

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Evidentia Praxis

Tacrolimus, ¿qué lugar ocupa en el tratamiento de la dermatitis atópica?

Orejón de Luna G¹, Fernández Rodríguez M²

¹CS General Ricardos. Madrid (España).

²CS de Potes. Madrid (España).

Correspondencia: Gloria Orejón de Luna, gloriaglo04@gmail.com

Fecha de recepción: 17 de noviembre de 2014 • Fecha de aceptación: 4 de febrero de 2015

Fecha de publicación del artículo: 11 de febrero de 2015

Evid Pediatr.2015;11:2

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Orejón de Luna G, Fernández Rodríguez M. Tacrolimus, ¿qué lugar ocupa en el tratamiento de la dermatitis atópica? Evid Pediatr. 2015;11:2.

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

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:2>.

©2005-15 • ISSN: 1885-7388

Tacrolimus, ¿qué lugar ocupa en el tratamiento de la dermatitis atópica?

Orejón de Luna G¹, Fernández Rodríguez M²

¹CS General Ricardos. Madrid (España).

²CS de Potes. Madrid (España).

Correspondencia: Gloria Orejón de Luna, gloriaglo04@gmail.com

ESCENARIO CLÍNICO

Hace varias semanas usted remitió al dermatólogo a un niño de cuatro años, con un cuadro de dermatitis atópica (DA) moderada, debido a la falta de mejoría de la clínica con el tratamiento habitual con corticoides tópicos. Hoy vuelve a su consulta con el resultado de la interconsulta y los padres le refieren que el dermatólogo le ha pautado un tratamiento con tacrolimus. Acto seguido los padres le preguntan sobre la eficacia de esta nueva medicación y también por la seguridad de la misma, ya que se han quedado preocupados tras leer en Internet todos sus posibles efectos adversos. Decide hacer una revisión del tema para poder dar una respuesta adecuada y documentada a los padres.

PREGUNTA CLÍNICA (PICO)

¿En niños con dermatitis atópica moderada o grave (paciente), el tacrolimus (intervención) comparado con el tratamiento habitual con corticoide tópico (comparación), es eficaz y seguro (outcome)?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de formulación: 11 de noviembre de 2013.

En TRIPDATABASE: búsqueda avanzada (*atopic dermatitis and tacrolimus and children*), FROM 2003 to 2014. Se encontraron 39 ensayos clínicos (EC) aleatorizados, 27 revisiones sistemáticas: y se seleccionaron 12.

En PUBMED: opción "clinical queries". MeSH: "atopic dermatitis; tacrolimus". Límites: Tipo de estudios: EC; EC controlados, EC aleatorizados, metanálisis, revisiones sistemáticas. Fechas publicación: últimos 10 años. Humanos. Edad: desde nacimiento hasta los 18 años. Se recuperan 54 artículos de los que se seleccionan diez.

En EMBASE: "tacrolimus"/exp OR tacrolimus AND atopic AND ("dermatitis"/exp OR dermatitis) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([infant]/lim OR [child]/lim OR [adolescent]/lim) AND [2004-2014]/py. Fecha de búsqueda: 18

noviembre 2013. Se recuperan 54 artículos, de los que se seleccionan ocho.

De los trabajos seleccionados se hizo una segunda valoración con la lectura del título y el resumen del artículo. Se incluyeron los estudios en los que se valoraba el tacrolimus, excluyendo aquellos en los que se evaluaron otros inmunomoduladores, estudios realizados en pacientes adultos o que se centrasen en el análisis económico o de costes. Si hubo desacuerdo entre los autores, se solucionó por consenso, valorando la calidad metodológica de los estudios.

Finalmente se seleccionaron cuatro EC aleatorizados (ECA) y dos revisiones sistemáticas (RS), cuyos resúmenes aparecen en las tablas 1 y 2 respectivamente.

COMENTARIO

Las dos RS plantearon la pregunta de investigación y los criterios de inclusión antes de conducir la revisión, y realizaron la búsqueda en al menos dos fuentes bibliográficas y ampliaron en otras fuentes. Se describieron los criterios de calidad empleados, en una de ellas se extrajeron los datos por parte de dos investigadores y se realizó la valoración de heterogeneidad. Hay que considerar algunos aspectos que limitan su calidad, como la posible presencia de sesgos de publicación en la selección de los estudios incluidos y en la extracción de los datos, que en la RS de Svensson fue realizada por un único investigador. No se aporta información sobre los estudios excluidos y cómo se valoran los incluidos. A pesar de realizar una evaluación de la calidad, no se aportan los datos y no se tienen en cuenta las limitaciones que tienen algunos ensayos, como el tamaño de la muestra o la inclusión de un estudio no cegado, en la valoración de los resultados. En Svensson (2011)⁶ se añade un probable conflicto de intereses con la empresa farmacéutica que produce el fármaco valorado.

