

Dermatitis atópica y tacrolimus en adultos

F.J. Ortiz de Frutos

Servicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen. El tratamiento tópico con tacrolimus es más eficaz que el placebo y que los corticoides de potencia baja en el tratamiento de la dermatitis atópica (DA) tanto en adultos como en niños, mientras que tiene una potencia similar a algunos corticoides tópicos de potencia media.

Tras su lanzamiento al mercado se ha ido acumulando una mayor evidencia para realizar las afirmaciones anteriores; también ha demostrado tener mayor efectividad que el pimecrolimus tópico y la ciclosporina oral.

Es un fármaco seguro, sus efectos secundarios son poco importantes. Específicamente no se han demostrado efectos secundarios por su absorción sistémica, ni ningún aumento de infecciones cutáneas.

El efecto secundario más frecuente es el ardor o el aumento del prurito en la zona de aplicación del producto. Es más frecuente si las lesiones tratadas son muy agudas, y suele ser transitorio y no provocar la suspensión del tratamiento. Con la información actual no puede asociarse su uso a un aumento de ningún tipo de neoplasias.

Palabras clave: dermatitis atópica, tacrolimus, adultos, inmunomodulador.

ATOPIC DERMATITIS AND TACROLIMUS IN ADULTS

Abstract. Topical treatment with tacrolimus is more effective than the placebo and the low potency corticosteroids in the treatment of atopic dermatitis (AD) in both adults and children while it has a similar potency as some topical corticosteroids of medium potency.

Since it was put on the market, more evidence has been accumulating to make our previous statements and it has been demonstrated to have greater effectivity than topical pimecrolimus and oral cyclosporine.

It is a safe drug and its side effects are of little importance. Specifically no side effects have been demonstrated due to its systemic absorption nor has there been any increase in skin infections.

The most frequent side effect is burning sensation or increased pruritus in the area where the product is applied. It is more frequent if the lesions treated are very acute and is generally transitory, not causing the treatment to be discontinued.

Furthermore, with the current information, it cannot be associated to an increase of any type of neoplasms.

Key words: atopic dermatitis, tacrolimus, adults, immunomodulators.

Eficacia del tacrolimus en adultos

El tacrolimus es un tratamiento eficaz para la dermatitis atópica (DA) cuando se emplea en monoterapia en casos moderados y graves, tanto en niños como en adultos.

Esta afirmación fue ampliamente demostrada antes del lanzamiento del producto al mercado y posteriormente reafirmada.

Resumen de lo publicado en términos de eficacia hasta el lanzamiento

Son más de 6.000 los pacientes con DA sobre los que se han publicado resultados de tratamiento tópico con tacrolimus antes del lanzamiento del producto en EE.UU. y en Europa. En ellos se demostraba la eficacia del tacrolimus al compararlo con placebo y con corticoides tópicos de potencia media o baja.

Estudios frente a placebo

Los primeros casos de DA tratada con tacrolimus se refieren a pacientes adultos con lesiones recalcitrantes, muy liquenificadas o excoriadas, en la cara y el cuello. La búsqueda de un inmunosupresor que funcionara de forma tópica y que no presentara los efectos atrofiantes de los cor-

Correspondencia:
Francisco Javier Ortiz de Frutos.
Servicio de Dermatología.
Hospital 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid. España.

javierortiz@aedv.es

ticoides animó a diversos grupos a emplear el tacrolimus en este tipo de pacientes.

Los ensayos abiertos con un pequeño número de pacientes de Aoyama et al¹ y Nakagawa et al² dejaron la puerta abierta al primer ensayo clínico doble ciego (ECDC) aleatorizado de Ruzicka et al³. En este se comparaba la eficacia y la 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 hubieran realizado en adultos, cuando la máxima prevalencia de la DA se da en la infancia, llevó a Boguniewicz et al⁴ a iniciar un nuevo ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, en 180 niños con edades comprendidas entre los 7 y los 16 años. De nuevo se compararon los efectos de administrar 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 severidad de la DA disminuyó de forma dependiente de la dosis en los grupos tratados con tacrolimus (un 72, 77 y 80%) frente a solo un 26% en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Algo similar ocurrió con el prurito.

