

# Dermatitis atópica

## Eficacia y seguridad del tratamiento tópico

La publicación, en marzo de 2005, de un documento de la Food and Drug Administration de Estados Unidos en el que se anunciaba la inclusión de una advertencia sobre el riesgo potencial de cáncer en el etiquetado de los medicamentos para el tratamiento de la dermatitis atópica basados en inhibidores de la calcineurina administrados por vía tópica (pimecrolimus y tacrolimus) ha sido objeto de controversia. En este artículo, el autor comenta los resultados de la investigación y los estudios clínicos realizados al respecto y extrae conclusiones como especialista.

### LLUÍS PUIG

Dermatólogo. Servicio de Dermatología del Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

La dermatitis atópica, una de las enfermedades más frecuentes en la infancia, se inicia en el primer año de vida en el 60% de los casos y antes de los 5 años en por lo menos el 85%<sup>1</sup>. Tiende a mejorar con la edad, desapareciendo en la pubertad en el 50% de los casos, por lo que su prevalencia durante la infancia es del 10-20% en los países industrializados, en los que su incidencia ha aumentado en un 200-300% en los últimos 30 años<sup>2</sup>. Aunque se desconoce su etiología, la dermatitis atópica grave en la infancia se asocia a un riesgo elevado de padecer eventualmente asma o rinitis alérgica.

### Etiología de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica parece deberse a una compleja interacción de factores genéticos y ambientales que determinan una alteración en la regulación del sistema inmune, caracterizada en las lesiones agudas que se observan en

la infancia por una respuesta predominantemente Th2 (T helper tipo 2; producción de interleucinas IL-4 e IL-13) con una escasa respuesta Th1 (producción de interferón gamma [IFN-gamma])<sup>3</sup>. Este patrón se parece al fisiológico en los primeros meses de vida, pero se invierte y se aproxima al del adulto hacia los 3 años de edad<sup>4</sup>.

### Tratamiento con corticosteroides tópicos

Desde la introducción de los corticosteroides tópicos en los años 50, estos fármacos se han venido considerando la base del tratamiento para los brotes de dermatitis atópica<sup>5</sup>, y recientemente se han publicado ensayos clínicos en apoyo del empleo intermitente (dos veces por semana) de algunos corticoides con fines preventivos (en zonas lesionales en ausencia de afectación clínica), sin producir atrofia clínicamente evidente durante periodos relativamente prolongados<sup>6</sup>.

### Efectos adversos de los corticosteroides tópicos

Los efectos adversos locales de los corticosteroides tópicos, tales como atrofia cutánea, estrías, telangiectasias, hipopigmentación o dermatitis perioral son bien conocidos, y pueden producirse de forma relativamente rápida (en unas dos semanas), al igual que el riesgo de desarrollo de glaucoma y cataratas tras la aplicación prolongada en la región periocular<sup>7</sup>. Un efecto celular de los corticosteroides tópicos, incluso de baja potencia, es la eliminación por apoptosis de las células de Langerhans de la epidermis, que tardan semanas en recuperarse<sup>8</sup>.

Los efectos adversos de los corticosteroides tópicos debidos a su absorción sistémica han sido menos estudiados. En pacientes pediátricos, especialmente por debajo de dos años, es bien conocido<sup>9,10</sup> el riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, con aparición ocasional de cuadros de síndrome de Cushing yatrogeno y retraso del crecimiento. La supresión del eje no es exclusiva de los corticosteroides tópicos más potentes, que la producen en la mayoría de los casos, sino que se ha descrito en el 38% de los niños tratados con crema de acetato de hidrocortisona al 1% sin oclusión en un estudio<sup>11</sup>.

### Tratamiento con inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina aplicados por vía tópica constituyen un tratamiento eficaz de la dermatitis atópica, con un mecanismo de acción selectivo que asegura una ausencia de atrofia local (fig. 1) y otros efectos ad-

versos de los corticosteroides, con una absorción sistémica despreciable y un excelente perfil de seguridad.