En relación con los resultados, la heterogeneidad de los estudios incluidos solo ha permitido realizar un metanálisis de dos ECA que valoraban el tacrolimus al 0,1% y al 0,03% frente al acetato de hidrocortisona al 1%, un corticoide tópico (CT) de baja potencia. Las dos RS ofrecen unos resultados similares a favor de la eficacia del tacrolimus a cualquiera de las dos concentraciones. La respuesta seleccionada por

Tabla 1. ENSAYOS CLÍNICOS REVISADOS

Cita	Tipo de estudio (valoración calidad)	Población de estudio Intervención	Variable principal Variables secundarias	Resultados principales	Comentarios
Bieber 2007 ¹	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y aleatorizado (calidad alta, confianza moderada)	Niños y niñas entre 2 y 15 años con DA grave o muy grave, con una puntuación en la escala IGA ≥ 4 , historia de al menos 1 año de DA moderada o grave al menos, con un ASC mínima del 5%, que puedan evitar la exposición excesiva a la luz solar GI: (n=129) aplicación por la tarde de MPA 1% y aplicación de un ungüento por las mañanas, con la misma apariencia que MPA pero sin principio activo. GC: (n=136) aplicación de tacrolimus al 0,1% dos veces al día en toda el área afectada. Duración del tratamiento: mínimo de 2 semanas y un máximo de 3	Variable principal: Mejoría de la puntuación en la escala IGA Variables secundarias: EASI, ASC afectada. Percepción del prurito por el paciente y percepción por el paciente de la calidad del sueño. Coste-efectividad. Valoración de la calidad de vida por CDLQI	En todos los pacientes, hubo una mejoría de la escala IGA al final del tratamiento, siendo ligeramente superior en el GI El porcentaje medio de cambio en EASI, la percepción del prurito por el paciente, la mejoría de calidad del sueño y la valoración de la calidad de vida, mejoraron más en el GI. El ASC afectada disminuyó en ambos grupos de forma parecida. El coste de la medicación fue inferior en el GI EA: prurito, eritema, quemazón en el piel y sofocos en el 4,4% del GC (4 pacientes tuvieron que dejar el estudio por los EA). En GI no hubo EA asociados al tratamiento	El tiempo de tratamiento es corto, ya que el tacrolimus no se pudo utilizar por más tiempo en niños. Habría que valorar la eficacia y los EA en tratamientos prolongados, en los que los EA del tratamiento con MPA podrían ser superiores
Doss 2010 ²	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y aleatorizado, de no inferioridad (calidad alta, confianza moderada)	Niños y niñas entre 2 y 15 años con DA moderada o severa con mala respuesta a CT GI: (n=240) aplicación de tacrolimus al 0,03% dos veces al día hasta mejoría o durante máximo 3 de semanas. GC: (n=239) aplicación de fluticasona tópica 0,005%, en las mismas condiciones de tratamiento y seguimiento que el GI Seguimiento con visitas en los días 1,7 y 21 para los pacientes con mejoría y a la 6.ª semana para los pacientes que no habían mejorado tras las 3 primeras semanas de tratamiento	Variable principal: tasa de respuesta: porcentaje de pacientes con mejoría $\geq 60\%$ en mEASI a la 3.ª semana Variables secundarias: gravedad de prurito, calidad del sueño y valoración global del investigador y de los padres	En el análisis por protocolo y en el análisis por intención de tratar, la tasa de respuesta fue ligeramente superior en el GC, pero la diferencia entre las tasas de respuesta fue inferior al límite predefinido de no inferioridad La valoración global de mejoría de los investigadores y de los padres y la mejoría en la calidad del sueño, fueron similares en ambos grupos. El prurito mejoró más en el GC. La recurrencia de nuevos brotes fue inferior en el GI, pero el tiempo libre de síntomas fue superior en el GC EA: los EA fueron similares en ambos grupos, salvo la sensación de ardor cutáneo que fue superior en el GI. El segundo EA más frecuente fue el prurito	Se realizó análisis por protocolo y por intención de tratar El estudio demuestra la no inferioridad de tacrolimus frente a fluticasona tópica, un corticoide de potencia alta El seguimiento fue corto, por lo que la valoración de la eficacia y sobre todo de la seguridad ha podido verse afectadas
