

Eficacia del tacrolimus en la dermatitis atópica del niño. Una revisión sistemática

J. Díez Domingo*, A. Ballester Sanz*, E. Avelino Hidalgo*,
R. Martín González*, I. Úbeda Sansano**.

*Centro de Salud Nazaret.

**Centro de Salud L'Eliana.
Valencia.

Rev Pediatr Aten Primaria 2003; 5: 553-561

Resumen

Objetivo: Recoger de forma sistemática todas las pruebas en relación con la eficacia, efectividad y seguridad del tacrolimus tópico para el tratamiento de la dermatitis atópica en niños menores de 12 años.

Material: Revisión sistemática de la literatura con búsquedas sensibles en Medline, índice Médico Español, Embase, y contacto con los primeros autores de los artículos que describen ensayos clínicos y con el laboratorio de investigación.

Resultados: Se encuentran 3 ensayos clínicos ya publicados y se conocen dos en vías de publicación. Se efectúan en niños con dermatitis atópica moderadas y graves. De los tres publicados dos comparan la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus 0,03% frente a placebo y el tercero frente a aceponato de hidrocortisona. Eficacia: para blanqueamiento superior del 75% de las lesiones: NNT = 3 (IC 95% 3-5) con respecto al placebo, y NNT=4 (IC 95% 3-5) comparando con el aceponato de hidrocortisona. Los efectos adversos más frecuentes fueron prurito NNH = 14 y sensación de quemazón NNH = 8 a 9 frente a placebo. Aunque existe absorción cutánea, esta es muy escasa.

Conclusiones: Tacrolimus tópico es un tratamiento muy eficaz en el tratamiento de las dermatitis atópicas moderadas y graves, con escaso número de efectos adversos, que son autolimitados y bien tolerados.

Palabras clave: Dermatitis atópica, Tacrolimus, Niño, Eficacia, Revisión sistemática.

Abstract

Objective: Systematically collect all evidences about the efficacy and security of topical tacrolimus for treatment of atopic dermatitis in children under 12 years of age.

Methods: Systematic review of literature with sensitive searches in Medline, Embase, Índice Médico Español, and contact with the first authors of all clinical trials and with the company developing the substance.

Results: There are three randomised, blind clinical trials comparing tacrolimus ointment 0,03% with either placebo (two studies) or hydrocortisone aceponate (one study). For efficacy a blanching of over 75% of the lesions was the endpoint of the study. An NNT= 3 (95%CI 3-5) was obtained when compared with placebo, and when compared with hydro-

cortisone aceponate the NNT was 4 (95%CI 3-5). The most frequent adverse events were pruritus (NNH = 14) and burning skin (NNH = 8 to 9). There is frequently cutaneous absorption of the substance, but the blood levels obtained were very low.

Conclusions: Topical tacrolimus is a very efficacious treatment of moderate and severe atopic dermatitis of children 2 to 12 years of age, with a small number of mild adverse events that are well tolerated and limited in time.

Key words: Atopic dermatitis, Tacrolimus, Children, Treatment outcome, Systematic review.

Introducción

La dermatitis atópica es una enfermedad frecuente en la piel que afecta fundamentalmente a niños pequeños.

Se caracteriza por episodios de prurito intenso y múltiples lesiones con eritema, excoriación y erosiones exudativas, liquenificación, pápulas y sequedad de piel con aumento de la susceptibilidad a infecciones cutáneas¹.

Presenta una distribución típica en los niños con afectación facial y en flexuras y se comporta de forma recurrente y generalmente familiar, donde se asocia a otras manifestaciones atópicas: rinitis, asma, conjuntivitis alérgica, etc.

El mecanismo patogénico no está completamente comprendido, pero hay un trastorno inmunitario local caracterizado por la activación de los linfocitos T, mastocitos cutáneos e infiltración de basófilos^{2,3}.

Se han utilizado múltiples remedios⁴, siendo el tratamiento estándar los corticoides tópicos y los emolientes. Los corticoides tienen limitaciones en su utiliza-

ción: no se pueden usar en la cara y cuello excepto los de baja potencia, su utilización prolongada provoca alteraciones cutáneas: atrofia, estrías, infecciones secundarias, etc. Y si se extiende por una gran superficie corporal puede absorberse considerablemente, sobre todo en el niño pequeño.