## Tacrolimus

El ungüento de tacrolimus, una formulación tópica de un inmunosupresor extensamente utilizado en la medicina del trasplante, se ha demostrado eficaz y seguro como tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa en niños (más de 2 años de edad, a la concentración aprobada del 0,03%) y adultos (más de 16 años, a la concentración del 0,1%), en numerosos estudios efectuados tanto a corto como a largo plazo<sup>12</sup>. El perfil de efectos adversos a largo plazo (más de 4 años, con una duración promedio del tratamiento de 30 meses) en adultos no difiere del observado en los estudios de 12 semanas de duración<sup>13</sup>. La eficacia de tacrolimus al 0,1% se ha comparado con la de diversos corticosteroides tópicos en varios estudios<sup>12</sup>, habiéndose demostrado la superior eficacia de tacrolimus (también a la concentración del 0,03%) con respecto a acetato de hidrocortisona al 1% en estudios a corto plazo<sup>14,15</sup>. En dos estudios japoneses extensos se ha comprobado, asimismo, la superior eficacia de tacrolimus al 0,1% con respecto al dipropionato de alclometasona 0,1% y con respecto al valerato de betametasona 0,1%<sup>12</sup>; en otro estudio efectuado en 570 adultos se observó la similar eficacia de tacrolimus al 0,1% y butirato de hidrocortisona al 0,1%, aunque la formulación de tacrolimus al 0,03% fue menos efectiva que el corticoesteroide elegido<sup>16</sup>.

## Pimecrolimus

La crema de pimecrolimus al 1% fue el primer inhibidor de la calcineurina desarrollado específicamente para el tratamiento de la dermatitis atópica, y se aprobó en Estados Unidos y la Unión Europea para el tratamiento de la dermatitis atópica leve a moderada.



**Eficacia y seguridad.** La eficacia y seguridad, tanto a corto como a largo plazo, de pimecrolimus al 1% en crema en el tratamiento de la dermatitis atópica se han confirmado plenamente en diversos estudios, en los que se han incluido hasta la fecha 19.000 pacientes. Los estudios más prolongados se han efectuado en lactantes y niños

con enfermedad moderada a grave tratados de forma intermitente durante hasta 2 años<sup>17-19</sup> (fig. 2). En un estudio de 130 adultos con dermatitis atópica moderada que fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con pimecrolimus 1% en crema o vehículo ante los primeros signos o síntomas de dermatitis atópica durante un período

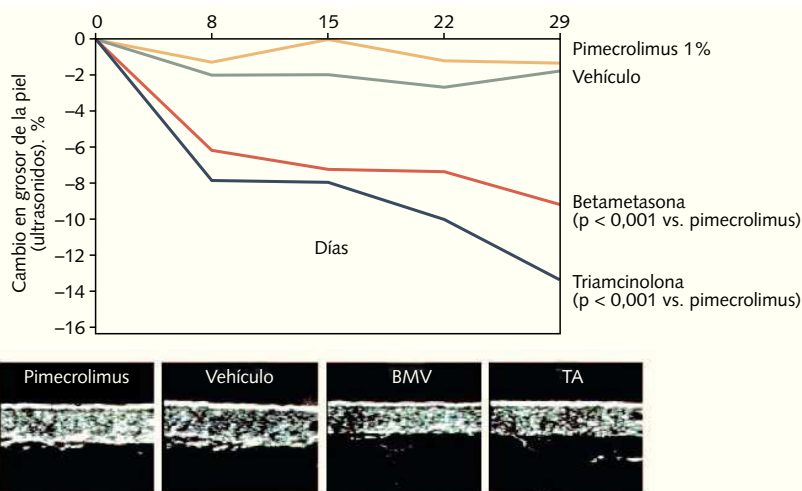


Fig. 1. La aplicación tópica de inhibidores de la calcineurina no produce atrofia cutánea, como ilustra el ejemplo de pimecrolimus al 1%.

Nota: a las 4 semanas de tratamiento, el espesor cutáneo medido mediante ultrasonografía no se había modificado en las zonas tratadas con pimecrolimus al 1% o su vehículo, mientras que en las zonas de aplicación de valerato de betametasona al 0,1% o acetónido de triamcinolona al 0,1%, se observó una disminución superior al 10%.

