

Utilidad del tacrolimus en el tratamiento de la dermatitis atópica

M. CARMEN GUTIÉRREZ Y JUAN FRANCISCO PARICIO

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Soria. Soria. España.
Carmenguro1@yahoo.es; jparicio@hsor.sacyl.es

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria frecuente, que suele seguir una evolución crónica con exacerbaciones y remisiones. El prurito intenso es el síntoma predominante y el rascado excesivo puede ocasionar excoriaciones y liquenificación cutánea. La enfermedad es más frecuente en la infancia, ya que el 80-90% de los casos ocurren antes de los 5 años de edad. En su fisiopatología intervienen factores ambientales y psicológicos que actúan sobre una base genética predisponente favoreciendo el desencadenamiento de la enfermedad. La DA puede afectar significativamente a la vida del niño dificultando sus actividades cotidianas y sus relaciones sociales¹.

Los esteroides tópicos son la terapia estándar con la que se compara la efectividad de otros tratamientos. Tienen el inconveniente de que sus efectos secundarios limitan su uso a largo plazo. Los efectos secundarios locales incluyen la atrofia cutá-

nea, telangiectasias, hipopigmentación, estrías, infecciones secundarias y acné. El tratamiento de grandes superficies corporales o áreas en que el estrato córneo está adelgazado (cara, genitales y zonas flexurales) o lesionado puede conducir a absorción sistémica, después de la aplicación tópica, sobre todo con los de potencia alta o con tratamientos oclusivos. Esto puede provocar efectos secundarios sistémicos como el retraso del crecimiento, síndrome de Cushing y la supresión adrenal¹⁻³.

Una nueva alternativa a los esteroides tópicos son los inmunomoduladores tópicos pimecrolimus y tacrolimus; ambos fármacos inhiben la actividad de la calcineurina, una enzima de las células T activadas que activa diversas citocinas proinflamatorias^{1,4}. Desde su introducción en 1999 ha habido varios estudios que evalúan su eficacia y seguridad, y algún metaanálisis que evalúa los estudios clínicos controlados y aleatorizados⁴.

Puntos clave

● El tratamiento tradicional de la dermatitis atópica (DA) son los corticoides tópicos en los brotes, asociados, cuando es necesario, a corticoides orales y/o antihistamínicos. Los corticoides siguen siendo el tratamiento de primera elección.

● Debe evitarse el uso de corticoides tópicos de forma continuada, debido a sus efectos secundarios, especialmente en las zonas más sensibles (la cara y los pliegues); en estas zonas se debe sustituirlos por inmunomoduladores a la dosis mínima eficaz.

● El uso de inmunomoduladores tópicos, como el tacrolimus, que tienen un efecto antiinflamatorio local, permite el ahorro de corticoides. Están especialmente indicados en DA corticorresistentes o corticodependientes y en las DA con brotes muy frecuentes.

● Se debe hacer más estudios controlados a largo plazo para determinar su seguridad en tratamientos prolongados. Mientras tanto es aconsejable seguir las indicaciones de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Ascroft 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;330:516-22.

Resumen

En este metaanálisis reciente se emprende una revisión sistemática de los 25 estudios controlados y aleatorizados, publicados en ese momento, sobre el tratamiento de la DA con pimecrolimus y tacrolimus tópico, para determinar si éstos ofrecen cualquier ventaja en eficacia y pocos efectos secundarios. En 14 de estos estudios se investigó el efecto del tacrolimus aplicado 2 veces al día; 7 eran controlados con vehículo o excipiente y 7 usaban un comparador activo. Tacrolimus al 0,1% fue tan efectivo como un corticoide tópico potente (butirato de hidrocortisona al 0,1%) a las 3 semanas de tratamiento, y más efectivo que el tratamiento combinado con hidrocortisona butirato al 0,1% en tronco y extremidades y el acetato de hidrocortisona al 1% (corticoide débil) en la cara. También fue más efectivo que el acetato de hidrocortisona al 1%. Tacrolimus al 0,03% fue más efectivo que el acetato de hidrocortiso-

na al 1%, pero menos efectivo que el butirato de hidrocortisona al 0,1%. Concluyeron que ambas medicaciones fueron significativamente más efectivas que el vehículo de control, pero en ausencia de nuevos estudios a largo plazo que muestren la ganancia en seguridad, cualquier ventaja sobre los corticoides

tópicos es poco clara. El tacrolimus tópico es similar a los corticoides tópicos potentes y puede tener su lugar en el tratamiento a largo plazo, en pacientes con DA resistente, en los sitios donde los efectos secundarios de los corticoides podrían desarrollarse rápidamente.

