

## **El tacrolimus tópico es eficaz en el tratamiento de la dermatitis atópica moderada-grave en niños mayores de dos años, pero no ofrece ventajas frente al tratamiento convencional..**

### **Tema**

Dermatitis atópica. Tratamiento

### **Pregunta clínica**

En niños con dermatitis atópica (DA), ¿el tacrolimus tópico es eficaz, comparado con los corticoides tópicos, para disminuir la intensidad y/o número de brotes de esta enfermedad?

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó búsqueda en PubMed (07/11/2003): (("Dermatitis, Atopic/drug therapy"[MESH] OR "Dermatitis, Atopic/therapy"[MESH]) OR ("eczema/drug effects"[MESH] OR "eczema/drug therapy"[MESH]) OR "eczema/therapy"[MESH]) AND (((("tacrolimus/administration and dosage"[MESH] OR "tacrolimus/adverse effects"[MESH]) OR "tacrolimus/therapeutic use"[MESH] OR "tacrolimus/toxicity"[MESH])) AND hasabstract[text]) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]) AND medline[sb]) AND (("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms]) OR "adolescent"[MeSH Terms]) AND (("human"[MeSH Terms] OR "hominidae"[MeSH Terms]) OR "Human"[MeSH Terms]) AND ("1998/04/29 14.24"[EDat] : "2003/04/28 14.24"[EDat]))

### **Mejor artículo encontrado**

Reitamo S, Van Leent EJ, 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;109:539-46

### **Características del estudio**

E ensayo clínico randomizado doble ciego multicéntrico.

Se incluyen pacientes de 2 a 15 años con DA según criterios de Hanifin y Rajkacon: más de 5% de superficie corporal (sc) afecta, no siendo superior al 60%.

Se excluyeron pacientes con otras alteraciones cutáneas severas que precisaron tratamiento y los que tenían historia de eczema herpético.

Se aleatorizaron en 3 grupos paralelos:

1. Grupo I: acetato de hidrocortisona al 1% en pomada (n=185);
2. Grupo II: tacrolimus al 0.03% en pomada (n= 189)
3. Grupo III: tacrolimus al 0.1% en la misma presentación (n= 186).

El tratamiento consistió en la aplicación del preparado asignado 2 veces al día en las zonas con dermatitis hasta 7 días después de aclararse las lesiones.

Se realizaron controles los días 0, 3, 7, y a la 2ª y 3ª semana de tratamiento así como 2 semanas después de acabado el mismo.

No se permitió el uso de antihistamínicos, AINEs y otros corticoides tópicos, limitándose la cantidad de budesonida nasal o inhalada permitida.

La variable principal fue la modificación de la media del área del mEASI en relación al valor basal. El mEASI es un índice modificado del área de eccema que incluye: la extensión de las lesiones en relación a la superficie corporal, el tipo (eritema, edema, pápula, excoriación y liquenificación) e intensidad de las lesiones (0 a 3) y prurito. Análisis estadístico: test de Wilcoxon.

Como variable secundaria los clínicos registraron la mejoría clínica, describiendo las lesiones desde aclaradas a mala respuesta.

Utilizaron el método de Lambda 2 para su medición.

Los efectos adversos producidos se describieron según el código de reacciones adversas COSTART definiéndose los términos de quemazón cutánea (skin burning) y resfriado (síndrome flu). Para el análisis de los efectos adversos se empleó la prueba exacta de Fisher. Análisis de la validez

Se realizó estratificación por centro y edad del paciente (2-6 años y 7-15 años). Para cada centro se proporcionó por parte de los patrocinadores farmacéuticos una secuencia numérica procedente de una lista de randomización.

Se realizó un seguimiento completo de los pacientes analizándose cada paciente en el grupo al que fue asignado (análisis por intención de tratar).