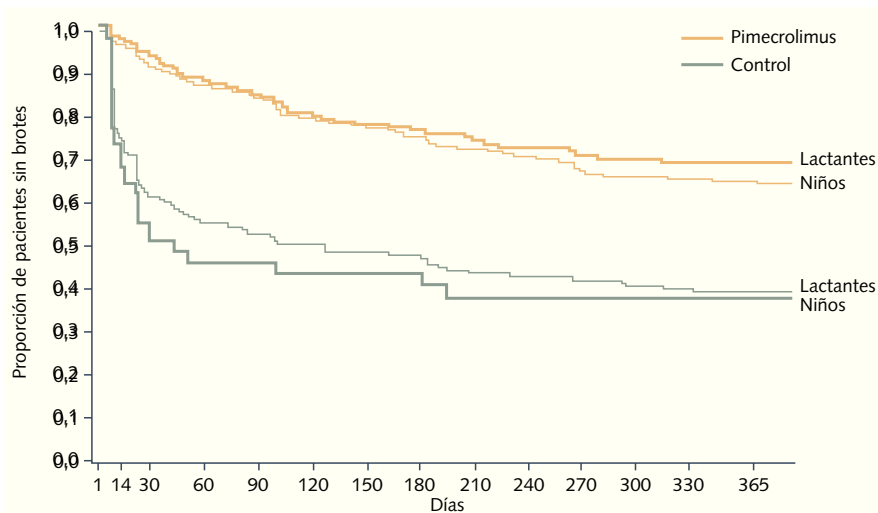


Fig. 2. Brotes: estudios a largo plazo (1 año)

Nota: más del 60% de los pacientes tratados con pimecrolimus no presenta ningún brote (y, por tanto, no requieren tratamiento con corticosteroides tópicos), mientras que el 50% de los tratados con vehículo presentan un primer brote al cabo de entre 30 y 90 días del inicio del estudio.