Reitamo 2002 ³	Realizado en 6 países de Europa y Canadá ECA multicéntrico, cumple con los criterios de calidad de un ECA: estudio aleatorizado y cegado (calidad alta, confianza moderada)	Pacientes de 2 a 15 años con DA de intensidad moderada a grave, Se comparó T0 al 1% (n= 186) o T 0,03% (n= 189), frente a HA 1% (HC1%) (n=185); 2 veces al día, hasta 7 días después de aclarar las lesiones Valoración del mEASI: basal, días 3, 7 a las 2 y 3 semanas del tratamiento y a la 5.ª semana. Controles analíticos	Variable principal: mEASI a las 3 semanas de tratamiento en relación al valor basal. Considera el porcentaje de superficie corporal afectada en 4 regiones corporales PGECR: valora el aclaramiento clínico Mejoría índice clínico IGA Riesgo basal: en el grupo HA1% la duración del episodio, los niños de raza blanca y los casos con DA moderada-grave fueron >	Pérdidas: en los 3 grupos fueron similares (<20%) Resultado: mediana del EASI. T a las dos concentraciones consiguieron una mejor respuesta que HA 1%: (T 0,03%: 55,2%; T0,1%: 60,2%; HA 1%: 36,0%) PGECR a las 3 semanas: fue superior en los dos grupos de T (HA 1%: 51,4%; T 0,03%: 80,2%; y T 0,1%: 85,3). No se detectaron diferencias entre las dos concentraciones de T IGA (>90%): T 0,1%: 48,4%; T 0,03% 38,5%; HA 1%: 15,7%; NNT=4 (IC95% 3 a 5) EA locales: más quemazón cutánea, picor y foliculitis en el grupo de T	Limitaciones: no se proporcionan los datos de dispersión ni se define a priori que respuesta clínica se considera relevante. No se hizo ajuste por las diferencias basales Tacrolimus a las dos concentraciones ofrece una respuesta superior al HA 1% (IGA>90%: NNT*: 4, IC 95: 3 a 5) pero más EA locales (NND*: 5, IC95% de 3 a 8) Habría que valorar costes y seguimiento a más largo plazo Conflictos de intereses: no declarados. Estudio financiado por Fujisawa GmbH
Reitamo 2004 ⁴	Realizado en 11 países europeos ECA multicéntrico, aleatorizado y cegado (calidad alta, confianza moderada)	Pacientes de 2 a 15 años con DA de intensidad moderada a severa Se comparó T 0,03%, 1 vez (n=207) o 2 veces al día (n=210) con HA 1% 2 veces al día (n= 207), hasta 7 días después de aclarar las lesiones Duración mínima 2 semanas Valoración: mEASI basal, día 4, 8 a las 2 y 3 semanas del tratamiento, 5.ª semana. Controles analíticos	Variable principal: mEASI a las 3 semanas de tratamiento en relación al valor basal. Considera el porcentaje de superficie corporal afectada en 4 regiones corporales PGECR: valora el aclaramiento clínico de las lesiones. Mejoría índice clínico IGA Variables secundarias: EA producidos Riesgo basal en el grupo de HA1% la superficie corporal fue superior y hubo más niños con DA grave	Pérdidas: en el grupo de HA 1% próximas al 20%. Las causas: falta de eficacia en el HA y en T 0,03% los EA Resultado: mEASI a las 3 s: mejor respuesta con T (aplicado 1 vpd 70,0%; aplicado 2 vpd: 78,7% vs HA 1%: 47,2%) PGECR: mejoría moderada en los grupos tratados con T (1 vpd 74%; 2 vpd: 81%; vs HA1% 52%) IGA (>90%): T 1 vpd: 27,8%; T 2 vpd: 36,7%; HA 1%: 13,6% EA locales: la quemazón cutánea, el picor y la foliculitis más frecuentes en T EA graves: 6 en HA y 8 en T 2 vpd	Limitaciones: No se describe el procedimiento de aleatorización. No se da el valor de mEASI basal. Se hizo ajuste por las diferencias basales Tacrolimus 0,03% es más eficaz que HA 1% (IGA>90% NNT*: 5; IC 95: 4 a 8) pero produce más EA locales (NND*: 9, IC 95: 5 a 45) Habría que valorar costes y seguimiento a más largo plazo Conflictos de intereses: no declarados. Estudio financiado por Fujisawa GmbH

