

## Eficacia, seguridad y eficiencia de los inmunomoduladores tópicos (pimecrolimus o tracolimus) para la dermatitis atópica en la infancia y adolescencia

J. González de Dios<sup>a</sup>, J.C. Buñuel Álvarez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández, Alicante.

<sup>b</sup>ABS Girona-4, Girona.

---

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:491-504  
Javier González de Dios, gonzalez\_jav@gva.es

### Resumen

*En los últimos años se han producido novedades en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) con la aparición de dos nuevos fármacos inhibidores de la calcineurina: tacrolimus (T) y pimecrolimus (P). Diversos ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo han demostrado que T y P son eficaces para el control de la DA. Sin embargo, la comunicación de potenciales efectos adversos graves a largo plazo (neoplasias), el elevado coste de ambos medicamentos y la escasez de estudios que los comparen con el tratamiento tópico habitual (corticoides de distinta potencia) hacen pertinente la realización de una búsqueda bibliográfica para responder a la pregunta: en niños y adolescentes con DA, ¿el tratamiento con inmunomoduladores tópicos es más eficaz, seguro y/o eficiente que el tratamiento con corticoides? Se realizó una búsqueda bibliográfica en TRIP Database y PubMed y se recuperaron tres documentos relevantes: dos revisiones sistemáticas y un informe de evaluación de tecnologías sanitarias. De su valoración crítica se concluye que P y T no deben considerarse fármacos de primera elección para el tratamiento de la DA y no pueden ser utilizados en ningún caso en menores de dos años. En presencia de efectos adversos o "corticofobia" familiar, se podrían plantear como segunda línea de tratamiento en la DA moderada-grave, tras la oportuna información de beneficios-perjuicios-costes: en este sentido, los estudios actuales apoyan el uso preferente de T sobre P. Cuando esté indicado su uso, debe realizarse durante períodos cortos. El tratamiento de primera elección en los brotes de DA siguen siendo los corticoides tópicos.*

**Palabras clave:** Dermatitis atópica, Pimecrolimus, Tracolimus.

---

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* (Evid Pediatr, [www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm))

### Abstract

*Some new items have turned up in atopic dermatitis (DA) treatment during recent years as two new calcineurin-inhibitor drugs have appeared: tacrolimus (T) and pimecrolimus (P). Several randomized placebo-controlled trials have proved that T and P are effective in the treatment of DA. Nevertheless, the communication of potential severe long-time side effects (cancer), the high cost of both drugs and the need of studies comparing them with conventional treatment (steroids of different strength) make it appropriate to make a bibliographic search to be able to answer to the question: in children and adolescents with DA, topical immunomodulator treatment is more effective, save and/or efficient than steroid treatment? A bibliographic search in TRIP Database and Pub-Med was undertaken and three relevant documents were retrieved: two systematic reviews and one report on evaluation of sanitary technologies. After their critical appraisal we conclude that P and T should not be considered first line drugs in DA treatment and, should never be used in any case in children under two years of age. If corticoid side effects are present or there exists familial "corticophobia", they could be used as second line drugs in moderate-severe DA, after informing parents on benefits-risk-cost: current studies support the use of T rather than P. When prescribed they should be used for short periods of time. First line treatment in DA exacerbations is still topical steroids.*

**Key words:** Atopic dermatitis, Pimecrolimus, Tacrolimus.

### Escenario clínico

Acude al centro de salud un niño de 18 meses de edad, afecto de una dermatitis atópica (DA) desde los 5 meses de vida. La madre refiere aceptable control clínico de su eccema con los hábitos higiénicos sugeridos y el tratamiento emoliente habitual (crema hidratante), pero este invierno ha tenido frecuentes brotes de placas eccematosas en la cara, el tronco y el dorso de las manos. La intensidad y la extensión de la DA se puede clasificar como leve-moderada basándose en el índice SCORAD modificado. Con la utilización de una crema de corticoides de baja potencia se consigue la normalización de las lesiones en 3-5 días, si bien éstas reaparecen al cabo de 2-3 semanas.

La madre está algo preocupada por el curso que sigue la DA de su hijo, así como por la frecuente necesidad de corticoides. Una vecina, que tiene un hijo con una dermatitis similar, le ha dicho que su pediatra le ha recomendado una nueva crema que va muy bien para este problema y que, además, no tiene los efectos adversos de los corticoides.

