



## Tacrolimus y Pimecrolimus en el tratamiento de la dermatitis atópica

### Estudio:

Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. **Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials.** BMJ. 2005; 330: 516-524

### Diseño:

Revisión sistemática/Metaanálisis.

### Objetivo:

Determinar si el tacrolimus y el pimecrolimus son más eficaces y seguros que el placebo o los corticoides tópicos en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA).

### Fuentes de datos:

Se revisaron sin restricción de idioma: Registro Cochrane de Ensayos Clínicos, registro especializado del Cochrane Skin Group, Medline y Embase. revisión del listado de referencias bibliográficas a través de una búsqueda en las webs de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products y de la FDA. La validez de los ensayos recuperados se valoró mediante la escala de Jadad.

### Selección de los estudios:

Criterios de selección: 1) Ensayos clínicos aleatorios (ECA); 2) comparación con: placebo o tratamiento activo (corticoide tópico); 3) constancia en el estudio de resultados de eficacia y/o efectos adversos;

### Mediciones y resultados principales:

**Variable de resultado principal que medía eficacia:** porcentaje de pacientes con aclaramiento completo o casi completo de las lesiones valorado por el investigador para el fármaco pimecrolimus; porcentaje de pacientes con una mejoría del 90% respecto al inicio del tratamiento (definida la mejoría como desaparición de las lesiones o mejoría excelente por el investigador) para el fármaco tacrolimus. **Variables secundarias:** Valoración global de la respuesta al tratamiento por parte del paciente, porcentaje de pacientes con brotes de DA, mejoría en la calidad de vida. Valoración de la tolerabilidad: porcentaje global de pacientes perdidos, porcentaje de pérdidas debidas a efectos adversos, porcentaje de pacientes con infecciones de la piel y sensación de quemazón cutánea.

Se identificaron 46 ECA. 25 cumplieron los criterios de selección. 21 tenían una puntuación igual o superior a 3 puntos en la escala de Jadad (máximo: 5 puntos). 14 incluían población pediátrica, exclusivamente o bien conjuntamente con población adulta.

Tacrolimus versus placebo						
Concentración Tacrolimus	N	Número de estudios	Mejoría lesiones Valoración médico OR (IC 95%)	Mejoría lesiones Valoración padres OR (IC 95%)	Cuándo se midió el resultado	
0,03%	136	1	2,13 (1,24-3,68)	1,47 (1,06-2,04)	A las tres semanas	
0,1%			1,57 (0,88-2,81)	1,76 (1,31-2,36)		
0,03%	656	3	4,5 (2,9-6,96)	3,31 (2,6-4,2)	A las 12 semanas	
0,1%			5,62 (3,67-8,61)	3,59 (2,65-4,88)		
Pimecrolimus 1% versus tratamientos activos						
Producto y concentración	N	Número de estudios	Mejoría lesiones Valoración médico	Mejoría lesiones Valoración padres	Cuándo se midió el resultado	
Valerato Betametasona 0,1%	87	1	0,22 (0,09-0,54)	-	A las tres semanas	
Acetónido de Triamcinolona (tronco y miembros) + Acetato Hidrocortisona 1% (cara, rodillas, zonas intertriginosas)	658	1	Mejoría del régimen combinado de corticoides (no ofrece datos cuantitativos)	-	A 1 y 3 semanas y 6 meses: mejoría. A los 12 meses: ausencia de diferencias entre ambos tratamientos. 41% pérdidas en pacientes tratados con pimecrolimus	
Tacrolimus 0,03%	141	1	0,71 (0,45-1,12)	-	A las 6 semanas	
Pimecrolimus 1% cuatro veces al día comparado con:						
Pimecrolimus 1%, dos veces al día	49	1	0,96 (0,4-2,33)	-	-	
Tacrolimus versus corticoides débiles						
Acetato Hidrocortisona 1%	1.183	2	2,56 (1,95-3,36) con Tacrolimus 0,03% 3,05 (2,12-4,4) con Tacrolimus 0,1%	-	A las tres semanas	
Dipropionato Aclometasona 0,1%	143	1	3,94 (2,21-7)	-	A una semana	
Tacrolimus versus corticoides potentes						
Butirato Hidrocortisona 0,1%	570	1	0,73 (0,58-0,92) con Tacrolimus 0,03% 0,95 (0,78-1,17) con Tacrolimus 0,1%	-	A las tres semanas	
Tacrolimus versus corticoide potente (tronco) + corticoide débil (cara)						
Butirato de Hidrocortisona + Acetato Hidrocortisona 1%	968	1	1,67 (1,41-1,98)	-	A las 12 semanas	
Tacrolimus 0,03% versus Tacrolimus 0,1%						
-	1.052	6	3	0,89 (0,67-1,19)	-	A las tres semanas
			3	0,8 (0,65-0,99)	-	A las 12 semanas

**Calidad de vida:** En dos ECA (pimecrolimus VS placebo realizados en niños de 2-8 años) los padres refirieron una mejoría en este parámetro. En tres ECA (tacrolimus 0,03% y 0,1% vs placebo) también se constató una mejoría de la calidad de vida tanto en niños como en adultos. No existieron diferencias entre ambas concentraciones de tacrolimus en la población infantil. No se identificaron estudios que compararan estos productos con corticoides tópicos.

