

Pimecrolimus/tacrolimus tópicos y riesgo de cáncer

J. Sánchez-Pérez

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

En esta revisión se expone la controversia que existe acerca de la relación que hay entre el pimecrolimus y tacrolimus tópicos y la aparición de tumores. Después de revisar la literatura médica se concluye que actualmente no existe evidencia científica de un incremento de cáncer de piel ni de linfomas ni del desarrollo de una inmunosupresión sistémica en aquellos pacientes que han utilizado o están utilizando los inhibidores tópicos de la calcineurina. Los estudios publicados carecen de suficiente número de pacientes y/o el periodo de seguimiento es corto como para concluir que el uso tópico de los inhibidores de la calcineurina puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cutáneos y/o sistémicos a largo plazo.

Palabras clave: pimecrolimus, tacrolimus, cáncer de piel no melanoma, melanoma, linfoma, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, estudios experimentales.

TOPICAL PIMECROLIMUS AND TACROLIMUS AND THE RISK OF CANCER

Abstract. In this review the controversy regarding the association between topical pimecrolimus and tacrolimus and the development of tumors is unfolded. After reviewing the literature we conclude that, currently, there is no scientific evidence of an increased incidence of skin cancer, lymphomas or systemic immunosuppression in those patients that use or have used topical calcineurin inhibitors. Published studies lack adequate number of patients and/or the follow-up time is short enough to conclude that topical use of calcineurin inhibitors might be associated with the reported cases of skin cancer and lymphoma. Nevertheless the possibility of long term cutaneous and/or systemic side effects cannot be excluded.

Key words: pimecrolimus, tacrolimus, nonmelanoma skin cancer, melanoma, lymphoma, posttransplant lymphoproliferative disease, experimental studies.

Introducción

La pomada de tacrolimus (Protopic®, Astellas Pharma GMBH, Tokio, Japón) y la crema de pimecrolimus (Elidel®, Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza; Rizan®, Dr. Esteve S. A., Barcelona, España) son medicamentos no esteroideos aprobados en el tratamiento de la dermatitis atópica en Japón, la Unión Europea y Estados Unidos (EE. UU.)¹. El tacrolimus y el pimecrolimus tópicos fueron aprobados en EE. UU. en los años 2000 y 2001, respectivamente. Desde enero de 2006 estos medicamentos llevan una etiqueta negra², la advertencia sanitaria más grave en EE. UU., en la que se indica que su seguridad a largo pla-

zo no ha podido ser demostrada. La *Food and Drug Administration* (FDA) basa esta advertencia en las siguientes consideraciones: *a*) la aparición de casos esporádicos de linfomas y tumores cutáneos en pacientes en tratamiento con estos dos medicamentos; *b*) la aparición de cáncer en estudios de animales que han recibido dosis elevadas de inhibidores de la calcineurina; *c*) la posibilidad de una mayor absorción sistémica en algún subgrupo de pacientes tratados; y *d*) en la promoción de los inhibidores tópicos de la calcineurina como agentes de tratamiento de primera línea en la dermatitis atópica. En marzo de 2006 la *Agencia Europea de Medicamentos* (EMA) no puede concluir en qué medida el uso de los inhibidores tópicos de la calcineurina puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma, y recomienda introducir cambios en la ficha técnica y el prospecto³.

La aparición de cáncer en estudios de animales y la absorción sistémica de los inhibidores de la calcineurina en pacientes crean un escenario biológicamente aceptable para el potencial desarrollo de efectos adversos en pacientes. Sin embargo, es necesario evaluar los datos obtenidos en seres

Correspondencia:
Javier Sánchez-Pérez.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid.
jsanchezperez@aedv.es

Aceptado el 19 de marzo de 2007.

humanos para una valoración adecuada de los efectos adversos. En esta revisión se exponen brevemente las indicaciones y los mecanismos hipotéticos de carcinogénesis de los inhibidores de la calcineurina, y la controversia que existe acerca de la relación que hay entre estos fármacos y la aparición de tumores.