ASC: área de superficie corporal; **CT:** corticoides tópicos; **CDLQI:** Children's Dermatology Life Quality Index; **DA:** dermatitis atópica; **EA:** efectos adversos; **EASI7:** Eczema Area and Severity Index mide la intensidad de 4 signos clínicos (eritema, induración/pápula, excoriaciones y liquenificación, cada una en 4 regiones del cuerpo con una escala de 0-3) y extensión en cada región en una escala de 0-6; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **GC:** grupo control; **GI:** grupo intervención; **HA:** hidrocortisona acetato; **IGA:** Investigator's Global Assessment, escala ordinal con 6 categorías que evalúan la gravedad de las lesiones; la clasificación tiene un rango desde 0 (no hay signos inflamatorios, ausencia de lesiones) hasta 5 (eritema y/o papulación/infiltración muy graves); **IC 95:** intervalo de confianza del 95%; **IO:** índice de heterogeneidad (%); **MA:** metilprednisolona aceponato; **mEASI:** Modified Eczema Area and Severity Index; **NND:** número necesario a dañar; **NNT:** número necesario a tratar; **PGECR:** Physician's Global Evaluation of Clinical Response; **QoL:** quality of life; **T:** tacrolimus; **vpd:** vez por día.

En esta revisión se incluyó cualquier comparación. En la tabla se presenta exclusivamente la comparación entre tacrolimus y corticoides tópicos.

*NNT y NND: calculados a partir de los datos originales.

Tabla 2. REVISIONES SISTEMÁTICAS REVISADAS

Cita	Tipo de estudio (valoración calidad)	Población de estudio Intervención	Variable principal Variables secundarias	Resultados principales	Comentarios
Svensson 2011 ⁶	Revisión sistemática de ECA Búsqueda y selección realizada por un único investigador No se declara la ausencia de conflicto de intereses	Se valoran 7 ECA, 2 a 15 años con DA moderada o grave Intervención experimental: T0, 0,3% 1 o 2 veces al día o tacrolimus 0,1% 1 vpd Intervenciones de control: CT potencia I/II (5 ECA) y CT potencia III (2 ECA)	Variable principal: Aclareamiento clínico con la escala global PGECR Efectos adversos: incluye abandonos por efectos adversos y quemazón cutánea	Escala global PGECR: T 0,3% fue más eficaz que los CT de baja potencia en el metanálisis de 2 ECA (Reitamo 2002 y 2004; 397/394); RR 2,57 (IC 95: 1,96 a 3,37); NNT =4 (IC 95: 3 a 6) No se pudo realizar metanálisis comparando T 0,1% con CT de baja potencia. Los ECA que comparan T con CT de potencia elevada no encuentran diferencias. Las pérdidas y la quemazón cutánea fueron superiores en los grupos de T (NNH [*] =10; IC 95: 6 a 19)	El tacrolimus a las dos concentraciones es superior a los CT de baja potencia Frente a CT más potentes las diferencias no son significativas Los EA y abandonos son superiores con T Posibles sesgos y conflicto de intereses
Chen 2010 ⁵	Metanálisis La búsqueda bibliográfica no ha sido completa No se proporciona la lista de artículos excluidos La valoración de la calidad de los estudios no se ha considerado al valorar los resultados	Pacientes <18 años con DA en estudios con PGE ≥ 90% o IGA ≤ I Intervención experimental**: Tacrolimus pomada 0,03%, 0,1% dos veces al día Intervención control**: HA 1% durante 3 semanas	Variable principal: IGA (afectación de 0 a 5; lesión grave 5); PGECR (0% peor respuesta; 100% aclarada) Variables secundarias: EASI, mEASI, QoL y EA	PGE ≥90% o IGA ≤ 1, a las 3 semanas: el T 0,03% y al 0,1% es más eficaz que HA1% pero es menos eficaz que la MA 0,1%: T 0,03% vs HA1%: Reitamo 2002 y Reitamo 2000: OR 3,49 (IC 95: 2,47 a 4,94) T 0,1% vs HA%: Reitamo 2002: OR 4,94 (IC 95: 3,02 a 8,05; I ² 0%) T 0,1% vs MA 0,1%: Bieber 2007(40/136 vs 48/129): OR 0,7 (IC 95: 1,42 a 1,7) Mejoría EASI, picor y sueño: la MA 0,1% fue más eficaz que el T 0,03% y los costes inferiores Los EA y las pérdidas fueron superiores en el grupo de T	Dos ECA encuentran un efecto a favor del T 0,1% y T 0,03% frente a CT de baja potencia Esta diferencia no se mantiene al comparar T 0,03% con un CT más potente y si se aumentan los costes Los efectos adversos y las pérdidas fueron superiores en los grupos de tacrolimus No hay datos sobre la evolución posterior Posibles sesgos de selección y de publicación Conflictos de intereses: no con Fujisawa o Novartis.

