

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la dermatitis atópica

F. J. Ortiz de Frutos

Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

RESUMEN

Los corticoides, casi 50 años después de su introducción, siguen siendo uno de los pilares principales de la terapéutica dermatológica en general y de la dermatitis atópica en particular. Sin embargo, su uso está limitado por sus efectos secundarios locales y sistémicos.

Existe una enorme demanda de medicamentos con capacidad antiinflamatoria que no pertenezcan al grupo de los corticoides que sean útiles en distintas dermatosis inflamatorias.

En los últimos años el arsenal terapéutico para la dermatitis atópica se ha incrementado con 2 grupos diferentes de medicamentos: los inmunomoduladores tópicos y los inhibidores de los leucotrienos. Ambos grupos de medicamentos son novedosos y probablemente veamos aparecer nuevos compuestos pertenecientes a este tipo de drogas en los próximos años.

Entre las alternativas a los corticoides se encuentran los inmunomoduladores, y de todos ellos los antibióticos macrólidos destacan como los más prometedores. El tacrolimus (FK 506) y el pimecrolimus (ASM 981) pertenecen a este grupo de sustancias que poseen una elevada capacidad de inhibición de la activación de los linfocitos T. Aunque también actúan sobre otras células con papel en la dermatitis atópica (mastocitos, células de Langerhans, linfocitos B), su acción sobre los linfocitos T parece ser la fundamental. En los linfocitos T actúan inhibiendo la acción de la calmodulina, enzima vital en la cadena de activación de estas células que acaba con la producción de interleucina 2 y otras citocinas proinflamatorias.

La experiencia acumulada en los distintos trabajos parece indicar que el tacrolimus es un tratamiento seguro y eficaz de la dermatitis atópica en pacientes a partir de los 2 años de edad. Ha sido aprobado para uso clínico hace 3 años en Japón y hace más de 1 año en EE.UU. El número de ensayos clínicos aleatorios comparativos frente a placebo y frente a dis-

tintos corticoides que demuestran su acción es abrumador. Tiene una potencia antiinflamatoria similar a la de los corticoides tópicos de potencia alta. Requiere dos aplicaciones al día y en principio ha sido probado en pacientes con dermatitis atópica moderada-grave. Los datos publicados sobre más de 10.000 pacientes avalan su seguridad. El efecto secundario más frecuente a corto plazo es la sensación de ardor durante unos minutos en la zona de aplicación.

El pimecrolimus no ha sido comercializado aún en ningún país y se haya en estadio III de investigación clínica. Ha sido probado en 3 ensayos clínicos en pacientes de más de 3 meses de edad con dermatitis atópica leve-moderada. Presenta un patrón de seguridad muy bueno, similar al del tacrolimus.

El número y la calidad de la evidencia aportada por los estudios de tratamiento con inhibidores de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast y zileuton) es mucho menor, pero también parecen un conjunto de sustancias sobre las que es necesario seguir investigando. Se han publicado tan sólo 5 series cortas de tratamiento con estos productos.

Palabras clave: Dermatitis atópica. Eczema atópico. Tratamiento. Tacrolimus. Pimecrolimus. Antileucotrienos. Zafirlukast. Montelukast. Zileuton.

INTRODUCCIÓN

Los corticoides, casi 50 años después de su introducción, siguen siendo uno de los pilares principales de la terapéutica dermatológica. Sin embargo, su uso está limitado por sus efectos secundarios locales y sistémicos. Existe una enorme demanda de medicamentos con capacidad antiinflamatoria que no pertenezcan al grupo de los corticoides que sean útiles en distintas dermatosis inflamatorias.

En los últimos años el arsenal terapéutico para la dermatitis atópica se ha incrementado con 2 grupos diferentes de medicamentos: los inmunomoduladores tópicos y los inhibidores de los leucotrienos. Ambos grupos de medicamentos son novedosos y probablemente veamos aparecer nuevos compuestos pertenecientes a este tipo de fármacos en los próximos años.

La experiencia acumulada en los distintos trabajos parece indicar que el tacrolimus (y con menor cantidad de evidencia) es un tratamiento seguro y eficaz de la dermatitis atópica. El número y la calidad de la evidencia aportada por los estudios de tratamiento con inhibidores de los leucotrienos es mucho me-

nor, pero también parecen un conjunto de sustancias sobre las que es necesario seguir investigando.