Paller et al⁵ publicaron los resultados de otro 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 realizado en 632 adultos ha sido publicado por Hanifin et al⁶. Los resultados de nuevo fueron favorables al uso de las pomadas de tacrolimus, pero la de 0,1% se mostró superior a la de 0,03%.

Estudios frente a corticoides

Bekersky et al⁷ revisaron toda la información publicada hasta ese momento sobre estudios realizados con tacrolimus y DA. En ella recogen también la información publicada en la poco accesible literatura en japonés. De su estudio 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)⁸. En otro estudio similar los resultados fueron igualmente superiores, aunque sin diferencias estadísticamente significativas⁹. 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 del tacrolimus al 0,1% frente a solo 49 de 70 casos tratados con dipropionato de alclometasona¹⁰.

¿Qué se ha publicado sobre su eficacia tras el lanzamiento?

Tras el lanzamiento del producto en Japón, EE.UU. y Europa ha seguido acumulándose la evidencia sobre la efectividad del producto, tanto al compararlo con nuevos corticoides como frente al pimecrolimus, además de demostrarse que es un fármaco de elevada relación coste-efectividad como primera línea de tratamiento.

Ashcroft y sus colaboradores realizaron un metaanálisis de todo lo publicado hasta el año 2005¹¹, llegando a la conclusión de que el tacrolimus demuestra su eficacia al compararlo tanto con placebo como con corticoides de potencia media o baja (NNT = 6), aunque es menos efectivo que los corticoides de potencia alta (valerato de betametasona 0,1%).

Koo et al¹² comunicaron los resultados de eficacia de una cohorte de 7.923 pacientes tratados con tacrolimus al 0,1% en pomada, de los que casi 4.000 eran adultos. El estudio era abierto y no comparativo, con un tiempo de seguimiento de 18 meses. Hubo una reducción del 52% en la superficie corporal afecta al mes del inicio del tratamiento y del 91% a los 18 meses.

Estudios frente a corticoides

En un artículo reciente, Hebert et al¹³ comparan los efectos de una aplicación simultánea de tacrolimus al 0,1% y desoximetasona al 0,25%, dos veces al día, frente a tacrolimus

y placebo, dos veces al día, en más de 80 adultos con DA. La terapia combinada fue estadísticamente superior ($p = 0,0002$). De forma adicional el prurito y el escozor asociados a la aplicación de tacrolimus fue menor en el grupo con terapia combinada ($p = 0,04$).

Nakahara et al¹⁴ comparan la aplicación secuencial del tacrolimus y una pomada de propionato butirato de beta-metasona frente a la aplicación del corticoide y una pomada emoliente específica para tratar las lesiones liquenificadas y las pápulas crónicas de la DA. Demostraron que la terapia secuencial de tacrolimus y corticoide es estadísticamente más efectiva, mientras que el ardor en el punto de aplicación de la combinación es mucho menor que en el caso de tacrolimus solo (6%).

Reitamo et al¹⁵ publicaron un estudio comparativo para el tratamiento de la DA en adultos durante seis meses, empleando tacrolimus frente a un régimen de corticoides consistente en acetato de hidrocortisona en las lesiones de la cara o el cuello y butirato de hidrocortisona en el resto de las lesiones. El tacrolimus demostró ser más eficaz que el régimen de corticoides citado según todos los parámetros estudiados.

Torok et al¹⁶ aportan otro estudio de eficacia de la terapia combinada de corticoides y tacrolimus tópico en el tratamiento de la DA. Específicamente comparan tres tratamientos: tacrolimus más una crema de pivalato de clorcortolona al 0,1%, tacrolimus solo al 0,1%, y la crema de pivalato de clorcortolona aisladamente. La combinación del corticoide y tacrolimus fue más eficaz que las otras dos terapias por separado, tanto al final de la primera como de la tercera semana de tratamiento.