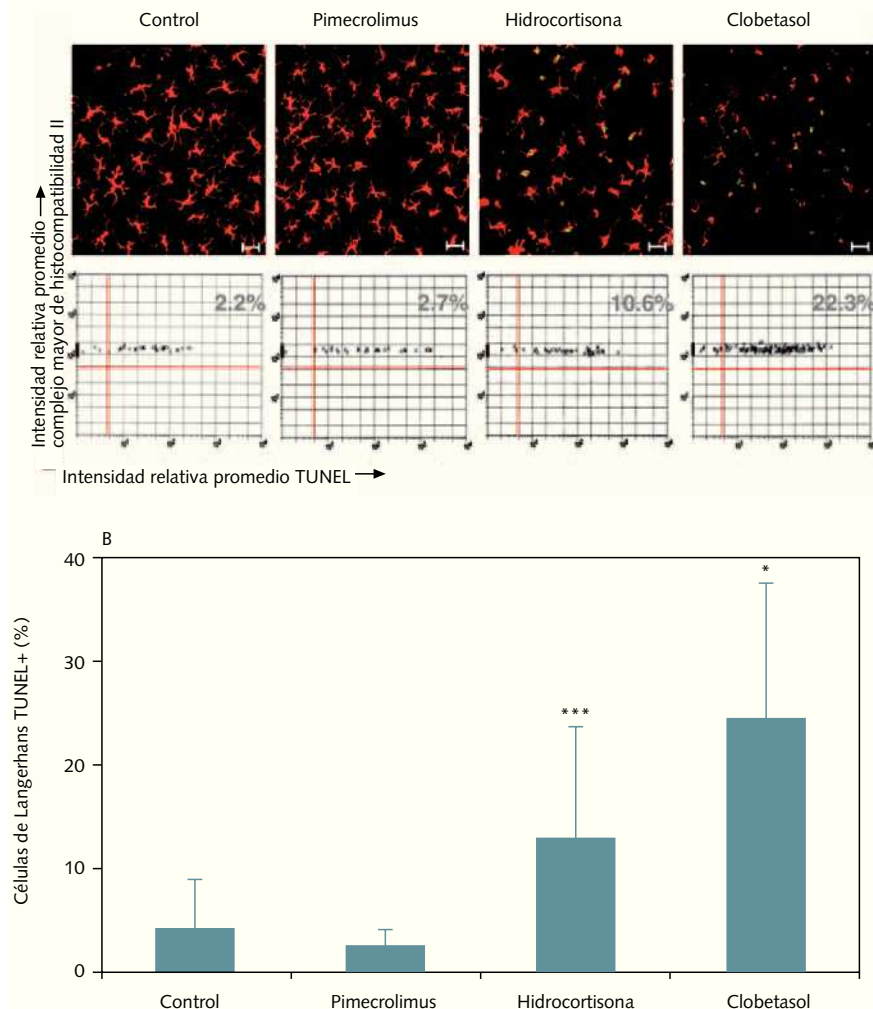


Fig. 3. Los corticosteroides tópicos producen apoptosis de las células de Langerhans en la epidermis.

Fuente: Hochtenecker W, et al. J Invest Dermatol. 2004;122:673-84.

de 6 meses, el 60% de los pacientes tratados con el fármaco no presentaron ninguna exacerbación durante el período de estudio, en comparación con el 22% de los tratados con vehículo<sup>20</sup>. El grupo tratado con pimecrolimus requirió asimismo un número significativamente menor de días de tratamiento con el corticoide de rescate (prednicarbate 0,25%, aplicado en caso de exacerbación) que el tratado con vehículo. En otro ensayo clínico de diseño similar en el que participaron 192 adultos con dermatitis atópica moderada a severa, no presentó ninguna exacerbación el 45% de los pacientes tratados con pimecrolimus (en comparación con el 19% de los pacientes en el grupo control)<sup>21</sup>. El empleo de corticosteroides durante el período del estudio (24 semanas) fue, asimismo, significativamente inferior en el grupo de tratamiento con pimecrolimus (un promedio de 14% de los días del estudio frente a 37% en el grupo control); de hecho, el 49% de los pacientes tratados con pimecrolimus al 1% no necesitaron emplear corticoides en absoluto<sup>21</sup>.

**Potencia.** La potencia relativa de pimecrolimus 1% comparada con corticosteroides tópicos ha sido evaluada en 2 estudios. En el primero, un ensayo de fase 2 en 260 pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, se demostró la superioridad de las diferentes concentraciones de pimecrolimus frente al vehículo, pero la formulación del 0,1% (la más potente) no fue tan eficaz como la crema de valerato de betametasona al 0,1% en el tratamiento de la dermatitis atópica extrafacial en el breve periodo de tiempo de tratamiento evaluado en este estudio (3 semanas)<sup>22</sup>. En otro estudio en el que se comparó pimecrolimus 1% con un tratamiento corticosteroide combinado (acetónido de triamcinolona al 0,1% para el tronco y las extremidades y acetato de hidrocortisona al 1% para la cara), el segundo fue más eficaz al cabo de 1 semana, 3 semanas y 6 meses, aunque no hubo diferencias significativas al final del periodo de estudio (12 meses)<sup>23</sup>.

### Estudios comparativos

Se han efectuado diversos estudios comparativos de los dos inhibidores de la calcineurina tópicos. En un estu-

dio aleatorizado de 6 semanas de duración efectuado en 141 niños con dermatitis atópica moderada, no se observaron diferencias al final del estudio en cuanto al porcentaje de pacientes blanqueados o prácticamente blanqueados entre el grupo tratado con pimecrolimus 1% y el grupo tratado con tacrolimus 0,03%<sup>24</sup>, siendo más frecuentes y prolongadas las reacciones de eritema/irritación después de la aplicación del fármaco en los pacientes tratados con tacrolimus<sup>25</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de 3 estudios multicéntricos de asignación aleatoria y 6 semanas de duración, efectuados en un total de 1.065 pacientes, incluyendo niños (tratados con tacrolimus al 0,03% frente a pimecrolimus 1%) y adultos (tratados con tacrolimus al 0,1% frente a tacrolimus al 1%), en los que se observó una mayor eficacia de tacrolimus tópico al final del estudio en los adultos, en los niños con enfermedad moderada/severa y al cabo de la primera semana de tratamiento, pero no más tarde, en niños con enfermedad leve<sup>26</sup>.