Recientemente se ha comenzado a utilizar el tacrolimus tópico en esta enfermedad. El tacrolimus es un inmunosupresor que se utiliza en los trasplantes de órganos sólidos. Su mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina, pero posee una potencia hasta 100 veces superior en la inhibición de la activación de los linfocitos T. Aplicado tópicamente penetra en la piel y ejerce efecto inmunomodulador en algunas situaciones. Han aparecido estudios que muestran una eficacia en la dermatitis atópica, incluso en niños. Para algunos autores además de su efecto inmunosupresor, presenta potencia antiinflamatoria cutánea al inhibir la liberación de la histamina y otros agentes proinflamatorios de los basófilos y mastocitos⁵.

El objetivo del presente estudio es recoger de forma sistemática todas las pruebas en relación con la eficacia, efectividad y seguridad del tacrolimus tópico para el tratamiento de la dermatitis atópica en niños menores de 12 años.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda en Medline, sin límite de fecha, en septiembre de 2003, a través de Pubmed, con la siguiente condición:

Tacrolimus [MESH] and dermatitis, atopic [MESH] and (randomized controlled trial [PTYP] or drug therapy [SH] or therapeutic use [SH:NO EXP] or Random* [word]), con límites de niños de 0-18 años.

Además se revisó EMBASE desde 1991, el registro del grupo de piel de la colaboración Cochrane, los artículos citados en la bibliografía de los leídos y contacto con los primeros autores de los ensayos clínicos y con la compañía farmacéutica con interés en el producto.

Se seleccionaron únicamente aquellos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego donde al menos una parte del tratamiento fuera tacrolimus al 0,03% y el grupo de tratados incluyeran niños menores de 12 años. Para el diagnóstico de dermatitis atópica, de cualquier grado,

se utilizan los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka⁶.

Como criterio de validez (o calidad) de los ensayos, se utilizó un esquema donde se evalúan los tres sesgos más importantes: calidad de la aleatorización, análisis por intención de tratar y el método de cegamiento (escala de Jadad)⁷ sólo aquellos que puntuaron 3 o más puntos se incluyeron en el análisis.

Se calcularon el número necesario a tratar (NNT: Número de niños que hay que tratar para que uno tenga beneficio, que no lo tendría en el grupo control), y el número necesario para efecto adverso (NNH: Número de niños que hay que tratar para que uno tenga un efecto adverso, que no tendría tratado con el control).

Resultados

La búsqueda en Medline devolvió 49 artículos, de ellos 14 utilizaban otro producto de la misma familia terapéutica, 15 eran revisiones no sistemáticas, 12 no eran ensayos clínicos aleatorizados y 5 no incluían niños menores de 12 años en el ensayo.

Se seleccionaron, por tanto, tres artículos que cumplieran todos los criterios de inclusión. De ellos dos comparaban tacrolimus frente a placebo, y en el tercero frente a acetato de hidrocortisona.

Además hay dos ensayos clínicos cuyo trabajo de campo ya ha finalizado, y sus resultados están pendientes de publicar.

En los tres estudios el criterio de inclusión era el padecimiento de una dermatitis atópica moderada o grave.

El primer artículo publicado⁸ se trataba de un ensayo clínico fase II, siendo la primera vez que se utilizaba en niños y donde se hace un análisis de dosis terapéutica. Se utilizaron tres concentraciones distintas (0,03; 0,1 y 0,3%) en niños de 7 a 12 años.

La evaluación se hace sobre tres variables: la evaluación global del médico (aunque subjetiva, es factible hacerla al

tratarse de un ensayo clínico enmascarado adecuadamente), un índice compuesto del área afecta y grado de severidad, y finalmente de una puntuación de afectación de cabeza y cuello. El porcentaje de pérdidas fue asumible (Tabla I), con un mayor número en el grupo placebo, donde el 10% de los casos dejan el tratamiento por falta de eficacia, frente a un 0,7% en los grupos de estudio. La falta de seguimiento por efecto adverso ocurre en un 5% del grupo placebo y en el 3,6% en el grupo de tratamiento, estando todos ellos en el grupo con concentración de tacrolimus del 0,3%.

