

# Tacrolimus tópico en el tratamiento de la dermatitis atópica en niños

**A. Torrelo**

Servicio de Dermatología. Hospital del Niño Jesús. Madrid. España.

**Resumen.** Han pasado más de cinco años desde la comercialización en España del tacrolimus (Protopic®), y es tiempo suficiente para reevaluar los logros y los fracasos que este producto ha cosechado tras las grandes expectativas creadas antes de su lanzamiento comercial, basadas en una amplia experimentación en ensayos clínicos y resultados más que alentadores. Es también momento de replantearse el futuro de las indicaciones y usos del tacrolimus, de reconsiderar nuestras experiencias personales con el mismo y de ofrecer respuestas a los nuevos interrogantes que se nos han planteado tras un lustro de utilización del producto.

El tacrolimus fue comercializado para uso tópico en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA). Puesto que la DA es una enfermedad que afecta con mayor frecuencia a los niños, el tacrolimus es un producto orientado directamente a usarse en ellos, lo que puede conllevar ciertas preocupaciones añadidas. En el presente artículo, revisaremos los hallazgos más relevantes que han surgido en los últimos cinco años en lo que se refiere al tratamiento de la DA con tacrolimus en niños.

**Palabras clave:** dermatitis atópica, tacrolimus, niños.

## TOPICAL TACROLIMUS IN ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

**Abstract.** More than five years have passed since tacrolimus (Protopic®) has been put on the market in Spain. This is sufficient time to reevaluate the successes and failures that this product has had after the great expectations created prior to the time when it was put on the market based on its extensive experimentation in clinical trials and very encouraging results. It is also time to reconsider the future of the indications and uses of tacrolimus, to reconsider our personal experiences with it and to offer answers to the new questions that have arisen after five years of using the product.

Tacrolimus was sold for topical use in the treatment of atopic dermatitis. Since atopic dermatitis (AD) is a disease that affects children more frequently, tacrolimus is a product oriented directly toward use in children. This entails some added concerns. In this article, we review the most relevant findings that have arisen in the last five years in regards to the treatment of AD with tacrolimus in children.

**Key words:** atopic dermatitis, tacrolimus, children.

## Indicaciones del tacrolimus en la dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) afecta fundamentalmente a la infancia, por lo que cualquier medicamento dirigido a su control debe seguir unos parámetros de eficacia y seguridad

adecuados. El desarrollo clínico del tacrolimus en ambos términos ha sido muy amplio y ha incluido ensayos aleatorizados en niños de edades superiores a 2 años<sup>1</sup>. Las indicaciones especificadas en la ficha técnica del tacrolimus indican su uso en concentraciones del 0,03% en la DA moderada o grave en niños en los que se fracasó en la obtención de una respuesta adecuada con las terapias convencionales, mientras que la concentración del 0,1% no está indicada para su uso en niños.

Una cuestión importante es la indicación del tacrolimus en casos de DA moderada o grave. Ante la ausencia de una definición universalmente aceptada de DA moderada o grave, la catalogación de la severidad de un caso de DA queda a discreción del médico prescriptor. La evaluación de un caso de DA depende de factores no siempre relacionados

Correspondencia:  
Antonio Torrelo.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital del Niño Jesús.  
Avda. Menéndez Pelayo, 65.  
28009 Madrid. España.

atorrelo@aedv.es

con las puntuaciones que se emplean de forma estándar para ensayos clínicos, sino de otros como la variabilidad en el tiempo de la intensidad de la erupción, la percepción subjetiva de la enfermedad por parte del paciente, la experiencia del médico o la edad del paciente. Por otra parte, un medicamento capaz de controlar casos moderados o graves de DA, también será capaz de controlar eficazmente, con un menor número de aplicaciones y con una menor absorción por vía tópica, casos leves, como de hecho se ha podido demostrar con el tacrolimus<sup>1</sup>. Como sucede con otras muchas medicaciones, el empleo a largo plazo y el mayor conocimiento del perfil de seguridad de un medicamento desplazan el espectro de su indicación hacia pacientes con menor severidad clínica.

