópica tratada con pimecrolimus son las infecciones y de éstas las de vías aéreas superiores,⁷⁰⁻⁷⁴ que por otro lado son las infecciones más frecuentes en la edad pediátrica; en nuestros pacientes 30/39 eventos (77%) fueron infecciones (incluyendo 2 infestaciones, parasitosis intestinal) de los cuales 22/30 (73%) al igual que en lo referido en la literatura fueron de vías aéreas superiores.

La varicela es un evento adverso que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento a base de pimecrolimus crema 1% en comparación con el grupo control sin diferencia estadísticamente significativa.⁷³ Un paciente presentó varicela durante el estudio en relación a una epidemia escolar, la severidad fue moderada, se suspendió temporalmente el medicamento del estudio y no hubo complicaciones. Otras infecciones virales que se han referido en pacientes tratados con pimecrolimus crema 1% son: herpes simple, eczema herpeticum, herpes zoster, molusco contagioso, verrugas virales y exantemas virales no específicos, ninguno con diferencia estadísticamente significativa con respecto a grupos control.⁷³⁻⁷⁴ Uno de nuestros pacientes presentó un exantema viral inespecífico que no requirió ninguna acción específica y otro hepatitis viral que curso sin complicaciones.

Durante el estudio (12 meses) se permitió la aplicación de vacunas de acuerdo al esquema nacional de vacunación, ya que no se han documentado alteraciones en

la respuesta humoral ni celular; ⁴⁵ 2 de nuestros pacientes presentaron fiebre y malestar general de intensidad moderada en respuesta a la aplicación de vacuna contra influenza y vacuna pentavalente, la reacción en si y su intensidad no fueron diferentes a lo observado en niños sin dermatitis atópica o con dermatitis atópica no tratada con pimecrolimus.

No hubo eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica de intensidad severa y ninguno de los eventos (39) se consideró como un evento serio. Los medicamentos concomitantes que se requirieron con mayor frecuencia en estos eventos adversos fueron para manejo de los síntomas generales, predominantemente analgésicos.

Es importante mencionar que el diagnóstico y tratamiento de 33/39 (85%) eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica fueron hechos por especialistas diferentes a los investigadores de este protocolo (pediatra, médico familiar, etc.) y que la información se obtuvo básicamente de los diarios de los pacientes.

Los eventos adversos locales relacionados con la aplicación de pimecrolimus crema 1% con una frecuencia < al 5% son: irritación 0% vs 4.8% grupo control, reacciones no especificadas 1.6% vs 1.6%, ardor 0.8% vs 1.6% y eritema 1.6% vs 0%; ⁷¹ otros estudios refieren con mayor frecuencia la presencia de ardor, 14.5% vs 8.8% en el grupo control ⁴⁴ y 10.4% vs 12.5%, ⁷⁰ considerándose en términos generales el evento adverso más frecuente. En nuestros pacientes solo 1/15 refirió ardor de intensidad leve, en una ocasión, el cual no requirió de acciones específicas. En un estudio de 2 años de duración abierto y sin grupo control como el nuestro, no se encontraron eventos adversos locales relacionados con la aplicación del pimecrolimus. ⁷² Lo anterior refleja que la tolerancia a la aplicación local del pimecrolimus, en general es excelente.

La forma como se cuantificaron las recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus crema 1% aunque práctica, no necesariamente es la mejor ya que al cuantificar 1 recaída por semana independientemente de los días que se aplicó el medicamento deja una gran interrogante en cuanto al tiempo que realmente se aplicó el medicamento y/o en que se tiene remisión del brote, el rango entre 1 y 7 días es amplio y se magnifica al llevarlo a un mes, el número de recaídas máximo considerado por mes fueron 4, su aplicación en días pudo ser desde 4 hasta 30. Por otro lado si bien la evolución natural de la DA es con brotes (exacerbaciones y remisiones), las lesiones, esto es los brotes o exacerbaciones no siempre son en el mismo sitio particularmente en lactantes y pre-escolares; en nuestros pacientes esto fue un hallazgo común, al contrastar los datos registrados en los diarios con las lesiones cutáneas al momento de la visita; los padres nos refirieron que la remisión era pronta en un sitio pero ameritaba la aplicación del medicamento en otro. Lo anterior nos plantea la duda de si esos brotes deben considerarse recaídas o no.

Dicho lo anterior, se considera que el uso de pimecrolimus crema 1% disminuye el número de brotes a la mitad en comparación con otros tratamientos (grupo control), 61% vs 34% a los 6 meses y 50% vs 28% a los 12 meses. ⁷⁴ En nuestro estudio no tenemos grupo control, sin embargo al comparar el mes 1 vs mes 12 encontramos que los pacientes requirieron del medicamento para su control; el

número de pacientes que no ameritaron recomenzar el pimecrolimus es muy bajo y no consistente, aunque el número de recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus en el mes 1 fue de 4 en 14/15 pacientes (93%) y bajo a 8/14 pacientes (53%) en el mes 12. Los detalles a lo largo de los 12 meses se encuentran en la Gráfica 4.

Solamente 1 paciente en nuestro estudio presentó una recaída que ameritó corticoesteroides, dicha recaída fue una exacerbación severa siendo necesaria su baja del estudio por efecto terapéutico insatisfactorio. El efecto terapéutico insatisfactorio del pimecrolimus crema 1% es la causa de discontinuación de su uso en el 12% de los pacientes,⁷⁴ en nuestros pacientes 1/15 representa el 7%. Sin embargo en 14/15 pacientes el pimecrolimus fue eficaz para el control de la dermatitis atópica no requiriendo recomenzar la aplicación de corticoesteroides, durante 1 año. En un estudio de 251 pacientes, 204 tratados con pimecrolimus y 47 de grupo control, el 63.7% vs 34.8% respectivamente, no requirieron del uso de corticoesteroides, durante un año.⁷³

El pimecrolimus crema 1% es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica leve a moderada, particularmente si se aplica en los primeros signos de inflamación, pero no en el tratamiento de la dermatitis atópica severa ni en las exacerbaciones severas en donde los corticoesteroides siguen siendo la mejor opción.

La DA de nuestros pacientes no fue causa de días de trabajo perdidos por los padres, sin embargo esto puede ser una particularidad en este estudio, ya que en nuestro medio la mayoría de las madres no trabajan y son ellas las encargadas del cuidado de los hijos; en 2/15 pacientes cuyas madres trabajaban, adaptamos los horarios de nuestras citas para visitas.

En nuestro centro, las madres tampoco tuvieron que dejar a sus hijos al cuidado de otra persona durante las 52 semanas del estudio, la razón probablemente sea también la estructura familiar prevalente en nuestro medio.

La dermatitis atópica es una causa de ausentismo escolar,¹³ lo cual no pudimos corroborar en nuestro estudio ya que 11/15 pacientes estaban bajo cuidado de sus padres. Los 4/15 pacientes que asistían a la escuela perdieron 5 días en total (3 pacientes, 1 día y 1, 2 días) en un año.

La morfología y extensión de la dermatosis son indicadores de su severidad pero no del impacto psicológico, ni el deterioro en la calidad de vida en los pacientes con dermatitis atópica.⁷⁵

Hay diferentes instrumentos para medir la calidad de vida, en nuestro estudio se utilizó el CDLQI (Children's Dermatology Quality of Life) diseñado para niños mayores de 5 años. El padecer una enfermedad cualquiera que ésta sea incide negativamente en la calidad de vida del individuo y de los que lo rodean, si ésta es crónica como la DA puede llegar a niveles preocupantes. El CDLQI (Children's Dermatology Quality of Life) mide el impacto de la sintomatología en el estado

funcional del niño. Su uso ha demostrado que la dermatitis atópica es una de las dermatosis con mayor impacto en la calidad de vida en los niños.^{15, 76}

En este estudio 3/15 pacientes fueron > 5 años, por lo que se les aplicó el CDLQI. De acuerdo al puntaje total promedio de la visita inicial vs la final; 8.3 (27.7%) y 1 (3.3%) respectivamente; los niños tuvieron una mejoría en su calidad de vida durante el estudio (ver resultados).

El CDLQI es un cuestionario autoadministrado en el que el o los responsables del cuidado del niño pueden proporcionar ayuda. Consta de 10 preguntas que se compactan en 6 escalas funcionales (síntomas y sensaciones, pasatiempos, escuela o vacaciones, relación personal, sueño y tratamiento), cada pregunta tiene un valor máximo de 3 puntos (0, nada; 1, solamente un poco; 2, mucho; 3, muchísimo), (ver anexos). A mayor puntuación, mayor deterioro en la calidad de vida.

De acuerdo a lo referido en la literatura, cuando se valora calidad de vida por escalas funcionales "síntomas y sensaciones" suele ser el área más afectada,⁷⁷ lo cual corroboramos en nuestros niños (ver Tabla 4), al encontrar una disminución de 50% en la visita 1 a 11% en la visita 6, esto es una mejoría en la calidad de vida de nuestros niños en esta escala funcional. Esta escala funcional se evalúa en relación al "rascado/prurito" que es uno de los síntomas característicos de la dermatitis atópica y de acuerdo a las "molestias en la piel que afectan la relación del niño con sus compañeros".

La pérdida de sueño fue la otra escala funcional más afectada, con un comportamiento similar a la escala de síntomas y sensaciones, si comparamos la visita 2, 44% con la visita 6, 11% (ver Tabla 4). La pérdida de sueño en el niño con dermatitis atópica es la consecuencia del círculo prurito/rascado con consecuencias como: ausentismo escolar, bajo rendimiento y cambios en la conducta de niño, por dificultades para relacionarse con sus compañeros.¹³ Esto último no lo corroboramos en nuestro estudio por las características del mismo.

Al igual que en otros estudios la escala funcional menos afectada fue escuela o vacaciones (ver Tabla 4). La dermatitis atópica se ha considerado causa de bajo rendimiento escolar, sin embargo la percepción de los niños es que su dermatosis no les afecta en las actividades de la escuela, aunque si en la relación con sus compañeros.^{13, 77}

Tal como sucede con otras enfermedades crónicas de la infancia, la dermatitis atópica tiene un gran impacto en las familias.¹² Además del estrés que ocasiona en el niño, la enfermedad tiene influencia sobre el estado mental, emocional y físico de los padres, con un efecto negativo en la calidad de vida. Factores como el rascado constante, dificultades para dormir, cambios de comportamiento, baja autoestima, alteraciones en el crecimiento y desarrollo del niño y/o presencia de complicaciones como infecciones, son desgastantes tanto para el niño como para su familia. Otros miembros de la familia pueden experimentar pérdida de sueño, limitaciones en su estilo de vida, cambios en sus planes que afectan el entorno familiar, etc.⁷⁸⁻⁷⁹

El PIQoL-AD (Parent's Index Quality of Life-Atopic Dermatitis) es un instrumento de medición aplicable a los padres de los niños con dermatitis atópica desde los primeros meses de la vida; es un cuestionario cuyo contenido refleja las áreas de

preocupación que tienen los padres y ha sido validado en diferentes estudios. Por ejemplo el estrés experimentado por los padres es explorado a través de las preguntas, “no tengo tiempo para relajarme” o “no duermo bien” ya que generalmente los padres se sienten cansados todo el tiempo y son incapaces de disminuir la tensión en casa. Otro sentimiento común es el de incompreensión (impotencia ante la enfermedad), como resultado del curso crónico de la enfermedad, el PIQoL explora este sentimiento con preguntas como preocupación constante, tiempo y atención especial que el niño necesita.⁸⁰

En nuestro estudio se aplicó el PIQoL a todos los padres en las visitas 1, 4 y 6 (ver resultados y Tabla 5).

