

# Seguridad y Eficacia del Pimecrolimus en la Dermatitis Atópica

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo  
**Safety and Efficacy of Pimecrolimus in Atopic Dermatitis: A 5-Year Randomized Trial**

de  
**Sigurgeirsson B, Boznanski A, Luger T y colaboradores**

integrantes de  
University of Iceland, Reykjavik, Islandia; Wrocław Medical University, Wrocław, Polonia;  
University of Münster, Münster, Alemania

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**Pediatrics**  
135(4):597-606, Abr 2015



**Un estudio realizado en lactantes con dermatitis atópica leve a moderada muestra que el tratamiento a largo plazo con pimecrolimus o corticoides tópicos es seguro y no se asocia con ningún efecto sobre el desarrollo del sistema inmunológico.**

## Introducción

En lactantes, la prevalencia estimada de dermatitis atópica (DA), una enfermedad crónica inflamatoria, recurrente y pruriginosa, es de hasta 25%. La DA se asocia con consecuencias muy desfavorables para los pacientes y sus familias. Se considera que la DA y la alergia alimentaria representan los primeros pasos de la "marcha atópica" que predispone a la aparición posterior de asma y rinoconjuntivitis. Los pacientes con DA requieren intervenciones terapéuticas frecuentes, en el contexto de las exacerbaciones agudas de la enfermedad, y a menudo deben ser tratados de manera sostenida para suprimir el proceso inflamatorio en la piel. Los corticoides tópicos (CT) se consideran el tratamiento de primera línea para la DA, pero los aspectos relacionados con la eficacia y la seguridad de los CT en niños con DA no se conocen con precisión; se estima que más del 80% de los familiares de niños con DA cuestionan el uso de estos fármacos por sus posibles efectos adversos y que alrededor de la tercera parte no acepta esta forma de terapia. El pimecrolimus tópico al 1% (PIM) es un inhibidor de la calcineurina que suprime de manera selectiva la activación de los linfocitos T y de las células cebadas. El PIM suele considerarse el tratamiento de primera línea para la DA que afecta áreas sensibles de la piel, ya que no afecta la función de barrera de la epidermis ni ocasiona atrofia cutánea. Según diversos estudios previos realizados con lactantes y niños con DA leve a moderada, el uso de PIM durante 2 años es eficaz y se tolera bien. El objetivo del *Petite Study* fue comparar la seguridad y la eficacia de PIM y CT para el abordaje de la DA leve a moderada en lactantes, tratados durante 5 años. En el análisis de seguridad se incluyeron valoraciones de la función inmunológica, ya que la inmunomodulación mediada por PIM podría afectar el desarrollo del sistema inmunológico.

## Pacientes y métodos

Los pacientes fueron incluidos entre abril de 2004 y octubre de 2005. Se incluyeron lactantes de  $\geq 3$  y  $< 12$  meses

con diagnóstico de DA, según los criterios de Seymour y col.; la enfermedad debía comprometer  $\geq 5\%$  de la superficie corporal total. Los pacientes debían presentar 2 o 3 puntos en la *Investigator's Global Assessment* (IGA) de 5 puntos, es decir, DA leve a moderada. El estudio a 5 años tuvo un diseño abierto, aleatorizado y de grupos paralelos y se llevó a cabo en múltiples centros. El principal objetivo fue comparar la seguridad de PIM y de CT en los primeros 5 a 6 años de vida, mediante la valoración de los efectos adversos, y de los efectos del tratamiento sobre el desarrollo del sistema inmune y el índice de crecimiento. El objetivo secundario fue determinar la eficacia a largo plazo del tratamiento con PIM. El éxito del tratamiento se definió en presencia de 0 (desaparición completa de las lesiones) o 1 punto (desaparición casi completa de las lesiones) en el IGA.

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria (1:1) al tratamiento tópico con PIM al 1% o con CT de potencia baja, como hidrocortisona al 1%, o de potencia intermedia, como butirato de hidrocortisona al 0.1%, en forma de crema o ungüento. En la asignación a los grupos se tuvo en cuenta la edad (entre 3 y 6 meses, y entre 6 y 12 meses). El tratamiento se inició inmediatamente después de la asignación a los grupos y se mantuvo hasta la desaparición completa de las lesiones, o durante el período permitido para cada uno de los CT. El tratamiento se reinició en el momento en que los síntomas y los signos reaparecieron. Los padres fueron asesorados para que reconocieran el agravamiento de la enfermedad y, en el grupo de PIM, recibieron indicaciones para interrumpir el uso de PIM y comenzar la terapia con CT, como medicación de rescate en presencia de una exacerbación no controlada.

La eficacia del tratamiento se determinó con el IGA, con especial atención al compromiso de la piel del rostro. Todos los efectos adversos se clasificaron por sistema de órganos, según el *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Durante el seguimiento se prestó especial interés al índice

de crecimiento. Se determinaron los títulos de anticuerpos en respuesta a vacunas específicas, y se evaluaron las respuestas inmunes humorales y celulares, y la función de los linfocitos T. La población para el análisis de seguridad y la población con intención de tratamiento incluyeron a todos los pacientes que recibieron la medicación, al menos, en una oportunidad. Para el análisis principal de seguridad se analizaron efectos adversos específicos y aquellos que aparecieron con una incidencia  $\geq 5\%$  en cada grupo.

Mediante análisis de Kaplan-Meier se estimó el tiempo hasta la aparición del primer evento adverso; los perfiles de efectos adversos de los dos grupos se compararon con prueba de orden logarítmico. La cantidad de efectos adversos en períodos específicos se analizó con modelos de regresión de Poisson de ecuaciones de estimación generalizadas; la edad al inicio, el puntaje de IGA, el tiempo y el tratamiento se consideraron variables explicativas. Se estimaron la incidencia cruda y el riesgo relativo de efectos adversos, sobre la base de la tasa de densidad de incidencia por cada 1000 persona-meses.