El pediatra supone que la madre habla de alguno de los nuevos inmunomoduladores tópicos como pimecrolimus (P) o el tracolimus (T), fármacos inhibidores de la calcineurina, y se plantea si el lactante se beneficiaría de su aplicación.

### Pregunta clínica

Fecha de formulación: 29 de julio de 2006.

En niños y adolescentes con DA, ¿el tratamiento con inmunomoduladores tópicos –P o T– es más eficaz, seguro y/o eficiente que el tratamiento con corticoides?

### **Búsqueda bibliográfica**

Fecha de búsqueda: 30 de julio de 2006.

1. Metabuscador TRIP: <http://tripdatabase.com>

Estrategia de búsqueda: “pimecrolimus OR tracolimus”, marcando opción “title”: tras revisar las referencias recuperadas, se consideran de interés dos<sup>1,2</sup>:

- Garside R, Stein K, Castelnuevo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9:29<sup>1</sup>.
- National Institute for Clinical Excellence. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. *Technology Appraisal 82* (August 2004) [en línea][fecha de consulta: 22/08/2006]. Disponible en [www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082guidance](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082guidance)<sup>2</sup>

2. Base de datos MEDLINE, a través de PubMed: [www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)

Estrategia de búsqueda: “pimecrolimus OR tracolimus”, con los siguientes limitadores: edad (“all child: 0-18 years”) y tipo de artículo (“randomized controlled trial”, “meta-analysis”, “practice guideline”). Se detectó abundante información en forma de ensayos clínicos aleatorios (ECA)<sup>3-18</sup>, revisiones sistemáticas/ meta-análisis<sup>1,19-22</sup>, guías e informes de sociedades científicas<sup>23,24</sup>, estudios de evaluación económica<sup>25-27</sup> y otras revisiones de interés<sup>28,29</sup>. Tras la lectura del título y el resumen, se consideró la siguiente revisión sistemática/metaanálisis como la más relevante para responder a nuestra pregunta clínica:

- Ashcroft D, Dimmock P, Garside R, Stein K, William HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2005;330:516-24<sup>22</sup>.

### **Resumen estructurado de los estudios seleccionados**

Garside R, Stein K, Castelnuevo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9:29.

Diseño: revisión sistemática.

Objetivos: estudiar la eficacia y la coste-efectividad del P en la DA leve-moderada y del T en la DA moderada-grave en comparación con el tratamiento habitual en adultos y niños.

Fuentes de datos: bases de datos electrónicas y búsqueda adicional de otras publicaciones relevantes no detectadas (a través de las referencias bibliográficas de los artículos principales, así como de expertos e investigadores).

Selección de los estudios: artículos que estudien efectividad y coste-efectividad de los inmunomoduladores tópicos (P o T) en comparación con el tratamiento estándar (emolientes y corticoides tópicos).

Extracción de los datos: criterios de eficacia (similares a la revisión sistemática de Ashcroft et al, que se analizará posteriormente) y de evaluación económica (modelo teórico de Markov para estimar el coste-efectividad del P y T por separado y en relación con el tratamiento con corticoides tópicos, adaptando el modelo a adultos y niños, así como a los distintos grados de gravedad de la DA y región corporal afectada).

Resultados principales: ocho ECA investigaban la crema P al 1% (tres en niños) y diez ECA investigaban la cre-

ma T al 0,1% o 0,03% (cuatro en niños). Se encuentra escasa evidencia de que P sea más eficaz que el placebo en el control de la DA leve-moderada. Aunque para T encontramos mayor número de ECA, la evidencia es también limitada en relación con el control de la DA moderada-grave: ambas presentaciones (T al 0,1% y 0,03%) son más eficaces que el placebo y los corticoides débiles, pero no hay diferencias respecto a los corticoides potentes. Los efectos adversos son habituales, pero generalmente poco importantes. No existe experiencia a largo plazo, por lo que el riesgo potencial de efectos adversos raros e importantes (principalmente la asociación con tumores) permanece desconocido. En los modelos económicos no se pueden sacar conclusiones del análisis coste-efectividad de P o T en comparación con los corticoides tópicos de distinta potencia, si bien sugieren que sólo el T puede resultar coste-efectivo en el tratamiento de niños con DA moderada-grave.

Conclusión de los autores: basándose en los resultados expuestos, se plantean como áreas de estudio futuras la realización de ECA de alta calidad y que asocien análisis económicos.

Conflicto de interés: no consta.