Meads y cols.⁸¹ considera que un cambio de 2 a 3 puntos en el PIQoL, en el tiempo es significativo. Nos parece una manera práctica de interpretar los cambios en el puntaje entre una y otra visita, por lo que en este estudio la disminución de 2 o más puntos en la calidad de vida de los padres se consideró como mejoría. Entre las visitas 1 y 4, 13/15 pacientes (87%) tuvieron una disminución en el PIQoL y 7/15 pacientes (50%) entre las visitas 4 y 6. Comparando la visita 1 (basal) vs la 6 (final), 11/14 pacientes (79%) tuvieron una disminución en el PIQoL. Tabla 6.

El área más afectada en los padres de nuestros niños fue en relación a sentimientos de incompreensión (impotencia ante la enfermedad) y las menos afectadas fueron: incomodidad para salir con el niño, el hecho de salir con él es un problema, sentimiento de poca libertad, sensación de cansancio y tiempo para ir de compras.

La mejoría en la calidad de vida en los padres de los niños con dermatitis atópica tratados con pimecrolimus crema 1% ha sido demostrada en otros estudios,⁸²⁻⁸³ en uno de ellos, dicha mejoría incluso fue superior a la encontrada con tratamiento habitual (corticoesteroides).⁸⁴

El impacto de la educación con respecto a la dermatitis atópica, de los pacientes y/o de los padres de los pacientes según corresponda, en la calidad de vida ha sido poco estudiado,²¹ a pesar de que las medidas dirigidas al cuidado general de la piel en esta dermatosis son fundamentales. En este estudio los investigadores motivaron a los padres y a sus hijos a una conducta de autocuidado y si bien no fue un punto evaluado de manera específica los cambios en la conducta y actitud de los padres y pacientes, reflejados en el apego al estudio (14/15 pacientes completaron el estudio de 52 semanas de duración), uso adecuado del medicamento, aplicación de medidas complementarias como: cuidados generales de la piel, uso de emolientes, baño del paciente, tipo de ropa, entendimiento del curso de la enfermedad (crónica, recidivante), etc., fueron determinantes de la mejoría clínica, la calidad de vida, etc., disminuyendo el uso de medicamentos, en este grupo de pacientes.

El número de tubos de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% utilizados durante las 52 semanas del estudio fue de 6 tubos (180 gr.) en promedio por paciente, con un rango de 2 (60 gr.) a 14 (420 gr.) tubos. Los inhibidores de calcineurina tienen propiedades inmunosupresoras cuando se administran por vía sistémica y las concentraciones séricas son > 100 ng/ml.⁸⁵ Sin embargo en humanos no se ha

demostrado toxicidad sistémica con pimecrolimus aún en administración sistémica.⁸⁶ Los estudios de farmacocinética en niños indican que el pimecrolimus crema 1% tiene mínima absorción sistémica,⁸⁷⁻⁹⁰ aún en pacientes con lesiones extensas (90% de superficie corporal afectada).⁸⁷ La concentración sérica de pimecrolimus máxima encontrada ha sido de 2.6 ng/ml,⁸⁹ concentración muy por debajo de los niveles relacionados con toxicidad sistémica.

La ausencia de inmunosupresión sistémica ha sido apoyada por un estudio de 2 años de duración en lactantes, tratados intermitentemente con pimecrolimus crema 1% en los que la respuesta inmune a las vacunas aplicadas fue normal, sin aumento en la incidencia de infecciones cutáneas y/o sistémicas.⁹¹

En nuestro estudio no hubo manifestaciones locales ni sistémicas indicadoras de algún efecto inmunosupresor en ninguno de nuestros pacientes. La cantidad de pimecrolimus máxima administrada y la severidad de la dermatosis en nuestros pacientes (leve a moderada) nos permite decir razonablemente que la posibilidad de alcanzar niveles tóxicos del medicamento en nuestros pacientes para fines prácticos fue nula.

CONCLUSIONES

El pimecrolimus crema 1% es un antiinflamatorio no esteroideo, inhibidor de la calcineurina eficaz y seguro, en el tratamiento de dermatitis atópica leve a moderada, particularmente si se aplica en los primeros signos de inflamación, pero no en el tratamiento de dermatitis atópica severa ni en las exacerbaciones severas en donde el uso de corticoesteroides siguen siendo la mejor opción. En nuestro estudio hubo mejoría en el control de la DA, reflejada en los índices de evaluación global del investigador (IGA Global), evaluación facial del investigador (IGA Facial) y la evaluación por parte del sujeto (los padres); no así en parámetros como prurito y pérdida de sueño que fueron los eventos adversos inherentes a la dermatitis atópica más frecuentes y cuya frecuencia e intensidad no tuvieron una disminución consistente a lo largo de las 52 semanas del estudio.

No hubo una disminución significativa en el número de recaídas que ameritaron recomenzar pimecrolimus, sin embargo, 14/15 pacientes no requirieron corticoesteroides.

Los medicamentos concomitantes más frecuentemente utilizados fueron los emolientes por la xerosis prevalente; y los antihistamínicos, principalmente los de primera generación, como adyuvantes en el manejo del prurito y pérdida de sueño, síntomas esenciales de la dermatitis atópica.

El evento adverso más comúnmente asociado a la aplicación de pimecrolimus crema 1% es el ardor y solo se presentó en un paciente.

El evento adverso no relacionado a la dermatitis atópica más frecuente, fueron las infecciones de vías aéreas superiores, que son las infecciones más frecuentes en la edad pediátrica. La intensidad de dichos eventos adversos fue de leve a moderada y ninguno se consideró como serio o relacionado con el medicamento del estudio.

La estructura familiar prevalente en nuestro medio, probablemente fue determinante de que los padres de nuestros niños no perdieran días de trabajo y no fueran dejados al cuidado de otras personas.

El control de la dermatitis atópica con el uso de pimecrolimus crema 1% resultó en una mejor calidad de vida tanto de los niños como de sus padres. La educación de los pacientes es clave en el control de la dermatitis atópica, mejorando también la calidad de vida tanto de los niños como de sus padres.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Dohil M, Eichenfield LF. A Treatment approach for atopic dermatitis. *Pediatr Ann* 2005; 34: 201-210.
2. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, et al. Consensus conference on pediatric atopic. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1088-1095.
3. Larsson PA, Lindén S. Prevalence of skin disease among adolescents 12-16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980; 60: 415-423.
4. Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing?. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 385-391.
5. Schäfer T, Dirschedl P, Kunz B, et al. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk for atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 550-556.
6. Cookson WOCM. Atopy: a complex genetic disease. *Ann Med* 1994; 25: 351-353.
7. Leung DY. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 302-319.
8. Oettgen HC, Geha RS. IgE in asthma and atopy: cellular and molecular connections. *J Clin Invest* 1999; 104: 829-835.
9. Abeck D, Mempel M. Staphylococcal aureus colonization in atopic dermatitis and therapeutic implications. *Br J Dermatol* 1998; 139 (Suppl. 53): 13-16.
10. Hill L, Sulzberg M. Evolution of atopic dermatitis. *Arch Derm Syphilol* 1935; 32:451-453.
11. Aoki T, Fukuzumi T, Adachi J, et al. Re-evaluation of skin lesion distribution in atopic dermatitis: analysis of cases 0 to 9 years of age. *Acta Derm Venereol Suppl* 1992; 176:19-23.
12. Su J, Kemp A, Varigos G, et al. Atopic eczema: its impact on the family and financial cost. *Arch Dis Child* 1997; 11: 159-162.
13. O'Connell EJ. The burden of atopy and asthma in children. *Allergy* 2004; 59 (Suppl. 78): 7-11.
14. Lapidus CS, Schwartz DF, Hoin PJ. Atopic dermatitis in children: Who cares? Who pays?. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 699-703.
15. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The children's dermatology life quality index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132: 942-949.
16. William H. "Objective" measures of atopic dermatitis severity in search of the holy Grail. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1490-1492.
17. Charman C, Chamber C, Williams H. Measuring atopic dermatitis severity in randomized controlled clinical trials: what exactly are we measuring? *J Invest Dermatol* 2003; 120: 932-941.
18. Emerson RM, Charman CR, Williams HC. The Nottingham eczema severity score: preliminary refinement of the Rajka and Langeland grading. *Br J Dermatol* 2000; 142: 288-297.
19. Hanifin JM, Lobitz WC. Newer concepts of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 663-670.
20. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl* 1980; 92: 44-47.
21. Grillo M, Gassner L, Marshman M, et al. Pediatric atopic eczema: The impact of an educational intervention. *Pediatr Dermatol* 2006; 23: 428-436.

22. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H, et al. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 352-358.
23. Mc Henry PM, Williams HC, Bingham EA. Management of atopic eczema: Joint Workshop of the British Association of Dermatologist and the Research Unit of the Royal College of Physicians of London. *BMJ* 1995; 310: 843-847.
24. Liu T, Howard RM, Mancini AJ, et al. Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance. *Arch Dermatol* 2001; 137: 630-636.
25. Gutgesell C, Heise S, Seubert S, et al. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 147: 513-517.
26. Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, et al. Effect of combined maternal and infant food allergen avoidance on developmental of atopy in early infancy: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 72-89.
27. Kalliomaki M, Salminen S, Arvillomi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
28. Hoare C, Li W, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Asses* 2000; 25: 544-551.
29. Breuer K, Haussler S, Kapp A, et al. *Staphylococcus aureus*: Colonizing features and influence of antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2002; 147: 55-61.
30. Khobragade K. Efficacy and safety of combination ointment "fluticasone propionate 0.005% plus mupirocin 2%" for the treatment of atopic dermatitis with clinical suspicion of secondary bacterial infection: An open label uncontrolled study. *Indian J Dermatol Veneorol Leprol* 2005; 71: 91-95.
31. Nilsson EJ Henning CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 29-34.
32. Devos SA, Van Der Valk PG. Relevance and reproducibility of match-test reaction to corticosteroids. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 362-365.
33. Thomas KS, Armstrong S, Avery A, et al. Randomized controlled trial of short burst of a potent topical corticosteroid versus prolonged use of a mild preparation for children with mild or moderate atopic eczema. *BMJ* 2002; 324: 768.
34. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis. A phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998 38: 69-76.
35. Allen A, Siegfried E, Silverman R, et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 747-750.
36. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, et al. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001. 44: 47-57.
37. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, et al. A randomized vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-644.
38. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
39. Hultsch T, Müller KD, Meingassner JG, et al. Ascomycin macrolactam derivative SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associated mediators and newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 501-507.
40. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: In vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-273.

41. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 275-280.
42. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: A randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 143: 1-8.
43. Meurer M, Wozel G. The treatment of atopic dermatitis in adults with topical calcineurin inhibitors. *Hautarzt* 2003; 54: 424-431.
44. Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology* 2004; 208: 365-372.
45. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1249-1253.
46. Munday J, Bloomfield R, Goldman M, et al. Chlorpheniramine is no more effective than placebo in relieving the symptoms of childhood atopic dermatitis with nocturnal itching and scratching component. *Dermatology* 2002; 205: 40-45.
47. Whalgren C, Hagermark O, Bergstrom R. The antipruritic effect of a sedative and non-sedative antihistamine in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990; 122: 545-551.
48. Sidbury R, Hanifin JM. Systemic therapy of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 559-566.
49. American Academy of Pediatrics. Red Book 2002. Practice management information corp.
50. Jekler L, Larko O. Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis. A paired comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 49-53.
51. Sidbury R, Hanifin JM. Old, new, and emerging therapies for atopic dermatitis. *Dermatol Clin* 2000; 18: 1-11.
52. George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, et al. Narrowband (TL-01) UVB air conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 49-56.
53. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, et al. Oral psoralen photochemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol* 1993; 129: 431-436.
54. Liu J. FK 506 and cyclosporin; molecular probes for studying intracellular signal transduction. *Immunol Today* 1993; 14: 290-295.
55. Campbell DE, Kemp AS. Cyclosporin restores cytokine imbalance in childhood atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 99: 857-859.
56. Buckley DA, Baldwin P, Rogers S. Azathioprine in severe adult atopic eczema. *Br J Dermatol* 1995; 133: 18.
57. Kitama H. High dose gammaglobulin treatment for atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1994; 70: 335-336.
58. Gelfand EW, Landwehr LP, Esterl B, et al. Intravenous immune globulin: an alternative therapy in steroid dependent allergic diseases. *Clin Exp Immunol* 1996; 1: 61-66.
59. Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high dose intravenous immune globulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2000; 142: 551-554.
60. Paul C, Lahfa M, Bachelez H, et al. A randomized controlled evaluator-blinded trial of intravenous immunoglobulin in adults with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1284-85.

