

# ¿Sabemos utilizar el tacrolimus en la dermatitis atópica?

M. Fernández Rodríguez

Pediatra. CS Potes. Madrid. España

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel caracterizada por un curso clínico fluctuante con brotes y remisiones. Suele debutar antes de los cinco años de edad y persiste más allá de esa edad en un 50% de los casos. La prevalencia en la infancia varía entre el 5 y el 20%, con un incremento en los últimos años<sup>1</sup>. En todas las consultas, la clínica más frecuente es el intenso prurito asociado que provoca rascado, excoriaciones e infecciones secundarias. El tratamiento médico en la DA son los corticoides tópicos (CT), que se emplean con diferentes potencias y preparados en función de la edad del paciente y de las características de las lesiones clínicas. Los CT son eficaces, aunque su empleo continuado y el uso sobre algunas zonas corporales como la cara, zonas de pliegues y genitales externos puede provocar efectos secundarios como atrofia cutánea, telangiectasias o infecciones. Desde hace años disponemos de otro grupo de medicamentos, los inhibidores de la calcineurina tópicos (ICT), el tacrolimus y el pimecrolimus, que disminuyen la producción de citoquinas. El tacrolimus además altera la presentación del antígeno a las células dendríticas de la piel que podría provocar una disminución en la respuesta a antígenos<sup>2</sup>.

## ¿SABEMOS UTILIZAR EL TACROLIMUS EN LA DERMATITIS ATÓPICA?

En un artículo de *Evidencias en Pediatría (EEP)*<sup>3</sup> se revisó si en pacientes con DA el tacrolimus tópico (TT) es eficaz y seguro frente a los CT. Para ello se seleccionaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y dos revisiones sistemáticas (RS), realizados en población menor de 15 años con DA moderada o grave, en los que se comparaba el TT a las dos concentraciones comercializadas (0,03 y 0,1%) frente a CT.

La respuesta al tratamiento variaba según el estudio, en unos se basaba en la mejoría clínica que apreciaba el médico mediante una escala validada (Physician's assessment of global response of improvement [PGECR]; Investigator's Global Assessment [IGA]), mientras que en otros estudios se medía con la escala mEASI, que incluye la valoración médica y la del paciente o familia.

Los cuatro ECA valoraron a casi 2000 pacientes. El TT a las dos concentraciones (0,03 y 0,1%) fue superior a los CT de baja potencia. Con TT al 0,03% fue necesario tratar a cuatro pacientes para que uno mejorase (dos ECA, 397/394): riesgo relativo (RR) de 2,57 (intervalo de confianza del 95% (IC 95): 1,96 a 3,37); número necesario a tratar (NNT): 4 (IC 95: 3 a 6). El seguimiento fue de cinco semanas. Los efectos adversos (EA) fueron más frecuentes en el grupo de TT y consistieron en quemazón y prurito local.

Al comparar el TT con CT de potencia media-alta, los resultados no mostraron que el TT fuera más eficaz. El TT 0,03% no era inferior al CT (un ECA) y en otro estudio el CT fue algo superior al TT 0,1%. En las RS, el TT a las dos concentraciones no fue superior a los CT. Los EA fueron quemazón y prurito en el grupo de TT.

Recientemente se ha publicado una RS<sup>4</sup> con población infantil y adulta, valorando el tacrolimus y pimecrolimus en la DA. Se seleccionaron 20 estudios, con 5885 participantes. Se incluyeron diferentes comparaciones, tacrolimus frente a CT, pimecrolimus y placebo. Se valoró la respuesta clínica por parte del médico o el paciente, y los EA. Otras medidas de respuesta empleadas fueron unas escalas clínicas. Las más empleadas fueron la escala Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD), que valora la respuesta al tratamiento en la intensidad y la extensión de las lesiones y síntomas subjetivos (picor y alteración del sueño), y Eccema Area y Severity Index (EASI), escala que valora las lesiones y su extensión, pero, a diferencia de la mEASI, no cuantifica síntomas subjetivos del paciente como el picor.

Los resultados obtenidos en la revisión Cochrane 2015 coinciden con el estudio de *EEP* en que el TT a las dos concentraciones es de dos a tres veces superior a los CT de baja potencia (TT al 0,1%, RR: 3,09, IC 95: 2,14 a 4,45, un estudio, n = 371), (TT al 0,03%, RR: 2,58, IC 95: 1,96 a 3,38, dos estudios, n = 790).

