PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 51-2022

TACROLIMUS
0.1% Pomada 10 g

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA MODERADA A GRAVE

(Proceso de actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME)

Lima, Agosto de 2022

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso – **DFAU***
*Equipo de Uso Racional de Medicamentos – **EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Esther Hildebrandt Pinedo
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Tacrolimus 0.1% Pomada 10 g para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión rápida N° 51-2022. Lima, Perú. Agosto de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4
1.1.1. Descripción de la condición clínica 4
1.1.2. Diagnóstico 4
1.1.3. Fisiopatología 5
1.1.4. Datos epidemiológicos 5
1.1.5. Tratamiento 5
1.2. Descripción de la tecnología de interés 6
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 6
1.2.2. Farmacodinamia 6
1.2.3. Farmacocinética 7
1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras 7
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS 8
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 8
2. PREGUNTA CLÍNICA 8
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 9
3.1. Estrategia de búsqueda 9
3.2. Criterios de inclusión 10
3.3. Criterios de exclusión 10
3.4. Estudios identificados y seleccionados 10
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 11
4.1 Sumarios 11
4.2 Guías de Práctica Clínica 12
5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS 15
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 17
6.1 Revisiones Sistemáticas 17
6.2 Ensayos clínicos aleatorizados 19
7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 20
7.1 Revisiones sistemáticas 20
7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados 23
7.3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 23
7.4 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 23
7.5 VigiAccess 24

7.6 Eudrovigilancia 24
8. DATOS DE CONSUMO 25
9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 25
9.1 Reporte de Precio de Medicamento 26
9.2 Costo de tratamiento por paciente al año 26
10. RESUMEN 27
11. CONCLUSIONES 28

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico del Proceso de Revisión y actualización del PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e Investigación (IETSI) del Seguro Social de Salud (EsSalud) solicitó la inclusión del medicamento Tacrolimus 0.1% Tópico 10 g al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave. En la solicitud se reportan 26,331 casos anuales (durante el periodo de 1990 a 2010).

Denominación Común Internacional:	Tacrolimus
Formulación solicitada:	Tacrolimus 0.1% Tópico 10 g
Registro Sanitario[1]:	02 registros sanitarios vigentes para Tacrolimus 0.1% de uso tópico (*)
Alternativas en el PNUME[2]:	– Corticoides tópicos – Mejor terapia de soporte
(*) Presentación de forma farmacéutica según registros: "pomada"	

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

La dermatitis atópica es un trastorno inflamatorio de la piel y se caracteriza por la presencia de lesiones eccematosas recurrente (de ahí que se le denomine también eczema o eczema atópico) y que va acompañado de prurito o picazón intensa. Las causas de su aparición son complejas y multifactoriales, pero hay un fuerte componente genéticos que puede explicar su causa. Tiene una sintomatología muy difícil de definir debido a su gran heterogeneidad en términos de características clínicas, gravedad y curso. Tiene un curso localizado en su desarrollo que puede ser en cara, mejillas y tronco. Aunque puede ocurrir en cualquier edad, la edad habitual de inicio es en la primera infancia, entre los 3 y 6 meses, pero hay evidencia que sugiere que es muy común en la edad adulta. Esta condición afecta a todas las edades y etnias, tiene un impacto psicosocial importante en los pacientes y representa una de las causas principales de carga mundial de enfermedades de la piel. Aunque, actualmente no existe una cura, se han ido desarrollando un mayor número de terapias innovadoras y dirigidas que parecen tener un prometedor resultado en controlar la enfermedad.[3]

1.1.2. Diagnóstico

Aunque no existe un diagnóstico definitivo, la evaluación y valoración del médico se considera como un estándar para determinar el grado de afección, que casi siempre se basa en la sintomatología propia de la enfermedad, esta forma de diagnóstico es la que se usa a menudo en entornos clínicos, en donde se observan las características comunes que son lesiones eccematosas, prurito intenso, así como un curso crónico o recidivante de la enfermedad. Las

[1] DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [Consultado 14 jul 2022]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso 14 jul 2022.
[3] Langan, SinÃ©ad M; Irvine, Alan D; Weidinger, Stephan (2020). Atopic dermatitis. The Lancet, 396(10247), 345–360. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1

lesiones a menudo son localizadas de acuerdo a la edad de los pacientes. En lactantes estas lesiones se localizan generalmente en cara, mejillas y tronco. En la infancia, los eczemas se presentan generalmente en las zonas flexoras y pueden presentar xerosis (o sequedad de la piel) y liquenificación. En adolescentes y adultos, los eczemas suelen ser difusos, aunque pueden tener lesiones localizadas como en manos, parpados y flexiones. En las personas adultas, puede presentarse en cabeza, cuero cabelludo, cuello, aunque también puede afectar el tronco y los hombros.[4]

1.1.3. Fisiopatología

Su fisiopatología es compleja, presentando una fuerte predisposición genética, disfunción epidérmica y una exacerbada inflamación causada por las células T, lo cual indica un desbalance del sistema inmunitario. También se puede deber a un desequilibrio de la microbiota epidérmica, donde una sobrepoblación de *S. aureus* puede ser el causante de la dermatitis. En relación al factor genético, se estima un 20% de la dermatitis atópica pueda ser hereditaria.[4]

1.1.4. Datos epidemiológicos

La dermatitis atópica es una condición que afecta más a pacientes pediátricos, cuya prevalencia es entre el 20% al 60% de casos. En relación a la población adulta, esta prevalencia es menor y puede fluctuar entre el 2.4% al 10% de casos. La prevalencia geográfica es mayor en países desarrollados en comparación con los países en vías de desarrollo, aunque según reportes recientes, la incidencia de casos parece ir en aumento en los países en vías de desarrollo. En reportes de Estados Unidos, se ha determinado que hay mayor prevalencia en la población afroamericana (17%) en comparación con la población blanca (11%).[4,5]

La mayoría de reportes epidemiológicos o artículos de revisión, dan evidencia que esta condición se presenta mayoritariamente en poblaciones pediátricas que en adultas.

En Latinoamérica, se estima que 2 de cada 10 adolescentes padecen de dermatitis atópica y, alrededor de un 20% son diagnosticados en la etapa adulta. En el Perú son muy escasos los estudios epidemiológicos de prevalencia. En Lima, el Instituto de Salud del Niño mostró una prevalencia de 9%. En Trujillo, la prevalencia de dermatitis atópica en escolares de 7 años fue de 16.7%.[6,7]

1.1.5. Tratamiento

La selección del tratamiento se basa en la gravedad de la enfermedad, con ajustes según la edad del paciente, según comorbilidades asociadas, respuesta y adherencia al tratamiento y, por último, los costos.

Uso de corticoides tópicos[8]:
El uso de corticoides tópicos, son considerados como la base de primera línea de tratamiento para controlar la inflamación de las lesiones eccematosas, sin embargo, se debe reconsiderar su

[4] Langan, SinÃ©ad M; Irvine, Alan D; Weidinger, Stephan (2020). Atopic dermatitis. The Lancet, 396(10247), 345–360. doi:10.1016/S0140-6736(20)31286-1
[5] Dynamed. Atopic Dermatitis. [Internet]. [Actualizado 29 jun 2022; consultado 20 jul 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com/
[6] EFE. Dos de cada 10 adolescentes en Latinoamerica padecen dermatitis atopica. [Internet]. [fecha de actualizacion 24 sep 2020, consultado 20 jul 2022]. Disponible en: https://www.efe.com/efe/america/mexico/dos-de-cada-10-adolescentes-en-latinoamerica-padecen-dermatitis-atopica/50000545-4351474
[7] Cabanillas-Becerra, J., Sanchez-Saldaña, L. Dermatitis atopica. Dermatol PERU 2012; vol 22 (3) [Internet]. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v22_n3/pdf/a08v22n3.pdf
[8] Fishbein A, Silverberg J, Wilson E, Ong P. Update on Atopic Dermatitis: Diagnosis, Severity Assessment, and Treatment Selection. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice [Internet]. [Citado 20 jul 2022]; 8(1):91-101. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.044

uso debido a que pueden desarrollar reacciones adversas. Antes de su uso se debe considerar el uso de otros agentes que ayuden en conservar la hidratación de las zonas afectadas, en ese caso se puede usar cremas hidratantes y emolientes.

En el uso se corticoides, se debe tener en cuenta su potencia y la zona a la cual se va a aplicar, así como del grosor de la piel. Los que presentan potencia baja, se recomiendan usarse en zonas tales como cara, zonas genitales y en pliegues. Los de potencia intermedia, se puede usar por lapsos más prolongados, generalmente se aplica en zonas del tronco y de las extremidades. Por último, los de potencia alta, recomiendan usarse por periodos cortos de tiempo y se aplica en zonas donde hay indicios de liquenificación. Si se usan los corticoides por tiempos prolongados puede haber una serie de reacciones adversas tales como: atrofia cutánea, desarrollo de estrías, acné, rosácea, entre otros.

Inhibidores tópicos de la calcineurina[9]:
Este grupo de agentes, tales como el tacrolimus y el pimecrolimus, son considerados como segunda línea de tratamiento, y se utilizan para dermatitis atópica moderada a severa. Resultan muy útiles para zonas sensibles de la piel, como rostro, genitales y pliegues. No se asocian con atrofia de la piel, pero dentro de sus reacciones adversas destaca la sensación transitoria de quemazón cutánea.