Indicaciones

Aunque la FDA y la EMEA hayan modificado la ficha técnica del tacrolimus y del pimecrolimus de uso tópico, las indicaciones para su uso en la práctica clínica se mantienen constantes⁴. Las dos medicaciones están indicadas en el tratamiento de segunda línea de la dermatitis atópica en pacientes no inmunosuprimidos, cuando no ha respondido adecuadamente a los corticoides tópicos o están contraindicados. La aplicación se realizará en piel lesional, el tratamiento debe ser intermitente y en ciclos de corta duración. La pomada del tacrolimus al 0,1 y 0,03 % está aprobada para adultos con dermatitis atópica moderada o intensa, mientras que la pomada de tacrolimus al 0,03 % está indicada para niños mayores de 2 años. La crema de pimecrolimus al 1 % está indicada en la dermatitis atópica leve o moderada de adultos y niños mayores de 2 años⁵.

Mecanismos hipotéticos de carcinogénesis

Debemos considerar al menos tres mecanismos hipotéticos por los que los inhibidores tópicos de la calcineurina podrían incrementar el riesgo de neoplasia en pacientes con dermatitis atópica. El primer mecanismo se produciría a través de un efecto directo de los inhibidores de la calcineurina sobre el queratinocito. En diversos estudios se ha demostrado que el tacrolimus inhibe la apoptosis en varios sistemas celulares⁶. Los inhibidores tópicos de la calcineurina inhiben la reparación del ADN y disminuyen la apoptosis en queratinocitos epidérmicos humanos sanos tras la radiación con ultravioleta B⁷ por lo se podrían comportar como agentes promotores en células pre-cancerosas. Sin embargo, en estudios preclínicos los inhibidores tópicos de la calcineurina no muestran ningún efecto mutagénico, genotóxico ni fotocarcinogénico⁸⁻¹⁰. En la piel humana tratada con pimecrolimus no se ha demostrado un aumento de los dímeros de pirimidina tras la radiación con luz ultravioleta en las primeras 24 horas al compararlo con los controles ni que haya interferencia con los mecanismos de reparación del ADN¹¹.

Los otros dos mecanismos que podrían condicionar la carcinogénesis de los inhibidores de la calcineurina implicarían el desarrollo de inmunosupresión local en el sitio de

aplicación, y/o de la inmunosupresión sistémica debido a la absorción sistémica, que es más intensa con el tacrolimus que con el pimecrolimus. Los inhibidores de la calcineurina inhiben la activación y la proliferación de los linfocitos T, favoreciendo su apoptosis¹². La especificidad inmunomoduladora de estos fármacos está condicionada por el bajo nivel de expresión de la calcineurina en los linfocitos respecto a otras células en otros tejidos, y el requerimiento de calcineurina para el desarrollo de la activación inmunológica. El tacrolimus también disminuye la expresión del receptor FcεRI de las células de Langerhans, a diferencia del pimecrolimus¹³.

Inhibidores de calcineurina

Inmunosupresión

La administración de tacrolimus sistémico en pacientes trasplantados en dosis elevadas y mantenidas durante años, junto a otros inmunosupresores, se ha asociado a un aumento de la frecuencia de linfomas y del cáncer de piel no melanoma y melanoma en áreas de exposición solar¹⁴⁻¹⁶. La frecuencia de aparición del cáncer se relaciona, entre otros factores, con el nivel de inmunosupresión. Sin embargo, no se ha demostrado que la aplicación tópica de los inhibidores de la calcineurina en seres humanos deteriore la respuesta inmunológica sistémica. En pacientes que han recibido inhibidores tópicos de la calcineurina se ha demostrado una respuesta inmunológica normal frente a las vacunaciones^{17,18}, una respuesta adecuada de hipersensibilidad retardada^{19,20} y una frecuencia de infecciones cutáneas y sistémicas similar a la del grupo control²¹⁻²⁴.