Fuente de financiación: no consta.

National Institute for Clinical Excellence. Tracolimus and pimecrolimus for atopic eczema. Technology Appraisal 82 (August 2004). Technology Appraisal 82 (August 2004) [en línea] [fecha de consulta: 22/08/2006]. Disponible en [www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082guidance](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082guidance)

Diseño: informe de agencia de evaluación de tecnología sanitaria.

Objetivos: estudiar la efectividad y la coste-efectividad del P y T en la DA.

Fuentes de datos, selección de estudios y extracción de datos: no expuestos en el texto, pero se intuyen que sean similares al del estudio previamente analizado, pues incluye idéntico número de ECA y similar modelo de evaluación económica. En su elaboración intervienen expertos en distintas áreas médicas (pediatras, dermatólogos, enfermeras, farmacólogos, economistas, etc.) y la propia industria farmacéutica (Fujisawa, Novartis).

Resultados principales: similares al estudio previo.

Conclusión de los autores: T y P no están recomendados para el tratamiento de la DA leve o como tratamiento de primera línea en cualquier grado de gravedad de la DA. T se recomienda como tratamiento de segunda línea en la DA moderada-grave en adultos y niños  $\geq 2$

años, que no han sido controlados con corticoides tópicos (de la potencia adecuada para la edad del paciente y el área afectada) y en los que hay un riesgo importante de efectos adversos. P se recomienda como tratamiento de segunda línea en la DA moderada en la cara y cuello en niños entre 2-16 años, que no han sido controlados con corticoides tópicos y en los que existe un riesgo importante de efectos adversos. P y T deben ser utilizados por médicos con experiencia en dermatología y sólo tras una cuidadosa discusión con el paciente de sus potenciales beneficios y riesgos. Estas conclusiones consta que se revisarán en agosto de 2007.

Conflicto de interés: no consta.

Fuente de financiación: no consta.

Ashcroft D, Dimmock P, Garside R, Stein K, William HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tracolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2005;330: 516-24.

Diseño: revisión sistemática/metanálisis.

Objetivos: determinar si el P o el T son más eficaces y seguros que el placebo o los corticoides tópicos en el tratamiento de la DA.

Fuentes de datos: se revisaron, sin restricción de idioma y hasta diciembre de 2004, el registro Cochrane de ensayos clínicos, el grupo colaborativo Cochrane Skin Group, Medline y Embase. La validez de los estudios recuperados se analizó mediante la escala de Jadad.

Selección de los estudios: ECA de los inmunomoduladores tópicos (P o T) en comparación con placebo o tratamiento activo (corticoides tópicos) y en el que consten los resultados de eficacia y/o efectos adversos.

Extracción de los datos: las variables principales de eficacia eran diferentes para cada uno de los inmunomoduladores tópicos. Para el P se consideró el porcentaje de pacientes con aclaramiento completo o casi completo de las lesiones, valorado por el investigador. Para el T se consideró el porcentaje de pacientes con una mejoría del 90% respecto al inicio del tratamiento (definida la mejoría como desaparición de las lesiones o mejoría excelente a criterio del investigador). Las variables secundarias principales consideradas son: valoración global de la respuesta al tratamiento por parte del paciente, porcentaje de pacientes con brotes de DA, mejoría en la calidad de vida, tolerabilidad (porcentaje global de pacientes perdidos, porcen-

taje de pérdidas debidas a efectos adversos, porcentaje de pacientes con infecciones de piel y sensación de quemazón cutánea).

Resultados principales: se identificaron 46 ECA, de los cuales 25 cumplían los criterios de inclusión (6.897 pacientes). De ellos, 14 ECA incluían población pediátrica, exclusivamente o bien con población adulta (3.156 pacientes). 11 ECA investigaban la crema P al 1% aplicada dos veces al día, en ocho casos frente a placebo y en tres frente a producto activo. 14 ECA investigaban la crema T al 0,1% o 0,03% aplicada dos veces al día, en ocho casos frente a placebo y siete frente a producto activo. Los principales resultados del metaanálisis fueron:

1. Respecto a la eficacia: P al 0,1% es menos efectivo que los corticoides potentes (NNT: -3) y no hay estudios frente a los corticoides suaves. T al 0,1% es tan efectivo como los corticoides potentes y más efectivo que los corticoides suaves (NNT: 4). T al 0,03% es más efectivo que los corticoides suaves (NNT: 5), pero menos efectivo que los corticoides potentes (NNT: -8). La comparación entre las dos formulaciones de T favorece al T al 0,1% sólo tras 12 semanas de tratamiento (RR: 0,80, IC95%: 0,65 a 0,99).