El otro hecho importante en la indicación del tacrolimus es su uso como terapia alternativa y no primaria, es decir, ante casos que han fracasado con terapias convencionales. De nuevo queda a discreción del que prescribe determinar qué se entiende por terapias convencionales. Obviamente, el único tratamiento tópico cuya eficacia se acepta universalmente en la DA son los corticoides y, especialmente en los casos moderados o graves de DA, se tratará de corticoides de potencia media-alta o alta. Así, la indicación del tacrolimus queda restringida a los casos en los que los corticoides no fueron eficaces. Sin embargo, este hecho no se ha estudiado en ensayos aleatorizados; es decir, las comparaciones sobre la eficacia entre el tacrolimus y los corticoides tópicos no se han basado en pacientes en los que existiera un fracaso previo del tratamiento con corticoides, sino que han sido comparaciones directas<sup>2</sup>. Por otra parte, dado que el perfil de eficacia del tacrolimus al 0,03% es similar al de un corticoide de potencia media, no parece muy bien sentada la indicación actual del tacrolimus. Queda, por tanto, considerar que la predicción de un mejor perfil de eficacia del tacrolimus le confiera una ventaja sobre un corticoide de potencia media. Se ha demostrado que el tacrolimus, a diferencia de los corticoides, no produce atrofia de la piel<sup>3</sup> y no induce la supresión de la glándula suprarrenal. Así, el tacrolimus ofrece una ventaja en pacientes en los que se prevé un uso prolongado del tratamiento o en localizaciones donde el uso de corticoides de potencia media puede inducir con mayor frecuencia efectos adversos, como es la cara.

La ficha técnica del tacrolimus al 0,1% no especifica su uso en niños. Por tanto, se comprende que en pacientes menores de 16 años sólo puede utilizarse el tacrolimus al 0,03%. La comercialización de un producto a dos concentraciones debe basarse en la existencia de una clara diferencia de efectividad y de efectos adversos entre ambas presentaciones. Si bien los ensayos clínicos demostraron una eficacia mayor con el tacrolimus al 0,1%, el perfil de seguridad de ambas concentraciones ha sido similar<sup>4</sup>. Ambas concentraciones fueron probadas en los ensayos clínicos previos a la comercialización del tacrolimus en niños de más de 2 años, pero solo se admitió la indicación para el 0,03%. Esta deci-

sión no se basa en datos objetivos, sino en la posible interacción de una mayor potencia del inmunosupresor ante un sistema inmunológico en desarrollo. De esta forma, la ficha técnica limita la utilización de un producto de mayor eficacia en los niños.

La ficha técnica específica que el uso del tacrolimus al 0,03% en niños con DA debe comenzar con una aplicación dos veces al día durante un máximo de tres semanas. Posteriormente se debe reducir la frecuencia de la aplicación a una vez al día hasta la desaparición de la lesión. Así, la ficha técnica sólo recomienda la utilización de tacrolimus hasta la desaparición de las lesiones. En este sentido, existe una cierta variabilidad en la práctica clínica según los médicos. Aunque muchos prefieren utilizar los tratamientos para los brotes de DA y hacer 'descansos' de medicación en las fases de curación, otros son partidarios de un tratamiento de mantenimiento a largo plazo para prevenir o retardar la aparición de los brotes. Por otra parte, muchos pacientes con DA grave muestran una actividad continua de la enfermedad y, por tanto, requieren un tratamiento prolongado. Se da la circunstancia de que ninguno de los tratamientos con licencia para la DA están aprobados para su uso continuado, por lo que es evidente que cualquier médico que se enfrente a un paciente con DA de curso prolongado encontrará dificultades para seguir las indicaciones de la ficha técnica.