Discusión

Desde la introducción de los inmunomoduladores tópicos en el tratamiento de la DA, la mayor preocupación ha sido constatar su eficacia y seguridad. Se han diseñado diferentes estudios con este fin. Se han realizado 3 ensayos clínicos controlados con vehículo, aleatorizados y doble ciego, de 12 semanas de duración, uno de ellos pediátrico (2-15 años; $n = 351$)² en los que se evaluó el empleo de tacrolimus al 0,03% y al 0,1% (en pomada) para el tratamiento de la DA moderada o grave. También se han efectuado estudios abiertos, no comparativos, de 1 año, uno de ellos en niños (2-15 años; $n = 255$), evaluando tacrolimus (en pomada) al 0,1%. En éstos la mejoría se inició en el plazo de una semana, sin que hubiera pérdida de eficacia a lo largo del tiempo. Al igual que en los ensayos de 12 semanas, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la quemazón y el prurito cutáneo debidos a la irritación en el lugar de aplicación. Esos episodios se produjeron generalmente al inicio del tratamiento, se resolvieron en los primeros días de aplicación, a medida que mejoraba la DA, y rara vez motivaron la suspensión del tratamiento. Otros 2 estudios abiertos, no comparativos constituyen, globalmente, la investigación de seguridad a largo plazo más amplia que se ha realizado⁵; uno de ellos sobre una población de casi 8.000 pacientes⁶, su duración máxima fue de 23 meses (el 92,7% de los pacientes recibieron tacrolimus al 0,1% en pomada, el resto al 0,03%); el otro tuvo una duración de hasta 4 años⁷ sobre 799 pacientes, la mitad de ellos pediátricos, como en el anterior estudio. Se les aplicó tacrolimus al 0,1%. El perfil de seguridad y eficacia fue similar al observado en los estudios a un año. Los efectos secundarios más comunes, aparte de los irritativos, incluyeron infecciones cutáneas (*molluscum contagiosum*, verrugas vulgares, infección por VHS, eccema herpético, varicela y varicela zoster), con una incidencia no superior a la esperada en los pacientes atópicos, cefalea y síntomas gripales, que no diferían de lo esperado en la población general de EE.UU. Estos efectos eran similares a los observados en otros estudios y no aumentaron con el tiempo, aunque serán necesarios nuevos estudios a largo plazo para confirmarlo. No se registró ningún caso de atrofia cutánea en el lugar de aplicación.

Dos nuevos motivos de preocupación son la exposición sistémica por absorción cutánea y el posible riesgo de neoplasias, fundamentalmente cutáneas y linfáticas^{8,9}. Varios estudios farmacocinéticos han puesto de manifiesto una absorción mínima⁵. Además, en los 3 estudios aleatorizados, controlados, de 12 semanas, no se observó una concentración detectable en sangre en el 80% de los adultos ni en el 90% de los niños durante el tratamiento, con un nivel de cuantificación (NDC) = 0,5 ng/ml. En los pacientes pediátricos las concentraciones medias fueron bajas (0-2,28 ng/ml); sólo hubo uno que superó

los 2 ng/ml, en una única muestra^{2,5}. Estas elevaciones fueron aisladas, al comienzo del tratamiento y transitorias, y no hubo diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos adversos. La asociación causal con el riesgo de cáncer es incierta, pero la Food and Drug Administration, asociación americana del medicamento, ha informado de 19 casos de cáncer, 16 en adultos y 3 en niños. Los tumores fueron linfomas, en 9 casos, y 10 cánceres cutáneos coincidiendo con el uso de tacrolimus⁸. La incidencia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) en estos estudios^{6,7}, junto con otros estudios de la pomada de tacrolimus, llevados a cabo en los EE.UU., fue presentada por Naylor et al⁹. Se estableció un diagnóstico de CCNM en 13 pacientes adultos, durante el período de seguimiento de todos estos estudios (≤ 4 años). La incidencia calculada de CCNM, basada en un total de 1.718 pacientes/años de exposición a tacrolimus, en los pacientes de edad igual o superior a 40 años, no sugiere un aumento del riesgo de aparición de CCNM en los pacientes con DA tratados con tacrolimus tópico hasta la fecha⁹. Ambas concentraciones de tacrolimus pomada se mostraron seguras y eficaces en el tratamiento de la DA grave o moderada, y más efectivas que el vehículo¹⁻⁷. Recientemente se han realizado 2 estudios comparativos, independientes, de diseño idéntico, aleatorizados, doble ciego, de 6 semanas de duración, uno de ellos en adultos y otro en niños³ que describen la eficacia, frente al vehículo y la seguridad de la pomada de tacrolimus al 0,03%, para el tratamiento de la DA leve o moderada. Muy interesantes son los ensayos comparativos con corticoides tópicos. Se han realizado varios ensayos de corta duración. En uno se compara la pomada de tacrolimus al 0,1% y 0,03% con un corticoide tópico potente, el butirato de hidrocortisona al 0,1%; la pomada al 0,03% fue significativamente menos efectiva que el corticoide, en cambio el tacrolimus al 0,1% fue tan efectivo como el corticoide tópico. Otros ensayos combinados, a 3 y 6 meses, comparan tacrolimus al 0,1% con el butirato de hidrocortisona al 0,1% en tronco y extremidades, y el acetato de hidrocortisona al 1% (corticoide débil) en la cara; el tacrolimus al 0,1% fue significativamente más efectivo⁴⁻⁵. Otro estudio pediátrico controlado, aleatorizado y doble ciego, compara la eficacia del tacrolimus al 0,03%, aplicado 1 o 2 veces al día, con acetato de hidrocortisona al 1%, a las 3 semanas. El tacrolimus al 0,03% fue significativamente más efectivo, en ambos casos ($p < 0,001$)¹. La aplicación doble diaria fue significativamente más efectiva que la única. La pauta doble fue especialmente eficaz en los pacientes con enfermedad grave, mientras que no había gran diferencia en la enfermedad moderada. Esto puede ser útil para reducir la dosis a una aplicación diaria cuando la DA mejora.

