

Datos de seguridad del tacrolimus: presente y futuro

J. Sánchez-Pérez

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

Resumen. En este artículo se revisarán los efectos secundarios más frecuentes que aparecen en los pacientes que han sido tratados con el tacrolimus tópico, y se analizará la asociación entre el tacrolimus tópico y la aparición de cáncer de piel y linfomas. La irritación en el sitio de aplicación del tacrolimus, que se puede manifestar como prurito, sensación de quemazón y/o eritema localizado al área de la aplicación, es el efecto secundario más frecuente, independientemente de la duración del estudio. Las infecciones de la piel, sobre todo las víricas, tienden a ser más numerosas en pacientes con dermatitis atópica que reciben tacrolimus tópico. Después de revisar la literatura médica se concluye que actualmente no existe evidencia científica de la existencia de un incremento del cáncer de piel, ni de linfomas, ni del desarrollo de una inmunosupresión sistémica en aquellos pacientes que han utilizado o están utilizando el tacrolimus tópico. Sin embargo, no se puede excluir la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios cutáneos y/o sistémicos a largo plazo.

Palabras clave: tacrolimus, irritación local, infección cutánea, atrofia, cáncer de piel no melanoma, melanoma, linfoma, enfermedad linfoproliferativa postrasplante, estudios experimentales.

SAFETY INFORMATION OF TACROLIMUS: PRESENT AND FUTURE

Abstract. In this article there were regarded the most frequent side effects that appear in the patients who have been treated with topical tacrolimus, and the association between topical tacrolimus and the development of tumors is unfolded. The irritation in the site of application of the tacrolimus can manifest as pruritus, sensation of burning and/or eritema located to the area of the application. It is the most frequent side effect, independently of the duration of the study. The cutaneous infections, especially the viral ones, tend to be more numerous in patients with atopic dermatitis that receive topic tacrolimus. After reviewing the medical literature one concludes that nowadays there doesn't exist scientific evidence of an increase of skin cancer, lymphomas or systemic immunosuppression in those patients that use or have used topical tacrolimus. Nevertheless, it is not possible to exclude the possibility that there appear cutaneous and/or systemic long-term side effects.

Key words: tacrolimus, irritation, cutaneous infection, atrophy, nonmelanoma skin cancer, melanoma, lymphoma, posttransplant lymphoproliferative disease, experimental studies.

Introducción

El tacrolimus, denominado también FK506, es un antibiótico macrólido lactónico producido por el hongo *Streptomyces tsukubaensis*¹. Inhibe competitivamente la calcineurina de los linfocitos T, impidiendo la defosforilación del factor nuclear de las células T activadas, evitando la es-

timulación y la producción de citocinas inflamatorias y reduciendo la actividad estimuladora de las células presentadoras de antígeno. Inicialmente fue administrado de forma oral para inducir una inmunosupresión sistémica en pacientes sometidos a trasplantes de órganos, y más recientemente se ha utilizado en el tratamiento de dermatosis inflamatorias, sobre todo en la dermatitis atópica.

El tacrolimus tópico (Protopic®, Astellas Pharma GmbH, Tokio, Japón) es un inmunomodulador indicado en el tratamiento de segunda línea de la dermatitis atópica moderada o severa en pacientes que no responden o presentan intolerancia a los corticoides. En los adultos se utilizan las dos concentraciones de 0,03 y 0,1%, y en niños de más de 2 años sólo la concentración de 0,03%, administrándola en pautas cortas o en pautas más largas de forma intermitente. Ha sido aprobado en el tratamiento de la dermatitis atópi-

Correspondencia:
Javier Sánchez-Pérez.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de la Princesa.
C/ Diego de León, 62.
28028 Madrid. España.

jsanchezperez@aedv.es

ca moderada o intensa en Japón, en la Unión Europea y en los EE.UU. El tacrolimus fue aprobado en EE. UU. en el año 2000 y en la Unión Europea en el 2002.