El objetivo del trabajo es revisar lo publicado hasta la fecha en literatura inglesa y española sobre el papel de los inmunomoduladores tópicos y los inhibidores de los leucotrienos en la dermatitis atópica.

INMUNOMODULADORES TÓPICOS

Entre las alternativas a los corticoides se encuentran los inmunomoduladores, y de todos ellos los antibióticos macrólidos destacan como los más prometedores (1). El tacrolimus (FK 506) y el pimecrolimus (ASM 981) pertenecen a este grupo de sustancias que poseen una elevada capacidad de inhibición de la expresión de diferentes genes que participan en el proceso de activación de los linfocitos T (2) (figs. 1 y 2).

La ciclosporina es otro inmunosupresor con acción similar. Sin embargo, a diferencia del tacrolimus y el pimecrolimus, no es activa por vía tópica, lo que limita su empleo dermatológico debido a los potenciales efectos secundarios de su uso sistémico (3). El tacrolimus ha demostrado actividad en su empleo tó-

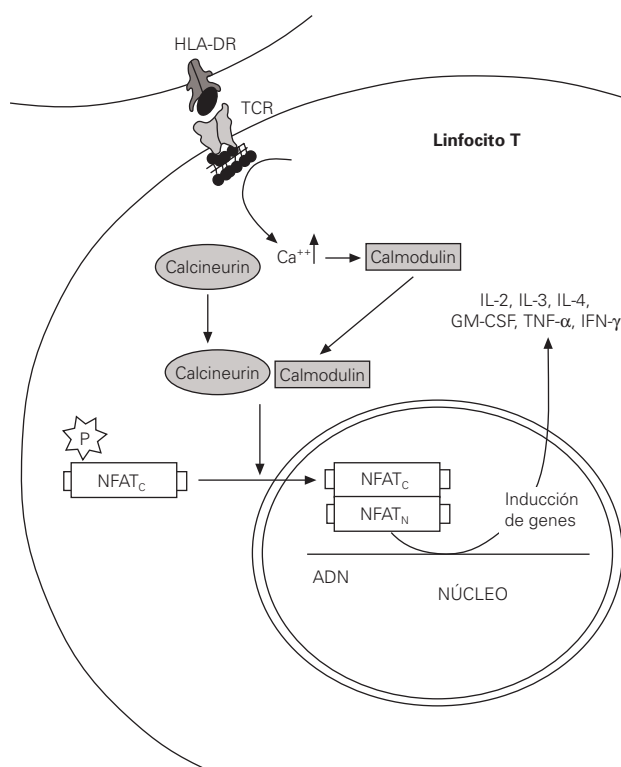


Figura 1.—Mecanismo normal de estimulación de los linfocitos T a partir de la presentación de antígenos.

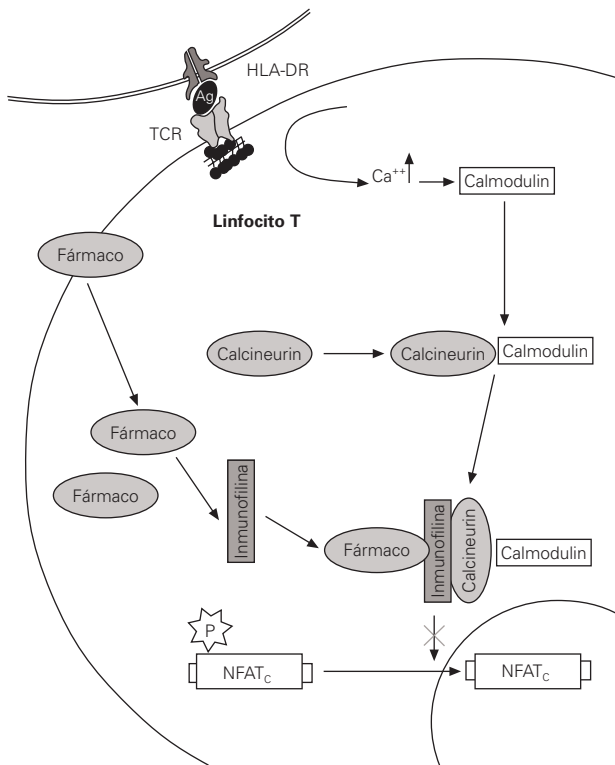


Figura 2.—La inhibición de la acción de la calcineurina por parte del inmunomodulador (tacrolimus o pimecrolimus) impide la defosforilación y el paso del factor activador citosólico al núcleo. Con ello algunos genes se mantienen reprimidos y finalmente no hay nueva síntesis de citocinas.

pico en ensayos clínicos a doble ciego en humanos (4-12) y en animales de experimentación (13-15). Aunque el número de ensayos es menor, también se han publicado datos sobre la eficacia de la SDZ ASM 981 en dermatitis atópica (16, 17).