Una absorción sistémica importante de los inhibidores tópicos de la calcineurina podría condicionar un efecto adverso sobre el sistema inmunológico. La absorción de la crema de pimecrolimus²⁵⁻²⁷ y tacrolimus^{28,29} ha sido evaluada en niños y adultos con dermatitis atópica moderada e intensa, siendo escasa en la mayoría de los casos. Utilizando la crema de pimecrolimus 2 veces al día se han alcanzado concentraciones sanguíneas inferiores a 0,5-1 ng/ml en numerosos estudios²⁵⁻²⁷, sin que sea modificada por la edad del niño, la intensidad ni la extensión de las lesiones de dermatitis atópica²³. La concentración sanguínea que se alcanza con el tacrolimus tópico es inferior a 1-5 ng/ml, pero esta concentración tiende a ser mayor en aquellos pacientes en los que la afectación corporal es más extensa^{28,29}, en pacientes con síndrome de Netherton³⁰, al aplicarse sobre úlceras cutáneas y cuando se aplica de forma oclusiva³¹. Estos niveles plasmáticos alcanzados tras la aplicación tópica de los inhibidores de la calcineurina son muy inferiores a los alcanzados en los trasplantados que son tratados de forma sistémica³².

No hay evidencia del aumento de prevalencia de linfomas en relación con la aplicación tópica, de corta duración y de modo intermitente de los inhibidores de la calcineurina, a pesar de su amplia utilización¹⁰. En los ensayos clínicos no se ha observado ningún linfoma en alrededor de 10.000 pacientes tratados con tacrolimus, y sólo 2 casos de tumores sólidos en adultos en 25.000 pacientes tratados con pimecrolimus, cifra inferior a la observada en el grupo control³². Los datos de farmacovigilancia después de la comercialización al compararse con la población general no indican un mayor riesgo de aparición de linfomas en alrededor de los 7 millones de prescripciones de pimecrolimus tópico y en los 2 millones de prescripciones de tacrolimus tópico en EE. UU. Desde su aprobación se han verificado y comprobado al menos 28 casos de linfoma en el grupo del pimecrolimus y 25 en el del tacrolimus, que son cifras inferiores a las observadas en la población general^{32,33}. En un estudio realizado sobre una cohorte de 293.253 pacientes con dermatitis atópica no se observa un riesgo incrementado de linfoma, aunque el periodo de seguimiento de los pacientes desde la comercialización de los inhibidores tópicos de la calcineurina es corto³⁴.

La clínica de los linfomas que aparecen en pacientes trasplantados tratados con ciclosporina y tacrolimus oral difiere de la observada en los linfomas con inhibidores tópicos de la calcineurina. La frecuencia de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante oscila entre el 2 y 60 % de los pacientes trasplantados de órgano sólido, siendo más frecuente en el trasplante de intestino delgado. Se trata de linfomas de células B, característicamente relacionados con el virus de Epstein-Barr que aparece semanas, meses, o más raramente después de varios años de la terapia inmunomoduladora, en localizaciones inusuales como tejidos blandos, articulaciones y pulmones. Los linfomas regresan espontáneamente al suspender la terapia inmunomoduladora en un 30-50 % de los casos^{12,28}.

Cáncer cutáneo

Actualmente no hay evidencia del aumento de la prevalencia de cáncer cutáneo con la utilización tópica de los inhibidores de la calcineurina^{10,35}, aunque se han publicado casos aislados^{6,36}. El sistema de declaración espontáneo de la FDA que se utiliza para observar los signos precoces de toxicidad a fármacos tiene varias limitaciones, que impiden la comparación con otras bases de datos³⁷. Los casos clínicos aislados que se han publicado corresponden a carcinomas epidermoides en mucosas después de la utilización de tacrolimus para tratar procesos inflamatorios, que ocasionalmente se malignizan^{6,36}.