En enero de 2006 la Agencia Americana (*Food and Drug Administration* [FDA]) modificó la ficha técnica del tacrolimus añadiéndole una «etiqueta negra»², la advertencia sanitaria más grave en EE.UU., en la que se indica que su seguridad a largo plazo no ha podido ser demostrada. En marzo del 2006 la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no pudo concluir en qué medida el uso de los inhibidores tópicos de la calcineurina podía asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfoma, recomendando introducir cambios en la ficha técnica y el prospecto³. La advertencia incluye que la seguridad a largo plazo no ha podido ser establecida, subrayando que no es aconsejable el tratamiento continuado, y que no debe ser utilizado en niños menores de 2 años, y en la edad comprendida entre los 2 y los 15 años sólo debe ser indicada la pomada de tacrolimus al 0,03%. Los pacientes inmunosuprimidos tampoco deberán usar el tacrolimus tópico.

La aparición de cáncer en estudios realizados con animales y una mayor frecuencia en la aparición de linfomas, de cáncer de piel no melanoma y de melanoma en pacientes trasplantados que han sido tratados con el tacrolimus oral, con dosis elevadas y durante períodos de tiempo prolongados, han condicionado una actitud expectante en la comunidad científica por el potencial desarrollo de efectos adversos a largo plazo en pacientes que han sido tratados con los inhibidores tópicos de la calcineurina. En este artículo se revisarán, sobre todo, los efectos secundarios que aparecen con más frecuencia en los pacientes que han sido tratados con tacrolimus tópico, y se revisarán los estudios realizados y los que se están realizando, para descartar una asociación entre los inhibidores tópicos de la calcineurina, el cáncer de piel y los linfomas.

Seguridad actual del tacrolimus tópico

Tacrolimus y efectos secundarios locales

Irritación local

Se han publicado numerosos ensayos clínicos⁴⁻¹⁰, así como una revisión sistemática¹¹ y diversos metaanálisis de ensayos clínicos^{12,13}, que tienen como objetivo valorar la eficacia y los efectos secundarios del tacrolimus tópico en el tratamiento de la dermatitis atópica. Revisando los datos de estos estudios, se observa que la irritación en el sitio de aplicación del tacrolimus es el efecto secundario más frecuente, independientemente de la duración del estudio. La irritación local se manifiesta como prurito, sensación de quemazón y/o eritema localizado en el área de la aplicación. La sensación de quemazón y el prurito son los sínto-

mas más frecuentes, afectando aproximadamente a un porcentaje de los enfermos que oscila entre el 4 y el 60%^{6,7,11,13}, siendo más frecuentes en adultos que en niños^{7,10}, y se ha observado que su incidencia aumenta con la extensión y la gravedad de la dermatitis atópica^{6,14}. Habitualmente la irritación local es transitoria, con una duración inferior a una hora tras la aplicación de la pomada, siendo más frecuente en los primeros días de aplicación del tacrolimus y mejorando en la mayoría de los pacientes de forma progresiva en las tres primeras semanas de tratamiento. Aunque aparece con frecuencia, la irritación local es de una intensidad leve a moderada y no obliga a suspender el tratamiento. La desaparición de los síntomas de irritación local coincide con la mejoría de las lesiones de la dermatitis atópica. Los grupos de pacientes tratados con tacrolimus tópico al 0,1 y al 0,03% se asocian de forma estadísticamente significativa a la sensación de quemazón, al compararlos con el vehículo o con corticoides tópicos¹³.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial de la irritación local con dos cuadros clínicos, menos frecuentes, el *flushing* facial y la dermatitis alérgica de contacto al tacrolimus tópico. El *flushing* facial es una manifestación clínica de intolerancia al alcohol en pacientes que están siendo tratados con tacrolimus tópico. Se ha descrito en el 7% de los adultos tratados con tacrolimus al 0,1% y en el 3,5% de los pacientes que han recibido la pomada al 0,03%⁸. Aparece entre 5 y 10 minutos después de la ingesta de pequeñas cantidades de alcohol, localizándose las lesiones en la cara y con una duración del episodio de aproximadamente 30 minutos¹⁵. Habitualmente se ha descrito en adultos, pero los niños que reciben medicaciones tópicas u orales que contienen alcohol también pueden desarrollar este efecto secundario¹⁶, y no debemos interpretarlo como una alergia alimentaria¹⁷. La patogenia de este fenómeno es desconocida¹⁵. La dermatitis alérgica de contacto es un cuadro clínico mucho más raro. El inicio brusco del cuadro, la morfología clínica y la evolución de las lesiones nos dan la clave para el diagnóstico, que se confirma con la prueba epicutánea positiva al tacrolimus, una prueba abierta repetida y un test de uso positivos¹⁸.