Otros tratamientos[10]:
Entre otros agentes para el tratamientos destacan los antihistamínicos (usados para calmar la sensación de prurito), antibióticos (solo en caso que el agente causal sea microbiano, no se usan se recomiendan de forma rutinaria), terapia sistémica (en caso de severidad de los síntomas, se usan corticoides sistémicos), ciclosporina (usado en dermatitis atópica severa), antimetabolitos (se suele usar metotrexato, pero se debe monitorizar por su grado de toxicidad), fototerapia (cuando las lesiones son extensas, el uso de esta terapia es limitada), uso de anticuerpos monoclonales y por último, el crisaborol tópico.

1.2. Descripción de la tecnología de interés[11]

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Formulación	Tacrolimus 0.1% Pomada
Grupo farmacoterapéutico	Grupo Terapéutico principal: OTROS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS. Subgrupo Químico-Terapéutico Farmacológico: AGENTES DE LA DERMATITIS, EXCLUYENDO CORTICOSTEROIDES
Código ATC	D11AH01

1.2.2. Farmacodinamia

Mecanismo de acción:
Se desconoce el mecanismo de acción del tacrolimus en la dermatitis atópica, sin embargo, se ha observado que inhibe o disminuye la liberación de mediadores inflamatorios tales como mastocitos, basófilos y eosinófilo que se encuentran dispersos en la piel.

[9] Torres T, Ferreira E, Gonçalo M, Mendes-Bastos P, Selores M, Filipe P. Update on Atopic Dermatitis. Acta Médica Portuguesa [Internet]. 2019 [consultado 20 jul 2022]; 32(9):606-613. https://doi.org/10.20344/amp.11963
[10] López Vargas S, Núñez Picado E, Chaverri Padilla G. Actualización en dermatitis atópica. Revmédsinerg. 2020 Nov 1;5(11):e596.
[11] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica PROTOPIC 0,1% pomada. [Internet]. [Actualización 20 nov 2006; consultado 20 jul 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima

1.2.3. Farmacocinética[12]

Absorción: según la ficha técnica, se indica que los resultados de 3 estudios farmacocinéticos en 88 pacientes adultos con dermatitis atópica, se reportó que la absorción del tacrolimus por vía tópica ha sido mínima. Las concentraciones sanguíneas oscilaron entre indetectables y 20 ng/mL. La biodisponibilidad del tacrolimus tópico es de aproximadamente 0.5%.

Distribución: cuando el tacrolimus se absorbe y alcanza la biodisponibilidad, presenta una unión proteínas plasmáticas de aproximadamente un 99%, independientemente de la concentración. Los estudios no han demostrado que haya una acumulación sistemática tras la aplicación tópica de tacrolimus de forma intermitente durante periodos de hasta 1 año.

Biotransformación: si tras la absorción tópica el tacrolimus llega a la circulación, se ha propuesto que puede ser metabolizado por el sistema oxidasa, además se ha propuestos dos tipos de reacciones para generar metabolitos: la desmetilación y la hidroxilación.

Eliminación: tras un estudio en ratones, se determinó, que el tacrolimus aplicado tópicamente en ratones que tenían la piel lesionada, un 2.4% el tacrolimus es elimino por medio de la orina y un 53.6% a través de las heces.

1.2.4. Indicaciones autorizadas por las agencias reguladoras

MEDICAMENTO	INDICACIONES APROBADAS		
	FDA[13]	EMA[13]	AEMPS[14]
Tacrolimus 0.1% Pomada	– Indicado en tratamiento de segunda línea para el tratamiento crónico a corto plazo y no continuo de la dermatitis atópica de moderada a grave en adultos y niños no inmunocomprometidos que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos tópicos de prescripción para la dermatitis atópica.	– Tratamiento de brotes (recurrencia o empeoramiento) de la dermatitis atópica de moderada a grave. – Uso en pacientes que no responden bien o no toleran los tratamientos convencionales (como los corticosteroides) en casos de dermatitis atópica. – Tratamiento de mantenimiento o prevención de brotes de dermatitis atópica.	– Tratamiento de la dermatitis atópica moderada o grave en adultos que no responden adecuadamente o que son intolerantes a las terapias convencionales como los corticosteroides tópicos. – Tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave para la prevención de los brotes y la prolongación de intervalos sin brotes en pacientes que sufren con elevada frecuencia exacerbaciones de la enfermedad que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día.

En el Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se han identificado 2 registrados sanitarios vigentes para el medicamento Tacrolimus 0.1% para uso tópico.[15]

[12] Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. PROTOPIC® (tacrolimus). [Internet]. [Actualizado 11 abr 2011, consultado 20 jul 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm
[13] European Medicines Agency (EMA). [Internet]. PROTOPIC® (tacrolimus). [Fecha de actualización: 16 ago 2011; consulta: 21 jul 2022]. URL disponible en: http://www.ema.europa.eu
[14] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha Técnica ABILIFY 15 mg comprimido. [Internet]. [Actualización 04 jun 2004; consultado 15 jul 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima
[15] DIGEMID. Sistema Integrado de Informacion, 2006. [Software]. [Consultado: 08 jul 2022]

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales-OMS

Si consideramos como uso tópico, el medicamento TACROLIMUS no se encuentra incluido en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS, como tampoco está incluido en la 8va Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños. Las formas farmacéuticas en que se encuentra incluido este medicamento son cápsulas, gránulos para suspensión oral e inyectable; además se encuentra incluido dentro del grupo de inmunomoduladores y antineoplásicos.[16,17]

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

El medicamento TACROLIMUS no se encuentra incluido en el PNUME para uso tópico, pero sí se encuentra incluido bajo las siguientes formas farmacéuticas: tableta e inyectable; y se encuentra incluido en el grupo de antineoplásicos e inmunosupresores.[18]

WHO Model List of Essential Medicines – 22nd List (2021)		WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th List (2021)	
8. IMMUNOMODULATORS AND ANTINEOPLASTICS		8. IMMUNOMODULATORS AND ANTINEOPLASTICS	
8.1 Immunomodulators for non-malignant disease		8.1 Immunomodulators for non-malignant disease	
Complementary List		*Complementary List*	
tacrolimus	*Capsule (immediate-release): 0.5 mg; 0.75 mg; 1 mg; 2 mg; 5 mg.* *Granules for oral supsension: 0.2 mg; 1 mg.* *Injection: 5 mg/mL in 1 mL vial.*	*tacrolimus*	*Capsule (immediate-release): 0.5 mg; 0.75 mg; 1 mg; 2 mg; 5 mg.* *Granules for oral supsension: 0.2 mg; 1 mg.* *Injection: 5 mg/mL in 1 mL vial.*

DOCUMENTO TÉCNICO:
PETITORIO NACIONAL ÚNICO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA EL SECTOR SALUD

Denominación Común Internacional / Principio Activo	Concentración	Forma Farmacéutica	Presentación	Consideraciones especiales de uso	Grupo de antibióticos	Autorización de uso
8. Antineoplásicos e inmunosupresores						
8.1 Inmunosupresores						
Tacrolimus	1mg	TAB		6		
Tacrolimus	5mg/mL	INY		6		
Tacrolimus	5mg	TAB		6		

2. PREGUNTA CLÍNICA

PREGUNTA 1:

En pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave que no responden adecuadamente o que son intolerantes a los tratamientos convencionales ¿el tratamiento con tacrolimus tópico es más eficaz y seguro en comparación con el uso de corticoides tópicos (dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de hidrocortisona o triamcinolona acetónido) o mejor terapia de soporte?

[16] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd edition. 2021. [Internet]. [Consultado 08 jul 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[17] World Health Organization (WHO) WHO Model List of Essential Medicines for Children – 8th List. 2021. [Internet]. [Consultado 08 jul 2022]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/
[18] MINSA. RM 1361-2018/MINSA. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud. Lima, 2018.

Formulación PICO:

Población	Pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave que no responden adecuadamente o que son intolerantes a los tratamientos convencionales.
Intervención	Tacrolimus 0.1% pomada 2 veces al día.
Comparador	– Corticoides tópicos (dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de hidrocortisona o triamcinolona acetónido). – Mejor terapia de soporte.
Outocome (Desenlace)	– Desaparición de lesiones – Control de la enfermedad – Calidad de vida – Eventos adversos

PREGUNTA 2:

En pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus ¿el tratamiento con tacrolimus tópico es más eficaz y seguro en comparación con el uso de corticoides tópicos (dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de hidrocortisona o triamcinolona acetónido) o mejor terapia de soporte?

Formulación PICO:

Población	Pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas con tacrolimus pomada dos veces al día.
Intervención	Tacrolimus 0.1% pomada 2 veces al día.
Comparador	– Corticoides tópicos (dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de hidrocortisona o triamcinolona acetónido) – Mejor terapia de soporte
Outocome (Desenlace)	– Desaparición de lesiones – Control de la enfermedad – Calidad de vida – Eventos adversos

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[19] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

[19] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1.

3.2. Criterios de inclusión

- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión

- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

3.4. Estudios identificados y seleccionados

<u>Sumarios</u>

- BEST PRACTICE
  Eczema.
- DYNAMED
  Atopic dermatitis.
- UPTODATE
  Treatment of atopic dermatitis (eczema).