En los ensayos clínicos con tacrolimus se han observado 13 casos de cáncer cutáneo no melanoma, 10 epiteliomas basocelulares y 3 carcinomas espinocelulares, sobre un total de 10.000 pacientes tratados. También en los estudios de farmacovigilancia tras la comercialización la frecuencia de cáncer cutáneo no melanoma es inferior en los pacientes tratados con inhibidores tópicos de la calcineurina que en la población general^{32,33}. Hasta diciembre de 2004 la FDA había comunicado 10 casos de tumores cutáneos en los pacientes tratados con tacrolimus tras su comercialización, incluyendo carcinomas espinocelulares y melanomas³⁸, y en una publicación posterior el número de casos había aumentado a 21 en EE. UU.³². En un estudio prospectivo de 9.813 pacientes con dermatitis atópica tratadas con tacrolimus 0,1 y 0,03 % no se encontró un aumento de incidencia de cáncer cutáneo no melanoma durante un periodo de seguimiento medio de 208 días³⁹.

La frecuencia del cáncer cutáneo no melanoma en los ensayos clínicos de pacientes tratados con pimecrolimus tópico es baja³³. La FDA en diciembre de 2004 había recogido 6 casos de cáncer cutáneo, incluyendo carcinomas espinocelulares y basocelulares en el periodo de vigilancia tras su comercialización⁴⁰.

Cáncer y animales de experimentación

Aunque los modelos animales son útiles para evaluar los mecanismos celulares y moleculares del cáncer, los resultados obtenidos en estos experimentos no son extrapolables para los seres humanos^{35,41}.

En los estudios preclínicos realizados *in vivo* e *in vitro*, la utilización tópica de los inhibidores de la calcineurina no muestran ningún efecto carcinogénico, ni mutagénico^{8,9,41}. Sin embargo, en diversos modelos animales (ratón, rata, monos) a los que se han administrado inhibidores de la calcineurina en dosis orales elevadas y con formulaciones experimentales, que condicionan una exposición sistémica elevada, se ha observado un efecto carcinogénico. La aparición de tumores cutáneos y linfomas depende de la dosis y de la duración de la exposición a los inhibidores de la calcineurina. En ratones aparecen linfomas después de la aplicación de tacrolimus y pimecrolimus disueltos en etanol que alcanzan concentraciones plasmáticas 26 y 47 veces el máximo nivel observado en seres humanos^{8,9}. La exposición sistémica de monos en dosis elevadas durante al menos 3 meses con pimecrolimus y tacrolimus oral, desencadena la aparición de enfermedades linfoproliferativas relacionadas con la inmunosupresión^{8,9}.

En el modelo de carcinogénesis química de dos estadios en ratón, utilizando un agente iniciador o mutágeno químico (7,12-dimetilbenzantraceno) y otra sustancia promotora o activadora y estimuladora de la proliferación celular (12-O-tetradecanoylforbol-13-acetato) se han obtenido re-

sultados contradictorios. Según Jiang et al⁴² se reducía la frecuencia de formación de tumores cutáneos en un 80 %, mientras que Niwa et al⁴³ observaron un aumento de papilomas benignos y un aumento de la incidencia de carcinomas de células escamosas a las 20 semanas, aunque estos efectos no se confirmaron al prolongar el estudio 2 años. Es posible que las diferencias metodológicas de estos estudios puedan explicar los resultados, siendo el resultado de un equilibrio entre el efecto antiinflamatorio local y los efectos inmunosupresores sistémicos de los inhibidores de la calcineurina⁴⁴.

En estudios animales no se ha demostrado un efecto fotocarcinogénico de los inhibidores de la calcineurina. Se ha observado una disminución de los dímeros de timidina en la epidermis de ratones una hora después de la radiación con UVB, por lo que el tacrolimus y pimecrolimus tendrían un efecto protector del ADN después de la radiación⁴⁵. Los estudios de fotocarcinogénesis en piel de ratón con la aplicación tópica de tacrolimus, y pimecrolimus durante 10 días seguidos de radiación con UVB han demostrado que ninguno de los dos inhibidores tópicos de la calcineurina producen un incremento en el daño del ADN, siendo mayor el incremento que se observa en el vehículo utilizado. En los estudios a más largo plazo se ha observado que la aparición de papilomas inducidos por el virus del papiloma humano, y de carcinomas espinocelulares se produce más rápidamente en aquellos animales que han recibido el vehículo⁴¹.