2. Efectos adversos: P y T producen significativamente más quemazón cutánea que los corticoides tópicos. No existen diferencias en el porcentaje de infecciones cutáneas.

3. Calidad de vida: se mostró una mejoría en los estudios con P (dos ECA frente a placebo en niños) y con T (tres ECA frente a placebo en niños y adultos). No se identificaron estudios de este tipo frente a corticoides.

4. Pérdidas durante el seguimiento: se registraron más pérdidas en los grupos placebo que en los de intervención (P o T), generalmente por falta de respuesta; no existen diferencias en las pérdidas por efectos adversos en relación con corticoides.

Conclusión de los autores: P y T son más efectivos que el placebo en la DA, pero en ausencia de estudios de seguridad a largo plazo, cualquier ventaja sobre los corticoides tópicos no está clara. T es tan efectivo como los corticoides potentes y más eficaz que los corticoides de baja potencia. P es menos eficaz que los corticoides potentes y no existen actualmente estudios comparativos con corticoides suaves (los más usados en niños).

Conflicto de interés: no existe.

Fuente de financiación: NHS Health Technology Assessment Programme.

## Comentario crítico

Justificación: durante los últimos 50 años los emolientes y los corticoides tópicos han sido las principales opciones en el tratamiento de la DA. El T (FK-506) y el P (ASM-981) son dos antibióticos macrolactámicos que actúan como inmunomoduladores tópicos a través de su actividad como inhibidores de la calcineurina y que aparecen como una de las innovaciones terapéuticas más importantes en la DA con el objetivo de mejorar los perfiles de eficacia y seguridad de los corticoides tópicos.

Ante toda pregunta clínica (como la planteada en este escenario clínico) cabe plantearse si podemos encontrar la respuesta en las mejores pruebas científicas (revisiones sistemáticas y/o meta-análisis, guías de práctica clínica o informes de evaluación de tecnologías sanitarias), que constituyen las fuentes de información secundaria más importantes; si obtuviéramos la respuesta a partir de aquí, deberemos preguntarnos si el estudio se adecua al objetivo del estudio y si está actualizado y contextualizado respecto a nuestro paciente. La información volcada en las fuentes de información secundaria aún es escasa respecto al global de la información biomédica, pero resulta de indudable interés al llevar implícita la valoración crítica

de las pruebas científicas. Ahora bien, en la mayoría de las ocasiones, para obtener una respuesta deberemos recurrir a la tradicional búsqueda de información en las fuentes de información primaria, que en el caso de intervenciones terapéuticas deben enfocarse hacia estudios con el diseño de ECA. En el caso de nuestra pregunta clínica estructurada pudimos seleccionar los mejores artículos en el formato de una revisión sistemática<sup>1</sup>, un metaanálisis<sup>22</sup> y un informe de la agencia de evaluación de tecnología sanitaria<sup>2</sup>, derivando los tres artículos del mismo grupo de investigación de autores ingleses, liderados por D. Aschcroft y K. Stein.

Validez o rigor científico: la revisión sistemática<sup>1</sup> y el metaanálisis<sup>22</sup> cumplen los principales criterios de validez científica exigibles a un estudio de estas características por el Evidence-Based Medicine Working Group<sup>30</sup> y el grupo CASP<sup>31</sup>. El metaanálisis de Aschcroft et al<sup>22</sup> posee algunas potenciales fuentes de heterogeneidad, consecuencia de las características individuales de los ECA incluidos: diferentes tiempos de duración del tratamiento, DA en distintos estadios de gravedad y amplio espectro de corticoides utilizados en el grupo de comparación. Sin embargo, este metaanálisis viene a complementar metaaná-

lisis previos<sup>20,21</sup> con menor número de estudios, por lo que permite sintetizar todos los ECA publicados hasta diciembre de 2004 sobre P y T en adultos y, en el caso que nos ocupa, en la infancia y adolescencia<sup>3-6,14-17</sup>. A partir de ese momento, se han publicado otros ECA en el espectro de edad pediátrica, principalmente en relación con P<sup>7-13,18</sup>, que no vienen a modificar sustancialmente las conclusiones de los estudios seleccionados y valorados en este artículo<sup>1,2,22</sup>. En el análisis de la validez científica de estos ECA cabe considerar que un buen número de ellos está financiado por las compañías farmacéuticas implicadas en su licencia (concretamente Novartis y Fujisawa), lo que debe tenerse en cuenta ante potenciales conflictos de intereses a la hora de comunicar los resultados frente a los estudios independientes de la industria farmacéutica, tanto en relación con los resultados de eficacia como de coste-efectividad<sup>32,33</sup>.