Tabla I. Resumen de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y ciegos de la utilización de tacrolimus tópico en el tratamiento de la dermatitis atópica infantil

Ref	Edad	% afectación cutánea	Control	Duración tratamiento	N	Efectos medidos	Pérdidas (%)	NNT (IC95%)
(8)	7-16	5-30	Placebo (base)	22 días	180	<ul style="list-style-type: none"> • Área • Severidad • Puntuación total cabeza y cuello • Evaluación global médico 	Placebo: 16 0,03: 4 0,1: 10	3 (2-9)
(9)	2-15	10-100	Placebo (base)	12 semanas	351	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación global médico • Área • Severidad (EASI: medida de gravedad y área afectada) 	Placebo: 56 0,03: 19,7 0,1: 14,4	3 (3-5)
(10)	2-15	5-60	Acetato de hidrocortisona	3 semanas	560	<ul style="list-style-type: none"> • mEASI: (EASI modificado, incluyendo prurito) • Evaluación global del médico. 	A.Hidroc: 10,8 0,03: 11,1 0,1: 7,0	4 (3-5)

Todos los análisis se realizan por intención de tratar, incluyendo las pérdidas como falta de eficacia. La evaluación global del médico muestra una mejoría superior al 75% en el 69% de los tratados con pomada al 0,03% frente al 38% del grupo placebo, lo que indica un NNT de 3 (IC 95%: 2 a 9). Hubo una falta de eficacia total en el 5,3% de los tratados frente al 38% del grupo placebo.

En la segunda variable medida, hay una mejoría en el índice, al final del seguimiento, superior al 70% en los grupos de tratamiento frente a un 26% en el grupo placebo. Para la variable de afección de cara y cuello, la mejoría es también superior en los grupos de tratamiento, con mejor eficacia de las dosis superiores de tacrolimus frente a la concentración de 0,03%.

El paciente también evaluó el grado de prurito según una escala de 0 a 10, mostrando que el grupo donde hay una mayor reducción es en el de pomada de tacrolimus al 0,03%.

Los efectos adversos encontrados fueron siempre leves o moderados, siendo el prurito el que se presenta con mayor frecuencia (25,0% grupos tacrolimus y 15,9% grupo placebo) aunque no alcanza significación estadística. Existe también sensación de quemazón en el

17,6% de los tratados con tacrolimus y en 6,8% del grupo control (NNH: 8 IC 95%: 4-50). Estos dos efectos adversos ocurren en los primeros 4 días de tratamiento. A partir de entonces todos los grupos se comportan de forma similar.

Respecto a la absorción cutánea de tacrolimus, las concentraciones sanguíneas alcanzadas siguen un efecto dosis respuesta, pero en todos los casos los niveles alcanzados son muy bajos, indicando una mínima absorción del tacrolimus en esta edad cuando se aplica tópicamente.

En 2001, Paller y cols⁹ comunicaron un ensayo clínico de 12 semanas de duración en niños de 2 a 15 años con dermatitis moderada y severa. El ensayo clínico adecuadamente aleatorizado y con doble enmascaramiento tiene tres brazos: placebo, tacrolimus al 0,03 y 0,1%.

Se incluyeron 325 niños y se evalúa la eficacia según: 1) escala de porcentaje de mejoría de las lesiones, 2) índice de área de eczema e índice de gravedad (EASI) y 3) evaluación del prurito.

Hubo un porcentaje elevado de pérdidas en todos los grupos por diversos motivos. Así en el grupo control sólo finalizan el seguimiento el 64% de los sujetos, dejándolo el 39,7% por falta de eficacia, el 7,8% por efectos secundarios y el

8,6% por razones administrativas. En los grupos de tacrolimus tuvieron pérdidas, por los mismos motivos, en el 3,8% y 9,3% respectivamente. Todos los casos se analizaron por intención de tratar (Tabla I). En la evaluación global los grupos tratados con tacrolimus tuvieron una mejoría excelente frente a placebo: 35,9% (concentración 0,03%) frente al 6,9% del placebo, lo que da una NNT de 3 (IC 95%: 3-5). No hubo diferencias entre los dos grupos terapéuticos (0,03 y 0,1%).