La situación de ambos macrólidos es diferente. El tacrolimus fue comercializado en Japón en 1999 y en EE.UU. a finales de 2000. Se espera que sea comercializado a lo largo de 2002 en la Unión Europea. El pimecrolimus todavía no ha sido comercializado en ningún país del mundo y se haya en estadio III de investigación clínica.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS INMUNOMODULADORES

Aunque la acción más conocida y probablemente la que explica la mayoría de la eficacia de estos fármacos es la que ejercen inhibiendo la activación de los linfocitos T, también actúan sobre los mastocitos, basófilos, los linfocitos B y las células de Langerhans.

En los linfocitos T actúan inhibiendo la acción de la calmodulina, enzima vital en la cadena de activación de estas células que acaba con la producción de interleucina 2 y otras citocinas proinflamatorias.

TACROLIMUS

Estudios sobre eficacia

Son más de 10.000 los pacientes con DA sobre los que se han publicado resultados con tratamiento tópico con tacrolimus.

Los primeros casos de DA tratada con tacrolimus se refieren a pacientes adultos con lesiones recalcitrantes, muy liquenificadas o excoriadas, en cara y cuello. La búsqueda de un inmunosupresor que funcionara de forma tópica y que no presentara los efectos atrofiantes de los corticoides animó a diversos grupos a emplearla en este tipo de pacientes.

Los ensayos abiertos con un corto número de pacientes de Aoyama et al y Nakagawa et al dejaron la puerta abierta al primer ensayo clínico aleatorio, a doble ciego de Ruzicka et al. En éste se comparaba la eficacia y seguridad de las pomadas de tacrolimus al 0,03, 0,1 y 0,3 % frente a placebo. La duración del tratamiento fue de 3 semanas, con 2 semanas adicionales de seguimiento. Se incluyeron 250 pacientes en el estudio con edades entre los 13 y los 60 años. Se aplicaba la pomada en un área predefinida de entre 200 y 1.000 cm². La mejoría clínica obtenida con cualquiera de los 3 grupos tratados con pomada de tacrolimus al compararla con el grupo que recibió placebo fue mayor de una forma estadísticamente significativa. Sin embargo, no se obtuvo significación estadística al comparar entre sí los tres grupos tratados con tacrolimus, aunque sí una tendencia a favor de los tratados con las concentraciones de 0,3 y 0,1 % frente al 0,03 %. Las lesiones de tronco, miembros, cara o cuello mejoraron de forma similar. El grupo tratado con pomada al 0,03 % redujo en un 66,7 % el marcador global de situación clínica. El tratado con pomada al 0,1 % lo hizo en un 83,4 % y el tratado con pomada al 0,3 % en un 75 %.

El hecho de que los ensayos clínicos previos se habían realizado en adultos, cuando la máxima prevalencia de la DA se da en la infancia, llevó a Boguniewicz et al (18) a iniciar un nuevo ensayo clínico a doble ciego, placebo controlado, en 180 niños con edades comprendidas entre los 7 y los 16 años. De nuevo se compararon los efectos de la aplicación de dos aplicaciones diarias de una pomada de tacrolimus (al 0,03, 0,1 y 0,3 %) y placebo en este caso durante un máximo de 22 días.

Los resultados fueron calificados globalmente como excelentes por los investigadores en un 69, 67 y 70 % de los casos al emplear la pomada de tacrolimus; frente a un 38 % de los casos que usaron placebo (diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos). La media del índice que mide la gravedad de la DA disminuyó de forma dependiente de la dosis en los grupos tratados con tacrolimus (un 72, 77 y 80 %) frente a sólo un 26 % en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Algo similar ocurrió con el prurito.