Los resultados son equívocos cuando se emplean CT de potencia media y elevada; con el TT al 0,1%, en un trabajo no hay diferencias y en otro el TT al 0,1% es algo superior (RR: 1,21). Frente al TT al 0,03%, en un estudio no encuentran diferencias con los CT pero en dos los CT son algo superiores al TT 0,03%.

El tiempo de seguimiento en alguno de los trabajos fue de un año. Los EA fueron similares a los referidos: quemazón con TT al 0,03% (RR: 2,48, IC 95: 1,96 a 3,14, cinco estudios, 1883 participantes) y picor. Los EA fueron leves y disminuyeron con el tiempo. No se demostró un aumento en la incidencia de infecciones secundarias, atrofia ni linfomas.

Respecto a EA a largo plazo, en el año 2005 se comunicó una alerta sanitaria sobre el posible riesgo del uso de tacrolimus tópico y el desarrollo de tumores cutáneos. Se recomendó el empleo del TT como fármaco de segunda línea en DA que no hubiera respondido al tratamiento convencional con CT y no usarlo en menores de dos años.

Los últimos datos publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre la seguridad del TT son del 2012<sup>5</sup> y hacen una serie de recomendaciones sobre el empleo del tacrolimus tópico (Protopic):

- No se debe prescribir tacrolimus a pacientes menores de dos años de edad.
- La presentación de TT al 0,03% está autorizada en pacientes de más de dos años y la de 0,1% a partir de los 16 años.
- No se puede aplicar en lesiones que puedan ser potencialmente malignas o premalignas.

En ese mismo año, el laboratorio de tacrolimus<sup>6</sup>, además de las indicaciones previas, especificaba que se debe controlar la duración del tratamiento, que la posología varía, en las fases agudas (2vpd) y en las de mantenimiento (2vps) y que no se debe exceder el año de tratamiento. No debe emplearse el producto en inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, ni en pacientes que reciban un tratamiento inmunosupresor. Se recomienda precauciones ante adenopatías y considerar su suspensión ante mononucleosis infecciosa. Debido a los datos de un incremento de linfomas cutáneos en pacientes tratados con ICT, se indicó que se iniciaría un seguimiento por parte de la Agencia Europea del Medicamento.

Los datos de una reciente RS sobre el riesgo de linfomas en pacientes con DA relacionan el riesgo con la gravedad de la DA y el uso de CT de alta potencia. En el metaanálisis de los estudios valorados con tacrolimus y pimecrolimus no se ha demostrado asociación con el linfoma cutáneo<sup>7</sup>, aunque se describe que en un estudio de cohortes el riesgo de linfoma de células T es cinco veces superior en pacientes expuestos a TT (RR: 5,44, IC 95: 2,51-11,79)<sup>2</sup>.

## CONCLUSIONES

El TT al 0,03% es algo más eficaz en la DA que los CT de baja potencia. Podría estar indicado en pacientes con DA mayores de dos años con lesiones de predominio en cara y pliegues que no responden al tratamiento con CT, supervisando el efecto y controlando la duración del mismo<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Howe W, Weston WL. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of atopic dermatitis (eczema). En: UpToDate [en línea] [consultado el 7/03/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-atopic-dermatitis-eczema>
2. Weston WL, Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema). En: UpToDate [en línea] [consultado el 7/03/2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema>.
3. Orejón de Luna G, Fernández Rodríguez M. Tacrolimus, ¿qué lugar ocupa en el tratamiento de la dermatitis atópica? *Evid Pediatr.* 2015;11:2
4. Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EM. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 1;7: CD009864.
5. Mayo 2012. Medicamentos de uso humano. Información dirigida a profesionales sanitarios. En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 7/03/2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2012/mayo/informe-medicamentos.htm>
6. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. Recomendaciones para la prevención de riesgos asociados al uso de PROTOPIC (0,03 % y 0,1 %) pomada (tacrolimus). En: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea] [consultado el 7/03/2016]. Disponible en: [https://sinaem.agedmed.es/CartasFarma\\_covigilanciaDoc/2012/DHCP%20PROTOPIC\\_21mayo2012.pdf](https://sinaem.agedmed.es/CartasFarma_covigilanciaDoc/2012/DHCP%20PROTOPIC_21mayo2012.pdf)
7. Legendre L, Barnette T, Mazereeuw-Hautier J, Meyer N, Murrell D, Paul C. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *Am Acad Dermatol.* 2015; 72:992-1002.