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los inhibidores de la calcineurina consiste en la inhibición de la entrada en el núcleo

del factor nuclear de las células T activadas, lo que inhibe la producción y liberación de citocinas proinflamatorias y la proliferación de los linfocitos T, lo que se ha confirmado en clonas aisladas a partir de la piel de pacientes con dermatitis atópica<sup>27</sup>.

A nivel celular, si bien tanto pimecrolimus como los corticosteroides inhiben la activación de los linfocitos T, la acción de pimecrolimus es selectiva en cuanto a que no suprime la función o viabilidad de las células de Langerhans<sup>28</sup> (fig. 3). Los corticosteroides tópicos tienen, asimismo, un efecto inhibitorio de la expresión de IL-12 (promotora de la expresión de citocinas Th1) por parte de las células de Langerhans y las células dendríticas, que podría retrasar la maduración del sistema inmune del recién nacido<sup>29</sup>. El efecto de los corticosteroides sobre las células dendríticas podría ser más intenso en los lactantes que en los adultos, como sugiere un estudio efectuado en células obtenidas de sangre de cordón<sup>30</sup>.

### Seguridad de los inhibidores de la calcineurina tópicos

Pese a los extensos datos de seguridad que demuestran una exposición

sistémica mínima y transitoria y una ausencia de inmunosupresión sistémica en pacientes tratados con ambos productos, existen datos clínicos (en pacientes sometidos a trasplante) en el caso de tacrolimus y basados en experimentación animal en ambos que indican que la exposición sistémica durante períodos prolongados es capaz de producir inmunosupresión y un aumento en el riesgo de cáncer. Este riesgo teórico ha dado lugar a la realización de estudios de farmacovigilancia poscomercialización basados en cohortes extensas de pacientes, que están actualmente en curso.

**Trastornos linfoproliferativos.** En el transcurso de los estudios toxicológicos efectuados para desarrollar la formulación oral de pimecrolimus para el tratamiento de la psoriasis, se administró por vía oral a monos *Cynomolgus*. A la dosis de 15 mg/kg/día, la exposición sistémica promedio de los animales fue de 1.200 ng/h/ml, y al cabo de 39 semanas 1 de los 8 monos desarrolló un proceso linfoproliferativo, lo que indica que esta dosis sería el umbral de inmunosupresión sistémica que permite el desarrollo de procesos linfoproliferativos<sup>32</sup>; en un estudio similar, la dosis correspondiente en el

**Comunicación de la FDA.** En febrero de 2005, ante la generalización del empleo clínico de pimecrolimus al 1% en pacientes pediátricos (incluso en pacientes por debajo de 2 años, debido a su eficacia y perfil de seguridad) en los que no está aprobado actualmente su uso, tuvo lugar una reunión del comité de asesoría pediátrica de la United States Food and Drug Administration (FDA) y la subsiguiente publicación en su sitio web de un documento (Public Health Advisory de 10 de marzo de 2005) que anunciaba la intención de modificar el etiquetado de *Elidel* (pimecrolimus) y *Protopic* (tacrolimus), incluyendo un recuadro negro con una advertencia sobre el riesgo potencial de cáncer de estos productos. Aunque no se modificaba la información de prescripción (el equivalente de la ficha técnica del producto), se insistía en su empleo como fármacos de segunda línea de forma intermitente<sup>31</sup>.