<u>Guías de práctica clínica</u>

Se encontraron 3 guías de práctica clínica

- JAPON (2020): Sociedad Japonesa de Alergologia & Asociacion Japonesa de Dermatología
- BRASIL (2019): Sociedad Brasileña de Dermatología
- ESTADOS UNIDOS (2014): Academia Americana de Dermatología

<u>Evaluación de tecnologías Sanitarias (ETS)</u>

REINO UNIDO (2004) – Universidad de Brimingham

<u>Revisiones sistemáticas</u>

Dos revisiones sistemáticas (Broeders 2016, Cury 2015)

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
1 ECA (Reitamo 2002)

Estudios Clínicos
No se encontraron otros estudios.

OBSERVACIONES:

Durante la búsqueda y recolección de datos, no se ha logrado encontrar evidencia que pueda responder a la primera pregunta clínica de interés debido a su naturaleza, donde se menciona como condicionante a pacientes refractarios (es decir, "*que no hayan respondido*" o "*sean intolerantes*" al tratamiento convencional). En la búsqueda se encontraron algunos estudios como el de Yan et al (2008), Doss et al (2010), Fishbein et al (2019), sin embargo, no fueron incluidos en este informe debido a que la población era diferente a la indicada en la solicitud (pacientes pediátricos). Otros estudios como de Ashcroft et al (2005), Hur et al (2019), Beck et al (2004) tampoco fueron incluidos, dado que los comparadores fueron diferentes a los indicados en la solicitud.

En relación a la segunda pregunta clínica de interés, se ha encontrado evidencia que podría responder a la pregunta clínica de forma indirecta.

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 Sumarios

BEST PRACTICE[20]	DYNAMED[21]	UPTODATE[22]
En un **cuadro agudo**, se recomienda: – Como opción inicial para controlar la resequedad, se recomienda el uso de agentes humectantes como los emolientes. – Como primera línea de tratamiento para controlar la inflamación, irritación y el prurito, se recomienda el uso de corticoides tópicos. – El uso de corticoides según su potencia (baja potencia, potencia media, alta potencia, muy alta potencia) dependerá del grado y zona de la afección. – Solamente cuando se observe evidencia de una infección cutánea se sugiere la terapia antibiótica tópica u oral. – Si se desea una acción rápida, se puede usar agentes inmunosupresores sistémicos como la ciclosporina.	Se sugiere realizar un abordaje gradual cuyo objetivo sea el mejorar los síntomas y lograr un control de la enfermedad a largo plazo en función de la gravedad. Abordaje de pacientes en general: – Se aconseja usar humectantes como los emolientes (grado de recomendación A, nivel I). – Evaluar alergias ambientales y alimentarias, evitando los desencadenantes o irritantes (recomendación A, nivel I). – Usar corticoides tópicos en áreas inflamadas como tratamiento de primera línea (recomendación A, nivel I). La selección de la potencia de los corticoides tópicos	La base de datos, en relación pacientes que presentan la condición de dermatitis atópica leve o moderada, sugiere las siguientes recomendaciones: – Como tratamiento inicial, se sugiere el uso conjunto de corticosteroides y emolientes que deben ser aplicados tópicamente, este abordaje representa el pilar del tratamiento. – Cuando la dermatitis atópica sea leve, se sugiere usar corticosteroides de potencia baja. – Cuando la dermatitis atópica sea moderada, se aconseja el uso de corticosteroides de

[20] BEST PRACTICE. Eczema. [Internet]. [Actualizado 08 feb 2022; consultado 25 jul 2022]. URL disponible en: https://bestpractice.bmj.com/
[21] DYNAMED. Atopic Dermatitis. [Internet]. [Actualización 29 jun 2022; consultado: 01 ago 2022]. URL disponible en: http://www.dynamed.com/
[22] UPTODATE. Treatment of atopic dermatitis (eczema). [Internet]. [Actualización 13 jun 2022; consultado 01 ago 2022]. URL disponible en: https://www.uptodate.com/

En un **cuadro crónico no refractario**, se recomienda: – Usar agentes humectantes como los emolientes – Usar corticoides tópicos de potencia baja a media. – Cuando se desee potenciar la acción de los corticoides, se puede usar en combinación o tratamiento monoterápico, el uso de inhibidores de calcineurina tópicos. – Otras opciones, es el uso de crisaborol trópico. En un cuadro **crónico refractario**, se recomienda: a) Cuando hay resistencia a corticoides tópicos de potencia baja a media e inhibidores de calcineurina tópicos. – Usar emolientes para mantener la humedad de la piel. – Usar corticoides tópicos de alta potencia (teniendo en consideración los efectos adversos). – Se puede usar la terapia de luz ultravioleta en caso de eccema generalizado de moderado a grave. b) Cuando hay resistencia a la terapia tópica y a la terapia con luz ultravioleta: – Seguir usar agentes emolientes. – Usar agentes inmunosupresores sistémicos (ciclosporina, azatioprina, metotrexato) En todos los casos, el uso de terapias sistémicas, debe hacerse bajo la supervisión del especialista y solo cuando el eccema sea de grado moderado a grave.	estará en función de la gravedad, de la edad y la zona. – Usar inhibidores de la calcineurina tópicos como tacrolimus o pimecrolimus, solo en zonas específicas (recomendación A, nivel I) – Considerar usar crisaborol tópico (en pacientes ≥ 3 meses de edad) o ruxolitinib crema (en pacientes ≥ 12 que no controlan adecuadamente las terapias tópicas recetadas) (recomendación A, nivel I). Abordaje en pacientes que presentan brotes recurrentes: – Se aconseja como tratamiento de mantenimiento proactivo el uso de esteroides tópico o un inhibidor de la calcineurina tópica, en los sitios donde normalmente ocurren las inflamaciones para prevenir las recaídas. Se puede usar estos agentes de manera conjunta o sola (recomendación A, nivel I). Abordaje en pacientes con dermatitis severa y refractaria a otros tratamientos: – Considerar el tratamiento sistémico con: dupilumab (nivel 1 de evidencia), ciclosporina (recomendación B) o azatioprina (nivel 1 de evidencia). – Evitar el uso de corticosteroides sistémicos si es posible.	potencia media a alta. Si los brotes se vuelven agudos, se sugiere el uso de corticosteroides de potencia súper alta o alta. – Como alternativa a los corticoides se recomienda aplicar inhibidores de calcineurina tópicos, que son agentes inmunomoduladores. Se suelen usar en terapias de mantenimiento o para prevención de recaídas, o incluso cuando el paciente no tolera altas dosis de corticosteroides, pero se debe considerar que en los primeros días de tratamiento puede haber efectos adversos transitorios tales como ardor, eritema y prurito. – Como otras alternativas de tratamiento, se suele indicar otros agentes tales como: crisaborol tópico, ruxolitinib tópico. – Cuando la condición se vuelva aguda se procede a usar tratamientos sistémicos, en los que se sugiere abordar con glucorticoides. La fototerapia podría representar una alternativa de primera línea cuando no hubo control con la terapia tópica.

4.2 Guías de Práctica Clínica

JAPÓN (2020) [23]

La Guía de la **Sociedad Japonesa de Alergología** y la **Asociación Japonesa de Dermatología** para el tratamiento de la dermatitis atópica, brinda las siguientes recomendaciones:

[23] Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. Allergology International. 2020 Jul;69(3):356-69.

Tratamiento con corticosteroides tópicos:

- Este grupo de fármacos constituye el tratamiento base en pacientes con dermatitis atópica. Su potencia va de la mano en función de la gravedad de las lesiones individuales y su dosificación depende del sitio de las lesiones a tratar y por ende maximizar sus efectos antiinflamatorios.

POTENCIA DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS				
Grupo 1 (potencia más fuerte)	**Grupo 2 (potencia muy fuerte)**	**Grupo 3 (potencia fuerte)**	**Grupo 4 (potencia media)**	**Grupo 5 (potencia débil)**
Es importante selecciones la potencia del corticoides en función de la gravedad de cada erupción.				
- Propionato de clobetasol al 0.05% - Diacetato de diflorasonaa al 0.05%	- Furoato de mometasona al 0.1% - Propionato de butirato de betametasona al 0.05% - Flucinonida al 0.05% - Dipropionato de betametasona al 0.064% - Difluprednato al 0.05% - Amcinonida al 0.1% - Valerato de diflucortolona al 0.1% - Propionato de butirato de hidrocortisona al 0.1%	- Propionato de deprodona 0.3% - Propionato de dexametasona al 0.1% - Valerato de dexametasona al 0.12% - Halcinonida al 0.1% - Valerato de betametasona al 0.12% - Acetónido de fluocinolona al 0.025%	- Acetato de valerato de prednisolona al 0.3% - Acetónido de Triamcinolona al 0.1% - Dipropionato de alclometasona al 0.1% - Butirato de clobetasona al 0.05% - Butirato de hidrocortisona al 0.1% - Dexametasona al 0.1%	- Prednisolona al 0.5%

USO DE CORTICOSTEROIDES TIPOS SEGÚN LA POTENCIA Y GRAVEDAD DE LA LESIÓN		
Gravedad de la lesión	**Características de la lesión**	**Potencia y aplicación de los corticosteroides tópicos**
Grave/Severo	Principalmente hinchazón/edema/infiltración o eritema grave con liquenificación, pápulas múltiples, escamas graves, costras, vesículas, erosión, excoriaciones múltiples y nódulos pruriginosos	Usar corticosteroides de potencia muy fuerte o fuerte como tratamiento de primera línea.
Moderado	Principalmente eritema moderado, escamas, algunas pápulas y excoriaciones	Usar corticosteroides de potencia fuerte o media, es el tratamiento de primera línea.
Ligero	Principalmente sequedad, eritema leve y escamas.	Usar corticosteroides de potencia media o débil es el tratamiento de primera línea.
Leve	Principalmente sequedad con inflamación insignificante.	Aplicar agentes tópicos diferentes a los corticosteroides como los emolientes.

