

D. González de Olano,  
J. Roan Roan,  
B. de la Hoz Caballer,  
N. Amaruch García,  
S. Moral Jiménez,  
A. Muriel\*, M. Sánchez  
Cano

Servicio de Alergología.  
\*Unidad de Bioestadística  
Clínica. Hospital Ramón  
y Cajal. Madrid.

## Original

# Tacrolimus como tratamiento de la dermatitis atópica: estudio piloto observacional en la práctica clínica

*Antecedentes y objetivos:* Los corticosteroides tópicos y emolientes representan el tratamiento habitual de las lesiones agudas de la DA. El uso reiterado de los corticosteroides tópicos conlleva un riesgo de efectos secundarios. Se decide realizar un estudio piloto abierto en condiciones de práctica clínica para evaluar la eficacia clínica de tacrolimus como tratamiento de la DA resistente al tratamiento tradicional. *Material y métodos:* Se seleccionaron 15 pacientes diagnosticados de DA de intensidad moderada-grave y resistentes al tratamiento tradicional. Se valoró el índice SCORAD (extensión, gravedad e intensidad de las lesiones cutáneas) previo a iniciar el tratamiento, a las 3 y a las 7 semanas. *Resultados:* Se compararon los valores del índice SCORAD antes y después del tratamiento con tacrolimus: 41,5 y 18,4 respectivamente, con una  $p = 0,001$  tras su análisis estadístico. Al analizar cada variable de forma independiente se observó también una mejoría significativa; extensión de las lesiones antes y después del tratamiento (% superficie corporal afectada) 53% y 26,6%, respectivamente, con una  $p = 0,003$ . La gravedad e intensidad de las lesiones sí mejoraron aunque sus puntuaciones no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas. Efectos secundarios: 11 pacientes (73%) refirieron la presencia de alguno, que en 10 casos (91%) fue prurito local. *Conclusiones:* Se demuestra la eficacia de tacrolimus tópico como tratamiento frente a la DA moderada-grave resistente al tratamiento tradicional y su seguridad, con pocos efectos secundarios entre los que destacó el prurito local.

**Palabras clave:** Dermatitis atópica. Índice SCORAD. Observacional. Práctica clínica. Resistente a corticosteroides. Tacrolimus.

## Tacrolimus, a new treatment to atopic dermatitis: an observational pilot study in routine clinical practice

*Background:* Topical corticosteroidal therapy and emollients are the usual treatment to acute lesions in atopic dermatitis. Continuous treatment with topical corticosteroids may cause adverse effects. We carried out a pilot study under routine clinical practice conditions to prove the efficacy of tacrolimus, a non corticosteroidal immunosuppressant, as AD treatment in patients with treat-

Correspondencia:  
D. González de Olano  
Servicio de Alergología  
Hospital Ramón y Cajal  
Carretera Colmenar Km 9,100  
28034 Madrid  
E-mail: dgolano@telefonica.net

ment-resistance to conventional therapy. *Material and methods:* Patients with AD diagnosis according to the criteria of HANIFIN and RADJKA, moderate-to-severe according to the SCORAD index and resistance to usual treatment, were selected. SCORAD index - extension, intensity and severity of cutaneous lesions - was calculated at baseline, week 3 and week 7. *Results:* Fifteen patients (7 women and 8 men) ages 2 to 34 years, were followed-up during a period of time (21 to 108 days, mean 64.5 and median 31). SCORAD index values were calculated at baseline and at the end with tacrolimus treatment: 41.5 and 18.4 respectively,  $p = 0.001$  after statistical analysis. Analyzing independently each variable a significant improvement was detected: extension lesions (% body surface area), at baseline and after treatment was 53% and 26.6% respectively,  $p = 0.003$ . Severity and intensity lesions, although without statistically significant differences, clearly improved. Adverse effects: 11 patients (73%) experienced side effects, and pruritus was the one with highest incidence (10 patients - 91% -). *Conclusions:* Tacrolimus efficacy as a treatment to moderate-to-severe AD with resistance to usual treatment has proved useful and so has its safety; low number of short-term adverse effects were related, and pruritus and transient skin burning were the main ones.