Infecciones locales

Los datos disponibles, aunque no son estadísticamente significativos, sugieren que las infecciones de la piel, sobre todo las víricas, tienden a ser más numerosas en pacientes con dermatitis atópica que reciben tacrolimus tópico que en los grupos control^{17,10-13}. Las infecciones más frecuentes son las producidas por el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zoster, los moluscos contagiosos y las verrugas, siendo la mayoría de ellas más frecuentes en niños que en adultos. La incidencia de infecciones cutáneas no se modifica con el uso a largo plazo del tacrolimus tópico¹⁰.

Atrofia cutánea

Ninguno de los metaanálisis de los ensayos clínicos publicados han demostrado atrofia cutánea ni supresión de la glándula adrenal con la utilización de los inhibidores tópicos de la calcineurina¹¹⁻¹³, siendo estas las dos principales ventajas del uso de tacrolimus frente a los corticoides tópicos en el manejo de la dermatitis atópica. La aplicación oclusiva del tacrolimus tópico durante una semana no suprime la síntesis del colágeno ni produce atrofia cutánea en pacientes con dermatitis atópica ni en controles¹⁹. En un ensayo prospectivo no aleatorizado de 119 pacientes en el que se comparó el tacrolimus al 0,1% con los esteroides tópicos convencionales y controles no se demostró en el grupo del tacrolimus ni atrofia cutánea ni disminución de la síntesis del colágeno durante el período de un año que duró el estudio²⁰. Sin embargo, la síntesis de colágeno no disminuyó tampoco con la aplicación de corticoides tópicos, pero en cambio sí se producía una discreta atrofia cutánea, por lo que la significación clínica de este hallazgo es difícil de valorar²⁰.

Tacrolimus y riesgo de cáncer

La controversia que existe acerca de la relación que hay entre el pimecrolimus y el tacrolimus tópicos ha sido revisada recientemente en esta misma revista²¹ y parte de esa información será utilizada en este apartado.

Cáncer en animales

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 carcinogénico²². La aparición de tumores cutáneos y linfomas en estas especies de animales depende de la dosis y de la duración de la exposición a los inhibidores de la calcineurina. También es posible que sea una respuesta específica al tacrolimus en animales genéticamente predispuestos a la carcinogénesis²³. La relevancia clínica de estos modelos animales no está aún aclarada. Los modelos animales son útiles para evaluar los mecanismos celulares y moleculares del cáncer, sin que los resultados obtenidos en estos experimentos sean extrapolables a los seres humanos^{24,25}.

Cáncer en pacientes trasplantados que reciben tacrolimus sistémico

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 de cáncer de piel no melanoma y melanoma en áreas de exposición solar²⁶⁻²⁸. La frecuencia de aparición del cáncer se relaciona, entre otros factores, con el nivel de inmunosupresión.

La frecuencia de la enfermedad linfoproliferativa postrasplante en pacientes trasplantados tratados con ciclosporina y con tacrolimus oral 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 remiten espontáneamente al suspender la terapia inmunomoduladora en un 30-50% de los casos^{29,30}.

Linfomas y tacrolimus tópico

Actualmente no hay evidencia del aumento de la 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 utilización¹¹. En los ensayos clínicos no se ha observado ningún linfoma en alrededor de 10.000 pacientes tratados con tacrolimus. Los datos de farmacovigilancia después de su comercialización no indican un mayor riesgo de aparición de linfomas en los, aproximadamente, 5 millones de prescripciones de tacrolimus tópico realizadas³¹ en comparación con la población general. Desde su aprobación se han verificado y comprobado al menos 25 casos de linfomas en pacientes que han sido tratados con tacrolimus, que son cifras inferiores a las observadas en la población general^{32,33}. La mayoría de los linfomas que se han descrito en asociación con la aplicación del tacrolimus son linfomas T, siendo corto el período de tiempo que transcurre entre el uso de tacrolimus tópico y la aparición del linfoma, por lo que es posible que algunos pacientes ya tuvieran el linfoma cuando se empezaron a aplicar el tacrolimus. Habitualmente son linfomas que responden bien al tratamiento²⁹.