Opiniones de las distintas Academias sobre el tacrolimus y pimecrolimus

Después del informe de la FDA en 2005, en el que proponía insertar una etiqueta negra en la ficha técnica y prospecto del tacrolimus y pimecrolimus indicando que su seguridad a largo plazo no había podido ser demostrada, numerosas academias y sociedades, emitieron su opinión sobre la seguridad de los inhibidores tópicos de la calcineurina.

La Academia Española de Dermatología y Venereología velando por la salud y seguridad de los pacientes dermatológicos españoles, considera que los raros casos publicados de neoplasias no han demostrado que tengan relación con el uso de la medicación y no existe evidencia científica que demuestre que la utilización adecuada de estos fármacos sea perjudicial para la salud.

La Asociación Española de Pediatría observa que el número de casos de linfomas notificados en pacientes en tratamiento con pimecrolimus y tacrolimus es inferior a la incidencia esperada en la población general y que no existen datos fidedignos que demuestren que el uso de pimecrolimus y tacrolimus, de acuerdo con las indicaciones de su ficha técnica, sea peligroso para la salud⁴⁶.

La Academia Europea de Dermatología señala que es difícil saber cómo la FDA puede justificar sus conclusiones cuando los datos obtenidos no muestran una relación cau-

sal entre el uso de los inhibidores tópicos de la calcineurina y el cáncer en seres humanos⁴⁷.

La Academia Americana de Dermatología emitió una declaración en respuesta a la propuesta de la etiqueta negra de la FDA en la que exponía su desacuerdo con el contenido de la misma y manifestaba que no hay datos que demuestren que pimecrolimus y tacrolimus por vía tópica sean peligrosos y que estas informaciones pueden producir una confusión y una preocupación innecesarias entre los enfermos y sus cuidadores⁴⁸.

El Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología y la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología revisaron en el 2005 la relación entre los inhibidores tópicos de la calcineurina y el cáncer sin que los datos actuales permitan establecer una relación causal entre ellos²⁸.

Conclusiones

Actualmente no existe evidencia científica de un incremento de cáncer de piel ni de linfomas ni de que se desarrolle una inmunosupresión sistémica en aquellos pacientes que han utilizado o están utilizando los inhibidores tópicos de la calcineurina. Los estudios publicados carecen de suficiente número de pacientes y/o el periodo de seguimiento es corto como para concluir que el uso tópico de los inhibidores de la calcineurina puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma^{10,28,35}. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cutáneos y/o sistémicos a largo plazo. La FDA y la EMEA han solicitado a las compañías farmacéuticas titulares de la autorización de estos productos el diseño de estudios epidemiológicos de seguridad a largo plazo y con suficiente número de enfermos para determinar el riesgo real asociado a la exposición del pimecrolimus y tacrolimus, incluyendo también al grupo de pacientes menor de 2 años.

Algunos estudios de este tipo ya han comenzado tras la comercialización del tacrolimus y pimecrolimus. Un estudio observacional prospectivo a largo plazo en niños que han recibido la crema de pimecrolimus durante al menos 6 semanas en los últimos 6 meses denominado PEER (*Pediatric Eczema Elective Registry*) se ha iniciado para realizar el seguimiento sobre un número importante de enfermos. También se ha puesto en marcha un estudio observacional prospectivo a largo plazo en individuos tratados con tacrolimus durante al menos 6 semanas, denominado APPLES (*Atopic Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study*), con una cohorte de 8.000 pacientes que serán seguidos durante 10 años³⁷.

Conflicto de intereses

Declaro no tener ningún conflicto de intereses.