**Key words:** Atopic dermatitis. Clinical practice. Corticosteroids-resistance. Observational. SCORAD index. Tacrolimus.

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica asociada a una disfunción inmunitaria. Se caracteriza por un exantema pruriginoso, una xerodermia y otra gama de lesiones que varían según la gravedad de la enfermedad: exantema y eritema en las lesiones agudas y engrosamiento cutáneo y liquenificación en las crónicas. Son frecuentes las sobreinfecciones víricas, bacterianas o micóticas y en ocasiones son complicaciones graves. La DA puede asociarse a otras enfermedades alérgicas como la rinitis, el asma y la conjuntivitis.

Los corticosteroides tópicos y los emolientes son el tratamiento habitual de las lesiones agudas de la DA. El uso reiterado de los corticosteroides tópicos conlleva el

riesgo de presentar efectos secundarios locales, como la atrofia cutánea y las estrías, y efectos sistémicos.

Tacrolimus tópico es el primero de los inmunomoduladores tópicos no esteroideos utilizado como tratamiento de la DA. Su mecanismo de acción se basa en la unión a una proteína citoplásmica, FKBP12. El complejo resultante (FK506) bloquea la actividad de la calcineurina, lo que evita que se active el factor nuclear de activación de los linfocitos T (NFAT). Esta actividad inhibitoria suprime la transcripción del gen y bloquea la producción de numerosas citocinas, como la IL-2, por lo que, aunque exista una señal de activación de una célula dendrítica, el linfocito T no se activa. Tacrolimus inhibe también la producción de IL-3, IL-4, IL-5, factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófagos (GM-CSF) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), citocinas importantes en la patogenia de la DA. Actúa sobre los síntomas de la DA por medio de sus efectos sobre las células presentadoras de antígeno epidérmicas, los eosinófilos, los mastocitos, los basófilos y los queratinocitos.

## OBJETIVOS

Se realizó un estudio observacional abierto en las condiciones de práctica clínica para evaluar la eficacia clínica de tacrolimus como tratamiento de la DA resistente al tratamiento tradicional.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Pacientes

Se seleccionaron pacientes diagnosticados de dermatitis atópica conforme a los criterios de Hanifin y Radka<sup>1</sup> de intensidad moderada-grave según el índice SCORAD<sup>13</sup> a los que se seguía en el servicio de alergia de nuestro hospital y resistentes al tratamiento habitual empleado hasta entonces: emolientes, antihistamínicos orales y corticosteroides tópicos. Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Menores de 2 años de edad.
- Pacientes que habían recibido vacuna con virus vivos el mes anterior al inicio del tratamiento.
- Hipersensibilidad conocida a los macrólidos en general, a tacrolimus o a alguno de sus excipientes.

Se les administró tacrolimus tópico de acuerdo con la pauta recomendada (Tabla I).

**Tabla I.** Esquema de administración de tacrolimus

	TRATAMIENTO INICIAL (3 semanas)	MANTENIMIENTO (hasta desaparición)
ADULTOS (a partir 16 años)	Tacrolimus al 0,1% 1 aplicación cada 12 horas	Tacrolimus al 0,03% 1 aplicación cada 12 horas
NIÑOS (2 a 15 años)	Tacrolimus al 0,03% 1 aplicación cada 12 horas	Tacrolimus al 0,03% 1 aplicación cada 24 horas

Para el seguimiento de los pacientes se diseñó una hoja de recogida de datos enmascarada en la que se valoraba el índice SCORAD: la extensión, la intensidad y la gravedad de las lesiones cutáneas antes del inicio del tratamiento con tacrolimus, a las 3 semanas y a las 7 semanas. También se interrogó a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios. Finalmente se procedió a comparar estos parámetros antes y después del tratamiento con tacrolimus.

A los pacientes se les informó sobre las características del estudio antes de incluirlos en él.

## RESULTADOS

Se seleccionaron 15 pacientes (7 mujeres y 8 varones) de entre 2 y 34 años (media: 18 años). El tiempo de seguimiento osciló entre 21 y 108 días, con una mediana de 31 y una media de 64,5 días.