Se produjeron pérdidas en los 3 grupos: 21 (11,3%) en el grupo de tracolimus 0.03%, 13 (6,8%) en el de tracolimus 0.1% y 20 (10,8%) en el de hidrocortisona. Los autores no encontraron diferencias en los motivos de abandono salvo un mayor número de retiradas en el grupo de hidrocortisona por falta de eficacia y en el del grupo de tracolimus 0.03 por uso de terapias no permitidas.

Se describe el estudio como doble ciego.

El tratamiento se presentaba en tubos de apariencia idéntica.

Las características demográficas de los pacientes eran similares al inicio del estudio incluyendo los 2 grupos de edad, sexo, intensidad de la dermatitis y porcentaje de superficie corporal afectada.

El seguimiento clínico y analítico de los pacientes fue el mismo en los tres grupos.

### **Resultados clínicos principales**

Magnitud del efecto: la variable principal fue la media bajo la curva del índice modificado del eccema en relación al porcentaje basal.

Un mayor valor de este índice indica que la mejoría ha sido menor frente a la situación clínica inicial.

Se comprobó que a lo largo del periodo de tratamiento el tracolimus 0.03% fue más eficaz que la hidrocortisona (44.8% versus 64%,  $p < 0.001$ ) y que el tracolimus al 0.1% es superior al tracolimus al 0.03% (39.8% versus 44.8%,  $p = 0.006$ ).

La valoración clínica mostró un aclaramiento de las lesiones al final del tratamiento en 48.4% del grupo tracolimus al 0.1%, 38.5% con tracolimus al 0.03% y 15.7% con hidrocortisona. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tracolimus y el de hidrocortisona ( $p = 0.001$ , lambda 2) pero no entre las distintas concentraciones de tracolimus.

Entre los efectos secundarios en la zona de aplicación del tratamiento, la sensación de quemazón se asoció al tratamiento con tracolimus, siendo necesario tratar a 9 pacientes (Intervalo de Confianza 95%: 6 a 21) con tracolimus al 0.03% o a 7 (Intervalo de Confianza 95%: 5 a 15) con tracolimus al 0.1% para producir ese efecto en 1 paciente; dicho efecto va disminuyendo a partir de los 5 días de aplicación. El prurito fue más frecuente en los grupos de tracolimus.

Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, sí lo son clínicamente por su alta prevalencia (13.2% y 11.3% frente a 7.6%) .

Respecto a las concentraciones de tacrolimus en sangre, destacan que 11.3% y 1.6% de los pacientes que reciben tacrolimus al 0.1 y al 0.03 respectivamente presentan concentraciones iguales o superiores a 1ng/ ml , no detectando valores > a 5 ng/ml.

Controles analíticos: Se detectó un aumento transitorio de enzimas hepáticas entre los pacientes tratados con tacrolimus (0,53% de los casos) y aumento del nivel de creatinina en niños que recibieron hidrocortisona (0,54% de los casos).

### **Utilidad de los resultados**

Los pacientes con DA que se atienden en las consultas de atención primaria (AP) incluyen a pacientes de edad no valorada en este estudio: menores de 2 años; por otro lado, en el espectro clínico que manejamos los pediatras de AP predominan las formas leves.

Las DA moderadas-graves se tratan con corticoides de potencia media y alta, pasando a corticoides de baja potencia al mejorar el cuadro clínico.

Aunque este estudio refleja la eficacia del tacrolimus frente al acetato de hidrocortisona, considerando que en mayores de 2 años con DA moderada-grave éste no es el tratamiento de elección, que la pauta de tratamiento es larga, con efectos secundarios en la zona de administración, un elevado coste económico y una absorción sistémica no despreciable, no sería un tratamiento de primera elección actualmente en el ámbito de AP.

Como estudios posteriores sería interesante determinar si el efecto inmunomodulador del tacrolimus disminuye la frecuencia de brotes y si afecta a la función inmunológica produciendo un mayor número de infecciones secundarias.

### **Conflicto de intereses**

El estudio está esponsorizado por Fujisawa GmbH.

### **Autora:**

Mercedes Fernández Centro de Salud Potes IMSALUD. Madrid