Por último, hay que decir que el tacrolimus no está aprobado para pacientes menores de 2 años de edad. De este modo, se limita el uso del tacrolimus en una población en la que la DA es especialmente prevalente. Los ensayos clínicos no incluyeron a pacientes por debajo de los 2 años, por lo que no puede plantearse que se otorgue una indicación a estas edades, aunque estudios posteriores en un número limitado de pacientes han demostrado eficacia y seguridad a corto plazo con niveles muy bajos de absorción, incluso en concentraciones del 0,1%<sup>5</sup>. De nuevo, cualquier prescriptor que se enfrente con el caso de un niño menor de 2 años con DA moderada o grave deberá recurrir a los corticoides tópicos. La ficha técnica de un corticoide estándar incluye, en lo relativo a su indicación, que «en niños de edad comprendida entre 4 meses y 3 años, se deben valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos». De nuevo, el médico que se enfrenta a un caso de DA en un lactante se ve abocado a utilizar medicamentos bajo su responsabilidad.

Así las cosas, la capacidad de prescripción del médico se ve parcialmente restringida. ¿Quién, entonces, puede ayudar al médico prescriptor? La respuesta es clara: los comités de expertos, la experiencia clínica y los estudios a gran escala en fase IV. De los estudios aparecidos en la literatura con fecha posterior a 2003 hemos aprendido, por ejemplo, que el tacrolimus al 0,03% es una opción ventajosa y segura en pacientes con DA de leve a moderada<sup>6,7</sup>, que el uso continuado o intermitente del tacrolimus al 0,1% es eficaz y seguro en niños y adultos tras 4 años de utilización<sup>8</sup>, o que

la monoterapia con tacrolimus al 0,03 y al 0,1% es segura y eficaz en casi 4.000 niños en un estudio abierto de 2 años de duración<sup>9</sup>. Los comités de expertos han resaltado que el tacrolimus es aceptable como tratamiento de primera línea de la DA, al igual que los corticoides<sup>4</sup>, y que los inhibidores de calcineurina son adecuados como terapia de mantenimiento en la DA<sup>10</sup>, incluso durante períodos prolongados<sup>1</sup>. Sin duda, el manejo de la literatura médica contrastada es la mayor fuente de seguridad y confianza para el médico prescriptor.

## Perfil de eficacia del tacrolimus en niños con dermatitis atópica

Resultaría absurdo, después de 5 años desde la aprobación de un producto exhaustivamente investigado para la DA, juzgar su eficacia. Pero, la perspectiva histórica, aunque a corto plazo, nos obliga a cuestionarnos si la comercialización y universalización del tacrolimus han confirmado las expectativas formuladas en su lanzamiento y si en algo ha cambiado el perfil inicial de eficacia. Mi experiencia personal es que el tacrolimus al 0,03% es un tratamiento muy eficaz en niños con formas leves y moderadas de DA, pero en los casos más graves su eficacia, aunque indiscutible, es más moderada. Dichos casos graves suelen requerir combinación con corticoides tópicos y tratamientos sistémicos a veces agresivos. Es un arma terapéutica eficaz que nos permite beneficiar a nuestros pacientes más afligidos y mejorar su calidad de vida con menores riesgos para su salud. Cabría cuestionarse cuál debe ser nuestra primera línea de tratamiento en pacientes con DA leve o moderada, ya que estos también responderían a un tratamiento con un corticoide tópico<sup>11</sup>. La cronicidad y la repetición de los brotes de lesiones de intensidad media o baja se beneficiarían de un tratamiento con tacrolimus, dada su mejor tolerancia a largo plazo. En mi opinión, la 'corticofobia' de los padres o pacientes no es un apoyo para la indicación del tacrolimus; la 'corticofobia' y la más reciente 'tacrolimofobia' no se venen dando la razón a los pacientes, sino explicándoles en profundidad qué beneficios y perjuicios pueden esperarse de ambos tratamientos.