61. Rystedt I. Long term follow-up in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985; 114: 117-120.
62. Lamminstausta K, Kalimo K, Raitala R, Forsten Y. Prognosis of atopic dermatitis: a prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991; 30: 563-568.
63. Williams HC. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2314-2324.
64. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
65. Luoma R, Koivikko A, Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis by the age of five years: a prospective study of 543 newborn. *Allergy* 1983; 38: 339-346.
66. Ruiz-Maldonado R, Saul A, Ibarra-Durán G, Tamayo-Sánchez L. *Temas de Dermatología Pediátrica*. Méndez Cervantes F Edit. México. Primera Edición. 1980. p.p. 211-27.
67. Orozco-Covarrubias ML. SAM Dermatitis atópica. Manifestaciones clínicas más comunes. Libro 3. Intersistemas Edit. México. Primera Edición. 2003.
68. Vickers CFH. The natural history of atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 92: 113-115.
69. Moises-Alfaro CB, Caceres-Ríos HW, Rueda M, Velazquez-Acosta A, Ruiz-Maldonado R. Are infantile seborrheic and atopic dermatitis clinical variants of the same disease?. *Int J Dermatol* 2002; 41: 349-351.
70. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 495-504.
71. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003; 142: 155-162.
72. Papp A, Werfel T, Folster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two year study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 240-246.
73. Kapp A, Papp K, Bingham A, et al. Long term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Immunol* 2002; 110: 277-284.
74. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110: 1-8.
75. Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The infants' dermatitis quality of life index. *Br J Dermatol* 2001; 144: 104-110.
76. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-216.
77. Chuch AA. Quality of life in children with pityriasis rosea: a prospective case control study. *Pediatr Dermatol* 2003; 20: 474-478.
78. Wieland S. Promoting health in children with atopic dermatitis. *Nurse Pract* 1998; 23: 86-97.
79. Finlay AY. Quality of life assessments in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 291-296.
80. Elliot B. Itching agony. *Nurs Times* 1990; 86: 72
81. Meads DM, McKenna SP, Kahler K. The quality of life of parents of children with atopic dermatitis: interpretation of PIQoL-AD scores. *Qual Life Res* 2005; 14: 2235-2245.

82. Whalley D, Huels J, McKenna SP, et al. The benefit of Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parents' quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics* 2002; 110: 1133-1136.
83. Staab D, Kaufmann R, Brütigam M, et al. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parents' quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 527-533.
84. McKenna SP, Whalley D, de Prost Y, et al. Treatment of paediatric atopic dermatitis with pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981): impact on quality of life and health-related quality of life. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 248-254.
85. Food and Drug Administration. Novartis Elidel (pimecrolimus) cream 1% briefing document, 02-11-2005.
86. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 876-887.
87. Graham-Brown RA, Grassberg M. Pimecrolimus: a review of pre-clinical and clinical data. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 319-327.
88. Harper J, Green A, Scott G, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 781-787.
89. Allen BR, Lakhanpaul M, Morris A, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child* 2003; 88: 969-973.
90. Lakhanpaul M, Davies T, Allen BR, et al. Low systemic exposure in infants with atopic dermatitis in a 1-year pharmacokinetic study with pimecrolimus cream 1%. *Exp Dermatol* 2006; 15: 138-141.
91. Papp KA, Breuer K, Meurer M, et al. Long term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 247-253.



ANEXOS

ANEXO 1

Lista de documentos

Criterios de inclusión / exclusión	2
Visita 1 – Día 1	4
Índice de la Calidad de Vida por parte de los Padres-Dermatitis Atópica (PIQoL-AD)	3
Índice de la Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI).....	2
Cuaderno de registro diario (portada, hoja de registro diario, instructivo y resumen)	3
Visita 2	3
Visita 3 *	1
Visita 4 *	1
Visita 5 *	1
Visita 6 *	1
Finalización del estudio	1
Visita no programada *	1
Medicación concomitante	1
Eventos adversos	1

* el resto de hojas de recolección de datos son iguales a visita 2

CASM981CVE01	Fecha	
	Iniciales	
	No. de Paciente	
Criterios de inclusión		SI NO
Datos demográficos:		
¿La edad del paciente es ≥ 3 meses y < 12 años?		
¿El índice global del investigador (IGA) es ≥ 1 ?		
Definición de la enfermedad / descripción:		
¿El diagnóstico clínico de dermatitis atópica es claro?		
¿Existe historia de dermatitis atópica leve a moderada?		
Consentimiento informado		
¿Se le informó al padre o tutor acerca de los procedimientos del estudio y firmó el consentimiento informado, previo a cualquier procedimiento del estudio?		
Un cuadro marcado en la columna "NO" excluye al paciente del estudio.		

Criterios de exclusión	SI	NO
El Índice global del investigador es ≥ 4		
Enfermedades concomitantes / historia de otras enfermedades		
¿Existe alguna enfermedad viral activa en el sitio (s) de tratamiento? (ejemplo: herpes simple, herpes zoster, varicela).		
¿Tiene las lesiones de dermatitis atópica datos clínicos de infección? La infección debe ser tratada previo al inicio de el medicamento de estudio.		
¿Está el paciente inmunocomprometido? (ejemplo: linfoma, SIDA, Síndrome de Wiskott-Aldrich) ¿Existe antecedente de neoplasias?		
¿Tiene el paciente alguna enfermedad además de la DA que a criterio del investigador pueda interferir con la evaluación (ejemplo: eritrodermia generalizada / Síndrome de Netherton, psoriasis)?		
Medicamentos concomitantes / otras terapias no significativas		
¿El paciente ha recibido fototerapia (ejemplo: PUVA, UVB) o inmunosupresores (ejemplo: ciclosporina, citostáticos) que pudiera tener algún efecto en la DA en las 4 semanas previas al estudio?		
¿El paciente a usado algún ungüento que contenga tacrolimus (Protopic® u otra formulación) en los 7 días previos al estudio?		
¿El paciente ha recibido corticoesteroides sistémicos (ejemplo: oral, intravenoso, intra articular, rectal) en las 4 semanas previas al estudio? Los pacientes que se encuentren en tratamiento de mantenimiento con esteroides inhalados pueden participar.		
Medicamentos en investigación / tratamientos usados / hipersensibilidad:		
¿El paciente ha usado medicamentos en investigación durante las 4 semanas previas al estudio o tiene pensado intentar otras terapias en investigación durante el tiempo que durará el estudio?		
¿El paciente tiene hipersensibilidad a alguno de los componentes de Elidel® (pimecrolimus) crema 1%, o a corticoesteroides en general?		

CASM981CVE01

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Conformidad / Confiabilidad / Juicio de los investigadores:	SI	NO
¿El paciente tiene alguna condición que a criterio del investigador haga que el paciente sea inelegible para el estudio?		
¿Los responsables del cuidado del paciente, en opinión de los investigadores, no son confiables, no cumplen tratamientos que se han prescrito o han perdido sus citas?		
Un cuadro marcado en la columna "SI" excluye al paciente del estudio.		

Firma del Investigador _____ Fecha _____

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fecha de Visita 1		
			No. Paciente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIA	MES	AÑO

Visita 1 - Día 1 (Selección)

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Revisión y firma del CI
- ❖ Datos demográficos
- ❖ Criterios de Inclusión / Exclusión
- ❖ Historia específica de DA
- ❖ Historia Médica Relevante / Antecedentes Condiciones Médicas Concurrentes ..
- ❖ Medicación Previa
- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Procedimientos: Se aplicó Elidel® al paciente en el consultorio, se entregó el Diario del Paciente,
se registró la medicación de estudio
- ❖ Índice de Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	0	0					0					Medicaciones Previas
								No. Paciente					
	Iniciales del Paciente												
	Fecha de Visita												
		DIA		MES		AÑO							

Medicaciones / Tratamientos no Farmacológicos Significativos, previo al inicio de la medicación del estudio

- Por favor registre todas las medicaciones y terapias no farmacológicas.
- Si no hay ninguno, registre ninguno.

Medicamento / Terapia no farmacológica (Si es posible use nombre comerciales)	Fecha de Inicio	Fecha de finalización	Marcar con una X si continúa	Indicación (incluyendo profilaxis)
1	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
2	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
3	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
4	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
5	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
6	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
7	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
8	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
9	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
10	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Visita 1 – Día 1 (Selección)
		No. Paciente		
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	Fecha de Visita	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
	DÍA	MES	AÑO	

Para cada una de las siguientes evaluaciones, por favor marcar sólo una opción

Evaluación Global del Investigador (IGA)

Esta es la evaluación general del Investigador (evaluación global de todo el cuerpo)

Evaluación

- 0 Sin enfermedad (Ausencia de signo inflamatorio de DA)
- 1 Casi sin enfermedad (Eritema y papulación / infiltración apenas perceptible)
- 2 Enfermedad leve (Eritema leve y papulación / infiltración leve)
- 3 Enfermedad moderada (Eritema moderado y papulación / infiltración moderada)
- 4 Enfermedad severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa)
- 5 Enfermedad muy severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa con exudado / formación de costras)

Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)

Evaluación

- 0 Sin enfermedad (Ausencia de signo inflamatorio de DA)
- 1 Casi sin enfermedad (Eritema y papulación / infiltración apenas perceptible)
- 2 Enfermedad leve (Eritema leve y papulación / infiltración leve)
- 3 Enfermedad moderada (Eritema moderado y papulación / infiltración moderada)
- 4 Enfermedad severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa)
- 5 Enfermedad muy severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa con exudado / formación de costras)

Evaluación del Sujeto

- Nivel de control de la enfermedad en los 7 días inmediatamente antes de la evaluación
- 0 Control completo de la enfermedad
 - 1 Buen control de la enfermedad
 - 2 Control limitado de la enfermedad
 - 3 Enfermedad no controlada

Responda si se realizaron los siguientes procedimientos

- 1. Se aplicó Elidel® al paciente en el consultorio? SI NO
- 2. Se hizo entrega del Diario del Paciente? SI NO
- 3. Se explicó al padre o representante legal cómo llenar el Diario del Paciente SI NO
- 4. Registre el número de tubos Elidel® entregados: _____

PIQoL – AD

LEA ESTAS LINEAS ATENTAMENTE

A continuación podrá leer algunas afirmaciones hechas por padres que tienen hijos / as con eccema

Por favor marque “**verdadero**” si se siente identificado / a con estas afirmaciones y en el caso contrario marque “**falso**”.