Xhaufaire et al¹⁷ han publicado un estudio comparativo de la influencia del tratamiento con tacrolimus y valerato de betametasona sobre el grado de hidratación de la capa córnea de 21 pacientes con DA. El estudio se realizó aplicando de forma aleatorizada en ambos antebrazos tacrolimus al 0,1% o valerato de betametasona al 0,1%. Con ambos productos se obtuvieron mejorías claras en la función de la barrera cutánea a las 3 semanas de tratamiento. Curiosamente la mejoría se mantenía en el antebrazo tratado con tacrolimus a las 3 semanas de la suspensión del tratamiento, cosa que no sucedía en el lado tratado con betametasona. Los autores postulan que esto se debería a la atrofia producida en la capa córnea debida al corticoide.

A nivel inmunohistoquímico y de expresión de genes, Caproni et al¹⁸ han realizado un estudio de casos y controles comparando el efecto de la aplicación del tacrolimus y el butirato de hidrocortisona en pomada. Demostraron una reducción marcada de linfocitos CD3+, CD4+ y CD8+, así como de neutrófilos y de eosinófilos en las biopsias tras 4 semanas de tratamiento con tacrolimus, mientras que no había una reducción de las células CD1+ ni de los mastocitos. La expresión de todas las citocinas y receptores testados disminuyó con excepción del CXCR3. El efecto de reduc-

ción de células inflamatorias y citocinas fue significativamente mayor en el grupo tratado con tacrolimus que con butirato de hidrocortisona.

Estudios frente a pimecrolimus

Recientemente¹⁹ se ha publicado un ECDC para evaluar la eficacia del tacrolimus al 0,1% en pomada frente al pimecrolimus al 1% en crema en pacientes adultos con DA moderada o severa tratados durante 6 semanas. Se incluyó un total de 281 pacientes. La reducción media del EASI fue mayor en el caso del tacrolimus (57% frente a 39%, respectivamente; $p = 0,0002$). La mejoría también fue estadísticamente mayor en términos de reducción del área afecta y éxito global del tratamiento.

Otros estudios

En un ensayo clínico aleatorizado se compararon los efectos de la aplicación de una pomada de tacrolimus al 0,1% frente a la ingesta de ciclosporina (3 mg/kg al día) en un pequeño grupo de pacientes de entre 13 y 45 años ($n = 30$). Aunque ambos tratamientos fueron eficaces, la pomada de tacrolimus redujo el SCORAD de forma significativamente mayor que la ciclosporina oral ($p = 0,001$). Si a esto se le añaden los potencialmente mayores efectos secundarios del tratamiento con ciclosporina, se hace evidente la conveniencia del tratamiento con tacrolimus tópico.

Hung et al²⁰ han publicado un interesante estudio sobre la influencia del tratamiento con tacrolimus durante 8 semanas sobre la colonización por estafilococos de la piel de pacientes con DA cuando se comparaba a la aplicación de propionato de fluticasona. Además se evaluó el efecto tanto aplicando concomitantemente ácido fusídico como sin dicha aplicación. Ambos tratamientos antiinflamatorios tópicos redujeron el grado de colonización por *S. aureus*, aunque el grupo de tacrolimus lo hizo de una forma más lenta. La aplicación concomitante de ácido fusídico no mostró ningún beneficio adicional.

Paslin y Wertz²¹ han demostrado que el efecto del tacrolimus sobre la piel de pacientes con DA se produce por su capacidad antiinflamatoria y no porque haya un aumento de la producción de ceramidas.

Estudios de coste-efectividad en adultos

La Agencia de Evaluación de Tecnologías de la Salud Británica ha realizado un estudio de farmacoeconomía sobre el tacrolimus y pimecrolimus²². Se realizó una revisión

sistemática de lo publicado sobre la eficacia del tacrolimus en la DA moderada o grave y se realizó el consiguiente estudio farmacoeconómico. La principal conclusión del estudio fue que el tacrolimus puede ser considerado coste-efectivo como primera línea del tratamiento de la DA localizada en la cabeza de adultos y en el cuerpo de niños. Por su parte, el pimecrolimus no mostró esta relación coste-efectividad.