- Cuando se use corticosteroides tópicos, se debe considerar los siguientes efectos secundarios locales: atrofia de la piel, dilatación capilar, acné, enrojecimiento, progresión de microbios/hongos e infecciones virales de la piel.

Tratamiento con tacrolimus:
- La guía no hace mención de su uso como segunda línea de tratamiento, se menciona que su uso forma parte del abordaje para la inflamación ocasionada por la dermatitis atópica.
- La guía menciona su uso para el tratamiento de la inflamación, pero antes de su uso aconseja que se debe vigilar los síntomas irritativos tras su aplicación, pero estos efectos son transitorios.

Terapia proactiva:
- La guía menciona que este tipo de tratamiento es sugerente para mantener la remisión mediante la aplicación de esteroides tópicos o tacrolimus tópico de manera intermitente ante las erupciones recidivantes recurrentes.

Tratamiento con antihistamínicos:
- Se sugiere su uso en combinación con los agentes antiinflamatorios con la finalidad de reducir la picazón. Se recomienda su uso sistémico.

Tratamiento con ciclosporina:
- El uso de la ciclosporina se recomienda en casos en que la dermatitis atópica es de tipo severa y cuando el paciente no ha respondido a los tratamientos convencionales. Su aplicación debe hacerse de manera intermitente por un lapso no mayor de 2 semanas.

Tratamiento con corticosteroides orales:
- Su uso es para mantener el control de las erupciones a largo plazo.
- Su uso debe hacer por periodos breves.

BRASIL (2019)[24]

La **Sociedad Brasileña de Dermatología**, recomienda:

- Los corticosteroides tópicos, constituyen el tratamiento de primera línea para pacientes con dermatitis atópica, y se deben prescribir con cuidado teniendo en cuenta la potencia, la zona afectada y la gravedad de la lesión.
- El uso de inmunomodulares tópicos como los inhibidores de la calcineurina, en donde se incluye el tacrolimus, constituyen la línea de terapia antiinflamatoria no corticoide de segunda línea, aunque causan ciertos efectos secundarios como el ardor, estos son transitorios. Su uso es adecuado en áreas con alto riesgo de atrofia inducida por corticosteroides tópicos.
- Se recomienda la terapia proactiva, que consiste en el uso de corticosteroides tópicos o tacrolimus tópicos como terapia de mantenimiento a largo plazo.
- El uso de antibióticos o antisépticos tópicos es variable, se sugiere su uso por periodos cortos de tiempo.
- El uso de vendajes húmedos o tratamientos oclusivos durante la hospitalización son medidas útiles para mejorar los brotes.
- Aunque no existe evidencia sobre el uso de antihistamínicos en pacientes con dermatitis atópica, la guía recomienda el uso de antihistamínicos de primera generación en base a sus efectos sedantes.
- El uso de la fototerapia, podría ser una opción terapéutica adyuvante válida, en especial cuando la dermatitis atópica es crónica.

[24] Aoki V, Lorenzini D, Orfali RL, Zaniboni MC, Oliveira ZNP, Rivitti-Machado MC, et al. Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol. 2019 Apr;94(2 Suppl 1):67-75. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940210. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31166406; PMCID: PMC6544038.

ESTADOS UNIDOS (2014)[25]

La **Academia Americana de Dermatología**, para el tratamiento de la dermatitis atópica, recomienda que se puede abordar mediante una terapia no farmacología y una terapia farmacológica.

A) Recomendaciones de intervenciones no farmacológicas:

- Se sugiere la aplicación de agentes humectantes, como parte del tratamiento integral (su aplicación reduce la necesidad de usar una intervención farmacológica). Estos agentes, se deben aplicar después del baño.
- Se aconseja el uso de terapias con envoltura húmeda (con o sin un corticosteroide tópico) en pacientes con dermatitis atópica moderada a grave.

B) Recomendaciones de intervenciones farmacológicas:

- *Uso de corticosteroides tópicos:*
  - Se usan estos agentes cuando el paciente afectado no ha respondido al cuidado de la piel con el uso regular de emolientes.
  - Antes de usar estos agentes, se debe considerar el grado de la afección, el grado de la sequedad de la piel, y la zona corporal a tratar.
  - Se recomienda su uso en una frecuencia de dos veces al día.
  - Como terapia de mantenimiento, su uso debe ser intermitente a razón de 1 a 2 veces por semana, solamente en las áreas afectadas.
  - Se recomienda realizar un control mediante examen físico para evaluar los efectos secundarios durante un uso prolongado.

- *Uso de inhibidores tópicos de la calcineurina:*
  - Su uso es recomendable en casos de tratamiento agudo y crónico, y generalmente se suelen usar como terapia de mantenimiento.
  - Se suelen usar para reducir el uso de corticosteroides tópicos.
  - No se sugiere usarlos cuando la piel presenta una inflamación aguda. Suelen causar ardor y prurito, pero son efectos pasajeros en los primeros días de tratamiento.

- *Uso de antimicrobianos y antisépticos tópicos:*
  - Uso solo es necesario cuando se sospecha de infecciones cutáneas por bacterias, no se recomiendan su uso rutinario.

- *Antihistamínicos tópicos:*
  - No se recomienda su uso en pacientes con dermatitis atópica, debido al riesgo de absorción y de dermatitis de contacto.

5. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

En la búsqueda de la evidencia, no se han encontrado ETS que hagan referencia a la condición de "respuesta no adecuada" o "intolerancia al tratamiento"; en la recolección de datos solo se ha encontrado una ETS que aborda la comparación de la eficacia y seguridad del medicamento Tacrolimus 0.1% en comparación con corticoides tópicos en el tratamiento de dermatitis atópica. Considerando esta observación, se incluyó la siguiente ETS.

[25] Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, Krol A, Paller AS, Schwarzenberger K, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Jul;71(1):116-32.

REINO UNIDO – INGLATERRA (2004) [26]

La **Universidad de Brimingham** realizó una evaluación de tecnología sanitaria cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y seguridad de la pomada de tacrolimus para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica en adultos y niños en comparación con los tratamientos actuales. Dentro de los resultados primarios se ha considerado la mejora clínica y los cambios en los síntomas del paciente; y como resultados secundarios los efectos adversos y la calidad de vida.

De un total de 228 artículos, solo fueron considerados 25 estudios para finalmente identificar 9 artículos en donde se comparaba el tacrolimus versus otros tratamientos tópicos (donde se incluyó corticosteroides tópicos). Sin embargo, solo en 5 estudios se evaluó el medicamento tacrolimus 0.1% en comparación con corticosteroides que estén incluidos dentro del PNUME (FK-506, 1997; FK-506 1998; Gutgesell et al 1998; Reitamo et al 2002; Reitamo 2002;)

Principales características de los estudios que comparan tacrolimus con corticoides				
Estudio	**Población**	**Intervención**	**Comparador**	**Potencia del corticosteroide**
Retiamo et al	Adultos >15 años con dermatitis atópica de moderada a grave con al menos el 5 % del área de superficie corporal total	Tacrolimus 0.1%	Butirato de hidrocortisona 0.1%	Clase 2
FK-506	Adultos de 16 años o más con dermatitis atópica en tronco o extremidades	Tacrolimus 0.1%	Betametasona 0.12%	Clase 2
FK-506	Adultos de 16 años o más con lesiones crónicas de dermatitis atópica en tronco o extremidades	Tacrolimus 0.1%	Betametasona 0.12%	Clase 2
Gutgesell et al	Adultos con dermatitis atópica grave y de larga evolución.	Tacrolimus 0.1%	Hidrocortisona 3%	Clase 4
Retiamo et al	Adultos con dermatitis atópica	Tacrolimus 0.1%	Acetato de hidrocortisona 1% Butirato de hidrocortisona 0.1%	Clase 4 Clase 2

Resultado de la evaluación de eficacia:

Cuando se comparó los estudios, se encontró que el tacrolimus fue más efectivo que los esteroides potentes, pero sin significancia estadística (RR=1.13; IC: 95% 0.98 – 1.31). Cuando se comparó con esteroides más suaves, el resultado fue favorable para el tacrolimus con una significancia estadística (RR=1.67; IC: 95% 1.27 – 2.19). En un resultado global, considerando todos los esteroides, se obtuvo una significancia estadística a favor del tacrolimus (RR=1.39; IC: 95% 1.10 – 1.74). Debido a la poca cantidad de estudios, era de esperarse que el tacrolimus resultara beneficiado en la comparación con otros corticosteroides tópicos. Estos resultados deben manejarse con criterio.

