

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos traducidos

Inhibidores tópicos de la calcineurina en la dermatitis atópica: revisión sistemática y metanálisis

Aizpurua Galdeano P
ABS 7 La Salut. Badalona. Barcelona (España).

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

Fecha de publicación en Internet: 21 de junio de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:41.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aizpurua Galdeano P. Inhibidores tópicos de la calcineurina en la dermatitis atópica: revisión sistemática y metanálisis. *Evid Pediatr.* 2010;6:41. Traducción autorizada de: Centre of Reviews and Dissemination (CRD) Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects (DARE) web site. Documento número: 12009104362 [en línea] [Fecha de actualización: 2009; fecha de consulta: 05-04-2010]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009104362>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;2:41>
©2005-10 • ISSN: 1885-7388

Inhibidores tópicos de la calcineurina en la dermatitis atópica: revisión sistemática y metanálisis

Aizpurua Galdeano P

ABS 7 La Salut. Badalona. Barcelona (España).

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

PROCEDENCIA

Sitio web del "Centre for Reviews and Dissemination" University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática: El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM, Hafez VS.

Autores del resumen estructurado: Revisores del CRD (Centre for Reviews and Dissemination). Fecha de la evaluación: 2009. URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=12009104362>

Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Centre for Reviews and Dissemination © 2008 University of York. Traducción autorizada.

ARTÍCULO TRADUCIDO

Título: Inhibidores tópicos de la calcineurina en la dermatitis atópica: revisión sistemática y metanálisis.

Fuente donde se publicó el trabajo original:

J Dermatol Sci

Año de publicación: 2009

Volumen: 54(2)

Páginas: 76-87

Resumen del CRD: los autores concluyen que los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) fueron más eficaces que el placebo en el tratamiento de la dermatitis atópica. El pimecrolimus fue tan eficaz como los corticoides de potencia baja, pero menos eficaz que los de potencia moderada. El tacrolimus fue más eficaz que los corticoides de potencia baja e igual de eficaz que los de potencia moderada. Estas conclusiones parecen cuestionables debido a la escasez de datos y a los problemas metodológicos de la revisión.

Objetivos de los autores: evaluar la eficacia de los ITC en el tratamiento de la dermatitis atópica, comparándolos con corticoides tópicos y/o placebo.

Búsqueda: la búsqueda se realizó en MEDLINE vía PubMed, para el periodo 1997 a 2006. Se citan los términos de búsqueda. Se revisaron manualmente las referencias bibliográficas de los artículos encontrados. Se limitó la búsqueda a los artículos publicados en inglés, francés y alemán, y se excluyeron los estudios disponibles únicamente como resumen.

Selección de los estudios: se consideraron elegibles los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que estudiaran la eficacia del pimecrolimus y/o el tacrolimus para el tratamiento de la dermatitis atópica en pacientes de cualquier edad, siempre que la comparación fuera un corticoide tópico y/o placebo. Se excluyeron los estudios sobre calidad de vida.

Aproximadamente la mitad de los estudios de la revisión incluían únicamente pacientes menores de 17 años. En otros estudios, el rango de edad fue hasta 81 años. La gravedad de la enfermedad fue generalmente de leve a muy grave en los estudios con pimecrolimus y de moderada a grave en los estudios con tacrolimus. Algunos estudios incluían varios brazos de tratamiento con dosis diferentes del inhibidor de la calcineurina. En la mayoría de los casos, el tratamiento tópico se aplicó dos veces al día (cuando se informó de ello). Para la comparación se utilizaron diferentes corticoides de distinta potencia: acetato de hidrocortisona 1% (baja), butirato de hidrocortisona 0,1% (moderada) y 17-valerato de betametasona (alta). El placebo fue la preparación tópica sin el ingrediente activo. La variable de resultado principal de la revisión fue la eficacia del tratamiento, definida mediante una escala de Evaluación Global del Investigador (*Investigation Global Assessment Score*) de 0 o 1 para el pimecrolimus, y mediante una escala de Evaluación Global del Médico (*Physician Global Evaluation Score*) de mejoría "clara o excelente" para el tacrolimus. Las variables secundarias fueron la escala de Evaluación Global del Paciente (*Patient Global Evaluation Score*), importancia del prurito, frecuencia de brotes de dermatitis y ahorro de corticoides. La duración de los estudios varió entre tres semanas y 12 meses. Todos los estudios, menos dos, fueron financiados por las mismas dos compañías farmacéuticas.

Los autores no citan cómo se seleccionaron los artículos para la revisión ni cuántos revisores realizaron la selección. [A: Un único revisor realizó la selección de estudios.]