Ellis y sus colaboradores encontraron un similar nivel de coste-efectividad de la terapia de 4 semanas con tacrolimus al 0,1% frente a la realizada con corticoides de alta potencia en adultos con DA moderada o grave²³.

Seguridad del tacrolimus en adultos

El tacrolimus es un fármaco seguro. Recientemente se han publicado¹⁰ los resultados de seguridad de una cohorte de casi 8.000 pacientes (de los que 3.923 eran adultos) con DA moderada o grave tratados con pomada de tacrolimus al 0,1%. Todos los efectos secundarios descritos durante el tratamiento presentaban una frecuencia dentro de lo normal en la población general. Localmente los únicos efectos destacables eran el escozor y la sensación de aumento del prurito en la zona de aplicación. Estos efectos secundarios, por lo general, eran leves y transitorios y no obligaban a la suspensión del tratamiento.

Un estudio con un seguimiento muy largo (hasta 4 años) de 408 adultos tratados con tacrolimus ha sido publicado por Hanifin et al²⁴ y en él obtienen similares resultados de seguridad.

En animales de experimentación no se ha demostrado capacidad de producir irritación, fototoxicidad o dermatitis de contacto. En cambio, en seres 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 tres o cuatro días como promedio). En el estudio japonés de seguimiento a un año apareció en el 79% de los pacientes tratados con DA²⁵.

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 se obtuvieron los siguientes resultados: 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 ($p = 0,016$)²⁶.

El porcentaje de pacientes que desarrolla infecciones por herpes simple durante el tratamiento con tacrolimus es similar al que lo hace al tratar la DA en adultos con corticosteroides²⁷.

Fleischer et al²⁸ realizan una revisión de los efectos secundarios observados en 5 ensayos clínicos con un total de 1.554 pacientes. Concluyen que el tratamiento con tacrolimus tópico no se asocia con un aumento de la incidencia de las infecciones cutáneas bacterianas, fúngicas o víricas.

Los niveles de tacrolimus en sangre son muy bajos en la mayoría de los pacientes, esto hace que el riesgo de efectos adversos sistémicos sea también muy bajo⁷. En el 80% de pacientes que recibieron tratamiento durante 12 semanas los valores fueron indetectables. Estos bajos niveles en sangre hacen 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 a la proliferación de los queratinocitos^{29,30}, y que no interfiere con la síntesis de colágeno³¹. En un estudio publicado por Reitamo et al³¹ el tacrolimus, a diferencia del valerato de betametasona, no produce una reducción del espesor de la piel tras su uso en seres humanos, durante 7 días, cuando se le compara con placebo. Igualmente no disminuye los propéptidos del procólágeno I y III (a diferencia de los corticoides tópicos, que sí 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 seres humanos³².

Saliendo al paso de la posibilidad teórica y a raíz de las advertencias sobre el posible aumento de neoplasias entre pacientes tratados con inhibidores tópicos de la calcineurina, han aparecido varios trabajos en los últimos meses³³⁻³⁵. En todos ellos se remarca la falta absoluta de datos que en el momento actual relacionen la exposición a tacrolimus tópico y la aparición de tumores en seres humanos, tanto en lo que se refiere a linfomas, como a cáncer cutáneo no melanoma, como a otras neoplasias. En todos los casos, tanto cuando se usan cuestionarios para diagnosticar cáncer no melanoma como cuando se emplean bases de datos para diagnosticar linfomas u otras neoplasias, las *odds ratio* de la exposición a inhibidores de la calcineurina están por debajo de 1. Es decir, serían un factor protector. Resulta interesante que para Arellano et al³⁴ la aparición de linfomas se asocia a que la DA sea grave o al uso de corticoides sistémicos y no al hecho de no emplear ningún tipo de tratamiento tópico.