1. Fonseca E. Inhibidores tópicos de la calcineurina. *Piel*. 2004; 19:4-7.
2. U.S. Food and Drugs Administration. Anonymous: new warnings for two eczema drugs. Disponible en: http://www.fda.gov/fdac/departs/2006/206_upd.html. Consultado 11 de marzo de 2007.
3. European Medicines Agency. Cautious use of protopic/protopy and elidel. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf>. Consultado 11 de marzo de 2007.
4. Baselga E. Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia. *Actas Dermosifiliogr*. 2003;94:345-55.
5. Agencia Española del Medicamentos y Productos sanitarios. Elidel (pimecrolimus) y Protopic (tacrolimus) y riesgos de tumores, 4 de abril del 2005. Disponible en: http://www.age-med.es/actividad/alertas/docs/NI_2005-7.pdf. Consultado 11 de marzo de 2007.
6. Becker JC, Houben R, Vetter CS, Brocker EB. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer*. 2006;11;6:7.
7. Yarosh DB, Pena AV, Nay SL, Canning MT, Brown DA. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol*. 2005;125:1020-5.
8. Food and Drug Administration. Novartis Elidel (pimecrolimus) cream 1 % briefing document, (6/2006). Disponible en: www.fda.gov/cder/foi/label/2006/021302s011bl.pdf. Consultado el 11 de marzo de 2007.
9. Food and Drug Administration. Astellas Pharma (tacrolimus) ointment 0,03 % and 0,1 % briefing document, (6/2006). Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/050777s012bl.pdf>. Consultado el 11 de marzo de 2007.
10. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, Ellis C, Girardi M, Goldfarb M, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2007;156: 203-21.
11. Doelker L, Tran C, Gkomouzas A, Grand D, Sorg O, Saurat JH, et al. Production and clearance of cyclobutane dipyrimidine dimers in UV-irradiated skin pretreated with 1 % pimecrolimus or 0.1 % triamcinolone acetonide creams in normal and atopic patients. *Exp Dermatol*. 2006;15:342-6.
12. Hulthsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology*. 2005;211:174-87.
13. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hulthsch T, Kalthoff F, 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.
14. Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer*. 1997; 80:1141-50.
15. Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardo-Lane S, Shapiro R, et al. Epstein-Barr virus-related disorders in children undergoing renal transplantation with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 1999;68:997-1003.
16. Otley CC, Pittelkow MR. Skin cancer in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2000;6:253-62.
17. Papp KA, Breuer K, Meurer M, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, 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.
18. Stiehm ER, Roberts RL, Kaplan MS, Corren J, Jaracz E, Rico MJ. Pneumococcal seroconversion after vaccination for children with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53Suppl2:S206-13.
19. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics*. 2002;110:e2.
20. Ellingsen AR, Sorensen FB, Larsen JO, Deleuran MS, Thesstrup-Pedersen K. Stereological quantification of lymphocytes in skin biopsies from atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:258-62.
21. Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, et al; US Tacrolimus Ointment Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53 Suppl2:S186-94.
22. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Bieber T, Folster-Holst R, et al. European Tacrolimus Ointment Study Group. A multicentre, randomized, double-blind, controlled study of long-term treatment with 0.1 % tacrolimus ointment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2005;152:1282-9.
23. Paul C, Cork M, Rossi AB, Papp KA, Barbier N, de Prost Y. Safety and tolerability of 1 % pimecrolimus cream among infants: experience with 1133 patients treated for up to 2 years. *Pediatrics*. 2006;117:e118-28.
24. Koo JY, Fleischer AB Jr, Abramovits W, Pariser DM, McCall CO, Horn TD, et al. Tacrolimus ointment is safe and effective in the treatment of atopic dermatitis: results in 8000 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53Suppl2:S195-205.
25. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SD Z ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 2002;204:63-8.
26. Allen BR, Lakhnypaul M, Morris A, Lateo S, Davies T, Scott G, et al. Systemic exposure, tolerability, and efficacy of pimecrolimus cream 1 % in atopic dermatitis patients. *Arch Dis Child*. 2003;88:969-73.
27. Harper J, Green A, Scott G, Gruendl E, Dorobek B, Cardno M, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2001;144: 781-7.
28. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, Weldon D, Beltrani V, Bernhisel-Broadbent J, et al. American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. 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.
29. Harper J, Smith C, Rubins A, Green A, Jackson K, Zigure S, et al. A multicenter study of the pharmacokinetics of tacrolimus ointment after first and repeated application to