Los efectos adversos fueron similares al estudio anterior, con una NNH de 10 y de 11 para el prurito y la sensación de quemazón.

El tercer estudio¹⁰ compara la eficacia de tacrolimus frente a acetato de hidrocortisona, un corticoide de baja potencia, en niños con dermatitis atópica moderada y grave de 2 a 15 años. Se incluyeron pacientes con afectación de cara y cuello donde los corticoides deben usarse con reserva. Se aleatorizaron 560 pacientes en tres grupos: hidrocortisona y tacrolimus al 0,03% y 0,1% y se hace análisis por intención de tratar. Se mantuvo tratamiento hasta tres semanas. Al final del tratamiento obtuvieron una respuesta excelente (mejoría de más del 90% de las lesiones) el 15,7% del grupo de hidrocorti-

sona frente al 38,5% de los que reciben tacrolimus al 0,03% (NNT= 4, IC 95%: 3-5) y 48,4% al 0,1%. Al retirar el tratamiento, la mitad de los pacientes que habían mejorado de forma moderada, volvieron a la situación basal en los tres grupos.

El NNH fue de 9 (IC 95%: 6-22) para quemazón en la primera semana de tratamiento, y de 14 (IC 95%: 8-59) para prurito. También se observó una absorción cutánea de los fármacos mínima.

Discusión

El tacrolimus tópico está demostrando ser un tratamiento muy eficaz en niños de edades igual o superior a dos años con dermatitis atópicas moderadas y severas, con una mejoría en el blanqueamiento de más del 75% de las lesiones de un paciente de cada tres tratados. Asimismo, es mucho más efectivo que el tratamiento corticoideo tópico a corto plazo (NNT= 4). Los efectos adversos descritos son escasos y bien tolerados, destacando el prurito y la sensación de quemazón en los primeros 4 días. Recientemente se ha publicado una revisión de casos incluidos en otros ensayos clínicos donde se tratan niños y adultos con afectación de la cabeza y el cuello, demostrando la ausencia de efectos adversos significativos⁹.

Para el presente estudio se han recogido de forma sistemática todos los artículos publicados, y además hemos conocido por los autores la finalización reciente de otros dos ensayos clínicos, pendientes de publicar. Esto hace que se minimice el sesgo de publicación, que ocurre por la tendencia que hay a publicar los estudios que dan resultados positivos, no dando a conocer los negativos.

Existe otra publicación¹² donde analizan la calidad de vida, mediante el índice de calidad de vida dermatológico en niños de 5 a 15 años, y en preescolares (2 a 4 años) incluidos en otros dos ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego que comparan tacrolimus y placebo, mostrando que el tacrolimus mejora la calidad de vida relacionada con el problema dermatológico.

Dado que únicamente hay dos ensayos clínicos controlados con placebo, no se puede calcular una NNT global de actuación de tacrolimus (metaanálisis), ni la realización de estudios de heterogeneidad.

La etiología de la dermatitis atópica es desconocida, aunque parece que hay factores genéticos, inmunológicos, psicológicos y medioambientales, además de farmacológicos y de la función de la barrera cutánea, involucrados. Los hallazgos inmunológicos son complejos, y sugieren

que hay una alteración de los linfocitos T2 *helper* que provoca un aumento en la producción de IgE e interleucina 4, y ésta, a su vez, disminuye la cantidad de inmunoforon gamma.

Tacrolimus es un inmunosupresor utilizado frecuentemente en los trasplantes de órganos sólidos. Dado su efecto inmunomodulador, se inició el estudio de su eficacia mediante aplicación tópica primero en adultos y posteriormente en niños.

La acción inmunológica del tacrolimus ocurre al inhibir la calcineurina (enzima clave para la activación de los linfocitos T), y uniéndose a las proteínas plasmáticas llamadas inmunofilinas. Por ello, inhibe la producción de interleucina 2 y otras citocinas proinflamatorias. Además, el tacrolimus también se une a las células de Langerhans y los mastocitos cutáneos, en la zona del receptor de IgE, lo que limita la presentación de antígenos.

Además de esta molécula como inmunomodulador en la dermatitis atópica, se están utilizando otras moléculas de la misma familia terapéutica (pimecrolimus) así como inhibidores de los leucotrienos.