Adicionalmente³⁶ se ha publicado una revisión sistemática sobre la seguridad de todas las terapias tópicas para la DA. La principal conclusión es que solo se han podido demostrar complicaciones sistémicas por el empleo de corticoides tópicos y no con el uso de tacrolimus tópico.

Uso del tacrolimus en la dermatitis atópica del adulto

No se han publicado recomendaciones de uso diferentes para el tacrolimus en el tratamiento de la DA en adultos y en niños, salvo que en los adultos puede emplearse la pomada al 0,1%.

Personalmente, en el tratamiento de adultos prácticamente uso sólo la concentración más alta, dado que es claramente más efectivo y presenta un similar perfil de seguridad.

Según la ficha técnica del producto, este debe emplearse aplicando una capa fina de pomada desde el comienzo del brote de las lesiones hasta que estas desaparecen. La aplicación de emolientes debe espaciarse al menos media hora, para que no se interfiera con la absorción del fármaco.

Pese a que los datos aún no están publicados³⁷, el estudio CONTROL demostró que la aplicación profiláctica del tacrolimus en pomada, 2 veces en semana, en las zonas donde aparecen con frecuencia lesiones de DA en adultos, disminuye el número de nuevos brotes de dermatitis.

En el caso de lesiones muy intensas, en numerosos foros de expertos se propugna empezar aplicando un corticoide tópico de potencia media o media-alta, para luego proseguir con el tacrolimus.

Esto tendría la virtud de disminuir la aparición de ardor o irritación en la zona de aplicación del tacrolimus posteriormente.

El uso simultáneo de tacrolimus y corticoides tópicos ha sido poco revisado. Hebert et al¹³ compararon los efectos de una aplicación simultánea de tacrolimus 0,1% y de desoximetasona 0,25%, dos veces al día, frente al tacrolimus y placebo, dos veces al día, en más de 80 adultos con DA. La terapia combinada fue estadísticamente más eficaz ($p = 0,0002$), y presentó similares efectos secundarios que los pacientes que recibieron tacrolimus o placebo. De forma adicional el prurito y el escozor asociados a la aplicación de tacrolimus fue menor en el grupo con terapia combinada ($p = 0,04$).

Que yo conozca, no hay ningún artículo que hable del tratamiento con tacrolimus tópico en combinación con terapias sistémicas (corticoides orales u otros inmunosupresores).

La posibilidad de emplear tacrolimus en unas zonas corporales y corticoides tópicos en otras no se puede sustentar en ningún ensayo clínico, pese a que es una práctica igualmente extendida, debido al alto coste del inmunomodulador.

Beyerler et al³⁸ aportan nuevas evidencias en contra del uso del tacrolimus tópico oclusivo, ya que con ello se producen niveles elevados del fármaco en la sangre.

Conclusiones

El tacrolimus tópico es un fármaco eficaz para el tratamiento de la DA. Ha demostrado su superioridad frente a

placebo, corticoides tópicos de potencia media y pimecrolimus tópico.

También podemos decir que es un fármaco seguro y que no se ha demostrado toxicidad a nivel sistémico, incluyendo carcinogénesis en seres humanos, mientras que a nivel cutáneo los efectos secundarios son muy escasos.

Su empleo en adultos es similar al que se hace en niños, salvo que puede emplearse la pomada al 0,1%.

Conflicto de intereses

El Dr. Ortiz de Frutos declara no tener ninguna relación económica con el laboratorio que comercializa Protopic en el momento actual. Si bien declara haber participado como investigador en varios de los ensayos clínicos que se realizaron antes de su comercialización

Bibliografía

1. 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.
2. Nakagawa H, Etoh T, Ishibishi Y, Higaki Y, Kawashima M, Torii H, et al. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet.* 1994;344:883.
3. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 1997;337:816-21.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 Acad Dermatol.* 2001;44:S17-27.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Ashcroft DM, Dimmock P, Stein K, Williams H. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;330:516.