**Pérdidas durante el seguimiento:** Existieron más pérdidas entre los pacientes tratados con placebo que entre los que recibieron pimecrolimus-tacrolimus. No hubo diferencias entre pimecrolimus y placebo e cuanto a pérdidas debidas a efectos adversos. Sí existieron entre tacrolimus 0,03% y 0,1% respecto a placebo (OR: 0,5; IC 95%: 0,3 a 0,84 y 0,47; IC 95%: 0,28 a 0,8 respectivamente).

**Efectos adversos:** El porcentaje de enrojecimiento-sensación de quemazón de la piel fue superior con pimecrolimus comparado con valerianato de betametasona 0,1% (OR: 5,2, IC 95%: 1,92 a 14,3) y con acetónido de triamcinolona más acetato de hidrocortisona (OR: 2,38, IC 95%: 1,66 a 3,4). Tacrolimus 0,03% y 0,1% produjeron este mismo efecto con más frecuencia en comparación con placebo (OR: 1,89, IC 95%: 1,43 a 2,5) y 2,08, IC 95%: 1,35 a 3,18 respectivamente). Ambas concentraciones de tacrolimus también produjeron este efecto con más frecuencia en comparación con los corticoides tópicos. No existieron diferencias en el porcentaje de infecciones cutáneas entre pimecrolimus-tacrolimus y control (placebo o corticoide).

### **Conclusiones de los autores:**

El tacrolimus es tan efectivo como los corticoides de alta potencia y más eficaz que los corticoides de baja potencia para el tratamiento de la DA. El pimecrolimus es menos eficaz que los corticoides de alta potencia y no existen actualmente estudios comparativos con corticoides de baja potencia (los más usados en niños).

### **Conflicto de intereses:**

No declarado.

---

### **Comentario crítico:**

Este metaanálisis cumple los principales criterios de validez exigibles a un estudio de estas características (1). Posse algunas limitaciones, consecuencia de los ECA incluidos: diferentes tiempos de duración del tratamiento, DA en diferentes estadios de gravedad y un amplio espectro de corticoides utilizados como comparación.

Llama la atención la ausencia de estudios que comparen la eficacia del pimecrolimus con corticoides de baja potencia para el tratamiento de la DA leve moderada. Este hecho es importante, por cuanto este nuevo producto ha sido introducido directamente en el

mercado para el tratamiento de los niños con este tipo de DA. Se conoce, sin embargo, su menor eficacia en comparación con corticoides de alta potencia.

Tanto el tacrolimus como el pimecrolimus han de ser considerados fármacos de segunda elección en el tratamiento de la DA (2), teniendo en cuenta la falta de información existente e la actualidad sobre su efecto inmunomodulador a largo plazo

Recientemente la FDA (3,4) ha restringido el uso de tacrolimus y pimecrolimus a niños mayores de dos años de edad, no permitiéndose en ningún caso su utilización por debajo de ésta. Se recalca el hecho que el efecto de estos productos sobre el desarrollo del sistema inmunitario del niño es desconocido y que en algunos ECA, en niños menores de dos años de edad, aquéllos tratados con pimecrolimus presentaron un porcentaje de infecciones del tracto respiratorio superior más elevado que los que recibieron placebo. Tanto pimecrolimus como tacrolimus, cuando esté indicado su uso, se aplicarán durante periodos cortos de tiempo (no de manera continuada), y siempre la cantidad mínima necesaria, ya que se desconoce su seguridad a largo plazo. Los niños que padezcan alguna inmunodeficiencia no deben usar estos productos. Asimismo, se hace hincapié en su utilización exclusivamente como fármacos de segunda línea, siempre y cuando los corticoides sean ineficaces o no se toleren. Los motivos que han impulsado a la

Todo ello sitúa en la actualidad a estos fármacos como segundas opciones terapéuticas, en casos muy seleccionados, en el tratamiento de la DA. La DE leve-moderada, la forma de presentación más frecuente en atención primaria, puede y debe seguirse tratando, en sus brotes, con corticoides tópicos de baja potencia y con emolientes.

#### **Autor:**

José Cristóbal Buñuel Álvarez

Pediatra

ABS Girona- 4 (Institut Català de la Salut)

#### **Bibliografía:**

1. CASPe. 10 preguntas para ayudarte a entender una revisión [Consultado: 10/03/05]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10revision.pdf>
2. National Institute for Clinical Evidence (NICE). Technology Appraisal 82: Tacrolimus and pimecrolimus for atopic eczema [Consultado: 01/04/05]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=217941>
3. U.S. Food and Drug administration. FDA issues public health advisory informing health care providers of safety concerns associated with the use of two eczema drugs, Elidel and Protopic [Consultado: 01/04/05]. Disponible: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ANS01343.html>
4. FDA Public Health Advisory. Elidel (pimecrolimus) Cream and Protopic (tacrolimus) Ointment. [Consultado: 01/04/05]. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel\\_protopic.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_protopic.htm)