Todavía hay preguntas pendientes de respuesta respecto a su utilización en la dermatitis atópica de niños, pero muchas de ellas están ya en estudio: ¿Cuál es la eficacia a largo plazo?, ¿disminuye

el número de brotes, como lo hace en el adulto?, ¿es beneficioso (coste-beneficio) el tratamiento con tacrolimus en las dermatitis atópicas leves?

En los próximos años el desarrollo clínico de la molécula será mayor y con posibilidad de ser un tratamiento ampliamente utilizado por los pediatras de Atención Primaria.

El tratamiento actual de la dermatitis atópica moderada y severa se basa en la utilización de corticoides tópicos¹⁰ y ciclosporina. El aceponato de hidrocortisona, corticoide de baja potencia, se usó como comparación en el ensayo clínico debido a su utilización en la cara y cuello de niños, donde no estaría indicado un corticoide más potente. En esta serie, y si se comparan los resultados con los grupos control de los otros ensayos clínicos, se obtendría una NNT de 11 (IC 95% 6-42) para este producto. La utilización de corticoides más potentes, en otras áreas, podría mejorar los resultados para estas sustancias.

En una revisión sistemática del tratamiento de la dermatitis atópica⁴ únicamente han demostrado su eficacia estos tratamientos, el apoyo psicológico y la terapia con luz ultravioleta. Otras medidas ampliamente usadas lo hacen con pruebas insuficientes para su recomendación: evitación de alérgenos por la embaraza-

da, antihistamínicos, hierbas chinas, restricciones dietéticas como tratamiento, homeopatía, evitación del polvo y ácaros, masajes, hipnosis, emolientes, alquitrán tópico y dopexina tópica. Hay otras recomendaciones que no han demostrado su beneficio nunca en ensayos clínicos (lo cual no indica que no lo tengan): evitar jabones enzimáticos, usar ropa de algodón, *biofeedback*, corticoides tópicos dos veces al día en vez de una vez al día, combinación de corticoides y antibióticos tópicos y baños con aditivos antisépticos. No se han encontrado estudios de la utilización de ciclos cortos de corticoides potentes frente a ciclos largos de esteroides poco potentes, baños de sal, vendajes húmedos, etc.

Por tanto, tacrolimus parece ser el tratamiento más eficaz hasta la actualidad de la dermatitis atópica.

Mediante estudios observacionales no ciegos, se ha descrito que la utilización tópica de este inmunomodulador no aumenta el riesgo de infecciones cutáneas¹³, y que se muestra seguro, sin efectos adversos, en la utilización a largo plazo (superior a 12 meses)¹⁴. Asimismo, los estudios sobre el efecto de tacrolimus tópico sobre el sistema inmune sugieren que no se modifican los niveles de anticuerpos, inmunoglobulinas, tipos de linfocitos y no interfiere con la seroconversión tras vacu-

na de polisacáridos de neumococo, indicando que el efecto inmunosupresor o inmunomodulador queda limitado a la piel. La seguridad proporcionada por este tra-

tamiento hace que se estén haciendo ya estudios en niños menores de dos años y en dermatitis atópicas leves, donde los resultados son muy prometedores.

Bibliografía

1. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E. A short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 816-821.
2. Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Joughal SS, Pope FM, Platts-Mills TA. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1982; 1: 127-130.
3. Leung DYM, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S1-S12.
4. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technology Assessment* 2000; 4: 1-191.
5. Marone G. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1998; 339:1788-1789.
6. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
7. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports on randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
8. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A Randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-644.
9. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-Week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: S47-S57.
10. Reitamo S, Van Leent JM, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 539-546.
11. Kang S, Paller A, Soter N, Satoi Y, Rico MJ, Hanifin JM. Safe treatment of head/neck AD with tacrolimus ointment. *J Dermatolog Treat* 2003; 14: 86-94.
12. Drake L, Prendergast M, Maher RM, Breneman D, Korman N, Satoi Y, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (Suppl 1): S65-S72.
13. Fleischer AB, Ling M, Eichenfield LF, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 562-570.
14. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence ID, Hanifin JM. Long term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (Suppl 1): S58-S64.