De los 15 pacientes, 12 (80%) presentaban brotes de manera continuada, mientras que 3 (20%) los presentaban con una frecuencia cercana a uno al mes.

A lo largo del tiempo que duró el seguimiento, 6 pacientes (40%) presentaron un nuevo brote de la enfermedad, por lo que fue necesario reiniciar el tratamiento conforme el esquema inicial. En un paciente (6,6%), las lesiones remitieron espontáneamente sin necesidad de tratamiento.

Reacciones adversas; 11 de los 15 pacientes (73%) experimentaron prurito y escozor cutáneo en las 24-48 horas siguientes a la administración de tacrolimus, que después se resolvieron espontáneamente a pesar de continuar el tratamiento. Un paciente (9%) refirió rubefacción facial tras el consumo de alcohol, que también desapareció en 1-2 horas.

### Análisis de los datos

Se compararon los datos recogidos en las cartillas de

**Tabla II.** Extensión e intensidad antes y después del tratamiento (% pacientes)

	Antes y después (%)	
<b>EXTENSIÓN</b>		
Leve	33,3	73,3
Moderada	66,3	26,3
Intensa	0	0
<b>INTENSIDAD</b>		
Mínima	13,8	73,3
Moderada	40	26,6
Grave	33,3	0
Insoportable	13,3	0

la primera y última visita referentes al índice SCORAD, la extensión de las lesiones, su gravedad e intensidad.

- La extensión de las lesiones se registró mediante el porcentaje de superficie corporal afectada conforme a la regla de Wallace.

- Para medir la gravedad de las lesiones se evaluaron el eritema, el edema/pápula, la costra/exudación, la exco-riación, la liquenificación y la sequedad cutánea puntuando cada uno en valores que oscilaban entre 0-3 (lo que conseguía una puntuación máxima posible de 18). Para un mejor análisis final el resultado se estratificó en tres niveles: leve (0-6), moderado (7-12) e intenso (13-16). Ninguno de los pacientes estudiados se encontraba en este último nivel, por lo que para el análisis estadístico se compararon los niveles leve frente a moderado-grave.

- Se procedió de manera similar para evaluar la intensidad de los síntomas; el prurito y el insomnio se puntuaron de 0-10 (con una puntuación máxima posible de 20) y el resultado final se estratificó en cuatro niveles: mínimo (0-5), moderado (6-10), grave (11-15) e insoportable (16-20). Igual que con la variable anterior, en el análisis final se compararon mínimo-moderado frente a grave-insoportable (Tabla II).

Cada variable se analizó conforme a la prueba estadística indicada según sus características. Así, para el estudio del índice Scrad, donde los valores antes y después del tratamiento con tacrolimus fueron de 41,5 y 18,4, respectivamente, se utilizó la prueba de Wilcoxon, que obtuvo significación estadística con un valor de  $p = 0,001$ . De igual manera se procedió para analizar la extensión corporal: el porcentaje de afectación antes y después fueron del 53% y 26,6%, respectivamente. Tras aplicar la prueba de Wilcoxon, el grado de significación estadística obtenido fue  $p = 0,003$ . Para el análisis de la gravedad y la intensi-



Fig. 1. Previo a iniciar tratamiento.



Fig. 2. Día 21º de tratamiento.

Tabla III. Resultados tras el análisis estadístico de cada variable

	Valor medio		Prueba estadística	Significación estadística	
Índice SCORAD	Antes: 41,5 Después: 18,4		Wilcoxon	p = 0,001	
Extensión (% corporal)	Antes: 53% Después: 26,6%		Wilcoxon	p = 0,003	
Gravedad (leve, moderado, grave)	Antes y después (%)			McNemar	p = 0,031
	Leve	33,3	73,3		
	Moderado -Grave	66,3	26,3		
Intensidad (Mínimo, moderado, intenso, insoportable)	Antes y después (%)			McNemar	p = 0,07
	Mínimo -Moderado	53,3	93,3		
	Intenso -Insoportable	46,6	6,6		

dad se compararon los grupos indicados antes; la significación obtenida con la prueba de McNemar fue de  $p = 0,031$  para la gravedad de las lesiones y  $p = 0,07$  para la intensidad (Tabla III).