Paller et al publicaron los resultados de otro ensayo clínico a doble ciego (ECDC) realizado en 351 niños de 2 a 15 años durante 12 semanas. Los niños fueron aleatoriamente tratados con placebo, pomada de tacrolimus al 0,03 % o pomada de tacrolimus al 0,1 %. Se demostraron diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes que alcanzaron una mejoría de al menos el 90 % en la valoración global del médico a favor tanto de la pomada de tacrolimus al 0,03 % como al 0,1 % frente a placebo. Diferencias igualmente significativas se observaron en todos los criterios clínicos objetivos y subjetivos estudiados, así como en la mejoría de la calidad de vida (siempre a favor de las pomadas de tacrolimus). No hubo diferencias significativas en la eficacia demostrada por ambas concentraciones de producto.

Un estudio prácticamente idéntico, pero en 632 adultos ha sido publicado por Hanifin et al. Los resultados de nuevo fueron favorables a las pomadas de tacrolimus pero la de 0,1 % se mostró superior a la de 0,03 %.

Berkesky et al (19) revisan toda la información publicada hasta ese momento en relación a estudios con tacrolimus y DA. En ella recogen igualmente la información vertida en la difícilmente accesible literatura en japonés. De ella se desprende que el porcentaje de pacientes adultos que al menos obtuvieron una mejoría moderada fue mayor en el caso del tacrolimus al 0,1 % (41/41) que con valerato de betametasona al 0,12 % (29/40) (20). En otro estudio similar los resultados fueron igualmente superiores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (21). Al compararlo con tratamientos cortos (1 semana) en la cara o el cuello de adultos los resultados fueron igualmente favorables al tacrolimus: 71 de 73 pacientes al menos mostraron una mejoría moderada en el caso de tacrolimus al 0,1 % frente a sólo 49 de 70 casos tratados con dipropionato de alclometasona (22).

Efectos adversos

En animales de experimentación no se ha demostrado capacidad de producir irritación, fototoxicidad

o dermatitis de contacto. En cambio, en humanos sí se ha demostrado una pequeña capacidad de producir sensación de ardor, escozor o calor en la zona de aplicación, particularmente si se hace sobre lesiones en estadio de eczema agudo. Esta irritación es transitoria, dura minutos, aparece sobre lesiones inflamatorias y desaparece según mejoran las lesiones (a los 3 o 4 días como promedio). En el estudio japonés de seguimiento a un año apareció en el 79 % de los pacientes tratados con DA.

En este mismo estudio el 20,7 % de los pacientes presentó algún tipo de infección cutánea, principalmente foliculitis (12 %), eczema *herpeticum* (4,2 %) o herpes simple (3,3 %). Al realizar un ECDC comparativo entre tacrolimus y placebo a 12 semanas: menos del 6 % de los 631 pacientes adultos desarrollaron foliculitis en el grupo tratado con tacrolimus al 0,1 % frente al 0,5 % de los tratados con placebo (p valor = 0,016) (23).

El contenido de tacrolimus en sangre es suficientemente bajo en la mayoría de pacientes para que el riesgo de efectos adversos sistémicos sea muy bajo. En el 80 % de los casos de pacientes que recibieron tratamiento durante 12 semanas los valores fueron indetectables. Este bajo contenido en sangre hace muy improbable la aparición de efectos adversos sistémicos.

El tacrolimus tópico, a diferencia de los corticoides, no produce atrofia cutánea. *In vitro*, se demuestra que no afecta la proliferación de los queratinocitos (24, 25), y que no interfiere con la síntesis de colágeno (26). En un estudio publicado por Reitamo et al (27) el tacrolimus, a diferencia del valerato de betametasona, no produce reducción del espesor de la piel tras su uso en humanos durante 7 días cuando se le compara con placebo. Igualmente no disminuye los propéptidos del procolágeno I y III (a diferencia de los corticoides tópicos, que si lo hacen).

El uso prolongado de inmunosupresores por vía parenteral se asocia con un aumento del riesgo de neoplasias, tanto generales como cutáneas. Por lo tanto, existe una posibilidad teórica de aumento del riesgo de presentación de cáncer cutáneo en pacientes que empleen de forma prolongada inhibidores de la función de los linfocitos T. Teóricamente, esto podría ser potenciado por la fotoexposición. Por el momento este hipotético efecto adverso no se ha demostrado en humanos (28).