Este riesgo potencial se basa en los resultados de diversos estudios (en primates expuestos por vía oral y en roedores

expuestos tópicamente) que se efectúan sistemáticamente en todos los fármacos de reciente desarrollo para evaluar la toxicidad de la molécula aumentando la exposición al fármaco hasta observar efectos tóxicos<sup>32</sup>. En los estudios de toxicología efectuados en ratones, se aplicó pimecrolimus disuelto en alcohol (que potencia la penetración a través de la piel del ratón, ya de por sí más permeable que la del ser humano), dando lugar a una exposición diaria [AUC(0-24 h)] de 1.040 ng/h/ml, de forma continuada durante 2 años (toda la vida del ratón). A esta dosis no se observó el desarrollo de neoplasias, por lo que corresponde al nivel de efectos adversos no observados (NOAEL en sus siglas inglesas) en roedores. Aumentando la dosis hasta unos 1.770 ng/h/ml, se observó el desarrollo de procesos linfoproliferativos (incluyendo linfomas)<sup>32</sup>. En el caso del ungüento de tacrolimus, los estudios efectuados indican que la NOEL corresponde a 189 ng/h/ml, mientras que aparecen linfomas a la dosis de 530 ng/h/ml<sup>32</sup>.

caso de tacrolimus sería 10 mg/kg/día a los 90 días<sup>33</sup>.

Con el fin de comparar los perfiles de toxicidad experimental de estos fármacos, se puede establecer como referencia la máxima dosis humana recomendada, calculada como promedio de las áreas bajo la curva AUC(0-24 h) que se han podido determinar en los estudios farmacocinéticos efectuados en el transcurso de ensayos clínicos (incluyendo lactantes de 3 meses con una afectación superior al 90% de la superficie corporal), aunque en la mayoría de los casos la exposición por vía transcutánea no dio lugar a niveles detectables en sangre<sup>32</sup>. Los valores correspondientes son 23 ng/h/ml en el caso de pimecrolimus y 20,4 ng/h/ml en el caso de tacrolimus (en adultos)<sup>32</sup>.

Los trastornos linfoproliferativos relacionados con la inmunosupresión

que se pueden observar en pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina por vía oral (no tópica) son un espectro de proliferaciones de linfocitos B, que abarcan desde hiperplasias policlonales hasta linfomas malignos, y que aparecen en pacientes sometidos a trasplante de órganos o médula ósea y sometidos a regímenes inmunosupresores intensivos, que incluyen dosis altas de ciclosporina o tacrolimus asociados a corticosteroides, azatioprina, anticuerpos antilinfocíticos y otros inmunosupresores durante periodos prolongados<sup>34</sup>. Los linfomas asociados a inmunosupresión generalmente son proliferaciones de linfocitos B transformados por el virus de Epstein-Barr, e involucionan cuando se reduce o suspende el tratamiento inmunosupresor, a diferencia de los que ocurren en pacientes no inmuno-

suprimidos<sup>34</sup>. Hasta la fecha no se ha descrito este tipo de linfomas en los estudios de seguimiento y comunicación espontánea de reacciones adversas en pacientes tratados con pimecrolimus o tacrolimus; la incidencia de los casos reportados es muy inferior a la esperable por la epidemiología, y la relación causal con el empleo de inhibidores de la calcineurina se considera altamente improbable sobre la base del tipo histológico y la intensidad, duración y relación temporal de la exposición a los mismos<sup>35</sup>.

Por otra parte, en el caso de los linfomas cutáneos de tipo T, las primeras manifestaciones clínicas pueden haber sido diagnosticadas erróneamente como ecema, justificando el tratamiento tópico con inhibidores de la calcineurina.

#### Ausencia de potencial inmunosupresor.

Por otra parte, no existe ninguna evidencia basada en los extensos ensayos clínicos efectuados de que los inhibidores de la calcineurina tópicos interfieran en modo alguno con la función inmune cutánea o sistémica<sup>32,36-39</sup>, siendo destacable que en un estudio a largo plazo comparando pimecrolimus 1% con corticosteroides tópicos en adultos con dermatitis atópica moderada a severa, los pacientes tratados con corticosteroides presentaron una mayor incidencia de infecciones bacterianas, en especial folliculitis, y por virus del herpes simplex<sup>23</sup>.