12. Koo JY, Fleischer AB, 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;53 Suppl 2:S195-205.
13. Hebert AA, Koo J, Fowler J, Berman B, Rosenberg C, Levitt J. Desoximetasone 0.25% and tacrolimus 0.1% ointments versus tacrolimus treatment of atopic dermatitis. *Cutis.* 2006;78:357-63.
14. Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy in lichenification and chronic papules more efficiently than intermittently application of corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2004;31:524-8.
15. Reitamo S, Ortonne JP, Sand C, Cambazard F, Biever T, Folster-Holst K, et al, European Tacrolimus Ointment Study Group. A multicentre, randomised, 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.
16. Torok HM, Maas-Irslinger R, Slayton RM. Clocortolone pivalate cream 0,1% used concomitantly with tacrolimus ointment 0,1% in atopic dermatitis. *Cutis.* 2003;72:161-6.
17. Khaufaire-Uhoda E, Thirion L, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Comparative effect of tacrolimus and betamethasone valerate on the sustainable hydration of the stratum corneum in atopic dermatitis. *Dermatology.* 2007;214:328-32.
18. Caproni M, Torchia D, Antiga E, Terranova M, Volpi W, del Bianco E, et al. The comparative effects of tacrolimus and hydrocortisone in adult atopic dermatitis: an immunohistochemical study. *Br J Dermatol.* 2007;156:312-9.
19. Fleischer AB Jr, Abramovits W, Breneman D, Jaracz E; US/Canada tacrolimus ointment study group. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream in adult patients with moderate to very severe atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:151-7.
20. Hung SH, Lin YT, Chu CY, Lee CC, Liang TC, Yang YH, et al. Staphylococcus colonization in atopic dermatitis treated with fluticasone propionate or tacrolimus with or without antibiotic. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;6:51-6.
21. Paslin D, Wertz P. A study to determine the effect of tacrolimus on ceramide levels in stratum corneum of patients with atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2006;45:352-6.
22. Garside R, Stein K, Castelnovo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005;9:1-230.
23. Ellis CN, Drake LA, Prendergast MM, Abramovits W, Boguniewicz M, Lebwohl M, et al. Cost-effectiveness analysis of tacrolimus ointment versus high-potency corticosteroids in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:553-63.
24. Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein S, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53 Suppl 2:S186-94.
25. Kawashima M. Long-term study of FK506 (tacrolimus) ointment in patients with atopic dermatitis: Analysis at the time of 1-year observation [abstract]. *JEAIVEQ* 1998; 11 Suppl 2:S198-9.
26. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I and the Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adults patients: Part II, Safety. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:S39-46.
27. Hashizume H, Yagi H, Oshima A, Ito Thoribe N, Yoshinari Y, Takiga H. Comparable risk of herpes simplex virus infection between topical treatment with tacrolimus and corticosteroids in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2006; 154:1204-6.
28. Fleischer AB, Ling M, Eichenfield L, Sato Y, Jaracz E, Rico C, Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infection. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 47:562-70.
29. Schulz BS, Michel G, Wagner S, Süss R, Beetz A, Peter RU, et al. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis: down-regulation by FK 506 in vitro. *J Immunol.* 1993;151:4399-406.
30. 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.
31. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol.* 1998;111:396-8.
32. Smith CH. New approaches to topical therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:567-74.
33. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between topical calcineurin inhibitors and cancer in adults. *Dermatology.* 2007;214:289-95.
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. Fonacier L, Charlesworth EN, Spergel JM, Leung DY. The black box warning for topical calcineurin inhibitors: looking out the box. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:117-20.
36. Callen J, Chamlim 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.
37. Astellas Pharma EU. Datos de archivo 2007.
38. Beyerler M, Schmid-Grendelmeier P, Hafner J. Significantly elevated systemic levels after occlusive application of topical tacrolimus in atopic dermatitis. *Dermatology.* 2007;212:260-1.