Los estudios previos a la comercialización realizados en niños compararon el tacrolimus tópico con el placebo y con los corticoides tópicos<sup>2</sup>. En ellos, el tacrolimus resultó ser significativamente más eficaz que el placebo y que los corticoides de potencia baja (acetato de hidrocortisona al 1%). En estudios realizados en adultos, el tacrolimus al 0,1% fue tan efectivo como un corticoide de potencia alta (butirato de hidrocortisona al 0,1%), pero el tacrolimus al 0,03% resultó ser menos eficaz que este. Tras la comercialización del tacrolimus, se han publicado estudios que demuestran que éste al 0,03% aplicado una o dos veces al día es más eficaz que el acetato de hidrocortisona al 1% en niños con DA

moderada o severa<sup>12</sup>. En 96 niños con DA "moderadamente severa", el tacrolimus al 0,03 y al 0,1% fueron más eficaces que los corticoides de potencia baja y de eficacia similar a los de potencia alta<sup>13</sup>. En este mismo estudio, se señala que es poco probable que los pacientes con una DA mal controlada con corticoides tópicos pueda controlarse mejor empleando tacrolimus al 0,1%, si bien este hecho se valora exclusivamente en términos de eficacia, sin entrar en cuestiones de seguridad o efectos adversos. Un reciente estudio<sup>14</sup> comparó la eficacia del tratamiento de niños y adolescentes con DA con aceponato de metilprednisolona 0,1% 1 vez al día y tacrolimus al 0,03% 2 veces al día, y concluyó que, en términos generales, la eficacia de ambos tratamientos era similar, aunque el aceponato de metilprednisolona mostró mejores resultados en el prurito, sueño y efectos adversos a corto plazo. En general, puede concluirse que, tras 5 años de comercialización, el perfil de eficacia del tacrolimus en niños con DA se mantiene intacto, y la experiencia clínica ha confirmado y avalado los resultados de las investigaciones previas a su comercialización.

Está comercializado otro inhibidor de la calcineurina, el pimecrolimus al 1%, indicado para pacientes de más de 2 años de edad con DA leve o moderada. Su perfil de seguridad es similar al del tacrolimus, pero su potencia farmacológica es significativamente menor. Aunque previamente a la comercialización de ambos productos no disponíamos de estudios comparativos entre ambos, recientemente se han publicado resultados que, en general, confirman una mayor eficacia clínica del tacrolimus frente a pimecrolimus en niños y adultos. Así, en niños, el tacrolimus al 0,03% resultó significativamente más eficaz que el pimecrolimus al 1% en DA moderada o severa y en la primera semana en pacientes con DA leve, mientras que los efectos adversos de ambas medicaciones fueron similares<sup>15</sup>.

## Perfil de seguridad

A pesar de la publicación de casos aislados en niños donde han aparecido léntigos en zonas de aplicación de tacrolimus<sup>16</sup> y de efecto tipo antabús en niños tratados con tacrolimus que recibían tratamientos orales con vitamina D o antihistamínicos en una solución alcohólica<sup>17</sup>, el perfil de efectos secundarios del tacrolimus en niños ha permanecido similar al observado en los estudios previos a su comercialización. No se ha descrito una mayor incidencia de eczema herpético ni de otras infecciones en niños tratados con tacrolimus a largo plazo<sup>9</sup>. Por otra parte, se ha demostrado que el tratamiento con tacrolimus tópico no afecta a las respuestas serológicas de la vacuna para el neumococo<sup>18</sup>; así, parece confirmarse la hipótesis de que el tacrolimus no ejerce un efecto inmunosupresor sistémico y que su efecto inmunomodulador queda restringido a la piel<sup>18</sup>.