Esta ausencia de potencial inmunosupresor por parte de los inhibidores de la calcineurina no es sorprendente, pues debido a su elevado peso molecular tienen una mínima capacidad de penetración a través de la piel y absorción sistémica, a diferencia de los corticosteroides tópicos (fig. 4). Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la absorción a través de la piel de tacrolimus 0,1% en adultos<sup>36</sup> o pimecrolimus 1% en niños<sup>39</sup> es despreciable, detectándose sólo puntualmente, en el caso de pimecrolimus, concentraciones superiores a 2 ng/ml en individuos aislados (posiblemente por contaminación del lugar de la punción venosa<sup>39</sup>), con independencia de la duración del tratamiento o la superficie afectada, y sin que se haya observado ningún tipo de efecto acumulativo. □

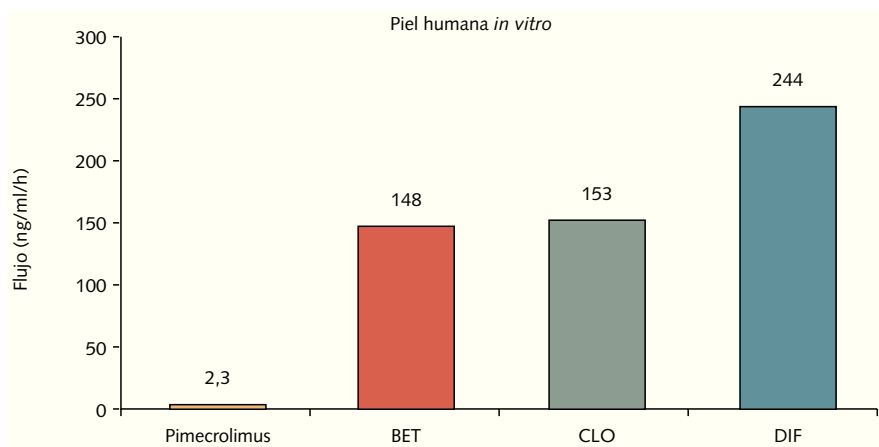


Fig. 4. Permeabilidad de pimecrolimus

Nota: en estudios *in vitro* se ha determinado la permeabilidad de pimecrolimus al 1% a través de la piel humana, que resulta ser entre unas 70 y 120 veces menor que la de los corticosteroides tópicos estudiados.

## Conclusión

Dada la evidencia de que no se produce una exposición sistémica significativa tras el tratamiento tópico con inhibidores de la calcineurina, y de que no existen datos que relacionen su empleo con ningún tipo de inmunosupresión o desarrollo de síndromes linfoproliferativos asociados a inmunosupresión, el anuncio de la FDA es injustificado y puede inducir a un tratamiento subóptimo y un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes con dermatitis atópica, como han manifestado diversas asociaciones profesionales de dermatólogos y otros especialistas en el tratamiento de la dermatitis atópica<sup>40,41</sup>.