Relevancia clínica: las conclusiones de los tres artículos seleccionados<sup>1,2,22</sup> en cuanto a los criterios de utilización del P y T en la infancia y adolescencia, basándose en la edad del paciente y la gravedad de la DA, son importantes para el clínico, si bien la mayoría de los ECA incluyen periodos de estudio cortos (entre 3 y 12 semanas) para una entidad de ca-



rácter crónico como la DA. Estas conclusiones son refrendadas por otros artículos detectados en la literatura<sup>19-21,23,24,28,29</sup> y son más prudentes en los criterios de utilización que alguna revisión publicada en nuestro país<sup>34</sup>. Llama la atención, entre el importante número de ECA con P, la ausencia de estudios que comparen la eficacia de este nuevo medicamento con corticoides de baja potencia para el tratamiento de la DA leve-moderada; este hecho es importante por cuanto la mayoría de los niños con DA que se atienden en las consultas de Atención Primaria incluye formas de DA leve-moderada (y muchos de los cuales son menores de 2 años).

Por otro lado, es común que los ECA se comparen frente a placebo: los médicos y pacientes quieren conocer si los nuevos inmunomoduladores tópicos (P o T) son mejores que los tratamientos ya existentes, que en el caso de la DA son los corticoides de distinta intensidad (suave, moderado, potente y muy potente). Asimismo, es necesario disponer de estudios que comparen P frente a T, si bien ya existen algunos ECA<sup>8,18</sup> con resultados discordantes.

Como los mismos autores del meta-análisis plantean<sup>22</sup>, cabe considerar la realización de nuevos ECA de mayor calidad y con un enfoque pragmático (con

una duración de al menos 12 meses), que consideren medidas de eficacia consensuadas (incluidas capacidad de aclaramiento de la piel y recaídas) y que incluyan conceptos de calidad de vida y análisis económicos (y que éstos superen las limitaciones del modelo teórico de Markov para una condición crónica como es la DA).

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de toda nueva intervención terapéutica deben considerar el triángulo beneficios-perjuicios-costes en los implicados (paciente-médico-familia) en la toma de decisiones en la práctica habitual.

En relación con la eficacia, parece claro que en el momento actual P y T no están recomendados para el tratamiento de la DA leve o como tratamiento de primera línea en cualquier grado de gravedad de la DA. Se consideran como tratamiento de segunda línea en DA no controladas con el corticoide adecuado, siempre en niños  $\geq 2$  años y, basándose en los ECA actuales, en el caso de T en situaciones de DA moderada-grave y en P en situaciones de DA moderada.

En relación con la seguridad, la mayoría de los ECA han valorado los efectos adversos a corto plazo y los estudios observacionales a corto-medio plazo, pero no a largo plazo: en marzo de 2005, la

Food and Drugs Administration (FDA) hizo pública una nota en la que expresaba su preocupación por la posible asociación de los inmunomoduladores tópicos en la DA con la aparición de tumores de diverso origen, fundamentalmente cáncer de piel y linfomas. Se han comunicado 19 cánceres asociados con T (16 adultos y tres niños); los cánceres (nueve linfomas y 10 tumores cutáneos, siete de los cuales en el lugar de aplicación del medicamento) aparecieron entre 21-790 días después de iniciar el tratamiento con T (media: 150 días). Se han comunicado 10 cánceres asociados con P (seis adultos y cuatro niños); los cánceres (cuatro linfomas y seis tumores cutáneos) aparecieron entre 7-300 días después de iniciar el tratamiento con P (media: 90 días)<sup>35</sup>. En este sentido, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha distribuido dos notas informativas (2005/07 de 4 de abril de 2005 y 206/03 de 29 de marzo de 2006), esta última con el resultado final de la revisión realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) sobre la seguridad de P (Elidel®/ Rizan®) y T (Protopic®): el balance riesgo/beneficio de estos productos se mantiene favorable, aunque deben ser utilizados con gran precaución, solicitando a las compañías titulares de la autorización mayor

información relativa a la seguridad a largo plazo y la introducción de esta información en ficha técnica; se mantienen las indicaciones restrictivas de uso del P y T como medicamentos de segunda línea en la DA, durante períodos cortos de tiempo y de forma intermitente, y nunca en pacientes < 2 años y pacientes inmunocomprometidos.