La mayor preocupación en el uso de tacrolimus en niños es la alerta lanzada por las agencias de medicamentos de EE.UU. y Europa tras su comercialización en relación con un posible incremento de la incidencia de cáncer cutáneo y de linfoma en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina. Este punto se recoge extensamente en otros artículos de este suplemento. La polémica sigue abierta y, aunque no existe hasta la fecha evidencia alguna de un incremento de los tumores en pacientes tratados a largo plazo con tacrolimus, puede que pasen varios años antes de que dispongamos de alguna conclusión definitiva<sup>19,20</sup>. Son necesarios estudios fase IV a largo plazo para determinar este riesgo; estos estudios fueron requeridos por la agencia de medicamentos de EE.UU. (*Food and Drug Administration*) a las compañías farmacéuticas que comercializan inhibidores tópicos de la calcineurina<sup>11</sup>. Hasta que se disponga de datos reales, las agencias recomiendan un uso cauteloso y de acuerdo con la ficha técnica. Esta actitud intenta evitar una excesiva mercadotecnia sobre estos productos por parte de las compañías farmacéuticas y alertar a la población de la necesidad del uso racional de los medicamentos. La realidad es que, hasta la fecha, ni la experimentación animal es extrapolable a los seres humanos ni se ha producido un aumento del número de casos de cáncer relacionado con el uso del tacrolimus<sup>20</sup>.

## Conclusiones

Después de 5 años de experiencia clínica, el tacrolimus ha confirmado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la DA en niños. La toxicidad del tacrolimus en estos 5 años no ha sido diferente a la descrita en los estudios previos a su comercialización. Hasta que no se disponga de datos reales sobre la absoluta seguridad a largo plazo del tacrolimus tópico, las agencias de medicamentos recomiendan su uso según la ficha técnica del producto, aunque numerosos estudios clínicos avalan una utilización más flexible del tacrolimus en niños.

### Conflicto de intereses

El Dr. Torrelo declara haber recibido pagos por su colaboración en conferencias para Astellas Pharma. Y ha trabajado como consultor para Astellas Pharma.

## Bibliografía

- Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, Giannetti A, Reitamo S, Ruzicka T, et al; European Working Group on Atopic Dermatitis. The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;151 Suppl 70:3-27.
- 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.
- Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2004;150:1174-81.
- Furue M, Uchi H, Moroi Y, Ogawa S, Nakahara T, Urabe K. Topical tacrolimus in the management of atopic dermatitis in Japan. *Dermatol Ther*. 2006;19:118-26.
- Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1184-6.
- Chapman MS, Schachner LA, Breneman D, Boguniewicz M, Gold MH, Shull T, et al; US Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment 0.03% shows efficacy and safety in pediatric and adult patients with mild to moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53 Suppl: S177-85.
- Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, et al; 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:e334-42.
- Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, et al; US Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53 Suppl:S186-94.
- Koo JY, Fleischer AB Jr, 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 Suppl:S195-205.
- Ellis C, Luger T, Abeck D, Allen R, Graham-Brown RA, De Prost Y, et al; ICCAD II Faculty. International Consensus Conference on Atopic Dermatitis II (ICCAD II): clinical update and current treatment strategies. *Br J Dermatol*. 2003;148 Suppl 63:3-10.
- Qureshi A, Fischer MA. Topical calcineurin inhibitors revisited. *Arch Dermatol*. 2007;143:545-6.
- Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al; European Tacrolimus Ointment Group. 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.
- Arkwright PD, Gillespie MC, Ewing CI, David TJ. Blinded side-to-side comparison of topical corticosteroid and tacrolimus ointment in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:145-7.
- Bieber T, Vick K, Folster-Holst R, Belloni-Fortina A, Stadler G, Worm M, et al. Efficacy and safety of methylprednisolone aceponate ointment 0.1% compared to tacrolimus 0.03% in children and adolescents with an acute flare of severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2007;62:184-9.
- Paller AS, Lebowitz M, Fleischer AB Jr, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al; US/Canada Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:810-22.

16. Hickey JR, Robson A, Barker JN, Smith CH. Does topical tacrolimus induce lentigines in children with atopic dermatitis? A report of three cases. *Br J Dermatol.* 2005;152:152-4.
17. Calza AM, Lubbe J. Tacrolimus ointment-associated alcohol intolerance in infants receiving ethanol-containing medication. *Br J Dermatol.* 2005;152:569.
18. Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J, Jaracz E, Rico MJ. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53 Suppl:S206-13.
19. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fern3ndez C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:808-16.
20. McNeill AM, Koo JY. Unknown risks of non-steroid topical medications for atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2007;46:656-8.