ASC: área de superficie corporal; **CT:** corticoides tópicos; **CDLQI:** Children's Dermatology Life Quality Index; **DA:** dermatitis atópica; **EA:** efectos adversos; **EASIT:** Eczema Area and Severity Index mide la intensidad de 4 signos clínicos (eritema, induración/pápula, excoriaciones y liquenificación, cada una en 4 regiones del cuerpo con una escala de 0-3) y extensión en cada región en una escala de 0-6; **ECA:** ensayo clínico aleatorizado; **GC:** grupo control; **GI:** grupo intervención; **HA:** hidrocortisona acetato; **IGA:** Investigator's Global Assessment, escala ordinal con 6 categorías que evalúan la gravedad de las lesiones; la clasificación tiene un rango desde 0 (no hay signos inflamatorios, ausencia de lesiones) hasta 5 (eritema y/o población/infiltración muy graves); **IC 95:** intervalo de confianza del 95%; **I0:** índice de heterogeneidad (%); **MA:** metilprednisolona aceponato; **mEASI:** Modified Eczema Area and Severity Index; **NND:** número necesario a dañar; **NNT:** número necesario a tratar; **PGECR:** Physician's Global Evaluation of Clinical Response; **QoL:** quality of life; **T:** tacrolimus; **vpd:** vez por día.

*NNT y NND: calculados a partir de los datos originales.

**En esta revisión se incluyó cualquier comparación. En la tabla se presenta exclusivamente la comparación entre tacrolimus y corticoides tópicos.

Chen, el índice Modified Eczema Area And Severity Index (mEASI), es utilizado en otros estudios y refleja la mejoría en la extensión y gravedad de la dermatitis atópica (DA) respecto al valor basal e incorpora la valoración del prurito que realiza el paciente. Svensson emplea otra medida, el aclaramiento clínico de las lesiones con la escala global (Physician's Global Evaluation of Clinical Response [PGECR]). En ninguna de las dos RS se define la mejoría que se considera clínicamente significativa. Ambas RS coinciden en los resultados del metanálisis que indica que el tacrolimus al 0,1% es más eficaz (entre tres y cinco veces) que el acetato de hidrocortisona al 1%.

Al realizar el análisis del tacrolimus frente a los CT de potencia alta, Svensson (2011)⁶ no incluye en el análisis de eficacia dos ECA (Doss 2010² y Bieber 2007¹). En uno de ellos (Bieber, 2007), se usa metilprednisolona aceponato al 0,1%, un CT habitualmente considerado de potencia media-alta, que se analiza con los de baja potencia y solo para análisis de EA; esta RS concluye que los CT de alta potencia no son superiores al tacrolimus. Por su parte, Chen (2010)⁵, que sí incluye el ECA de Bieber (2007), no encuentra diferencias significativas.

Las dos RS coinciden en que los datos de seguridad muestran que tanto los efectos adversos como las pérdidas son superiores en el grupo de tacrolimus. Solo una de ellas hace una mención a los costes, que son superiores en el caso del tacrolimus frente al aceponato de metilprednisolona al 0,1%.

Todos los ECA seleccionados para este artículo están incluidos en la RS de Svensson (2011)⁶, aunque alguno de ellos no se han considerado para el análisis de eficacia, faltando el de Doss (2010)² en la de Chen (2010)⁵. Todos ellos valoran la eficacia y seguridad de tacrolimus frente a diferentes CT. La población de estudio es adecuada y semejante a nuestro escenario clínico, aunque en el de Reitamo 2002³ se excluyeron pacientes con afectación muy extensa de la superficie corporal. Los tamaños muestrales fueron suficientes para responder a nuestra pregunta de forma significativa. La aleatorización fue correcta, aunque Reitamo no describe el ocultamiento de la secuencia de aleatorización en ninguno de sus estudios. Tanto la eficacia como la seguridad fueron valoradas según análisis por intención de tratar. Generalmente no hubo cointervenciones, salvo en casos estrictamente necesarios y si las hubo fueron similares en el grupo intervención (GI) y control (GC). El seguimiento fue el mismo para ambos grupos. Se controlaron y analizaron las pérdidas, siendo estas

escasas (inferiores al 20%) y similares en ambos grupos de tratamiento.