Una absorción sistémica importante de los inhibidores tópicos de la calcineurina podría condicionar un efecto adverso sobre el sistema inmunológico. 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^{34,35}, una respuesta adecuada de hipersensibilidad retardada^{36,37} y una frecuencia de infecciones cutáneas y sistémicas similar a la del grupo control^{10,38-40}. La concentración sanguínea que habitualmente se alcanza con el tacrolimus tópico es inferior a 1-5 ng/ml^{4,35,41-44}, pero esta concentración tiende a ser mayor en aquellos pacientes en los que la

afectación corporal es más extensa^{30,44}, en pacientes con síndrome de Netherton⁴⁵, al aplicarse sobre úlceras cutáneas, y cuando se aplica de forma oclusiva⁴⁶. Los niveles plasmáticos alcanzados tras la aplicación tópica del tacrolimus son muy inferiores a los alcanzados en los trasplantados que son tratados de forma sistémica³².

Cáncer cutáneo y tacrolimus tópico

Actualmente no hay evidencia del aumento de la prevalencia del cáncer cutáneo con la utilización tópica de los inhibidores de la calcineurina^{11,24,33}, aunque en la práctica clínica se han publicado casos aislados que corresponden a carcinomas epidermoides en mucosas después de la utilización de tacrolimus para tratar procesos inflamatorios⁴⁷⁻⁴⁹, como el liquen escleroatrófico y el liquen plano erosivo. Alrededor del 5% de las pacientes con liquen escleroatrófico de vulva⁵⁰ y entre el 0,5 y 5% de los pacientes con liquen plano oral⁵¹ pueden desarrollar un carcinoma epidermoide, siendo la mayoría de estos carcinomas *in situ* o microinvasivos, por lo que la aplicación de tacrolimus tópico en estos procesos inflamatorios debe realizarse con mucha cautela⁵². En los casos publicados que observan la aparición de neoplasia en relación con el tacrolimus tópico tanto el tiempo de la aplicación como el período de tiempo que transcurre desde el final de la aplicación hasta la aparición del cáncer es corto, siendo utilizado en las patologías inflamatorias anteriores que predisponen al desarrollo de neoplasias.

En los ensayos clínicos con tacrolimus se han observado 13 casos de cáncer cutáneo no melanoma, 10 epitelomas basocelulares y 3 carcinomas espinocelulares, sobre un total de aproximadamente 10.000 pacientes tratados. También en los estudios de farmacovigilancia realizados tras la comercialización se puede observar cómo 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 melanomas⁵³, y en una publicación posterior el número de casos había aumentado a 21 en EE.UU.³². En un estudio prospectivo realizado con 9.813 pacientes con dermatitis atópica tratados con tacrolimus al 0,1 y 0,03% no se encontró un aumento de incidencia de cáncer cutáneo no melanoma durante un período de seguimiento medio de 208 días⁵⁴.

Datos de seguridad futuros del tacrolimus tópico

En una revisión reciente sobre pimecrolimus y tacrolimus tópicos y riesgo de cáncer se concluyó que actualmente no existe evidencia científica de que exista un incremento de

cáncer de piel ni de linfomas, ni que se desarrolle una inmunosupresión sistémica en aquellos pacientes que han utilizado o están utilizando los inhibidores tópicos de la calcineurina²¹. Los estudios publicados carecen del suficiente número de pacientes y/o el período 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^{11,24,30,33}. 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 menores de 2 años.

Las compañías farmacéuticas que comercializan los inhibidores tópicos de la calcineurina han diseñado diversos estudios epidemiológicos de seguridad, a largo plazo, para analizar su relación con el cáncer de piel y el linfoma.

Uno de los estudios clínicos en el que se ha analizado la relación entre la exposición a los inhibidores tópicos de la calcineurina y el riesgo de cáncer de piel no melanoma en adultos ha sido publicado recientemente⁵⁵. Se trata de un estudio caso-control realizado 3-4 años después de la comercialización de los inhibidores de la calcineurina en EE.UU. en el que se incluye a 5.000 pacientes con dermatitis, que han utilizado el tacrolimus y pimecrolimus en las mismas condiciones de uso que en la práctica clínica habitual. En este estudio no hay evidencia de que la utilización de los inhibidores tópicos de la calcineurina se asocie a un riesgo incrementado de cáncer de piel no melanoma. Sin embargo, hay que señalar que más de un 80% de los pacientes del estudio sólo utilizaron 2 envases o menos de inhibidores tópicos de la calcineurina durante un período corto de tiempo.