## Resultados

Se incluyó un total de 2439 lactantes, 2418 de los cuales recibieron al menos una dosis de medicación (PIM, 1205 [con cursos breves de CT durante las exacerbaciones agudas de la DA]; CT, 1213) y se incluyeron en los análisis de valoración de eficacia y seguridad. El porcentaje de pacientes que completó el tratamiento fue similar en los dos grupos (PIM, 69.4%; CT, 72.1%). Las características demográficas y clínicas de los pacientes de ambos grupos fueron similares. En el momento de la inclusión en el estudio, la mayoría de los pacientes tenían entre 6 y 12 meses; se incluyeron 15 pacientes de más de 12 meses, a pesar de la edad considerada para el reclutamiento (de hasta 12 meses).

## Eficacia

Los efectos del tratamiento con PIM y CT se observaron rápidamente; más del 50% de los lactantes de ambos grupos lograron el éxito global (PIM, 52.6%; CT, 50.5%) o facial, según el puntaje del IGA ( $\leq 1$ ; PIM, 61%; CT, 61.8%) en la semana 3. La mediana de la superficie corporal afectada por la DA disminuyó de 16% al inicio a  $< 5\%$  en la tercera semana (PIM, 3.8%; CT, 4%). Al final del estudio de 5 años, el índice de éxito fue de más del 85% (PIM, 88.7%; CT, 92.3%) y 95% (PIM, 96.6%; CT, 97.2%), en términos del puntaje global y facial del IGA, respectivamente. La mediana de la superficie afectada por la DA disminuyó a 0% después de 1.5 años de tratamiento según necesidad, y se mantuvo en el mismo nivel durante el resto de la investigación. El tratamiento con PIM se asoció con efecto ahorrador sobre el uso de CT. El 36% de los pacientes del grupo de PIM no utilizaron ningún CT. Globalmente, los pacientes del grupo de PIM usaron CT durante una mediana de solo 7 días (Q1: 0, Q3: 49 días), en comparación con 178 días (Q1: 77, Q3: 396 días)

en el grupo de CT, al cabo de los 5 años del estudio. Los pacientes del grupo de PIM utilizaron esta droga durante una mediana de 224.5 días (Q1: 90, Q3: 452 días).

La frecuencia de la mayoría de los efectos adversos fue similar en los dos grupos. Se produjeron pocos abandonos del protocolo por efectos adversos (PIM, 0.6%, en su mayoría reacciones en el sitio de aplicación, 3 pacientes; CT, 1%, en general telangiectasias, 2 pacientes). No se registraron diferencias en el índice de crecimiento entre los dos grupos, ni en la incidencia ajustada de efectos adversos frecuentes ( $\geq 5\%$ ) en las curvas de Kaplan-Meier; tampoco se observaron diferencias en los efectos adversos de interés clínico particular, como las infecciones bacterianas o virales. Los pacientes asignados a tratamiento con PIM presentaron más efectos adversos de bronquitis ( $p = 0.02$ ), eccema infectado ( $p < 0.001$ ), impétigo ( $p = 0.045$ ) y rinofaringitis ( $p = 0.04$ ). Durante las primeras 6 semanas del estudio y durante la totalidad del estudio, la incidencia cruda y la tasa de densidad de incidencia para los efectos adversos de interés clínico particular fueron similares. Tampoco se encontraron diferencias en el análisis de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la aparición del primer efecto adverso. Se produjeron dos decesos en el grupo de CT, pero ninguno de ellos se consideró relacionado con el tratamiento. La incidencia global de efectos adversos graves (PIM, 20.5%; CT, 17.3%) y de infecciones graves (13.0% y 12.4%, respectivamente) fueron similares en los dos grupos. En el grupo de CT, 2 pacientes presentaron enfermedades malignas (leucemia linfocítica aguda y ependimoma); en el grupo de PIM, 1 paciente presentó un pilomatrixoma.

Los lactantes tratados con PIM o CT presentaron títulos similares y normales de anticuerpos frente a los antígenos de vacunas comunes. La respuesta humoral a la vacuna con *Haemophilus influenzae* tipo b fue similar en los dos grupos y se consideró normal, respecto de controles históricos. El porcentaje de pacientes con pruebas cutáneas para *Candida* fue similar en ambos grupos (al inicio: PIM, 14%; CT, 9.2%; semana 260: 15.3% y 14.3%, en igual orden). La función de los linfocitos T se determinó mediante la valoración *ex vivo* de la producción de citoquinas, en respuesta a la estimulación con anticuerpos contra CD3 y antígeno de tétanos. La síntesis de interleuquina (IL)-2, IL-4, IL-10, e interferón- $\gamma$  fue comparable en los dos grupos de tratamiento.

## Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento a largo plazo de la DA leve a moderada en lactantes con PIM o CT es seguro y no se asocia con efectos sobre el sistema inmunológico. El uso de PIM permitió el ahorro de CT ya que se asoció con eficacia similar a estos. Por lo tanto, los datos respaldan el uso de PIM como tratamiento de primera línea para la DA leve a moderada en lactantes y niños.



Investigación+Documentación S.A. publica los contenidos científicos con procedimientos editoriales y técnicos propios. Los documentos que integran su base de datos Salud Pública son provistos por la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), centros de investigación acreditados, fuentes científicas internacionalmente reconocidas y expertos que se desempeñan en prestigiosas instituciones académicas de América Latina y el mundo.