SDZ ASM 981 (pimecrolimus)

La ascomicina es una de las 23 sustancias macro-lactámicas identificadas de los productos de fermentación producidos por el hongo *Streptomyces hy-*

grosopicus var. *ascomycticus*. A su vez es el compuesto del que se han desarrollado una serie de derivados semisintéticos con una alta capacidad de inhibición de la función de los linfocitos T y la capacidad de ser empleados en forma tópica. SDZ 281-240, ABT-281 y SDZ-ASM981 (pimecrolimus) destacan entre los más prometedores y para los que se han iniciado el desarrollo clínico.

El pimecrolimus inhibe la activación de los linfocitos T mediante la unión a la misma molécula que el tacrolimus, la ciclosporina y el sirolimus, la inmunofilina-12. Por este mecanismo inhibe la calcineurina de linfocitos T e inhibe la liberación de mediadores inflamatorios desde los mastocitos (29).

Estudios sobre eficacia

Van Leent et al (30) publicaron un ECDC de 34 pacientes adultos en los que se probó derecha /izquierda placebo o ascomicina al 1 %. 16 pacientes recibieron dos aplicaciones al día y 18 pacientes una al día. El ensayo duró 3 semanas y mostró una reducción en el marcador global de gravedad del 71,9 % de las zonas en las que se aplicaban dos veces al día ascomicina, del 37,7 % de las zonas en las que se aplicaba una, frente a sólo una reducción del 6,2 % en las zonas de placebo. Las diferencias mostraban diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Luger et al (31) publicaron recientemente otro ECDC en los que se estudiaron 260 pacientes adultos que fueron tratados con 4 concentraciones diferentes de crema de SDZ ASM 981, placebo o valerato de betametasona dos veces al día durante 3 semanas. En el estudio quedó demostrada una clara relación dosis-respuesta. Todas las concentraciones del producto en estudio fueron superiores a placebo, siendo la más efectiva la mayor (1 %). La reducción en el marcador global de actividad de la DA (EASI) fue del 53,3 % a las 3 semanas de tratamiento con ascomicina al 1 % frente a un 88,1 % en el caso del valerato de betametasona al 0,1 %.

Harper et al (32) informaron de un ensayo clínico abierto realizado en 10 niños de entre 1 y 4 años de edad tratados con SDZ ASM 981 al 1 % durante 3 semanas. Ocho de los 10 pacientes experimentaron mejoría de entre el 8 y el 89 % en el EASI (un 12,8 % en promedio). Dos de los pacientes tuvieron de ser retirados del estudio el día 10 por rebrote de sus lesiones.

Efectos adversos

Ninguno de los pacientes del estudio de van Leent et al experimentó efectos adversos incluida la irrita-

ción cutánea. Sólo 1 de los 8 pacientes que completó el estudio de Harper et al experimentó prurito moderado y transitorio en la zona de aplicación.

En el estudio más amplio de Luger et al el pimecrolimus fue bien tolerado. Los efectos secundarios sistémicos fueron poco importantes y de similar frecuencia en todos los grupos de tratamiento (placebo, pimecrolimus y betametasona). La sensación de ardor, picor, escozor o calor en las zonas de aplicación del tratamiento fue el efecto secundario cutáneo más frecuente. Afectó al 34,9 % de los pacientes tratados con placebo, al 48,9 % de los tratados con pimecrolimus al 1 % y al 9,5 % de los tratados con valerato de betametasona. En la mayoría de casos se inició el primer día y se resolvió hacia el tercer o cuarto día. No se informa de ninguna infección cutánea.

La absorción sistémica del producto es baja, siendo la mayoría de determinaciones de concentraciones plasmáticas del producto indetectables (63 %). La concentración más elevada que se detectó fue de $1,8 \text{ ng ml}^{-1}$.

No hay publicado ningún estudio sobre los posibles efectos secundarios del uso prolongado del producto.

INHIBIDORES DE LOS LEUCOTRIENOS

El zafirlukast, el montelukast y el zileuton son tres medicaciones que actúan inhibiendo la acción de los leucotrienos. Reducen la quimiotaxis, la permeabilidad vascular y la broncoconstricción de los casos moderados o leves de asma.

Carrucci et al (33) informaron de que 20 mg/12 h de zafirlucast fueron beneficiosos para 4 adultos con DA graves. Zabawski et al (34) aportan otros 3 casos en adultos y 2 en niños. 20 mg/12 horas de esta medicación permitieron la retirada del resto de medicaciones sistémicas de los pacientes. El seguimiento varió entre las 2 y las 8 semanas. No se informa de efectos secundarios.