[26] Penaloza Hidalgo B, Knight T, Burls A. A systematic review of effectiveness and cost effectiveness of Tacrolimus ointment for topical treatment of atopic dermatitis in adults and children. Report number 47, 2003, WMHTAC, Department of Public Health and Epidemiology, University of Birmingham. ISBN No: 07044 24789. Disponible en: https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/haps/projects/WMHTAC/REPreports/2003/atopicdermatitis.pdf

Resultados de seguridad:

Se ha reportado que cuando el tacrolimus se compara con esteroides potentes, no existe diferencia significativa importante en la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos, llegando a ser relativamente comparable (RR=1.05; IC 95% 0.91 – 1.21). En cambio, cuando se compara el tacrolimus con esteroides de potencia leve a moderada, se reportó que hubo una diferencia estadísticamente significativa a favor del tacrolimus (RR=2.80; IC 95% 2.26 – 3.47).

Estos resultados, indican que el tacrolimus tiende a desarrollar más reacciones adversas cuando se compara con corticoides de potencia leve a moderada.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas

Broeders et al. (2016)[27] realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar los efectos beneficiosos y los eventos adversos asociados del tacrolimus (inhibidor de la calcineurina tópico) en comparación con corticosteroides tópicos para el tratamiento de dermatitis atópica.

Se ha identificado 12 ensayos clínicos aleatorizados que compararon los inhibidores de la calcineurina tópicos (n= 3,492) versus corticosteroides tópicos (n=3,462) usados en pacientes con dermatitis atópica.

Como resultados de interés, se consideró los relacionados con la eficacia, en donde se incluye:
- Mejoría de la dermatitis
- Éxito del tratamiento

A continuación, se detallan las características de los ECAs, considerando el tacrolimus 0.1% versus corticosteroides tópicos (incluidos en el PNUME)

Estudio	Comparación	N° de participantes	Duración	Potencia del corticosteroide
Reitamo et al 2002-I	Tacrolimus 0.1%	191	3 semanas	Medio-bajo
	butirato de hidrocortisona 0.1%	186		
Reitamo et al 2005	Tacrolimus 0.1%	487	26 semanas	Medio bajo Muy bajo
	Butirato de hidrocortisona 0.1 + hidrocortisona acetato 1%	485		

Resultado en relación a la eficacia:

Se determinó que el tacrolimus 0.1% versus corticosteroides tópicos, tuvo un porcentaje similar de pacientes con *mejoría de dermatitis atópica* (81 % vs 71 %; RR 1,18; IC 95 % 1,04-1,34; P = 0,01). Mientras que, en relación al *éxito del tratamiento* el resultado también fue similar entre ambos grupos (72 % vs 68 %; RR 1,15; IC 95% 1,00-1,31; p = 0,04).

Conclusiones:
El tacrolimus ha mostrado una eficacia ligeramente superior en la mejora y éxito del tratamiento de la dermatitis atópica en comparación con los corticosteroides tópicos, la significancia estadística se aproxima al valor nulo.

[27] Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. J Am Acad Dermatol. 2016 Aug;75(2):410-419.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1228. Epub 2016 May 11. PMID: 27177441.

Cury et al. (2015)[28] realizaron una revisión sistemática en la base de datos de Cochrane, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico para la dermatitis atópica moderada y grave en comparación con otros tratamientos activos (como los corticoides tópicos).

Resultados primarios

1) Valoración del médico de la respuesta global de mejora
2) Autoevaluación del participante de la respuesta global de mejora
3) Ocurrencia y severidad de los efectos adversos

Resultados secundarios

1) Mejora de la enfermedad evaluada: área de superficie corporal afectada
2) Mejora de la enfermedad evaluada: índice de área y gravedad del eccema
3) Mejora de la enfermedad evaluada: calidad de vida
4) Mejora de la enfermedad evaluada: reducción de la puntuación SCORAD

Esta revisión sistemática incluyo un total de 20 estudios con un total de 5,885; pero a continuación solo se mostrará los detalles de aquellos estudios donde se analizó al tacrolimus 0.1% en comparación con algún corticosteroide tópico incluido en el PNUME.

DETALLES DE LOS ESTUDIOS					
ESTUDIO	**N° DE PARTICIPANTES**	**EDAD**	**INTERVENCIÓN**	**SEGUIMIENTO**	**TIPO DE DERMATITIS ATÓPICA**
Antiga 2010	24	Adultos (21 a 65 años)	Tacrolimus 0.1% vs butirato de hidrocortisona 0.1%	3 semanas	Moderado a severo
Caproni 2007	16	Adultos	Tacrolimus 0.1% vs butirato de hidrocortisona 0.1%	3 semanas	Moderado a severo
Reitamo 2005	972	Adultos (>18 años)	Tacrolimus 0.1% vs butirato de hidrocortisona 0.1% y acetato de hidrocortisona 1%)	Hasta 6 meses	Moderado a severo

Resultados primarios:

En relación a la valoración del médico de la respuesta global de mejora:
El estudio de Reitamo 2005 informó de una diferencia significativa a favor del tacrolimus 0.1% en comparación con un corticosteroide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%; usado en tronco y extremidades) o con un corticosteroide de potencia baja (acetato de hidrocortisona 0.1%; usado en cara y cuello), en ambos casos durante 6 meses (RR 1.32; IC 95%: 1.17-1.49; 972 participantes).

[28] Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. Accessed 01 August 2022.

Resultados secundarios:

Efectividad sobre el área de superficie corporal afectada:
El estudio de Reitamo 2005 informó de una mejoría significativa a favor del grupo de tacrolimus 0.1% en comparación con el grupo que usó butirato de hidrocortisona 0.1% (usado en tronco y extremidades) y acetato de hidrocortisona 1% (usado en cara y cuello) luego de 6 meses de seguimiento, con una mediana de diferencia porcentual desde el valor inicial de −88.2% (tacrolimus) versus −80.3% (corticosteroides tópicos), p<0.001 (prueba de Wilcoxon).

Efectividad sobre el índice de área y gravedad del eccema:
En el estudio de Reitamo 2005, la comparación entre tacrolimus al 0,1 % con un corticosteroide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%; utilizado en el tronco y las extremidades) o con un corticosteroide de potencia baja (acetato de hidrocortisona 1%; utilizado en la cara y el cuello), con una aplicación de dos veces al día, mostraron una mediana de porcentaje de mejora del 72,6% (tacrolimus) frente al 52,3% (corticosteroides tópicos) a los 3 meses y una mediana de porcentaje de mejora del 87,7% (tacrolimus) frente al 82,5% (corticosteroides tópicos) a los 6 meses. Las diferencias halladas se calificaron como significativas (p< 0.001 y p< 0.008, respectivamente, prueba de Wilcoxon).

Evaluación de la calidad de vida:
Basado en el componente físico (43%, p=0.03) y mental del paciente (76%, p<0.001), se ha encontrado que hubo un cambio de puntuación favorable para el grupo de tacrolimus 0.1% en comparación con el grupo de uso corticosteroide de potencia suave y moderada. Cuando se analizó el componente físico, el grupo de tacrolimus obtuvo una puntuación de 3.3 (DE ± 7.5) en comparación con el grupo de corticosteroides tópicos que tuvieron una puntuación de 2.3 (DE ± 7.6). Al observar el componente mental, el grupo de tacrolimus obtuvo un puntaje de 6.0 (DE ± 11.3) en comparación con 3.4 puntos (DE ± 10.6) del grupo de los corticosteroides.

Reducción de la puntuación SCORAD (esta puntuación indica mejoría):
Dos estudios (Antiga 2010, Caproni 2007), luego de 3 semanas de tratamiento, reportaron una diferencia significativa a favor del grupo que recibió el tacrolimus 0.1% en comparación con un corticosteroide de potencia media (butirato de hidrocortisona al 0.1%) (DM -8,82; IC del 95 %: −15.36 a −2.27, 2 estudios, 40 participantes). Sin embargo, los resultados deben tomarse con criterio dado el número reducido de población en el estudio.

Conclusiones:
En cualquiera de los resultados primarios y secundarios analizados en esta revisión sistemática, han evidenciado que el tacrolimus 0.1% ha tenido superioridad en eficacia frente a los corticosteroides tópicos de baja o media potencia. No se presentan resultados de eficacia comparativa con triamcinolona, betametasona o clobetasol.

6.2 Ensayos clínicos aleatorizados

Reitamo et al. (2002)[29] realizaron un ensayo aleatorizado que tuvo como objetivo comparar la pomada de tacrolimus 0.1% con la pomada de butirato de hidrocortisona 0.1% (corticosteroide de potencia media a potente) en el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave. El ensayo tuvo una duración de 3 semanas, en donde participaron un total de 570 pacientes, a los cuales se les asignó de forma aleatoria recibir tratamiento con tacrolimus 0.1% (n=191) o butirato de hidrocortisona 0.1% (n=186). (Observación: No fue incluido el grupo de tacrolimus 0.03% [n=193]).

[29] Reitamo, Sakari; Rustin, Malcolm; Ruzicka, Thomas; Cambazard, Frédéric; Kalimo, Kirsti; Friedmann, Peter S.; et al. (2002). Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 109(3), 547–555. doi:10.1067/mai.2002.121832

Resultados de eficacia:

- En los primeros 3 días, no se logró identificar una mejoría evidente en el grupo de tacrolimus 0.1% y butirato de hidrocortisona 0.1%
- En el curso de las 3 semanas de estudios los pacientes tuvieron una mediana de mejora del 63.5% en el grupo de tacrolimus 0.1% frente al 63.9% del grupo de butirato de hidrocortisona 0.1% en relación a la modificación del área afectada por la dermatitis atópica, esto quiere decir que la efectividad basado en los porcentajes es comparable en ambos grupos.
- Basado en la evaluación global de la respuesta clínica realizada por el médico, se reportó que el 51.4% de pacientes que recibieron butirato de hidrocortisona 0.1% experimentaron una excelente mejoría o eliminación de la afección frente al 49.2% del grupo de tacrolimus 0.1% al final del tratamiento, no se realizó comparación estadística entre ambos grupos.