El segundo estudio clínico en fase IV, observacional, prospectivo, multinacional, denominado APPLES (*Atopic Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation Study*), tiene como objetivo la detección a largo plazo del cáncer cutáneo melanoma y no melanoma. Se está intentando seleccionar una cohorte de 8.000 pacientes con dermatitis atópica tratados en la práctica clínica con tacrolimus tópico al 0,1 y 0,03%, durante al menos 6 semanas, que serán seguidos durante 10 años⁵⁶. Recientemente se han presentado los resultados provisionales de los 1.000 pacientes incluidos hasta junio de 2006, sin que se haya observado ningún cáncer cutáneo melanoma y no melanoma ni otro tipo de malignidad⁵⁷.

Recientemente se ha analizado la frecuencia en la aparición de linfomas en una población con dermatitis atópica. En este estudio realizado sobre una cohorte de 293.253 pacientes con dermatitis atópica no se ha observado un riesgo

incrementado de linfoma. Sin embargo, aunque la población estudiada es muy extensa, el período de seguimiento de los pacientes desde la comercialización de los inhibidores tópicos de la calcineurina es corto⁵⁸.

La utilización del tacrolimus tópico en el manejo de la dermatitis atópica debe ajustarse a las indicaciones clínicas establecidas, y tanto el médico como el enfermo deben valorar los riesgos y los beneficios de su utilización. Con los datos disponibles actuales no existe evidencia de que el uso de tacrolimus tópico se asocie con un incremento en la frecuencia del cáncer de piel no melanoma, melanoma ni linfoma, pero en mi opinión no podemos descartar la aparición de efectos secundarios a largo plazo en aquellos pacientes que lo utilicen en mayores cantidades y durante períodos de tiempo más prolongados. Desde el año 2000 hasta la actualidad sólo han pasado 7 años para los primeros pacientes que utilizaron el tacrolimus tópico en la práctica clínica, que es un período de tiempo aún corto para valorar su asociación con el cáncer de piel no melanoma y el melanoma. En pacientes trasplantados con inmunosupresión crónica el cáncer de piel aparece en un promedio de 2 a 10 años en la práctica clínica habitual⁵⁹. El análisis de diferentes bases de datos (cáncer, dermatitis atópica) basadas en la población y el desarrollo de estudios clínicos aleatorizados diseñados para evaluar la aparición del cáncer de piel y del linfoma durante un período de tiempo de, al menos, 10 años aclararán la relación entre el tacrolimus tópico y el cáncer.