Los efectos secundarios de estos preparados son infrecuentes. Incluyen cefaleas y faringitis. Las interacciones medicamentosas son posibles ya que son inhibidores del citocromo P-450.

Yanase y David-Bajar realizaron un ensayo a doble ciego cruzado de montelukast y placebo como tratamiento coadyuvante de la DA durante 4 semanas cada uno (35). Trataron a 8 adultos con DA e informan de una mejoría discreta pero estadísticamente significativa durante el periodo de tratamiento con montelukast al compararlo con el de placebo.

Capella et al (36) publican los resultados de un ensayo clínico simple ciego en el que se comparaba la

acción de 10 mg/día de montelukast frente a un régimen combinado (cetirizina oral + claritromicina + corticoides tópicos) durante 6 semanas en 32 pacientes adultos con DA moderada o grave. En este pequeño ensayo no se demostraron diferencias significativas a favor de ninguno de los dos regímenes.

Pei et al demostraron la eficacia del montelukast en la DA de 15 niños de edades entre los 6 y los 16 años con un ensayo clínico a doble ciego frente a placebo (37).

Del tercero de los inhibidores de los receptores de los leucotrienos actualmente comercializados, el zileuton, sólo hemos localizado un trabajo en DA (38). En él se informa de la reducción de los síntomas subjetivos y el eritema de 6 pacientes adultos tratados con zileuton 600 mg/día durante 6 semanas en un ensayo clínico abierto.

SUMMARY

Nearly fifty years after their introduction, corticoids continue to be one of the main pillars of dermatological therapy in general and in atopic dermatitis in particular. However, their use is limited by local and systemic adverse effects.

There is enormous demand for anti-inflammatory agents not belonging to the corticoid group that would be useful in the different inflammatory dermatoses.

In the last few years the therapeutic arsenal for atopic dermatitis has increased with two distinct groups of drugs: topical immunomodulators and leukotriene inhibitors. Both groups of drugs are new and new compounds belonging to these types of drugs will probably appear in the next few years.

Among the alternatives to corticoids are the immunomodulators and the most promising of these are macrolide antibiotics. Tacrolimus (FK 506) and pimecrolimus (ASM 981) belong to this group of substances with a high capacity to inhibit T lymphocyte activation. Although they also act on other cells playing a role in atopic dermatitis (mastocytes, Langerhans' cells, B lymphocytes) their action on T lymphocytes seems to be the most important. In T lymphocytes, these drugs act by inhibiting the action of calmodulin, a vital enzyme in the activation chain of these cells that ends in the production of interleukin 2 and other proinflammatory cytokines.

The accumulated evidence of the various publications seems to indicate that tacrolimus is a safe and effective treatment of atopic dermatitis in pa-

tients aged 2 years or more. The drug was approved for clinical use 3 years ago in Japan and more than 1 year ago in the United States. The number of randomized clinical trials comparing this drug with placebo or various corticoids demonstrate that its action is overwhelming. Its anti-inflammatory action is similar to that of high-potency topical corticoids. Two doses daily are required and the drug has been tested in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Published data from more than 10,000 patients guarantee its safety. The most frequent short-term adverse effect is a burning sensation in the site of application lasting a few minutes.

Pimecrolimus has not yet been commercialized in any country and is currently undergoing phase III clinical investigations. It has been tested in three clinical trials in patients aged more than 3 months old with mild-moderate atopic dermatitis. Its safety profile is good and similar to that of tacrolimus.

The number and quality of the data provided by studies of treatment with leukotriene inhibitors (zafirlukast, montelukast and zileuton) is much lower but these substances seem to warrant further investigation. Only five small series undergoing treatment with these products have been published.

Key words: Atopic dermatitis. Atopic eczema. Treatment. Tacrolimus. Pimecrolimus. Anti-leukotrienes. Zafirlukast. Montelukast. Zileuton.