Escoja siempre la opción con la que más se identifique
EN ESTOS MOMENTOS

(NIÑO)

CASM981CVE01	ID <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>0</td><td>0</td><td></td><td></td></tr></table>	0	0			<table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td>0</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> No. Paciente	0				Índice de Calidad de Vida por parte de los Padres - DA (PIQoL)
0	0										
0											
Por favor, lea detenidamente cada afirmación y decida si se identifica con su caso <u>en estos momentos</u>											
		Verdadero	Falso								
1. Debo tener cuidado con la ropa que lleva mi hijo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
2. Me preocupa su aspecto		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
3. No duermo bien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
4. Me siento incómodo / a cuando salgo con mi hijo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
5. Siento que tengo poca libertad		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
6. Siempre estoy cansado / a		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
7. Me preocupa que la gente pueda pensar que no lo cuido bien		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
8. Me cuesta encontrar tiempo para ir de compras		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
9. Esta situación nos afecta en casa		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
10. Es agotador estar siempre pendiente que no se rasque		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
11. No tengo tiempo para relajarme		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
12. Tengo la sensación de que no puedo controlar su eccema		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
13. Me preocupan los posibles efectos secundarios de su tratamiento		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
14. No me puedo relajar cuando salgo con él		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
15. Hay un ambiente muy tenso en la familia		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
16. Mi vida gira entorno a mi hijo		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
17. Estoy deprimido / a		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
18. Tengo que vigilarlo constantemente		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
19. Es un problemas salir con él		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Índice de Calidad de Vida por parte de los Padres - DA (PIQoL)
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

Por favor, lea detenidamente cada afirmación y decida si se identifica con su caso en estos momentos

	Verdadero	Falso
20. A menudo estoy irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Me preocupa la reacción de los demás ante mi hijo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Cuidar de él requiere un gran esfuerzo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Me preocupa su futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Toda esta situación supera mis fuerzas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Es un verdadero problema pasar la noche fuera de casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Tengo que dedicarle toda mi atención a mi hijo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. No me gusta dejarlo con nadie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Siempre estoy preocupado / a por él	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

$$QoL = \frac{\text{Suma de los ítems válidos}^*}{\text{Número de los ítems válidos}^{**}} \times 28$$

QoL = _____

* Respuestas Verdaderas

** Respuestas válidas

Gracias por rellenar este cuestionario.

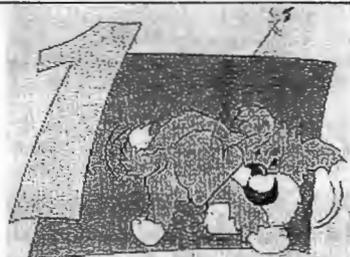
Por favor, asegúrese de que han contestado a todas las afirmaciones

Problemas - Piel

Estamos tratando de conocer cuánto afecta a las personas sus problemas en la piel. Nos gustaría saber cómo el problema en tu piel te ha afectado en tu vida en casa, en la escuela, en tu recreación o en las actividades que te gusta hacer.

El propósito de este cuestionario es medir cuánto te ha afectado el problema de tu piel DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS. Por favor marca solamente un para cada pregunta.

DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS



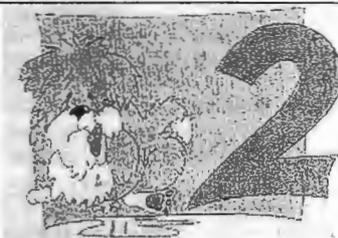
Durante los últimos 7 días ¿cuánto te has **rascado**, o cuánta **picazón** o dolor has tenido en tu piel?

- Muchísimo

 Mucho

 Solamente un poco

 Nada



Durante los últimos 7 días, ¿qué tan **avergonzado**, **acomplejado**, **molesto** o **triste** has estado a causa del problema en tu piel?

- Muchísimo

 Mucho

 Solamente un poco

 Nada



Durante los últimos 7 días, ¿cuánto te ha afectado o molestado el problema en tu piel para relacionarte y compartir con tus **amigos y amigas**?



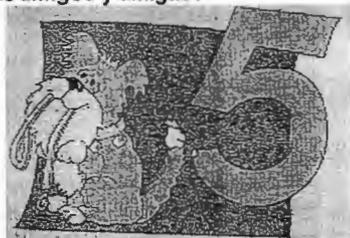
Durante los últimos 7 días, ¿qué tanto tuviste que ponerte **ropa** o **zapatos**, **diferentes** o **especiales**, a causa del problema en tu piel?

- Muchísimo

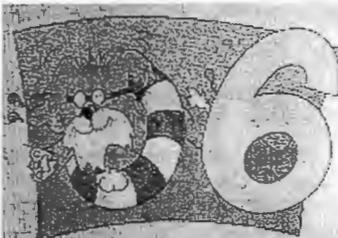
 Mucho

 Solamente un poco

 Nada



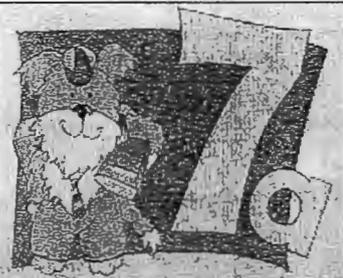
Durante los últimos 7 días ¿cuánto te ha impedido el problema en tu piel para **salir**, **jugar**, o **hacer las cosas que te gusta hacer**?



Durante los últimos 7 días, ¿cuántas veces te ha impedido **nadar** o hacer otros **deportes** el problema en tu piel?

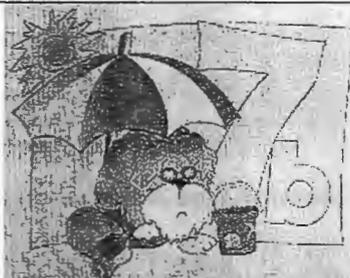
Cuestionario Dermatológico de Calidad de Vida Infantil

DURANTE LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

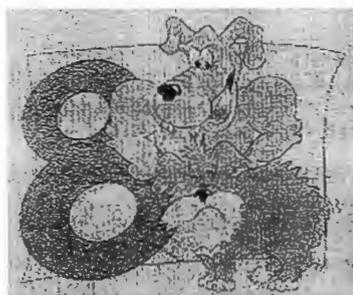


Si estuviste en la escuela ¿cuánto te afectó el problema en tu piel en las actividades que haces en la escuela?

- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada

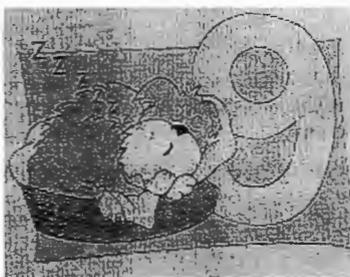


Si estuviste de vacaciones ¿cuánto te impidió el problema en tu piel realizar las actividades que te gusta hacer en tus vacaciones?



Durante los últimos 7 días, ¿cuántos problemas tuviste con otras personas porque te pusieron **sobrenombres**, se **burlaron** de ti, te **asustaron**, te hicieron **preguntas** o se **alejaron** de ti por el problema en tu piel?

- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada



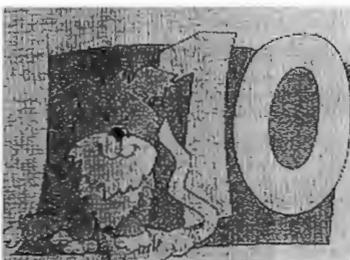
Durante los últimos 7 días, ¿cuánto te ha afectado para **dormir** el problema que tienes en la piel?

No. de Centro:
País:
No. Visita:
Iniciales:
Edad:
Diagnóstico:

Fecha:

Puntaje CDLQI:

- Muchísimo
- Mucho
- Solamente un poco
- Nada



Durante los últimos 7 días, ¿qué tan problemático ha sido el **tratamiento** para tu piel?

Por favor asegúrese que hayas contestado CADA pregunta. GRACIAS.

Elidel® (pimecrolimus) crema 1%

Diario del paciente

Mes (nombre) _____

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----

País: _____

No. de Centro: _____

No. del Paciente: _____

Iniciales del Paciente: _____

Su Médico: _____

Teléfono: _____

SEMANA _____

País: _____ Centro: _____ Paciente No.: _____ Iniciales: _____

PROTOCOLO: CASM981CVE01

Días	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
Fecha	____/____/____ día mes año						
Usó Elidel®	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No
Usó Esteroide?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> Cabeza / cuello <input type="checkbox"/> Resto Cuerpo <input type="checkbox"/> No
Usó Emoliente?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> No						
* Prurito / Rascado	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo
* Pérdida de sueño	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo	<input type="checkbox"/> 0 Ninguna <input type="checkbox"/> 1 Leve <input type="checkbox"/> 2 Moderada <input type="checkbox"/> 3 Severo
Otros síntomas o medicamentos	Especifique:						

* Las indicaciones para completar las evaluaciones de Prurito / Rascado y Pérdida del sueño las encontrará en la última página

Resumen de la Semana

Medicación	Desde	Hasta	Días de uso	Precio		No	Si	Cuántos días
					¿Ha perdido Ud. días de trabajo debido a la enfermedad de su hijo / hija esta semana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Elidel®					¿Ha perdido su hijo / hija días de escuela / guardería debido a la enfermedad esta semana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Esteroides					¿Necesito Ud. dejar a alguien al cuidado de su hijo / hija debido a la enfermedad, esta semana?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Indicaciones Generales

Este diario le dará indicaciones para facilitarle el uso de medicamentos durante el tiempo que transcurra entre visitas a su médico. En este folleto Ud. debe anotar **DIARIAMENTE**:

- Todos los medicamentos utilizados (incluso la medicación del estudio y los cuidados de limpieza).
- Cualquier cambio fuera de lo normal o inesperado del estado de salud general.

La primera vez será colocada la medicación en presencia del médico, quién además le dará las instrucciones de cómo llenar su diario cada día.

Por favor anote cada uno de los datos del diario en un recuadro distinto, aún cuando *no tenga ningún síntoma* de Dermatitis Atópica. Los datos y comentarios que Ud. anote en este folleto serán necesarios para determinar con su médico los pasos a seguir durante el transcurso del estudio.

La medicación del estudio debe ser aplicada en forma de una capa fina sobre la zona de la piel afectada, siempre 2 veces al día entre períodos de alrededor de 12 horas (Por ejemplo a las 8:00 a.m. y a las 8: 00 p.m.).

Además de la medicación del estudio pueden ser indicados métodos de limpieza del área afectada de la piel. Con este procedimiento hay que tener en cuenta que primero debe removerse por completo la medicación del estudio sin que queden residuos visibles, antes de colocar el producto de limpieza.

No se necesita seguir tratando con la medicación del estudio, aquellas zonas de la piel que ya estén curadas. Ante la aparición de nuevos síntomas de su Dermatitis Atópica (picazón, enrojecimiento, etc.), debe recomenzarse el tratamiento nuevamente con la medicación del estudio.

En caso que utilice esteroides, Ud. debe indicar en este folleto: cada vez que lo compre, las veces que fue utilizado, el nombre del producto y el precio.

Recuerde siempre, *no aplicar* la mediación de estudio al mismo tiempo que el esteroide. Cuando los síntomas de Dermatitis Atópica requieran el uso de esteroides, suspenda el tratamiento con Elidel® de acuerdo a las indicaciones de su médico.

Por favor evalúe cada día la "picazón" y la "falta de sueño" de las últimas 24 horas, por medio de las clasificaciones que aparecen en los recuadros de "picazón" y "falta de sueño", y anótelos en la casilla correspondiente.

Es recomendable que fije una hora en el día para completar el folleto, de esta manera será más fácil recordar el **llenado del diario**.

Si Ud. tiene alguna pregunta sobre el llenado del folleto, por favor, dirijase a su médico

Evaluación de la Severidad del Prurito y la Pérdida del Sueño:

Con la finalidad de evaluar la intensidad del prurito / rascado y la pérdida del sueño de su hijo / hija, se le presenta una escala de 0 a 3 puntos, la cual será utilizada por el padre, representante legal o la persona responsable del cuidado del niño, para evaluar diariamente la "picazón" y la "pérdida del sueño".

0= Ninguna	Ausencia de picazón / rascado
1= Leve	Picazón / rascado leve ocasional
2= Moderado	Picazón / rascado constante o intermitente que no perturba el sueño
3= Severo	Picazón / rascado molesto que perturba el sueño

Luego de la evaluación diaria, deberá completar este folleto a lo largo de 4 semanas, para luego asistir a la cita con su médico, y este le entregará un nuevo diario, el cual deberá completar día a día.