Conclusiones:

Luego de 3 semanas de seguimiento, la eficacia de tacrolimus 0.1% versus butirato de hidrocortisona 0.1% mostraron resultados comparables entre ambos grupos.

7. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

7.1 Revisiones sistemáticas

Broeders et al. (2016)[30] realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue comparar los efectos beneficiosos y los eventos adversos asociados del tacrolimus (inhibidor de la calcineurina tópico) en comparación con corticosteroides tópicos para el tratamiento de dermatitis atópica. El trasfondo de esta revisión se da en respuesta a evaluar la seguridad de los inhibidores de la calcineurina y su relación causal con desarrollar malignidad en seres humanos, así como saber si se debe considerar a estos agentes como tratamiento estándar para la dermatitis atópica.

Se ha identificado 12 ensayos clínicos aleatorizados que compararon los inhibidores de la calcineurina tópicos (n= 3,492) versus corticosteroides tópicos (n=3,462) usados en pacientes con dermatitis atópica.

En relación a los resultados de seguridad se incluyó:
- Eventos adversos
- Ardor en la piel
- Prurito
- Eventos adversos relacionados con el tratamiento
- Eventos adversos que requirieron interrupción del tratamiento
- Eventos adversos graves
- Atrofia de la piel
- Infección de la piel

Resultados:

- El número de eventos adversos (74 % vs 64 %; RR 1,28; IC 95 % 1,05-1,58; P = 0,02) así como los eventos adversos relacionados con el tratamiento (11 % vs 8 %; RR 1,45; IC 95 % 1,15-1,83; p = 0,002) resultaron ser mayores en el grupo del tacrolimus 0.1% en comparación con el grupo de corticosteroides.
- Hubo una mayor tasa de incidencia en desarrollar sensación de ardor en la piel (30 % frente a 9 %; RR 3,27; IC 95 % 2,48-4,31; P<.00001) y prurito (2% vs 8%; RR 1.49; IC 95% 1.24-

[30] Broeders JA, Ahmed Ali U, Fischer G. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing topical calcineurin inhibitors with topical corticosteroids for atopic dermatitis: A 15-year experience. J Am Acad Dermatol. 2016 Aug;75(2):410-419.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1228. Epub 2016 May 11. PMID: 27177441.

1.79; P<.00001) en el grupo del tacrolimus 0.1% en comparación con el grupo de corticosteroides.

- No hubo diferencias en ambos grupos (tacrolimus 0.1% vs corticosteroides tópicos) cuando se evaluó los eventos adversos que requirieron interrupción del tratamiento (1,8% vs 1,9%; RR 0,95; IC 95% 0,66-1,38; P = 0,79), eventos adversos graves (8,2% vs 7,2%; RR 1,15; IC 95% 0.98-1.34; P = .08), atrofia de la piel (0.8% vs 0%; RR 5.66; IC 95% 1.00-31.91; P = .05) o infección de la piel (12% vs 11%, RR 1,08, IC 95% 0,94-1,24, P = 0,29).

Conclusiones:

Los resultados han evidenciado que hubo un mayor número de eventos adversos, eventos adversos relacionados con el tratamiento, incidencia de sensación de ardor y prurito en la piel; en el grupo de tacrolimus 0.1% en comparación con el grupo de utilizó corticosteroides tópicos.

Cury et al. (2015)[31] realizaron una revisión sistemática en la base de datos de Cochrane, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico para la dermatitis atópica moderada y grave en comparación con otros tratamientos activos (como los corticoides tópicos).

Resultados primarios

1) Valoración del médico de la respuesta global de mejora
2) Autoevaluación del participante de la respuesta global de mejora
3) Ocurrencia y severidad de los efectos adversos

Resultados:

Ocurrencia y severidad de los efectos adversos:

Cuatro estudios (Reitamo 2002b, Reitamo 2002a, Reitamo 2005-1, Reitamo 2005-2), informaron que el principal efecto adverso fue la sensación de ardor en el sitio de aplicación, el cual fue más frecuente en el grupo de pacientes que usaron tacrolimus 0.1% en comparación al grupo que recibió corticoides tópicos de diferentes potencias. A continuación, se detallan los resultados estadísticos y características de los 4 estudios.

Estudio	Comparación	Duración	Incidencia de reacciones adversas		Resultados estadísticos
			Tacrolimus 0.1%	Corticoides de diferente potencia	
Reitamo 2002b	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia baja (acetato de hidrocortisona 1%)	3 semanas	38/186	13/185	RR 2,91; IC del 95%: 1,60 a 5,28; un estudio, 371 participantes
Reitamo 2002a	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%)	3 semanas	113/191	24/186	RR 4,59; IC del 95%: 3,10 a 6,78; un estudio, 377 participantes
Reitamo 2005-1	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%)	6 meses	255/487	67/485	RR 3,79, IC del 95%: 2,99 a 4,81, 1 estudio, 972 participantes
Reitamo 2005-2	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia baja (acetato de hidrocortisona 1%)	12 meses	40/40	34/40	RR 1,17, IC del 95%: 1,02 a 1,35, 1 estudio, 80 participantes

[31] Cury Martins J, Martins C, Aoki V, Gois AFT, Ishii HA, da Silva EMK. Topical tacrolimus for atopic dermatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD009864. DOI: 10.1002/14651858.CD009864.pub2. Accessed 01 August 2022.

Tres estudios (Reitamo 2002b, Reitamo 2002a, Reitamo 2005-1), informaron que el segundo efecto adverso más frecuente fue el prurito y se lo asoció al grupo que recibió tacrolimus 0.1% en comparación del grupo que recibió corticoides tópicos de diferentes potencias. Aunque la frecuencia fue mayor en el grupo de tacrolimus 0.1%, estadísticamente no se encontró que hubiese diferencias significativas. A continuación, se detallan los resultados estadísticos y características de los 3 estudios.

Estudio	**Comparación**	**Duración**	**Incidencia de reacciones adversas**		**Resultados estadísticos**
			Tacrolimus 0.1%	**Corticoides de diferente potencia**	
Reitamo 2002b	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia baja (acetato de hidrocortisona 1%)	3 semanas	21/186	14/185	RR 1.49; IC del 95%: 0.78 a 2.84; un estudio, 371 participantes
Reitamo 2002a	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%)	3 semanas	29/191	18/186	RR 1.57; IC del 95%: 0.90 a 2.73; un estudio, 377 participantes
Reitamo 2005-1	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%)	6 meses	88/487	65/485	RR 1.35, IC del 95%: 1.00 a 1.81, 1 estudio, 972 participantes

Nuevamente, tres estudios (Reitamo 2002b, Reitamo 2002a, Reitamo 2005-1), también informaron de un tercer evento adverso más frecuente, que fue la infección de la piel; sin embargo, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos (tacrolimus 0.1% o corticoides tópicos de diferentes potencias). A continuación, se detallan los resultados estadísticos y características de los 3 estudios.

Estudio	**Comparación**	**Duración**	**Incidencia de reacciones adversas**		**Resultados estadísticos**
			Tacrolimus 0.1%	**Corticoides de diferente potencia**	
Reitamo 2002b	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia baja (acetato de hidrocortisona 1%)	3 semanas	12/186	9/185	RR 1.33; IC del 95%: 0.57 a 3.07; un estudio, 371 participantes
Reitamo 2002a	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%)	3 semanas	15/191	13/186	RR 1.12; IC del 95%: 0.55 a 2.30; un estudio, 377 participantes
Reitamo 2005-1	Tacrolimus 0.1% vs corticoide de potencia media (butirato de hidrocortisona 0.1%)	6 meses	60/487	58/485	RR 1.03; IC del 95%: 0.73 a 1.44, 1 estudio, 972 participantes

Conclusiones:

Con base a la evidencia de esta revisión, se ha logrado determinar que la sensación de ardor y prurito fueron los efectos adversos más frecuentes y que estuvieron asociados al grupo que recibió Tacrolimus 0.1% en comparación con el grupo que recibió corticoides tópicos de diferentes potencias. Sin embargo, los autores han señalado que estos efectos adversos fueron de leves a moderados y que además fueron transitorios.

7.2 Ensayos clínicos controlados aleatorizados

Reitamo et al. (2002)[32] realizaron un ensayo aleatorizado que tuvo como objetivo evaluar los efectos adversos asociados al uso de pomada de tacrolimus 0.1% versus pomada de butirato de hidrocortisona 0.1% (corticosteroide de potencia media a potente) usados en el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica de moderada a grave.

El ensayo tuvo una duración de 3 semanas, en donde participaron un total de 570 pacientes, a los cuales se les asignó de forma aleatoria recibir tratamiento con tacrolimus 0.1% (n=191) o butirato de hidrocortisona 0.1% (n=186).