Correspondencia:

Dr. Fco. Javier Ortiz de Frutos
Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre
Carretera Andalucía, km 5.4
28041 Madrid
E-mail: fortizd@meditex.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruzicka T, Assmann TM, Homey B. Tacrolimus. The drug for the turn of the millenium? Arch Dermatol 1999;135: 574-80.
2. Schreiber SI Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. Immunology Today 1992;13:136-42.
3. De Rie MA, Meinardi MMHM, Bos JD. Lack of efficacy of topical cyclosporin A in atopic dermatitis and allergic contact dermatitis. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh) 1991;71: 452-4.
4. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. N Engl J Med 1997; 337:816-21.

5. Aoyama H, Tabata N, Tanaka M, Uesugi Y, Tagami H. Successful treatment of resistant facial lesions of atopic dermatitis with FK 506 ointment. *Br J Dermatol* 1995;133:494-5.
6. Nakagawa H, Etoh T, Ishibishi Y et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994;344:883.
7. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-44.
8. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC et al. Tacrolimus (FK 506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-79.
9. Kawashima M. Long-term study of FK506 (tacrolimus) ointment in patients with atopic dermatitis: Analysis at the time of 1-year observation. *J EAVEQ* 1998;11(supl.2):S198-S199(abstract).
10. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S47-57.
11. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, Breneman D, Rafal E. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S28-38.
12. Kang S, Lucky AW, Pariser D, Lawrence I, Hanifin JM. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S58-64.
13. Lauerma AI, Maibach HI. Topical FK 506: clinical potential or laboratory curiosity? *Dermatology* 1994;188:173-6.
14. Homey B, Schuppe HC, Assmann T et al. A local lymph node assay to analyse immunosuppressive effects of topically applied drugs. *Eur J Pharmacol* 1997;325:199-207.
15. Lauerma AI, Maibach HI, Granlund H, Erkkö P, Kartamaa M, Stubb S. Inhibition of contact allergy reactions by topical FK 506. *Lancet* 1992;340:556.
16. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M, et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
17. Harper J, Green A, Scott V, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:781-7.
18. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:637-4.
19. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Dermatol* 2001;44:S17-S27.
20. FK506 ointment Study Group. A late phase II study to determine the concentration of FK506 (tacrolimus) ointment in atopic dermatitis (Part 1): revised version [en japonés]. *Nishinohon J Dermatol* 1998;60:685-98.
21. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment vs betamethasone valerate ointment in atopic dermatitis (trunk/extremities) [en japonés]. *Nishinohon J Dermatol* 1997;59:870-9.
22. FK506 Ointment Study Group. Phase III comparative study of FK506 ointment vs alclometasone dipropionate ointment in atopic dermatitis (face and neck) [en japonés] *Acta Dermatol (Kyoto)* 1997;92:277-88.
23. Soter NA, Flesicher AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I y el Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:S39-S46.
24. Schulz BS, Michel G, Wagner S et al. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis: down-regulation by FK 506 in vitro. *J Immunol* 1993;151:4399-406.
25. Duncan JI. Differential inhibition of cutaneous T-cell-mediated reactions and epidermal cell proliferation by cyclosporin, FK 506, and rapamycin. *J Invest Dermatol* 1994;102:84-8.
26. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396-8.
27. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396-8.
28. Smith CH. New approaches to topical therapy. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:567-74.
29. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hulstsch T, Kalthoff F, Schuler WS, Schulz MS, Werner FJ, Winiski A, Wolff B, Zenke G. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol* 1999;141:264-73.
30. Van Leent EJ, Graber M, Thurton M, Wagenaar A, Spuls PI, Bos JD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805-9.
31. Luger T, Van Leent EJ, Graeber M et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:788-94.
32. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, Burtin P. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:781-7.
33. Carrucci JA, Washenik K, Weinstein A, et al. The leukotriene antagonist Zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:785-6.
34. Zabawski EJ, Kahn MA, Gregg LJ. Treatment of atopic dermatitis with zafirlukast. *Dermatol Online J* 1999;5:10.
35. Yanase DJ, David-Bajar K. The leukotriene antagonist montelukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:89-93.
36. Capella GL, Grigerio E, Altomare G. A randomized trial of leukotriene receptor antagonist montelukast in moderate-to-severe atopic dermatitis of adults. *Eur J Dermatol* 2001;11:209-13.
37. Pei AY, Chan HH, Leung TF. Montelukast in the treatment of children with moderate-to-severe atopic dermatitis: a pilot study. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:154-8.
38. Woodmansee DP, Simon RA. A pilot study examining the role of zileuton in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:548-52.