Gracias por su compromiso y la colaboración de su Niño

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fecha de Visita 2		
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/>		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
			No. Paciente	DIA	MES	AÑO

Visita 2 - Mes 1 (Tratamiento)

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Procedimientos: Se entregó el Diario del Paciente, se registró la medicación de estudio
- ❖ Índice de Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)
- ❖ Medicación Concomitante
- ❖ Eventos Adversos

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	Visita 2 – Mes 1 (Tratamiento)	
		No. Paciente								
	Iniciales del Paciente	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>		<input type="text" value=""/>
Fecha de Visita	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	MES			<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	<input type="text" value=""/>	
			DIA					AÑO		

Para cada una de las siguientes evaluaciones, por favor marcar sólo una opción

Evaluación Global del Investigador (IGA)

Esta es la evaluación general del Investigador (evaluación global de todo el cuerpo)

Evaluación

- 0 Sin enfermedad (Ausencia de signo inflamatorio de DA)
- 1 Casi sin enfermedad (Eritema y papulación / infiltración apenas perceptible)
- 2 Enfermedad leve (Eritema leve y papulación / infiltración leve)
- 3 Enfermedad moderada (Eritema moderado y papulación / infiltración moderada)
- 4 Enfermedad severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa)
- 5. Enfermedad muy severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa con exudado / formación de costras)

Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)

Evaluación

- 0 Sin enfermedad (Ausencia de signo inflamatorio de DA)
- 1 Casi sin enfermedad (Eritema y papulación / infiltración apenas perceptible)
- 2 Enfermedad leve (Eritema leve y papulación / infiltración leve)
- 3 Enfermedad moderada (Eritema moderado y papulación / infiltración moderada)
- 4 Enfermedad severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa)
- 5 Enfermedad muy severa (Eritema severo, y papulación / infiltración severa con exudado / formación de costras)

Evaluación del Sujeto

Nivel de control de la enfermedad en los 7 días inmediatamente antes de la evaluación

- 0 Control completo de la enfermedad
- 1 Buen control de la enfermedad
- 2 Control limitado de la enfermedad
- 3 Enfermedad no controlada

CASM981CVE01	ID	0	0					0						Visita 2 - Mes 1 Medicación de Estudio y Diario del Paciente
		No. Paciente												
	Iniciales del Paciente													
Fecha de Visita														
		DIA		MES		AÑO								

Registro de la Medicación de Estudio Dispensada / Retornada y del Diario del Paciente

Todos los tubos y diarios deben ser devueltos. Si alguno no es devuelto, documentar la razón en el área de comentarios.

1. Registre número de tubos de Elidel® retornados
- | | | |
|--------------------------|----------|-------|
| <input type="checkbox"/> | Vacío: | _____ |
| <input type="checkbox"/> | Parcial: | _____ |
| <input type="checkbox"/> | Lleno: | _____ |
2. Registre número de tubos de Elidel® entregados: _____
3. Se recogió y revisó Diario del Paciente de visita anterior? SI NO
4. Se hizo entrega del Diario del Paciente? SI NO Cuántos? _____

No. de...	Recaidas que ameritaron recomenzar Elidel®	Brotos que ameritaron recomenzar esteroide	Días de trabajo perdidos del padre o tutor	Días de escuela / guardería perdidos del niño / a	Días que necesitó dejar al niño / a al cuidado de otra persona
Semana 1					
Semana 2					
Semana 3					
Semana 4					
Total Mes 1					
Semana 1					
Semana 2					
Semana 3					
Semana 4					
Total Mes 2					
Semana 1					
Semana 2					
Semana 3					
Semana 4					
Total Mes 3					

Comentarios

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fecha de Visita 3		
			No. Paciente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		DIA	MES	AÑO

Visita 3 - Mes 3 (Tratamiento)

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Procedimientos: Se entregó el Diario del Paciente, se registró la medicación de estudio
- ❖ Índice de Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)
- ❖ Medicación Concomitante
- ❖ Eventos Adversos

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fecha de Visita 4		
			No. Paciente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/>	<input type="text"/>	DIA	MES	AÑO

Visita 4 - Mes 6 (Tratamiento)

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Procedimientos: Se entregó el Diario del Paciente, se registró la medicación de estudio
- ❖ Índice de Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)
- ❖ Índice de Calidad de Vida por parte de los Padres - DA (PIQoL)
- ❖ Medicación Concomitante
- ❖ Eventos Adversos

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	0	0			0				Fecha de Visita 5		
		Iniciales del Paciente				No. Paciente						
										DIA	MES	AÑO

Visita 5 - Mes 9 (Tratamiento)

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Procedimientos: Se entregó el Diario del Paciente, se registró la medicación de estudio
- ❖ Índice de Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)
- ❖ Medicación Concomitante
- ❖ Eventos Adversos

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Fecha de Visita 6		
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	No. Paciente	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
				DIA	MES	AÑO

Visita 6 - Mes 12 (Final o Descontinuación Temprana)

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Procedimientos: Se entregó el Diario del Paciente, se registró la medicación de estudio
- ❖ Índice de Calidad de Vida Dermatológica de los Niños (CDLQI)
- ❖ Índice de Calidad de Vida por parte de los Padres - DA (PIQoL)
- ❖ Medicación Concomitante
- ❖ Eventos Adversos
- ❖ Visita Final o Descontinuación Temprana

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Visita Final del Estudio o Descontinuación Temprana
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
Fecha de Visita		<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
		DIA	MES	AÑO

Finalización del estudio

Fecha de la última aplicación de la mediación de estudio:

DIA MES AÑO

¿El paciente completó el estudio? SI
 NO

Si la respuesta es **No**, por favor indique la razón primaria de la discontinuación temprana

- 1 Evento (s) Adverso (s) (Especificar en la página de Eventos Adversos)
- 2 Resultado (s) anormal(es) de una prueba o procedimiento
- 3 Efecto terapéutico insatisfactorio
- 4 Violación del protocolo
- 5 Retiro del consentimiento informado
- 6 Pérdida del seguimiento
- 7 Problemas administrativos
- 8 Otro, especifique _____
- 9 Muerte
(completar formato de Eventos Adversos Serios y registrar otros eventos adversos relacionados con la muerte en la página de Eventos Adversos no Serios)

Fecha de la muerte:

DIA MES AÑO

Principal causa de muerte: _____

Por favor registre toda la información relevante del motivo de la discontinuación temprana incluyendo factores

He revisado y encuentro que todos los datos pertenecientes a este paciente estan completos y son seguros:

Investigador Responsable

Fecha

DIA MES AÑO

Firma: _____

CASM981CVE01	ID	0	0			0				Fecha de Visita		
		Iniciales del Paciente				No. Paciente						
										DIA	MES	AÑO

Visita No Programada

Compuesto / Proyecto: (pimecrolimus) Crema 1%

Protocolo No. CASM981CVE01

Lista de Procedimientos

Indicar si se realizó
el procedimiento*

- ❖ Evaluación Global del Investigador (IGA)
- ❖ Evaluación Facial del Investigador (IGA facial)
- ❖ Evaluación del Sujeto
- ❖ Medicación Concomitante
- ❖ Eventos Adversos

* Nota: Si no se realizó el procedimiento, por favor indicar el motivo

CASM981CVE01	ID	0 0	0			Medicaciones Concomitantes (Forma acumulativa)
	Iniciales del Paciente					

Medicaciones / Tratamientos no Farmacológicos Significativos, posterior al inicio de la medicación del estudio

- Por favor registre todas las medicaciones y terapias no farmacológicas.
- Si no hay ninguno, registre ninguno.

No. Visita	Medicamento / Terapia no farmacológica (Si es posible use nombres comerciales)	Fecha de Inicio	Fecha de finalización	Marcar con una X si continúa	Indicación (incluyendo profilaxis)
1		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
2		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
3		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
4		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
5		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
6		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
7		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
8		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
9		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
10		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
11		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
13		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	
14		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>	

*Si alguna terapia registrada esta asociada a un EA, por favor registre el evento en el formato de Eventos Adversos

CASM981CVE01	ID	<input type="text" value="0"/> <input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text" value="0"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Eventos Adversos (Forma acumulativa)
	Iniciales del Paciente	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	No. Paciente	

Severidad 1= Leve 2= Moderada 3= Severa	Relación con droga de estudio 0= No sospechosa 1= Sospechosa	Acción tomada (por favor señale una o más acciones) 0= No se toma ninguna acción específica 1= Ajuste de dosis o interrupción temporal del medicamento de estudio 2= Descontinuación permanente de la medicación de estudio debido a este evento adverso 3= Toma de medicación concomitante 4= No se indica terapia medicamentosa 5= Hospitalización
---	---	---

EVENTO ADVERSO 1. _____	Marque si el EA tiene la definición de serio <input type="checkbox"/>	SEVERIDAD 1 2 3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Relación con la droga de estudio 0 1 <input type="text"/> <input type="text"/>	Acción tomada 0 1 2 3 4 5 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fecha de Inicio <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	Fecha de Finalización <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	<input type="checkbox"/> Marque si continúa al final de esta visita		

EVENTO ADVERSO 2. _____	Marque si el EA tiene la definición de serio <input type="checkbox"/>	SEVERIDAD 1 2 3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Relación con la droga de estudio 0 1 <input type="text"/> <input type="text"/>	Acción tomada 0 1 2 3 4 5 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fecha de Inicio <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	Fecha de Finalización <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	<input type="checkbox"/> Marque si continúa al final de esta visita		

EVENTO ADVERSO 3. _____	Marque si el EA tiene la definición de serio <input type="checkbox"/>	SEVERIDAD 1 2 3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Relación con la droga de estudio 0 1 <input type="text"/> <input type="text"/>	Acción tomada 0 1 2 3 4 5 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fecha de Inicio <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	Fecha de Finalización <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	<input type="checkbox"/> Marque si continúa al final de esta visita		

EVENTO ADVERSO 4. _____	Marque si el EA tiene la definición de serio <input type="checkbox"/>	SEVERIDAD 1 2 3 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Relación con la droga de estudio 0 1 <input type="text"/> <input type="text"/>	Acción tomada 0 1 2 3 4 5 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Fecha de Inicio <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	Fecha de Finalización <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> DIA MES AÑO	<input type="checkbox"/> Marque si continúa al final de esta visita		

sujeto	#
	iniciales

Estudio abierto, multicéntrico, de manejo a largo plazo para evaluar efectividad, tolerabilidad y seguridad de pimecrolimus crema 1% (Elidel®) en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada en la práctica diaria.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO PARA EL CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTRODUCCIÓN

Su hijo/a ha sido invitado a participar de una investigación que implica el uso de Elidel® (pimecrolimus) crema 1 %, debido a que presenta los signos y síntomas de la dermatitis atópica. Este producto ha sido aprobado por la FDA y por nuestras Autoridades Regulatorias locales para esta indicación, y se encuentra disponible en el mercado.

Antes de otorgar su consentimiento y el de su hijo/a para participar en este ensayo, es importante que usted y su hijo/a lean y comprendan la siguiente explicación sobre el estudio y sus procedimientos. Este documento describe el objetivo, los procedimientos, los beneficios, los riesgos, las molestias y los tratamientos alternativos que se hayan a su disposición y a de su hijo/a. La participación de su hijo/a en este estudio es estrictamente voluntaria. Si usted decide y su hijo/a esta dispuesto a participar, usted tiene derecho de retirar a su hijo/a del programa en cualquier momento. Su decisión de no permitir que su hijo/a participe en este estudio no afectará su atención médica con el médico del estudio.

PROPÓSITOS Y CONDUCCIÓN DEL ESTUDIO

¿Porqué se realiza esta investigación y cuál es el objetivo?

El propósito de este estudio, que está patrocinado por Novartis Pharma, es evaluar la efectividad, tolerabilidad y seguridad de Elidel® (pimecrolimus) crema 1% en el tratamiento de la dermatitis atópica leve a moderada en niños, en edades comprendidas entre 3 meses y 12 años que asistan a su consulta habitual.