Evaluación de la validez: se consideraron los siguientes componentes de validez interna: aleatorización, ocultamiento de la asignación, doble ciego, análisis por intención de tratar y cálculo del poder estadístico. También se evaluaron componentes de validez externa, incluyendo la descripción detallada del emplazamiento del estudio, características de los participantes, criterios de selección, tipo de tratamiento y duración del seguimiento. Los estudios que cumplieron los criterios de validez externa fueron considerados claramente generalizables.

Los autores no informan sobre cómo se realizó la evaluación. [A: un único revisor realizó la evaluación de la validez dos veces en cada artículo.]

Extracción de los datos: a partir del número de eventos en los grupos de intervención y control se calcularon los riesgos relativos (RR) de cada estudio con los intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó un análisis por intención de tratar. Los autores no informan sobre cómo se realizó la extracción de datos para la revisión, ni cuántos revisores la hicieron. [A: un solo revisor realizó la extracción de datos, utilizando una plantilla adaptada del formato de la Colaboración Cochrane.]

Métodos de síntesis: los estudios se agruparon por tipo de intervención y se formaron subgrupos por tipo y/o potencia de la comparación y por duración del seguimiento. Posteriormente se combinaron usando un modelo de efectos aleatorios para calcular los RR acumulados y los IC del 95%. Se valoró la heterogeneidad mediante la prueba de χ^2 .

Resultados de la revisión: se incluyeron 19 ECA en la revisión ($n = 7.378$): 10 de pimecrolimus ($n = 2.959$) y nueve de tacrolimus ($n = 4.419$). Se consideró que siete estudios eran claramente generalizables y cinco tuvieron una alta validez interna. [A: Once ECA presentaron métodos de aleatorización adecuados, tres un ocultamiento de la secuencia de aleatorización adecuado, todos utilizaron doble ciego, 16 realizaron análisis por intención de tratar y 10 informaron sobre el cálculo del poder estadístico].

El pimecrolimus al 1% fue significativamente más eficaz que el placebo a las tres semanas (RR 2,41; IC 95%: 1,31 a 4,43; cuatro ECA) y a las seis semanas (RR 2,05; IC 95%: 1,52 a 2,76; dos ECA). Hubo heterogeneidad estadísticamente significativa ($p = 0,02$) para los resultados a las tres semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a los seis o a los 12 meses (un ECA). Los resultados secundarios también fueron estadísticamente superiores en el grupo de pimecrolimus.

Un ECA encontró que el pimecrolimus fue menos eficaz que un corticoide tópico de potencia alta para la dermatitis atópica moderada a grave a las tres semanas (RR 0,22; IC 95%: 0,09 a 0,54). Un segundo ECA informó que un tratamiento que combinaba corticoides tópicos de potencia baja y alta fue significativamente más eficaz que el pimecrolimus en periodos de hasta 6 meses (RR 0,89; IC 95%: 0,83 a 0,9).

Uno de los tres estudios importantes informó que, en niños, el tacrolimus al 0,03% fue significativamente más eficaz que el placebo a las tres semanas (RR 2,13; IC 95%: 1,24 a 3,68; un ECA), pero el tacrolimus al 0,1% no lo fue (un ECA.) Los otros dos ECA (uno en niños y uno en adultos) informaron que tanto el tacrolimus al 0,03% como el tacrolimus al 0,1% fueron más eficaces que el placebo a los 12 meses (RR 4,53; IC 95%: 2,93 a 7,00 para tacrolimus al 0,03% y RR 5,69; IC 95%: 3,72 a 8,72 para tacrolimus al 0,1%).

El tacrolimus al 0,03% y al 0,1% fueron significativamente más eficaces que un corticoide de baja potencia a las tres semanas (RR 2,56; IC 95%: 1,95 a 3,36; $p = 0,00001$; dos ECA para tacrolimus al 0,03% y RR 3,09; IC 95%: 2,14 a 4,45; $p = 0,00001$; un ECA para tacrolimus al 0,1%). Un único ECA realizado en adultos con dermatitis atópica moderada a grave encontró que a las tres semanas el tacrolimus al 0,03% fue significativamente menos eficaz que un corticoide de potencia moderada (RR 0,74; IC 95%: 0,59 a 0,93; $p = 0,01$). Sin embargo, el tacrolimus al 0,1% no fue significativamente diferente de un corticoide de potencia moderada. A los seis meses, el tacrolimus al 0,1% fue significativamente más eficaz que una combinación de corticoides tópicos de baja y alta potencia ($p = 0,00001$).