## DISCUSIÓN

La eficacia de tacrolimus como tratamiento frente a la DA ya ha sido demostrada tanto en estudios que evaluaron su eficacia en monoterapia<sup>8,12</sup> como comparada con los corticosteroides tópicos<sup>3,4</sup>. Parece especialmente eficaz en niños, donde los resultados son estadísticamente significativos independientemente de la concentración empleada<sup>3,7,10</sup>, resultados a tener en cuenta puesto que el tratamiento de la DA en niños es normalmente conservador para evitar los efectos secundarios asociados a los corticosteroides. En los adultos, si bien se obtienen resultados estadísticamente significativos con concentraciones del 0,1% frente a los corticosteroides, no es así con concentraciones inferiores (0,03%)<sup>4</sup>.

Todos los estudios coinciden también en asegurar su seguridad como tratamiento y el bajo número de efectos

secundarios, entre los cuales, el prurito cutáneo tras su administración es el más frecuente. Su absorción es prácticamente nula<sup>3,5,10,12</sup>. Todo esto contribuye a una mejora en la calidad de vida de los pacientes con DA<sup>11</sup>.

Los estudios citados antes se han realizado de acuerdo con el diseño de ensayo clínico, pero son pocos los datos sobre la experiencia clínica de tacrolimus desde su comercialización en nuestro país<sup>14</sup>. Hoy en día se reconoce la importancia de realizar estudios observacionales que nos permitan conocer el comportamiento de un fármaco en cuanto a eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual.

Los datos obtenidos en este estudio piloto, pendiente aún de completar, aportan conclusiones similares a las referidas en los ensayos clínicos citados antes. Indican la eficacia de tacrolimus tópico como tratamiento frente a la DA moderada-grave resistente al tratamiento tradicional, tanto en adultos como en niños, con las concentraciones del fármaco recomendadas en cada paciente. Los parámetros globales valorados al inicio y finalización del tratamiento (índice SCORAD) así lo indican con significación estadística. Se observó además una mayor eficacia en la extensión de las lesiones frente a su gravedad e intensidad.

Si bien los resultados obtenidos en estas dos últimas variables no son estadísticamente significativas, sí nos sirven para valorar la mejoría individual y seguir a cada paciente. La tolerancia de tacrolimus ha sido buena; no se han encontrado efectos adversos graves ni diferentes a los referidos hasta ahora.

Para el análisis de la eficacia de las variables de nuestro estudio se ha utilizado el índice SCORAD, sistema reconocido en Europa y similar a los mAUC, EASI, mEASI, utilizados en los trabajos americanos (fiable, por tanto, para estudiar la DA y su evolución).

Los resultados expuestos deben considerarse preliminares ya que se trata de un estudio piloto con un número pequeño de pacientes incluidos hasta la fecha.

## ABREVIATURAS

EASI: Eczema Area and Severity Index.

mEASi; Modified Eczema Area and Severity Index.

Tanto el EASI como mEASi valoran la gravedad de cada síntoma de forma individualizada, multiplicándola por el porcentaje de superficie corporal a la que afecta síntoma y añadiendo el prurito de dicha zona referido por el paciente.

mAUC: Mean Area Under the Curve.

Scorad: Extensión corporal/5 + 7 x gravedad lesiones/2 + intensidad síntomas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hanifin JM, Rajka G. Diagnosis features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; 92: 44-47.
- Fleischer AB JR. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3 Pt 2): S126-30.
- Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with the hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 401-403.
- Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with the hydrocortisone butyrate ointment in adult with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 547-555.
- Ortiz de Frutos FJ. New horizons in the treatment of atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 134-140.
- Ruzick T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study. *N Engl J Med* 1997; 337: 1788-1789.
- Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DY. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 1): 637-644.
- Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S28-38.
- Soter NA, Fleischer AB JR, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): 39-46.
- Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S47-57.
- Drake L, Prendergast M, Maher R, Breneman D, Korman N, Satoi Beusterien KM, et al. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S65-72.
- Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 389-406.
- European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis; the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186: 23-31.
- Monografía de Alergia Cutánea de la Sociedad Española de Alergología e Inmunología, Grupo SANED, capítulo 8, págs 118-120.