Elidel® es un medicamento antiinflamatorio que inhibe la síntesis y la liberación de los mediadores de la inflamación por las células T y los mastocitos. Estas células están presentes en el organismo, y se sabe que intervienen en la dermatitis atópica. Aunque potencialmente los compuestos de este tipo podrían perjudicar las respuestas sistémicas inmunes, se cree que, utilizados localmente, tienen escasas posibilidades de producir tal efecto. Elidel®, es una formulación en crema que se aplica en la superficie de la piel afectada.

¿Quiénes tomarán parte del estudio?

Aproximadamente 215 pacientes participarán en este estudio multicéntrico latinoamericano, 15 pacientes del Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría. El mismo tendrá una duración de 12 meses aproximadamente. Su hijo/a podrá participar en este estudio si tiene el diagnóstico de dermatitis atópica. Los niños serán tratados con Elidel® crema 1%.

¿Cuál es el tratamiento, que tendré que hacer durante la investigación y cuál es la duración de la misma?

Si se establece que su hijo/a es elegible para participar en el estudio, y usted y su hijo/a deciden dar su consentimiento, deberá tratar las áreas de la piel afectadas por la dermatitis atópica dos veces por día durante el tiempo que sea necesario, como paciente externo, aplicando una capa fina de la crema del estudio a todas las áreas afectadas, mientras los signos y síntomas de la dermatitis atópica estén presentes y en caso de que los mismos reaparezcan.

Antes de que su hijo/a comience a utilizar la crema del estudio, se hablará con usted y su hijo/a sobre los síntomas y sobre cualquier otro tratamiento previo que su hijo/a haya recibido por la dermatitis atópica. Se le formularán algunas preguntas sobre los antecedentes médicos de su hijo/a, y se le realizará un examen físico. También le pediremos que realice una evaluación de la dermatitis atópica de su hijo/a cuando acuda al centro de investigación para realizar las visitas programadas.

En cada visita, se llevarán a cabo dos evaluaciones de la dermatitis atópica: una Evaluación Global para todo el cuerpo, y una Evaluación global del Investigador para la cara. También se realizarán evaluaciones del prurito y de otros signos y síntomas de la dermatitis atópica de su hijo/a.

Usted y su hijo/a deberán completar un cuaderno de registro diario que se le entregará en cada visita, en la que deberá registrar toda la medicación utilizada por su hijo/a, los signos y síntomas subjetivos de la dermatitis atópica, el uso de esteroides, y otros eventos clínicamente significativos que le hayan ocurrido a su hijo/a entre las visitas.

Usted y su hijo/a deberán volver al centro asistencial al cabo de 1 mes, 3, 6, 9 y 12 meses. En cada visita del estudio, el personal analizará con usted y su hijo/a –en base a las anotaciones del cuaderno de registro diario de su hijo/a- el uso de la medicación del estudio, el uso de otros medicamentos (cualquiera que sea el motivo, incluyendo tratamiento de la dermatitis atópica) y cualquier enfermedad o accidente que le haya ocurrido a su hijo/a.

El médico le entregará una cantidad de la medicación del estudio suficiente para tratar la dermatitis atópica de su hijo/a. En cada visita, usted deberá devolver al médico todos los tubos de la medicación del estudio ya sean usados (abiertos) o no usados a fin de que sean contabilizados. Esta medicación deberá ser utilizada solamente por su hijo/a, y no deberá ser compartida por ninguna otra persona.

En el transcurso del estudio, su hijo/a podrá usar otros medicamentos aprobados para el tratamiento de la dermatitis atópica, únicamente si el médico investigador se

lo indica. Esto incluye cremas, ungüentos, o medicamentos por vía oral. Usted deberá llevar el control de todos los medicamentos que su hijo/a tome para el tratamiento de la dermatitis atópica durante el estudio, e informar al personal que medicamentos usó.

RIESGOS E INCONVENIENTES

Su hijo/a podrá participar todo el tiempo que dure la investigación, siempre que usted y su hijo/a lo deseen y que el médico de su hijo/a esté de acuerdo.

El médico cree que su hijo/a puede beneficiarse del medicamento del estudio. Sin embargo todos los medicamentos pueden producir algunos efectos colaterales, por lo cual es importante que usted y su hijo/a conozcan los riesgos potenciales del tratamiento de esta investigación.

Más de 11,000 pacientes adultos pediátricos han recibido Elidel® para el tratamiento de la dermatitis atópica, en estudios clínicos anteriores. Estos pacientes fueron tratados durante la fase doble ciego (tratamiento que implica que para obtener resultados confiables, ni el paciente ni su médico investigador conocen que compuestos activos recibe el paciente) y abierta (modalidad de tratamiento conocido), en las cuales el tratamiento con Elidel® se administró por un período que varió entre 3 semanas y 1 año de duración. En términos generales, muchos de los eventos adversos observados en los estudios fueron los mismos que probablemente se habrían observado en los pacientes en el transcurso de ensayos clínicos de larga duración. Estos eventos incluyen infecciones de las vías respiratorias superiores, fiebre, dolor de cabeza y tos, no necesariamente relacionados con el uso del producto.

Los eventos adversos que ocurrieron con una frecuencia >1% y que los investigadores relacionaron con Elidel® en estudios controlados con placebo (un compuesto de aspecto similar a la medicación pero que no contiene su componente activo) pueden proporcionar una idea mejor de los efectos colaterales que pueden esperarse. Estos incluyen trastornos locales, en el lugar de la aplicación (tales como ardor, irritación, eritema, picazón y trastornos inespecíficos), e infecciones en áreas de eccema preexistente.

La reacción del lugar de la aplicación más frecuente fue ardor. La mayoría de los casos comunicados fueron de severidad leve a moderada, comenzando a los 1-5 días del inicio del tratamiento y con una duración de no más de 5 días. Luego de 6 semanas de tratamiento con Elidel® las reacciones del lugar de la aplicación disminuyeron. También se produjeron muchos otros eventos adversos en los estudios clínicos, aunque estos tuvieron siempre una menor frecuencia que los que se describieron previamente. Si usted, su hijo/a o su médico lo solicitan se les proporcionará una lista completa de estos eventos. Además como con todo medicamento, pueden existir eventos adversos que aún no han sido registrados o previstos. Si desea realizar cualquier consulta sobre el tema, diríjase al médico de su hijo/a. En estudios en animales, se observaron trastornos de las células linfoides con dosis mucho más altas que las dosis de Elidel® empleadas en los ensayos clínicos en humanos. En los estudios clínicos hubo algunos casos de linfadenopatía (nódulos linfáticos agrandados) benigna que, o bien estuvieron relacionados con

una infección concomitante, o bien se produjeron sin que se notara la presencia de una infección, en cuyo caso se limitaron por sí mismos, sin necesidad de tratamiento. Por favor, si su hijo/a tiene antecedentes de linfadenopatía comuníquesele a su médico.

Los pacientes con antecedentes de dermatitis atópica tienen riesgos de desarrollar una complicación de infección por herpes simple, llamada eczema herpeticum. Esto implica una infección por herpes que se extiende y se disemina más allá del lugar inicial, y que puede tener una duración prolongada. El análisis de los datos sugiere que existe un leve aumento del riesgo de desarrollar esta enfermedad en los pacientes tratados con Elidel®. Si su hijo/a tiene antecedentes de infección por herpes simple, le rogamos que lo informe al médico, quien podrá contestarles todas las preguntas que desee hacer sobre el tema.

El médico de su hijo/a lo controlará cuidadosamente para tratar rápidamente cualquier problema o efecto no deseado que pueda surgir. También le informará sobre cualquier nuevo hallazgo relacionado con la mediación del estudio, y que pueda afectar su decisión y de su hijo/a de continuar participando en el mismo.

El médico del estudio podría decidir retirar a su hijo/a del mismo en cualquier momento y sin su consentimiento debido a las siguientes razones:

- Se producen cambios en la salud de su hijo/a y el médico considera que es conveniente para su hijo/a,
- El auspiciante CORPORACIÓN FARMACÉUTICA NOVARTIS o la Autoridad Regulatoria local, detienen el estudio,
- Otras personas que participan en el estudio sufren algún daño.

Es necesario que notifique de inmediato al médico investigador sobre cualquier malestar que su hijo/a sienta o le preocupe, ya que es importante que recuerde que es posible que existan otros efectos no informados hasta ahora con el uso de Elidel®, por lo cual no pueden excluirse los riesgos imprevistos. El médico de su hijo/a le proporcionará uno o más números telefónicos en donde podrá contactarlo a él o a otros colegas relacionados con la investigación fuera de los horarios habituales de consulta.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO

¿Cuáles son los beneficios de esta investigación?

En esta investigación se intenta encontrar un tratamiento más efectivo que los disponibles previamente en el mercado para tratar personas con una enfermedad como la de su hijo/a.

El beneficio potencial más importante de la participación de su hijo/a en el estudio sería la mejoría de su dermatitis atópica, pero no hay garantías de que esto ocurra, ya que no todos los pacientes tendrán la misma respuesta a este medicamento.

La dermatitis atópica no es curable en el sentido de que se puedan eliminar directamente las causas que la producen. Los tratamientos actuales, en particular los corticoesteroides tópicos, están asociados con efectos colaterales (especialmente cuando se utilizan en tratamientos prolongados) tales como atrofia cutánea (adelgazamiento de la piel). Los resultados obtenidos con Elidel® hasta el momento indican que no se espera que se produzcan tales efectos colaterales, de modo que existe la posibilidad de tratar exitosamente la dermatitis atópica, evitando al mismo tiempo muchas de las complicaciones asociadas con los tratamientos más tradicionales.

Un beneficio indirecto adicional sería ayudar a otros pacientes con dermatitis atópica, al contribuir al esclarecimiento de las ventajas que podría ofrecer este medicamento sobre otros que ya existen.

¿Existen otros tratamientos alternativos?

El médico de su hijo/a le ofrece este tratamiento teniendo en consideración los otros tratamientos alternativos posibles, los cuales incluyen emolientes (cremas humectantes), tratamiento con rayos ultravioleta, inmunosupresores orales, cremas con esteroides. Algunos de estos medicamentos y tratamientos pueden usarse como agregados a la crema del estudio para el tratamiento de la dermatitis atópica, pero esto solo puede ser decidido por el médico de su hijo/a.

No es necesario que su hijo/a participe en este estudio para recibir el tratamiento para su dermatitis atópica, y si usted y su hijo/a deciden no participar, esto no influirá sobre la calidad del cuidado médico que se les brindará. El médico analizará con usted y su hijo/a otros tratamientos alternativos.

COMPENSACIÓN DURANTE SU PARTICIPACIÓN

¿Existe alguna compensación en caso de lesiones?

Al firmar el consentimiento, su hijo/a no renuncia a ninguno de los derechos legales reconocidos por la normativa vigente del país y que pudiesen corresponderle en caso de que se produzca algún daño y se acredite que el mismo es consecuencia de la investigación.

El médico investigador y la CORPORACIÓN FARMACÉUTICA NOVARTIS empeñarán todos sus esfuerzos para evitar que esta investigación le produzca algún daño. De cualquier manera, la CORPORACIÓN FARMACÉUTICA NOVARTIS se compromete a pagar los procedimientos, diagnósticos y tratamientos habituales de los eventos, incluyendo hospitalización siempre y cuando se acredite que los mismos se produjeron como consecuencia de la administración del tratamiento experimental y de la participación de su hijo/a en el estudio. El médico investigador será quien indique/autorice dichos procedimientos. Novartis no hará ningún pago por lesiones producidas por negligencia o mala conducta de cualquier persona empleada o actuando en nombre de la institución o por errores en el seguimiento de las instrucciones. Novartis no pagará gastos médicos por daños no relacionados con el medicamento en estudio, o que sean de cualquier forma

atribuibles al curso natural de cualquier enfermedad de base o tratamiento en proceso. Ningún otro tipo de compensación será otorgada por Novartis.