- children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2005; 124:695-9.
30. Allen A, Siegfried E, Silverman R, Williams ML, Elias PM, Szabo SK, et al. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol.* 2001;137:747-50.
 31. Thaci D, Steinmeyer K, Ebelin ME, Scott G, Kaufmann R. Occlusive treatment of chronic hand dermatitis with pimecrolimus cream 1% results in low systemic exposure, is well tolerated, safe, and effective. An open study. *Dermatology.* 2003;207:37-42.
 32. Spergel JM, Leung DY. Safety of topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: evaluation of the evidence. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006;6:270-4.
 33. Ormerod AD. Topical tacrolimus and pimecrolimus and the risk of cancer: how much cause for concern? *Br J Dermatol.* 2005;153:701-5.
 34. Arellano FM, Wentworth CE, Arana A, Fernández C, Paul CF. Risk of lymphoma following exposure to calcineurin inhibitors and topical steroids in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:808-16.
 35. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. American Academy of Dermatology Association Task Force. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:818-23.
 36. Langeland T, Engh V. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma on the penis. *Br J Dermatol.* 2005;152: 183-5.
 37. Qureshi AA, Fischer MA. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: balancing clinical benefit and possible risks. *Arch Dermatol.* 2006;142:633-7.
 38. Food and Drug Administration. Alerts for healthcare professionals tacrolimus (marketed as Protopic), March 2005. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infoSheets/HCP/ProtopicHCP.htm>. Consultado 11 de marzo de 2007.
 39. Naylor M, Elmets C, Jaracz E, Rico JM. Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *Dermatol Treat.* 2005;16:149-53.
 40. Food and Drug Administration. Alerts for healthcare professionals pimecrolimus (marketed as Elidel), March 2005. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infoSheets/HCP/elidelHCP.htm>. Consultado 11 de marzo de 2007.
 41. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, Darsow U, Dubertret L, et al. Review of the potential photo-carcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:663-71.
 42. Jiang H, Yamamoto S, Nishikawa K, Kato R. Anti-tumor-promoting action of FK506, a potent immunosuppressive agent. *Carcinogenesis.* 1993;14:67-71.
 43. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *Br J Dermatol.* 2004;149:960-7.
 44. Lubbe J, Sorg O. Tacrolimus ointment and skin carcinogenesis in the DMBA/TPA model in mice. *Br J Dermatol.* 2004; 151:1275-6.
 45. Tran C, Lubbe J, Sorg O, Doelker L, Carraux P, Antille C, et al. Topical calcineurin inhibitors decrease the production of UVB-induced thymine dimers from hairless mouse epidermis. *Dermatology.* 2005;211:341-7.
 46. Asociación Española de Pediatría. Sobre la seguridad de pimecrolimus y tacrolimus, 7 de Junio del 2005. Disponible en: <http://www.aeped.es/comunicado/index.htm>. Consultado 11 de marzo de 2007.
 47. European Academy of Dermatology and Venereology. New recommendations of FDA and EMEA regarding labels of topical calcineurin inhibitors. Disponible en: <http://www.eadv.org/article.asp?AID = 4218&keyword = tacrolimus>. Consultado 11 de marzo de 2007.
 48. American Academy of Dermatology. AAD information on Elidel and Protopic. Disponible en: http://www.aad.org/professionals/AdvocacyGovRelSkin/tci_information.htm. Consultado el 11 de marzo de 2007.