Resultados:

- El ardor y el prurito fueron los únicos eventos adversos que presentaron mayor incidencia en el grupo de tacrolimus 0.1% en comparación del grupo de butirato de hidrocortisona 0.1% ($p<0.05$). Estos efectos fueron transitorios, y su prevalencia disminuyó con el tiempo.
- Solamente un paciente presentó un evento adverso grave durante el tratamiento y perteneció al grupo de tacrolimus 0.1%.
- En relación a un evento adverso que condujo a la interrupción del tratamiento el cual fue evidenciado como irritación de la piel, llevó a 6 pacientes del grupo de tacrolimus 1% a su descontinuación. También se evidenció el desarrollo de infección en 2 pacientes del grupo de butirato de hidrocortisona 0.1% y a 2 pacientes del grupo de tacrolimus 0.1%. Durante todo el estudio no se reportaron casos de eccema herpético.

Conclusiones:

El ardor, prurito, irritación y evento adverso grave fueron mayormente asociados al grupo que recibió tacrolimus 0.1% en comparación al grupo que recibió butirato de hidrocortisona 0.1%. Por otro lado, se ha informado que el ardor y prurito fueron eventos adversos que disminuyeron con el tiempo.

7.3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

A continuación, se describe las reacciones adversas muy frecuentes descritas en la ficha técnica, para tacrolimus 0.1% (pomada): [33]

Terminología de la OMS	Reacción adversa muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Quemazón en la zona de aplicación, prurito en la zona de aplicación

7.4 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) [34]

El CENAFyT, al 20 de julio del 2022, tiene registrado un total de 17 sospechas de reacciones adversas asociadas al medicamento TACROLIMUS. El grupo etario que reportó más sospecha de reacciones adversas relacionadas al medicamento fue el de 45 a 64 años (29.4%).

De los 17 casos de sospecha de reacciones adversas, las asociadas a la forma farmacéutica tópica fueron 7: prurito en la zona de aplicación (5 casos) y eritema en la zona (2 casos).

[32] Reitamo, Sakari; Rustin, Malcolm; Ruzicka, Thomas; Cambazard, Frédéric; Kalimo, Kirsti; Friedmann, Peter S.; et al. (2002). Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 109(3), 547–555. doi:10.1067/mai.2002.121832

[33] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica PROTOPIC 0.1% pomada. [Internet]. [Actualización 20 nov 2006; consultado 03 jul 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima

[34] MINSA. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. [Internet]. [Actualizado 25 de mayo de 2022, consultado 17 mayo 22]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/

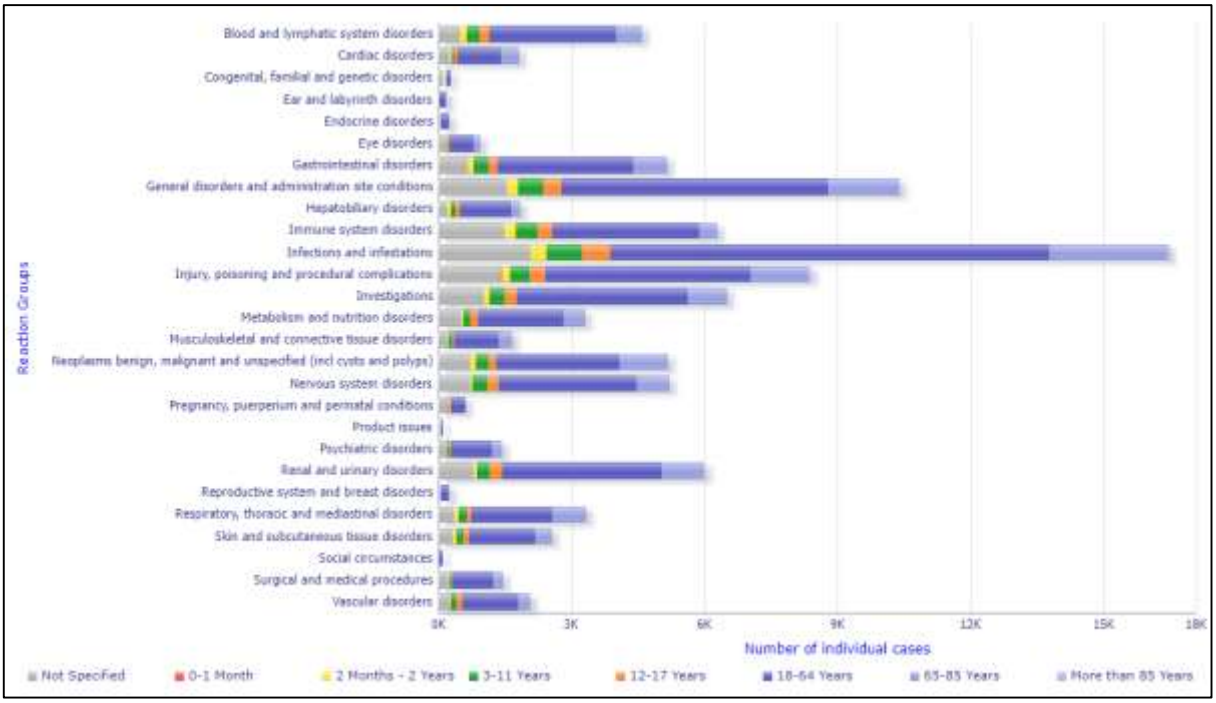
7.5 VigiAccess[35]

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) nos brinda la siguiente información en relación a las sospechas de reacciones adversas reportadas:

Medicamento	**TACROLIMUS**
Tiempo de registros	Desde 1994 hasta 2022
Registros totales de sospechas de reacciones adversas	70,516
Asociación de reacciones adversas más frecuentes	Infecciones e infestaciones (21,299 casos), Trastornos generales y condiciones de administración del sitio (14,105 casos), Lesiones, envenenamientos y complicaciones del procedimiento (12,179)

7.6 Eudrovigilancia[36]

La base de datos de Eudrovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos indica que, hasta el 30 de julio de 2022, se reportaron 44,761 casos de sospecha de reacciones adversas para el medicamento TACROLIMUS, divididos de la siguiente forma:



No se reporta los eventos asociados según la forma farmacéutica.

[35] WHO. VigiAccess. Uppsala Monitoring Centre. [Internet]. [Consultado 03 ago 2022]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/
[36] EMA. Base de datos Europea de Informes de presuntas reacciones adversas. EudraVigilance. [Internet]. [Consultado 03 ago 2022]. Disponibles en: https://www.adrreports.eu/en/

8. DATOS DE CONSUMO

En la base de datos de disponibilidad de productos farmacéuticos del SISMED no se registra el consumo ni disponibilidad del medicamento TACROLIMUS 0.1% Pomada en los establecimientos de salud del MINSA; se detalla el consumo de los corticoides tópicos considerados en el PNUME en la siguiente tabla[37]:

Tabla 1. MINSA	
Medicamento	**Unidades consumidas 2021**
Tacrolimus 0.1% Pomada 10 g	-------
Betametasona (como dipropionato) 50mg/100g (0.05%) crema x 20g	221,163
Clobetasol propionato 50mg/100g (0.05%) crema x 25g	57,228
Hidrocortisona (como acetato) 1g/100g (1%) crema x 20g	7,676
Triamcinolona acetónido 25mg/100mL (0.025%) solución (loción) x 60mL	1,707

Dentro de los establecimientos de salud de EsSalud, el consumo del medicamento TACROLIMUS 0.1% Tópico y los corticoides tópicos considerados en el PNUME se detalla en la siguiente tabla[38]**:**

Tabla 2. ESSALUD	
Medicamento	**Unidades consumidas 2021**
Tacrolimus 0.1% x 10 g	31,295
Betametasona (dipropionato) 0.05% crema x 20 a 30g	638,858
Clobetasol (propionato) 0.05% crema x 20 a 25g	197,500
Hidrocortisona (como acetato) 1% crema x 20 a 30g	66,468
Triamcinolona (acetónido) 0.025% loción tópico x 60mL	128,642

9. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los precios reportados en el portal web del SISMED por todos los establecimientos de salud del MINSA, y para el caso EsSalud fue considerado el reporte obtenido a través del IETSI.

[37] SISMED. Consumo histórico detallado de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos, Productos Médicos, Productos Sanitarios y Productos afines. [Internet]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/BienvenidaPortal.aspx

[38] Información solicitada al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigacion – IETSI. Fecha de solicitud: 05 jul 2022.

9.1 Reporte de Precio de Medicamento

Dentro de los establecimientos de salud de MINSA, el costo promedio unitario de los corticoides tópicos considerados en el PNUME durante el 2021 fue[39]**:**

Tabla 3. MINSA	
Medicamento	**Costo unitario 2021 (S/.)**
Tacrolimus 0.1% Pomada 10 g	-------
Betametasona (como dipropionato) 50mg/100g (0.05%) crema x 20g	S/. 1.25
Clobetasol propionato 50mg/100g (0.05%) crema x 25g	S/. 1.40
Hidrocortisona (como acetato) 1g/100g (1%) crema x 20g	S/. 3.69
Triamcinolona acetónido 25mg/100mL (0.025%) solución (loción) x 60mL	S/. 6.64

Dentro de los establecimientos de salud de EsSalud, el costo promedio unitario de TACROLIMUS 0.1% Tópico y los corticoides tópicos considerados en el PNUME durante el 2021 fue[40]**:**

Tabla 4. ESSALUD	
Medicamento	**Costo unitario 2021 (S/.)**
Tacrolimus 0.1% x 10 g	S/. 37.00
Betametasona (dipropionato) 0.05% crema x 20 a 30g	S/. 0.96
Clobetasol (propionato) 0.05% crema x 20 a 25g	S/. 1.54
Hidrocortisona (como acetato) 1% crema x 20 a 30g	S/. 3.90
Triamcinolona (acetónido) 0.025% loción tópico x 60mL	S/. 4.52

9.2 Costo de tratamiento por paciente al año

Medicamento	Dosis*	Costo unitario (S/.)	Cantidad por mes	Costo por mes (S/.)	Costo anual (S/.)
Tacrolimus 0.1% Pomada 10 g	2 mg/día	37.00	6 unidades	222.00	2,664.00
**2 mg de tacrolimus 0.1% equivale a 2 g de pomada*					

[39] SISMED. Consumo histórico detallado de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos, Productos Médicos, Productos Sanitarios y Productos afines. [Internet]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/consolida/portalsismed/BienvenidaPortal.aspx

[40] Información solicitada al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigacion – IETSI. Fecha de solicitud: 05 jul 2022.