¿Tendré que pagar o recibiré algún pago por la participación de mi hijo / a en la investigación?

Todos los procedimientos adicionales a los de la práctica habitual requeridos en la investigación según el protocolo, incluyendo las visitas médicas y el examen físico, serán gratuitos.

Su hijo/a recibirá la medicación experimental en forma totalmente gratuita durante el tiempo del estudio. Usted no recibirá pago alguno por la participación de su hijo/a en la investigación.

PARTICIPACIÓN

¿Podré retirar a mi hijo/a de la investigación en cualquier momento?

Si usted decide y su hijo/a acepta participar en la investigación, se les pedirá que firmen un consentimiento.

La decisión de tomar parte en la investigación es voluntaria y libre y usted podrá retirar a su hijo/a en cualquier momento, sin que esto afecte la relación con su médico. En ese caso, es muy importante que le comente al médico las razones de su decisión y la de su hijo/a y si las mismas están vinculadas con el tratamiento experimental, de modo que pueda planearse el cambio adecuado en el tratamiento y algunas visitas clínicas adicionales que el médico juzgue necesario.

Si en cualquier momento el médico considera que es conveniente para su hijo / a suspender la investigación, o en el caso de su hijo/a no cumpla con las indicaciones requeridas, el médico, o la persona encargada en la CORPORACIÓN FARMACÉUTICA NOVARTIS o la Autoridad Regulatoria local, podrán tomar la decisión de finalizar la participación de su hijo/a en la misma, en cuyo caso, el médico optará por indicarle el tratamiento que considere apropiado.

¿Cómo conseguir más información?

Es importante que consulte con el médico del estudio cualquier duda que tenga en relación con la investigación. El médico le informará además de cualquier hallazgo significativo relacionado con la medicación que surja durante el transcurso del estudio y que pueda afectar su decisión de continuar su hijo/a con el tratamiento.

En caso de dudas respecto a los derechos de su hijo/a como participante de un estudio de investigación, Ud. Puede dirigirse a contactar al Comité de Ética de la Institución.

Dr. / a..... Tel:

.....

Dr. / a.....Tel:
.....

CONFIDENCIALIDAD

¿Podrá esta investigación afectar la privacidad de mi hijo/a?

La información de la investigación podrá ser presentada en reuniones médicas y/o publicaciones, pero la identidad de su hijo/a no será revelada.

Recibí copia de esta Información Clínica para el Paciente

Firma del Padre, Madre o Representante Legal	Por favor, escriba su nombre y apellido completo	Fecha
--	---	-------

Consentimiento Escrito del Paciente Menor

Estudio abierto, multicéntrico, de manejo a largo plazo para evaluar efectividad, tolerabilidad y seguridad de pimecrolimus crema 1% (Elidel®) en pacientes pediátricos con dermatitis atópica leve a moderada en la práctica diaria.

Antes de dar mi consentimiento para la participación de mi hijo/a en la investigación con la firma de este documento, dejo constancia de que he sido informado acerca de los métodos y formas de administración de la medicación que se investiga y de las molestias, riesgos y problemas que podrían ocurrir con el uso de Elidel® crema 1%. He recibido, además, una copia escrita con un resumen de esa información.

El médico investigador ha contestado personalmente y a mi entera satisfacción, todas las preguntas respecto a esta investigación, y firma el presente confirmando esta manifestación.

Autorizo al médico investigador y la Institución, al personal de investigaciones clínicas de la CORPORACIÓN FARMACÉUTICA NOVARTIS y a las autoridades de salud pública nacionales y/o extranjeras relacionadas con la investigación a fin de que revisen la historia clínica de mi hijo/a, manteniendo la confidencialidad más estricta posible. Autorizo del mismo modo a fotocopiar la historia clínica de mi hijo/a para salvaguardar la información en ella contenida, en caso de ser necesario.

Basándome en esta información, acepto voluntaria y libremente la participación de mi hijo/a en esta investigación, comprendiendo que, de no cumplir con las instrucciones del médico investigador, podrá ser retirado de la misma, por lo que firmo el presente consentimiento, reteniendo una copia de éste y de la información clínica.

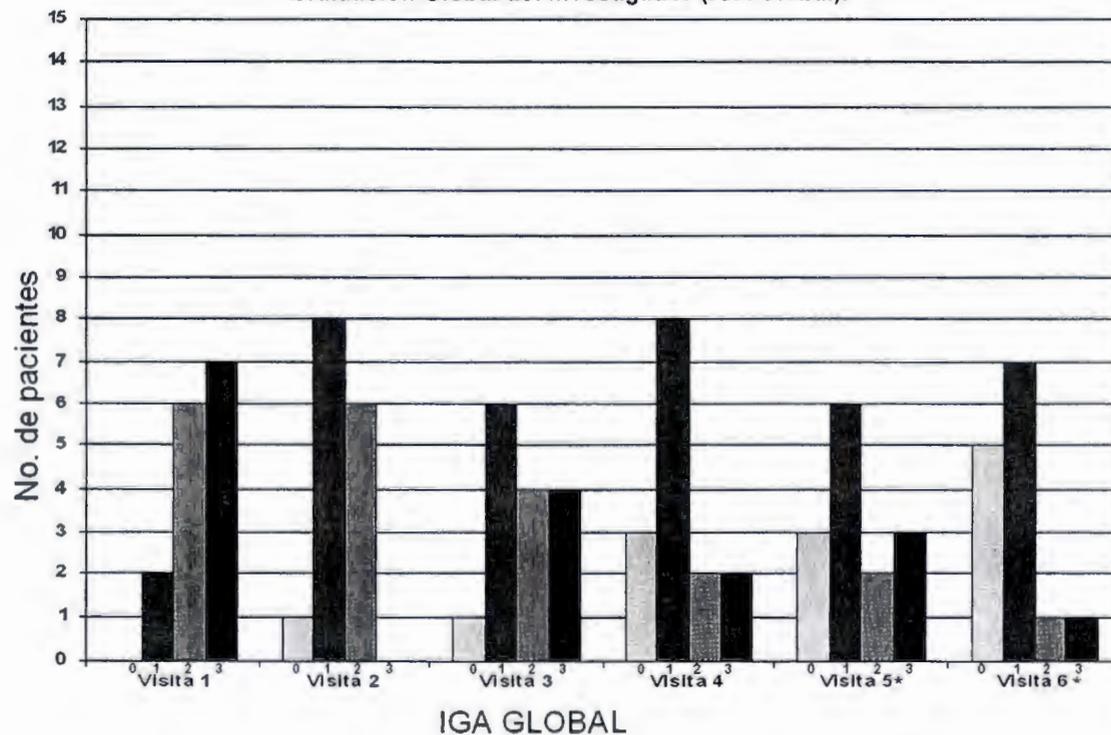
Cada persona debe escribir su nombre, apellido y fecha

Nombre del paciente en letra de imprenta	Firma	Fecha
Nombre del padre o tutor en letra de imprenta	Firma	Fecha
Nombre de la madre o tutor en letra de imprenta	Firma	Fecha

Nombre del testigo en letra de imprenta	Firma	Fecha
Dirección	Parentesco	

Nombre del testigo en letra de imprenta	Firma	Fecha
Dirección	Parentesco	
Nombre del testigo en letra de imprenta	Firma	Fecha
Dirección	Parentesco	
Nombre de la persona que obtiene el consentimiento	Firma	Fecha
Nombre del investigador	Firma	Fecha

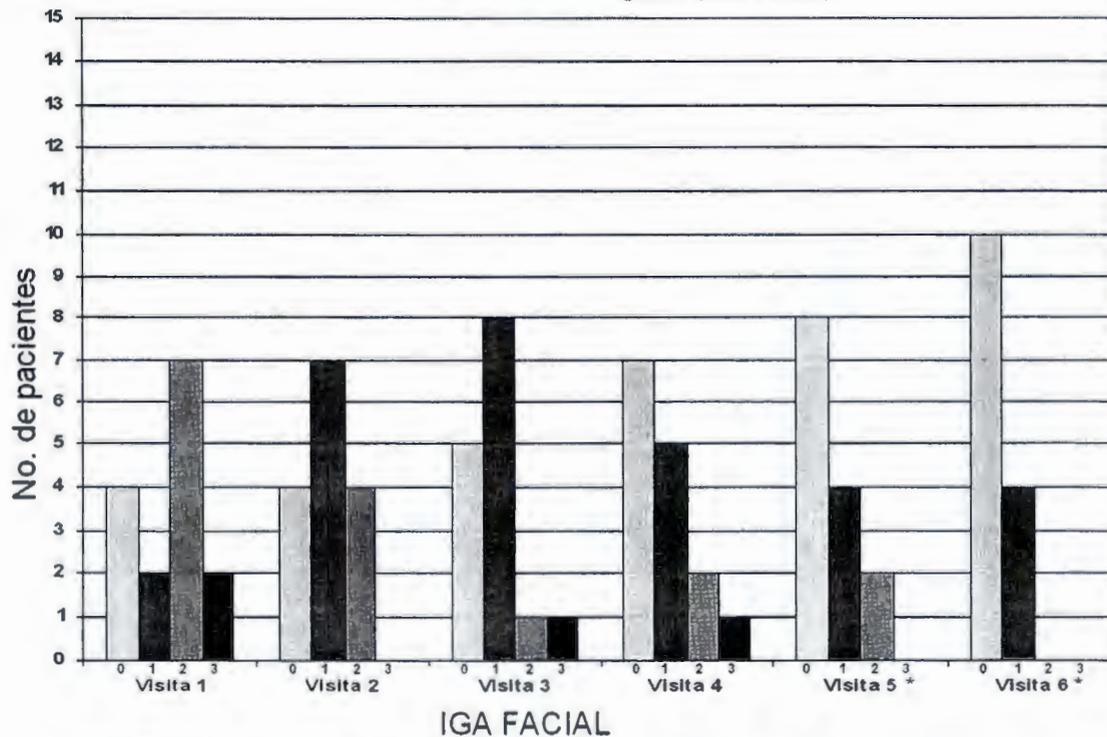
GRÁFICA 1
Evaluación Global del Investigador (IGA Global).



0: sin enfermedad / ausencia de signos inflamatorios de DA, 1: casi sin enfermedad / eritema, papulación e infiltración apenas perceptible, 2: enfermedad leve / eritema, papulación e infiltración leve, 3: enfermedad moderada / eritema, papulación e infiltración moderada.

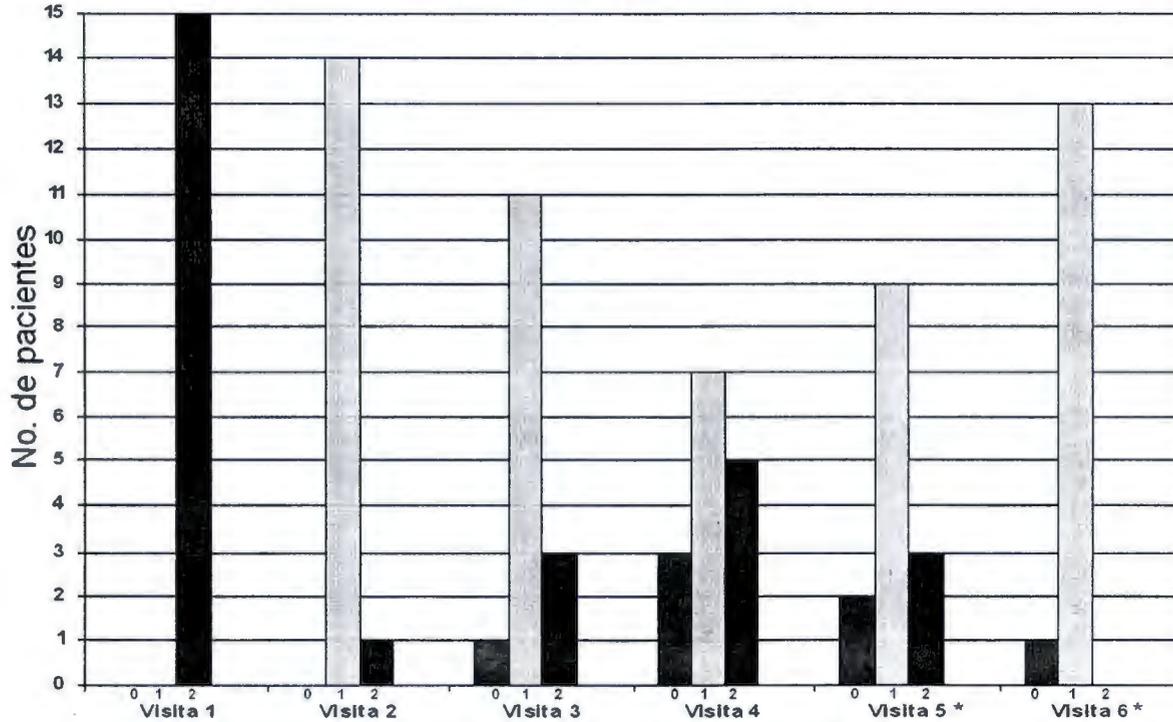
* Total 14 pacientes, 1 paciente causó baja.