Conclusiones de los autores: los inhibidores tópicos de la calcineurina fueron más eficaces que el placebo en el tratamiento de la dermatitis atópica. El pimecrolimus fue tan eficaz como los corticoides tópicos de baja potencia, pero menos eficaz que los de potencia moderada. El tacrolimus fue más eficaz que los corticoides tópicos de baja potencia y tan eficaz como los de potencia moderada.

COMENTARIO CRD

Los objetivos y los criterios de inclusión son claros, pero las variables de resultado no se señalan como parte de los criterios de inclusión. La búsqueda se realizó en una sola base de datos, por lo que pueden haberse perdido algunos estudios. Se restringió la búsqueda por idioma y no hay una búsqueda específica de estudios no publicados. Por ello se puede haber incurrido en sesgo de idioma y de publicación. Los autores aceptan la posibilidad del sesgo de publicación, pero no parece que esto se haya valorado formalmente. La selección de estudios, evaluación de la validez y extracción de datos se llevó a cabo por un único revisor sin un control independiente. Esto aumenta el riesgo de error del revisor y sesgo. Se usaron criterios apropiados para valorar la validez de los estudios, que fue variable. Menos de la mitad de los estudios se consideraron claramente generalizables. Como los autores señalan, prácticamente todos los estudios estaban patrocinados por la industria farmacéutica. Los métodos estadísticos usados para combinar los estudios y valorar la heterogeneidad parecen, en general, apropiados. Sin embargo, cuando se detectó heterogeneidad, ésta no se valoró formalmente ni se investigó. Aunque los autores afirman que los resultados son iguales para todos los grupos de edad y niveles de gravedad

no se comprobó el posible impacto de la heterogeneidad clínica entre estudios. La afirmación de los autores sobre la equivalencia de eficacia del pimecrolimus y los corticoides de baja potencia no parece estar basada en pruebas. [A: Los autores han enviado una corrección a la revista en la que se publicó la revisión]. Las conclusiones de los autores parecen cuestionables debido a la escasez de datos y a que la revisión presenta múltiples problemas metodológicos.

IMPLICACIONES DE LA REVISIÓN:

Práctica clínica: los autores afirman que el pimecrolimus podría usarse en los casos más leves de dermatitis atópica y en el mantenimiento a largo plazo para prevenir brotes y reducir el uso de corticoides. El tacrolimus podría usarse para los casos moderados y graves, y como tratamiento de primera línea en vez de los corticoides.

Futuras investigaciones: los autores no citan ninguna consecuencia para futuras investigaciones. [A: Afirman la necesidad de: estudios de coste-efectividad de los tratamientos para la dermatitis atópica en Egipto; ECA grandes y de buena calidad sobre la eficacia del pimecrolimus en comparación con corticoides de baja potencia para el tratamiento de la dermatitis leve a moderada (particularmente en lactantes y niños); ECA grandes y de buena calidad sobre la aplicación del pimecrolimus en las fases iniciales de la dermatitis comparado con tandas cortas de corticoides de baja potencia para la prevención de los brotes; estudios sobre la eficacia de los corticoides tópicos en casos de resistencia a corticoides; y estudios a muy largo plazo sobre la seguridad (en relación al cáncer) de los inhibidores tópicos de la calcineurina.]

Financiación: no se indica.

BIBLIOGRAFÍA

1. El-Batawy M M, Bosseila M A, Mashaly H M, Hafez V S. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Sci* 2009;54(2):76-87.

Acceso al registro de Pubmed: 19303745.

URL del estudio original: [http://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(09\)00050-4/abstract](http://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(09)00050-4/abstract)

Asignación de descriptores: Asignados por la NLM.

Descriptores: Adrenal Cortex Hormones /therapeutic use; Calcineurin /antagonists & inhibitors; Dermatitis, Atopic /drug therapy /immunology; Enzyme Inhibitors /therapeutic use; Humans; Immunosuppressive Agents /therapeutic use; Tacrolimus /analogs & derivatives /therapeutic use.

Número del registro de entrada: 12009104362.

Fecha de inclusión en la base de datos: 14 de octubre de 2009.

TIPO DE DOCUMENTO:

Este informe es un resumen estructurado escrito por los revisores del CRD. El artículo original cumplió una serie de criterios de calidad exigidos. Desde septiembre de 1996 se procede al envío de los resúmenes a los autores para ser comentados. Si se aporta alguna información adicional, ésta se incorpora dentro del informe bajo el siguiente encabezamiento: [A:.....].