En relación con la eficiencia, existen estudios de evaluación económica basándose en modelos teóricos y considerando los años de vida ajustados por calidad<sup>1,2,25-27</sup>, que sugieren que T parece más coste-efectivo que P, si bien no se pueden sacar conclusiones firmes en relación con los corticoides de distinta potencia. Es evidente que en un problema dermatológico crónico y que precisará tratamiento tópico en las crisis (con corticoides de distinta potencia o con inmunomoduladores tópicos) de forma repetida; el tema de los costes es de gran interés. Como ejemplo, en el Vademecun Internacional-2006 aparecen los siguientes precios de estos preparados:

a) Corticoides:

- Suave: ejemplo hidrocortisona: Lactisona® 1%, 60 ml: 6,93 €; Lactisona® 2,5%, 60 ml: 9,91 €.
- Moderado: ejemplo fluocortina butilo: Vaspit® crema 0,75%, 30 g: 5,65 €.

- Potente: ejemplo betametasona-17-valerato: Betnovate® crema 0,1%, 30 g: 2,92 €.
    - metilprednisolona aceponato: Adventan® crema 0,1%, 30 g: 5,92 €.
    - furonato de mometasona: Elocom® crema 0,1%, 30 g: 6,57 €.
  - Muy potente: ejemplo clobetasol propionato: Decloban® pomada 0,5 mg/g, 30 g: 2,70 €.
- b) Inmunomoduladores tópicos:
- Tracolimus: Protopic® pomada 0,03%, 30 g: 37,62 €; Protopic® pomada 0,1%, 30 g: 42,25 €.
  - Pimecrolimus: Elidel® crema 1%, 30 g: 39,91 €.  
Rizan® crema 1%, 30 g: 39,31 €.

Según esto, los inmunomoduladores tópicos vienen a ser entre 6 y 15 veces más caros que los corticoides (dependiendo del tipo considerado, y cuyo precio no es proporcional a su potencia).

### Resolución del escenario clínico

Después de revisar el tema, el pediatra informa a la madre de que las indicaciones actuales de utilización de los inmunomoduladores tópicos en la DA desaconsejan su uso por debajo de los

**Tabla 1.** Decálogo de consejos en la utilización de inmunomoduladores tópicos en la dermatitis atópica en la infancia y adolescencia

- La base del tratamiento de la dermatitis atópica son los emolientes y corticoides tópicos.
- Los corticoides tópicos utilizados apropiadamente son eficaces y seguros en la mayoría de los pacientes.
- Tracolimus 0,03% (pomada) y pimecrolimus 1% (crema) son dos nuevos inmunomoduladores tópicos (inhibidores de la calcineurina) que han obtenido licencia para su uso en dermatitis atópica en niños  $\geq 2$  años.
- Tracolimus 0,03% ha demostrado ser más eficaz que los corticoides tópicos suaves, pero no más que los corticoides potentes.
- Tracolimus puede ser una alternativa en pacientes vulnerables a los efectos adversos de los corticoides o cuando hay evidencia de que los efectos adversos se están desarrollando.
- Pimecrolimus sólo se ha estudiado en dermatitis atópica leve-moderada y no se ha comparado con corticoides suaves. No es más eficaz que los corticoides potentes.
- Tracolimus y pimecrolimus se aplican dos veces al día hasta unos días después del aclaramiento del eccema, y es común una sensación de quemazón en los primeros días.
- Los estudios que comparan tracolimus y pimecrolimus son anecdóticos y no concluyentes.
- La seguridad a largo plazo de ambos inmunomoduladores tópicos no es del todo bien conocida.
- Tracolimus y pimecrolimus son, aproximadamente, unas 10 veces más caros que las preparaciones de corticoides tópicos.

dos años, intervalo de edad en la que se encuentra su hijo.