GRÁFICA 2
Evaluación Facial del Investigador (IGA Facial).



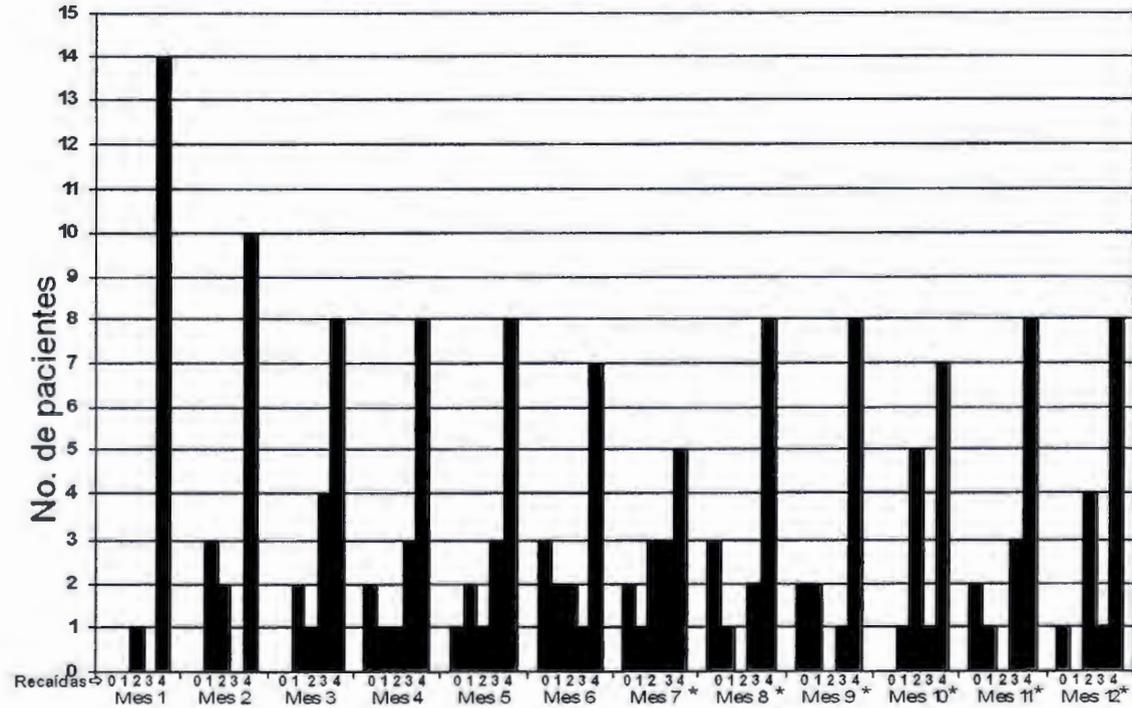
0: sin enfermedad / ausencia de signos inflamatorios de DA, 1: casi sin enfermedad / eritema, papulación e infiltración apenas perceptible.
 2: enfermedad leve / eritema, papulación e infiltración leve, 3: enfermedad moderada / eritema, papulación e infiltración moderada.
 * Total 14 pacientes, 1 paciente causó baja.

GRÁFICA 3
Evaluación de los padres del control de la Dermatitis Atópica,
7 días previos a cada visita.



0: control completo de la enfermedad, 1: buen control de la enfermedad, 2: control limitado de la enfermedad.
 * Total 14 pacientes, 1 paciente causó baja.

GRÁFICA 4
Recaidas que ameritaron recomenzar Elidel® (pimecrolimus) crema al 1%.



* A partir del mes 7 los pacientes evaluados son 14 (1 paciente causó baja).

TABLA 1**Medicamentos concomitantes usados durante las 52 semanas del estudio.**

Emolientes	No. eventos
Lubriderm	67
Exomega	15
Vaselina	13
Aderma	10
Nivea	9
Fisiogel	8
Ponds	6
Emolin neo	6
Glicerina	6
Saint Ives	5
Lipikar	5
Stelatopia	4
Trixera	2
Oleoderm	2
Avendix	1
Aceite de almendras	1
Total	160
Antihistamínicos	
Clorfeniramina	8
Cetirizina	2
Hidroxicina	1
Levocetirizina	1
Evastatina	1
Total	13
Substituto de jabón	
Exomega baño	6
Stelatopia baño	3
Total	9
Antibiótico tópico	
Mupirocina	3
Total	3
Antiséptico tópico	
Clioquinol	2
Total	2
Antibiótico oral	
Dicloxacilina	1
Total	1
Secante	
Acetato de aluminio y sulfato de calcio	1
Total	1
Esteroides tópicos	
Aceponato de metilprednisolona	1
Total	1
TOTAL	190

TABLA 2
Eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica.

Evento	Número de eventos
Infecciones / Infestaciones	30
Vías aéreas superiores	22
- Resfriado común	10
- Faringoamigdalitis	6
- No especificada	6
Gastrointestinales	5
- Gastroenteritis probablemente infecciosa	2
- Parasitosis	2
- Hepatitis	1*
Sistémicas con manifestaciones cutáneas	2
- Varicela	1
- Exantema viral inespecífico	1*
Genitourinarias	1
- Balanitis	1
Otros	9
- Reacción a vacuna	2
- TDAH	2
- Prurigo por insectos	1
- Dermatitis del área del pañal	1
- Miliaria	1*
- Hipopigmentación residual	1
- Mordida por un perro	1
TOTAL	39

* Eventos adversos de intensidad leve, el resto de los eventos fueron de intensidad moderada

TABLA 3
Medicamentos concomitantes usados en los eventos adversos no relacionados con la dermatitis atópica.

<p>Medicamentos sintomáticos</p> <p>Analgésicos - Paracetamol - Metamizol</p> <p>AINES - Ibuprofeno - Nimesulide - ASA - Diclofenaco</p> <p>Mucolítico - Ambroxol - Oxalamina - Bromhexidina</p> <p>Mucolítico + Broncodilatador - Ambroxol + Salbutamol</p> <p>Esteroides nasal - Dexametasona</p> <p>Descongestionante nasal - Solución salina</p>
<p>Antibióticos sistémicos</p> <p>- Amoxicilina - Trimetoprim Sulfametoxazol - Cefalexina - Dicloxacilina - Penicilina - Oxitetraciclina - Ampicilina</p>
<p>Antiparasitarios</p> <p>- Secnidazol - Metronidazol - Nitazoxanida</p>
<p>Antihistamínicos</p> <p>- Loratadina - Bromfeniramina</p>
<p>Antagonistas H2</p> <p>- Ranitidina</p>
<p>Antisépticos tópicos</p> <p>- Cloquinal</p>
<p>Esteroides tópicos</p> <p>- Hidrocortisona</p>
<p>Estimulante del SNC</p> <p>- Clorhidrato de metilfenidato</p>
<p>Protector solar</p>

TABLA 4
Índice de calidad de vida de los niños
CDLQI
Escalas funcionales

Escalas funcionales	Visita 1 %	Visita 2 %	Visita 3 %	Visita 4 %	Visita 5 %	Visita 6 %
Síntomas y sensaciones	50	27.77	66.66	38.88	22.22	11.11
Pasatiempos	25.92	3.7	40.74	3.7	14.81	0
Escuela o vacaciones	22.22	0	33.33	0	0	0
Relación personal	33.33	27.77	33.33	0	5.5	0
Sueño	11.11	44.44	44.44	66.66	33.33	11.11
Tratamiento	0	0	11.11	11.11	33.33	0

TABLA 5
Índice de Calidad de Vida de los Padres-Dermatitis Atópica
PIQoL

Pregunta	Visita 1 Verdadero	Visita 4 Verdadero	Visita 6 Verdadero
1. Debo tener cuidado con la ropa que lleva mi hijo	15	13	12
2. Me preocupa su aspecto	14	11	11
3. No duermo bien	8	3	3
4. Me siento incómodo / a cuando salgo con mi hijo	1	0	1
5. Siento que tengo poca libertad	1	2	0
6. Siempre estoy cansado / a	2	1	0
7. Me preocupa que la gente pueda pensar que no lo cuido bien	5	7	5
8. Me cuesta encontrar tiempo para ir de compras	0	3	0
9. Esta situación nos afecta en casa	5	2	2
10. Es agotador estar siempre pendiente que no se rasque	12	5	2
11. No tengo tiempo para relajarme	5	3	2
12. Tengo la sensación de que no puedo controlar su eccema	10	6	4
13. Me preocupan los posibles efectos secundarios de su tratamiento	12	9	6
14. No me puedo relajar cuando salgo con él	3	2	1
15. Hay un ambiente muy tenso en la familia	6	2	1
16. Mi vida gira entorno a mi hijo	12	8	7
17. Estoy deprimido / a	5	1	2
18. Tengo que vigilarlo constantemente	14	11	11
19. Es un problemas salir con él	1	1	2
20. A menudo estoy irritable	7	3	2
21. Me preocupa la reacción de los demás ante mi hijo	7	4	6
22. Cuidar de él requiere un gran esfuerzo	12	11	9
23. Me preocupa su futuro	15	12	9
24. Toda esta situación supera mis fuerzas	3	3	2
25. Es un verdadero problema pasar la noche fuera de casa	4	5	4
26. Tengo que dedicarle toda mi atención a mi hijo	12	9	8
27. No me gusta dejarlo con nadie	7	6	6
28. Siempre estoy preocupado / a por él	10	10	9

TABLA 6
Índice de Calidad de Vida de los Padres-Dermatitis Atópica
PIQoL

Paciente	Visita 1 Puntaje total (%)	Visita 4 Puntaje total (%)	Visita 6 Puntaje total (%)
1	8 (28.5)	6 (21.42)	11 (39.28)
2	13 (46.4)	8 (28.57)	8 (28.57)
3	13 (46.4)	14 (50)	7 (25)
4	15 (53.57)	13 (46.4)	15 (53.57)
5	17 (60.71)	8 (28.57)	3 (10.71)
6	18 (64.2)	9 (32.14)	8 (28.57)
7	11 (39.28)	1 (3.5)	9 (32.14)
8	20 (71.42)	16 (57.14)	Baja
9	14 (50)	9 (32.14)	9 (32.14)
10	11 (39.28)	5 (17.85)	4 (14.2)
11	18 (64.2)	16 (57.14)	15 (53.57)
12	9 (32.14)	12 (42.85)	10 (35.7)
13	14 (50)	12 (42.85)	12 (42.85)
14	8 (28.57)	6 (21.42)	2 (7.14)
15	19 (67.85)	18 (64.2)	12 (42.85)