Conclusiones

En este sentido, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) ha publicado las conclusiones del comité europeo del medicamento acerca de la seguridad de los inhibidores de la calcineurina pimecrolimus y tacrolimus. El comité ha concluido que con los datos disponibles actualmente no se puede afirmar que exista asociación entre la aparición de ciertos tumores y el uso de estos medicamentos, y que los beneficios aportados superan a los potenciales riesgos. No obstante, se realizarán nuevos estudios de seguridad a largo plazo que permitan proporcionar más información. Mientras tanto deben ser utilizados con precaución. Las indicaciones autorizadas de pimecrolimus y tacrolimus, después de la revisión realizada, son las siguientes:

1. Pimecrolimus: tratamiento en pacientes de 2 años de edad o mayores de la dermatitis atópica leve o moderada, cuando el tratamiento con corticoides tópicos no es aconsejable o no es posible. Esto puede deberse a:

- Intolerancia a los corticoides tópicos (deberíamos entenderlo también como riesgo de atrofia o efectos secundarios).
- Falta de efecto de los corticoides tópicos.
- Uso en la cara y el cuello, donde el tratamiento con corticoides tópicos puede ser inadecuado.

2. Tacrolimus: tratamiento en adultos (crema al 0,1 y al 0,03%) o niños de 2 años de edad o mayores (únicamente

crema al 0,03%) con dermatitis atópica moderada o grave, que no responden adecuadamente o son intolerantes a los tratamientos convencionales, como los corticoides tópicos. El uso de estos productos debe regirse por los siguientes criterios:

- El tratamiento con estos medicamentos debe iniciarse únicamente por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dermatitis atópica. Deben utilizarse según sus indicaciones y en el caso de que otras opciones terapéuticas no puedan aplicarse. No como primera línea de tratamiento. Los pacientes no deben modificar ni suspender el mismo sin consultar con el médico.
- No deben utilizarse en pacientes inmunocomprometidos, ni en menores de 2 años.
- La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible, utilizando las dosis mínimas necesarias para controlar los síntomas, aplicando una capa fina de producto exclusivamente en las zonas afectadas. A largo plazo el tratamiento debe ser intermitente. En el caso de que la sintomatología no mejore (después de 2 semanas de tratamiento, según el propio laboratorio de Protopic®) o empeorase, debe confirmarse el diagnóstico y considerarse otras opciones terapéuticas.

Finalmente, se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

Bibliografía



1. Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.03% Tacrolimus 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.
2. Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M, and the Tacrolimus Ointment Study Group Chicago, Illinois; San Diego, California; Denver, Colorado; Clinton Township, Michigan, and Birmingham, Alabama. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:S47-57.
3. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimier S, et al; for the US Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: Results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics*. 2005;116:e334-e42.
4. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, et al. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005;330:516-22.
5. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: A clinical review. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S165-70.
6. Koo JYM, Fleischer AB, Abramovits W, Pariser DM, McCall CO, Horn TD, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: Results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S195-205.
7. Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:S186-94.
8. Woollerton E. Eczema drugs tacrolimus (protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns. *CMAJ*. 2005;172:1179-80.
9. Naylor M, Elmets C, Jaracz E, et al. Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *J Dermatolog Treat*. 2005;16:149-53.