10. RESUMEN

La dermatitis atópica es una condición de la piel que se caracteriza por presentar inflamación, presencia de lesiones eccematosas recurrentes y prurito intenso en regiones localizadas. No presenta un diagnóstico definitivo, sin embargo, se considera la valoración del médico para determinar el grado de afección de las lesiones. Tiene una fisiopatología compleja, presentan una fuerte predisposición genética y una exacerbada inflamación causada por las células T. Es una condición muy frecuente en pacientes pediátricos (20-60%) y poco prevalente en pacientes adultos (2.4-10%). Tiene una prevalencia geográfica mayor en países desarrollados. En Latinoamérica tiene una prevalencia del 20%. En Perú solo se tiene datos de prevalencia en la población infantil, la cual, según el Instituto de Salud del Niño, es de 9%.

El tratamiento de la dermatitis atópica se maneja en base al uso de corticoides tópicos, que se considera como tratamiento de primera línea para reducir la inflamación y prurito, pero se debe valorar sus efectos adversos. Como segunda línea de tratamiento se considera a los inhibidores tópicos de la calcineurina, aunque presentan reacciones adversas en el inicio del tratamiento, suelen ser transitorias. Otros tratamientos consisten en usar otros agentes como antihistamínicos, terapia sistémica con corticoides, ciclosporina, antimetabolitos, fototerapia, anticuerpos monoclonales y crisaborol tópico.

Se desconoce el mecanismo de acción del tacrolimus en la dermatitis atópica, pero se ha demostrado que inhibe el proceso de generación de inflamación al inhibir la liberación de mediadores preformados de los mastocitos y basófilos de la piel. Luego de 3 estudios farmacocinéticos, se determinó que el tacrolimus presenta una absorción tópica mínima; cuando alcanza la biodisponibilidad, tiene una unión proteínas del 99%. Luego de la distribución, se ha determinado que el tacrolimus tiene un proceso de metabolización por medio del sistema oxidasa. Si el tacrolimus una vez absorbido llega a la circulación, presentará una eliminación renal de 2.4% y 53.6% fecal.

Las agencias reguladoras han dado aprobación del uso de tacrolimus 0.1% de uso tópico para el tratamiento de dermatitis atópica moderada o grave en pacientes adultos como segunda línea de tratamiento en casos en donde no hubo respuesta o que sean intolerantes al tratamiento con corticoides tópicos.

El tacrolimus 0.1% de uso tópico, solo presenta 2 registros sanitarios vigentes. La forma de presentación para uso tópico de tacrolimus 0.1% no se encuentra incluido en ninguna de las 2 Listas Modelos de Medicamentos Esenciales de la OMS, como tampoco en el PNUME.

Los sumarios Best Practice, DynaMed y UpToDat, coinciden en recomendar como primera línea de tratamiento el uso de corticoides tópicos, pero teniendo como observación la potencia, severidad de la afección y la zona de localización. Y en pacientes refractarios, se aconseja intervenir con el uso de inhibidores tópicos de calcineurina, en donde destaca el uso de tacrolimus tópico.

Las guías de práctica clínica incluidas en este informe recomiendan el uso de corticoides tópicos como primera línea de tratamiento, considerando la gravedad de las lesiones, la dosificación y el sitio de las lesiones, con la finalidad de maximizar los efectos antiinflamatorios. Como segunda línea de tratamiento consideran el uso de tacrolimus tópico. Para garantizar la humectación de la piel se aconseja usar agentes emolientes. Otros agentes a considerar en el tratamiento son: antimicrobianos, antihistamínicos tópicos o ciclosporina.

Se encontró una ETS realizada por la Universidad de Brimingham (2004), en donde se evaluó la efectividad y seguridad de la pomada de tacrolimus para el tratamiento de dermatitis atópica en

comparación con los tratamientos actuales. Se informó que el tacrolimus fue más efectivo que los corticoides tópicos potentes (RR=1.13; IC: 95% 0.98 – 1.31) pero sin diferencia estadística, mientras que al compararlo con los corticoides tópicos suaves (RR=1.67; IC: 95% 1.27 – 2.19), hubo diferencia concluyente. Además, se ha mencionado que, al tener poca cantidad de estudios era de esperarse que el tacrolimus fuese favorecido. En relación a la seguridad, se ha reportado que el tacrolimus tiene mayor asociación de reacciones adversas cuando se los compara con corticoides tópicos de potencia leve a moderad (RR=2.80; IC 95% 2.26 – 3.47).

La revisión sistemática de Broeders y col. (2016) evaluaron la eficacia de tacrolimus en comparación con corticoides tópicos para el tratamiento de dermatitis atópica. Se identificaron 2 estudios, y se informó que, en relación a la mejoría de la dermatitis atópica y el éxito de tratamiento, ambos grupos mostraron similar eficacia (81 % frente a 71 %; RR 1,18; IC 95 % 1,04-1,34; P = 0,01 y 72 % frente a 68 %; RR 1,15; IC 95% 1,00-1,31; p = 0,04; respectivamente). En relación a la seguridad, se informó que el tacrolimus tuvo una mayor asociación sensación de ardor y prurito en la piel en comparación con los corticoides tópicos.

En otra revisión sistemática, Cury y col. (2015) evaluaron la eficacia del uso de tacrolimus 0.1% en comparación con tratamientos activos como los corticoides tópicos. Se informó que el tacrolimus 0.1% en resultados tales como respuesta global (RR 1.32; IC 95%: 1.17-1.49; 972 participantes), eficacia sobre la superficie corporal afectada, eficacia sobre el índice de área y gravedad del eccema y en la calidad de vida; resultó tener una eficacia superior en comparación con los corticoides tópicos de baja o media potencia; no hubo resultados de comparación con triamcinolona, betametasona ni clobetasol. En seguridad, 4 estudios determinaron que las reacciones adversas más frecuentes (sensación de ardor en la piel y prurito) fueron asociadas con el tacrolimus en comparación con los corticoides tópicos, sin embargo, estos efectos fueron transitorios.

En relación a los ECAs, se encontró el estudio realizado por Reitamo y col. (2002) donde informaron que no hubo diferencias entre el grupo que usó tacrolimus 0.1% versus el grupo que usó butirato de hidrocortisona 0.1%, mostrando en ambos grupos una mejoría en el tratamiento de la dermatitis atópica. En relación a la seguridad, se reportó que los principales efectos adversos fueron el ardor y el prurito los cuales fueron asociados al grupo que uso tacrolimus 0.1%, pero su duración fue transitoria.

El CENAFyT, al 20 de julio del 2022, tiene un registro de 17 sospechas de reacciones adversas asociadas al medicamento tacrolimus, de las cuales 7 pertenecen a la forma farmacéutica tópica y fueron: prurito y eritema en la zona de aplicación.

En datos de consumo, no se ha encontrado registro de disponibilidad ni consumo dentro de los establecimientos de salud del MINSA. Sí hubo consumo en los establecimientos de salud de EsSalud, los cuales fueron 31,295 unidades en el año 2021.

El costo de tratamiento por año para un paciente, según el reporte de precio otorgado por EsSalud, ascendería a S/. 2,664.00 soles.

11. CONCLUSIONES

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento TACROLIMUS 0.1% Pomada 10 g para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

En pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a grave que han tenido una respuesta inicial a un tratamiento de máximo 6 semanas, ¿el tratamiento con tacrolimus tópico es más eficaz y seguro en comparación con el uso de corticoides tópicos (dipropionato de betametasona, propionato de clobetasol, acetato de hidrocortisona o triamcinolona acetónido) o mejor terapia de soporte?

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda Resultados** ((eczema OR atopic dermatitis) AND adult) AND (tacrolimus OR "topical corticosteroids") **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones Resultados: 843 *Meta-Analysis, Systematic Review: 27* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 145* *Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study: 249*	**2 RS** Broeders, 2016 Cury, 2015 **1 ECA** Reitamo, 2002
TRIPDATABASE	atopic dermatitis AND treatment AND corticoids AND tacrolimus Resultados: 325 Revisiones sistemáticas: 15 Guías de práctica clínica: 26	**3 GPC** JAPÓN, 2020 BRASIL, 2019 EE.UU., 2014
DYNAMED	"dermatitis atopic" Resultados: 18 sumarios	**01**
UPTODATE	"dermatitis atopic"	**01**
BEST PRACTICE	"eczema"	**01**
University of Birmingham	"tacrolimus"	**01** Inglaterra, 2016