## Bibliografía

- Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;12(6 suppl):S118-S127.
- Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 2004;113:651-7.
- Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest.* 1994;94:870-6.
- Miyawaki T, Seki H, Taga K, Sato H, Taniguchi N. Dissociated production of interleukin-2 and immune (gamma) interferon by phytohaemagglutinin stimulated lymphocytes in healthy infants. *Clin Exp Immunol.* 1985;59:505-11.
- Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000;4:1-191.
- Hanifin JT, Gupta AK, Rajagopalan R. Interim dosing of fluticasone propionate cream for reducing the risk of relapse in atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147:528-37.
- Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med.* 1995;162:123-6.
- Hoetzenecker W, Meingassner JG, Ecker R, Stingl G, Stuetz A, Elbe-Bürger A. Corticosteroids but not pimecrolimus affect viability, maturation and immune function of murine epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol.* 2004;122:673-84.
- Matsuda K, Katsunuma T, Likura Y, et al. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:35-9.
- Friedlander SF, Hebert AA, Allen DS. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:387-93.
- Aalto-Korte K, Turpeinen M. Pharmacokinetics of topical hydrocortisone at plasma level after applications once or twice daily in patients with widespread dermatitis. *Br J Dermatol.* 1995;133:259-63.
- Alomar A, Berth-Jones J, Bos JD, et al., (European Working Group on Atopic Dermatitis). The role of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;151 (Suppl 70):3-27.
- Kang S, Lueky AW, Pariser D, et al. Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(suppl):S58-S64.
- Reitamo S, van Leent EJM, Ho V, et al., the European/Canadian Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:539-46.
- Reitamo S, Harper J, Bos J, et al., the European Tacrolimus Ointment Study Group. 0.03% Tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:554-62.
- Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:547-55.
- Papp KA, Sreuer K, Meurer M, et al. Long-term treatment of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1 % in infants does not interfere with the development of protective antibodies after vaccination. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:247-53.
- Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:240-6.
- Papp K, Staab D, Harper J, et al. Effect of pimecrolimus cream 1% on the long-term course of pediatric atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2004;43:978-83.
- Meurer M, Fartasch M, Albrecht G, et al. Long-term efficacy and safety of pimecrolimus cream 1% in adults with moderate atopic dermatitis. *Dermatology.* 2004;208:365-72.
- Meurer M, Folster-Holst R, Wozel G, et al. Pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in adults: a six-month study. *Dermatology.* 2005;205:271-7.
- 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.
- Luger TA, Lahfa M, Föllster-Holst, R, et al. Long-term safety and tolerability of pimecrolimus cream 1 % and topical corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Dermatol Treat.* 2004;15:169-78.
- Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. Comparison of pimecrolimus cream 1% and tacrolimus ointment 0.03% in pediatric patients with atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2003;17:32-41.
- Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0,03% in the treatment of pediatric patients with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:515-25.
- Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar safety profile in the treatment of atopic dermatitis: Results from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:810-822.
- Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatol.* 1999;141:264-73.
- Hoetzenecker W, Ecker R, Kopp T, Stuetz A, Stingl G, Elbe-Bürger A. Pimecrolimus leads to an apoptosis-induced depletion of T cells but not Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1276-83.
- Kuipers H, Heirman C, Hijdra D, et al. Dendritic cells retrovirally overexpressing IL-12 induce strong Th1 responses to inhaled antigen in the lung but fail to revert established Th2 sensitization. *J Leukoc Biol.* 2004;76:1028-38.
- Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol.* 1986;115:475-84.
- FDA Public Health Advisory. Elidel (pimecrolimus) cream and Protopic (tacrolimus) ointment. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel\\_prottopic.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/elidel_prottopic.htm)
- Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of the topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2005;211:174-87.
- Wijnen RM, Ericzon BC, Tiebosch AT, Buurman WA, Groth CG, Kootstra G. Toxicology of FK506 in the cynomolgus monkey: a clinical, biochemical, and histopathological study. *Transplant Int.* 1992;5(suppl 1):S454-S458.
- Andreone P, Gramenzi A, Lorenzini, S, et al. Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Arch Intern Med.* 2003;163:1997-2004.
- Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol.* 2005;153:701-5.
- Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2000;136:999-1006.
- Fleisher AB, Ling M, Eichenfield L, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:562-70.
- Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002;110(1 pt 1):e2. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/110/1/e2>.
- Allen BR, Lakhnypaul M, Morris A, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1% in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child.* 2003;88:969-73.
- President's message. Elidel and Protopic alert. March 11, 2005. Disponible en: [http://www.aad.org/NR/rdonyres/81BC649A-30D8-4FCE-A7EE-E5FF3A6F3919/0/PresMess0311\\_email.pdf](http://www.aad.org/NR/rdonyres/81BC649A-30D8-4FCE-A7EE-E5FF3A6F3919/0/PresMess0311_email.pdf)
- Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1249-53.

**Bibliografía de consulta a texto completo en [www.doymafarma.com](http://www.doymafarma.com)**

- Fonseca E. Inhibidores tópicos de la calcineurina. *Med Clin (Barc).* 2003;120:255-6.
- Vanaclocha F. Pimecrolimus: un nuevo enfoque en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Piel.* 2002;17(5):200-1.