La eficacia de tacrolimus fue alta, pero no superior a la de los CT, sobre todo si fueron de alta potencia. En los dos estudios de Reitamo³⁻⁴, en los que se comparó con CT de potencia baja, el tacrolimus resultó ser ligeramente más eficaz. En el estudio de Doss (2010)², un estudio de no inferioridad frente a CT de alta potencia, la recurrencia de nuevos brotes fue inferior y el tiempo libre de síntomas fue superior con el tratamiento de tacrolimus.

En cuanto a los efectos adversos, nunca fueron importantes y solo en unos pocos casos provocaron el abandono del estudio por parte de los pacientes. En el estudio de Doss (2010)² la incidencia de efectos adversos disminuyó tras las tres primeras semanas de tratamiento.

La principal limitación de todos los estudios fue el corto periodo de seguimiento. Se recomienda que el tratamiento del brote agudo de DA con tacrolimus, administrado diariamente, no se mantenga a largo plazo, de ahí que en algunos estudios no se prolongara durante más de tres semanas. Es posible que en tratamientos más prolongados, los resultados de eficacia fueran distintos, pero sobre todo habría que revisar los resultados de seguridad. En ECA⁹⁻¹¹ donde se compara tacrolimus dos o tres veces por semana frente a placebo para evitar la recurrencia de los brotes, durante periodos prolongados de hasta 16 semanas, la eficacia y el perfil de seguridad fueron buenos. Finalmente, con los estudios disponibles no podemos evaluar los riesgos a largo plazo del uso de tacrolimus, cuya asociación con linfomas está muy discutida^{12,13}.

Todos los ECA fueron financiados por la industria farmacéutica que produce el tacrolimus y en ninguno se declaró la ausencia de conflicto de intereses.

PUNTOS CLAVE

Tacrolimus es una opción de tratamiento adecuada en los casos de DA moderada o grave que no han tenido buena respuesta al tratamiento con CT de potencia baja o media. No presenta diferencias de eficacia con los CT de alta potencia.

Se podría plantear como tratamiento de primera elección, en la DA moderada o grave que afecte a zonas donde el tratamiento con CT no esté indicado.

Aunque se describen más efectos adversos (quemazón, picor) que con los CT, el tratamiento con tacrolimus a corto plazo es en general bien tolerado. Con la evidencia disponible no podemos valorar los riesgos del uso a largo plazo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bieber T, Vick K, Fölster-Holst R, Belloni-Fortina A, Städtler 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.
2. Doss N, Kamoun MR, Dubertret L, Cambazard F, Remitz A, Lahfa M, et al. Efficacy of tacrolimus 0.03% ointment as second-line treatment for children with moderate to severe atopic dermatitis: evidence from a randomized, double-blind non inferiority trial vs fluticasone 0.005% ointment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:321.
3. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:539-46.
4. Reitamo JH, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, Smith C, 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.
5. Chen SL, Yan J, Wang FS. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:144-56.
6. Svensson A, Chambers C, Gånemo A, Mitchell SA. A systematic review of tacrolimus ointment compared with corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1395-406.
7. Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, et al. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994;131:383-96.
8. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eccema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2001;10:11-8.
9. Reitamo S, Allsopp R. Treatment with twice-weekly tacrolimus ointment in patients with moderate to severe atopic dermatitis: results from two randomized, multicentre, comparative studies. *J Dermatolog Treat*. 2010;21:34-44.
10. Paller AS, Eichenfield LF, Kirsner RS, Shull T, Jaracz E, Simpson EL, et al. Three times weekly tacrolimus ointment reduces relapse in stabilized atopic dermatitis: a new paradigm for use. *Pediatrics* 2008;122:e1210-8.
11. Breneman D, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Zeichner J, Gold MH, Kirsner RS, et al. Intermittent therapy for flare prevention and long-term disease control in stabilized atopic dermatitis: a randomized comparison of 3 times weekly applications of tacrolimus ointment versus vehicle. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:990-9.
12. Hui RL, Lide W, Chan J, Schottinger J, Yoshinaga M, Millares M. Association between exposure to topical tacrolimus or pimecrolimus and cancers. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1956-63.

13. Siegfried EC, Jaworski JC, Hebert AA. Topical calcineurin inhibitors and lymphoma risk: evidence update with implications for daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:163-78.