En cualquier caso, y tras actualizar y optimizar el manejo de la DA en este paciente, si los brotes de eccema empeoraran, se puede plantear el uso de un corticoide tópico de mayor potencia, cuya utilización intermitente en una o dos aplicaciones diarias se ha comprobado que es relativamente segura<sup>28</sup>. En el caso de aparición de efectos adversos

(principalmente adelgazamiento de la piel) o "corticofobia" familiar, se podrían plantear como segunda línea de tratamiento los inmunomoduladores tópicos, tras la oportuna información de beneficios-perjuicios-costes: en este sentido, los estudios actuales apoyan el uso preferente de T sobre P.

En la información a los padres se podría utilizar la información vertida en la tabla I.

---

## Bibliografía

1. Garside R, Stein K, Castelnuovo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9:29.

2. National Institute for Clinical Excellence. Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema. *Technology Appraisal 82* (August 2004) [Fecha de consulta: 22/08/2006]. Disponible en [www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082) guidance

3. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, 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.

4. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with to-

pical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:277-84.

5. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110:e2.

6. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003;142:155-62.

7. Whalley D, Huels J, McKenna SP, Van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parent's quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2002;110:1133-6.

8. Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patient with mode-

- rate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:515-25.
9. Ling M, Gottlieb A, Pariser D, Caro I, Stewart D, Soctt G, et al. A randomized study of safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:142-8.
10. Staab D, Kaufmann R, Bräutigam M, Wahn U; CASMA981CDE04-Study Group. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parent's quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:527-33.
11. Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, 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: 240-6.
12. Siegfried E, Korman N, Molina C, Kianifard F, Abrams K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:143-50.
13. Lubbe J, Friendlander SF, Cribier B, Morren MA, García-Díez A, Gelmetti C, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic eczema dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:121-31.
14. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tracolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:637-44.
15. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tracolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patient. *J Am Acad Dermatol.* 2001;Suppl 44:S47-57.
16. Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tracolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:539-46.
17. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.003% tracolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol.* 2004; 150:554-62.
18. Paller AS, Lebwohl M, Fleischer Jr AB, An-taya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tracolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar profile in the treatment of atopic dermatitis: result from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:810-22.
19. Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4:37.
20. Iskedjian M, Piwko C, Shear NH, Langley RG, Einarson TR. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of current evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:267-79.
21. Frohna JG. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tracolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2005;147:126.
22. Ashcroft D, Dimmock P, Garside R, Stein K, William HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tracolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2005;330:516-24.

23. American Academy of Dermatology. Practice Parameter. Guidelines of care for atopic dermatitis. (July 2003)[fecha de consulta: 22/08/2006]. Disponible en [www.aad.org/NR/rdonlyres/OA1B11FB-5815-47D2-B2B5-B11F4726E1F7/0/Atopic\\_Dermatitis\\_Guideline.pdf](http://www.aad.org/NR/rdonlyres/OA1B11FB-5815-47D2-B2B5-B11F4726E1F7/0/Atopic_Dermatitis_Guideline.pdf)
24. Fonacier L, Sperger J, Charlesworth EN, Weldon D, Beltrani V, Bernhisel-Broadbent J, 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;115:1249-53.
25. Abramovits W, Boguniewicz M, Paller AS, Whitaker-Worth DL, Predegast MM, Tokar M, et al. The economics of topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacoeconomics*. 2005;23:543-66.
26. Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema. *Br J Dermatol*. 2006;154:1137-46.
27. Ellis CN, Kahler KH, Gueger J, Chang J. Cost effectiveness of management of mild-to-moderate atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream in children and adolescents 2-17 years of age. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:133-9.
28. Flohr C, Williams HC. Evidence based management of atopic eczema. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2004;89:ep35-9.
29. Conroy S. New products for eczema. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2004;89:ep23-6.
30. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH and the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*. 1994;272:1367-71.
31. CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica. Entendiendo la evidencia acerca de la eficacia clínica. 10 preguntas para ayudarte a entender una revisión. [Fecha de consulta: 06/08/2006]. Disponible en [www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf](http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf)
32. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, Nichols MG, Hoey J, Hojgaard L, et al. Sponsorship, authorship, and accountability. *N Engl J Med*. 2001;345:825-7.
33. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2002;287:612-7.
34. Díez Domingo J, Ballester Sanz A, Avelino Hidalgo E, Martín González R, Úbeda Sansano I. Eficacia del tracolimus en la dermatitis atópica del niño. Una revisión sistemática. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2003;5:553-61.
35. Wooltorton E. Eczema drugs tracolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns. *CMAJ*. 2005;172:1179-80.