Conflicto de intereses

El Dr. Sánchez Pérez declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reynolds NJ, Al-Daraji WI. Calcineurin inhibitors and sirolimus: mechanisms of action and applications in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:555-61.
2. U.S. Food and Drugs Administration. Anonymous: New warnings for two eczema drugs [consultado el 7 de julio de 2007]. Disponible en: http://www.fda.gov/fdac/departs/2006/206_upd.html.
3. European Medicines Agency. Cautious use of Protopic/ Protopic and Elidel [consultado el 7 de julio de 2007]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/9888206en.pdf>.
4. Reitamo S, Wollenberg A, Schöpf E, Perrot JL, Marks R, Ruzicka T, et al. Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol.* 2000;136:999-1006.
5. Bekersky I, Fitzsimmons W, Tanase A, Maher RM, Hodosh E, Lawrence I. Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44 Suppl:S17-27.
6. 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 Suppl:S47-57.
7. 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 Suppl:S58-64.
8. Soter NA, Fleischer AB, Webster GF, Monroe E, Lawrence I. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44 Suppl:S39-46.
9. Nakahara T, Koga T, Fukagawa S, Uchi H, Furue M. Intermittent topical corticosteroid/tacrolimus sequential therapy improves lichenification and chronic papules more efficiently than intermittent topical corticosteroid/emollient sequential therapy in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2004;31:524-8.
10. 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 Suppl 2:S186-94.
11. 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.
12. Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, Stein K, Williams HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2005;330:516.
13. Iskedjian M, Piwko C, Shear NH, Langley RG, Einarson TR. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of current evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:267-79.
14. Schachner LA, Lamerson C, Sheehan MP, Boguniewicz M, Mosser J, Raimer S, et al. US Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment 0.03% is safe and effective for the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in pediatric patients: results from a randomized, double-blind, vehicle-controlled study. *Pediatrics.* 2005;116:e334-42.
15. Milingou M, Antille C, Sorg O, Saurat JH, Lubbe J. Alcohol intolerance and facial flushing in patients treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004;140:1542-4.
16. Calza AM, Lubbe J. Tacrolimus ointment-associated alcohol intolerance in infants receiving ethanol-containing medication. *Br J Dermatol.* 2005;152:569.
17. Knight AK, Boxer M, Chandler MJ. Alcohol-induced rash caused by topical tacrolimus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:291-2.
18. Shaw DW, Eichenfield LF, Shainhouse T, Maibach HI. Allergic contact dermatitis from tacrolimus. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:962-5.
19. 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.
20. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2004;150:1174-81.
21. Sánchez-Pérez J. Pimecrolimus/tacrolimus tópicos y riesgo de cáncer. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:312-7.
22. U.S. Food and Drug Administration. Astellas Pharma (tacrolimus) ointment 0.03% and 0.1% briefing document, (6/2006)

- [Consultado el 7 de julio de 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/050777s0121bl.pdf>.
23. McNeill AM, Koo JY. "Unknown Risks" of non-steroid topical medications for atopic dermatitis. *Int J Dermatol.* 2007;46:656-8.
 24. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, Van Beek 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Ellis D, Jaffe R, Green M, Janosky JJ, Lombardozzi-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.
 28. Otley CC, Pittelkow MR. Skin cancer in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2000;6:253-62.
 29. Hultsch T, Kapp A, Spergel J. Immunomodulation and safety of topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis. *Dermatology.* 2005;211:174-87.
 30. 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.
 31. Carroll CL, Fleischer AB Jr. Tacrolimus: Focusing on atopic dermatitis. *Drugs Today.* 2006;42:431-9.
 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. 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.
 35. 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;53 Suppl 2:S206-13.
 36. 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.
 37. Ellingsen AR, Sorensen FB, Larsen JO, Deleuran MS, Thestrup-Pedersen K. Stereological quantification of lymphocytes in skin biopsies from atopic dermatitis patients. *Acta Derm Venereol.* 2001;81:258-62.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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;53 Suppl 2:S195-205.
 41. Ruzicka T, Bieber T, Schöpf E, Rubins A, Dobozy A, Bos JD, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med.* 1997 18;337:816-21.
 42. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, Ellis CN, Spurlin DV, Fader D, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:69-76.
 43. Patel RR, Vander Straten MR, Korman NJ. The safety and efficacy of tacrolimus therapy in patients younger than 2 years with atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1184-6.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Langeland T, Engh V. Topical use of tacrolimus and squamous cell carcinoma on the penis. *Br J Dermatol.* 2005;152: 183-5.
 49. Fischer G, Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosus and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med.* 2007;52:329-31.
 50. Scurry JP, Vanin K. Vulvar squamous cell carcinoma and lichen sclerosus. *Australas J Dermatol.* 1997;38 Suppl 1:S20-5.
 51. Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Clinical guidelines in early detection of oral squamous cell carcinoma arising in oral lichen planus: a 5-year experience. *Oral Oncol.* 2001;37:262-7.
 52. Bunker CB, Neill S, Staughton RC. Topical tacrolimus, genital lichen sclerosus, and risk of squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2004;140:1169.
 53. U.S. Food and Drug Administration. Alerts for healthcare professionals tacrolimus (marketed as protopic), March 2005.

- [Consultado 7 de julio de 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infoSheets/HCP/ProtopicHCP.htm>.
54. Naylor M, Elmetts C, Jaracz E, Rico JM. Non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus. *Dermatolog Treat.* 2005;16:149-53.
 55. Margolis DJ, Hoffstad O, Bilker W. Lack of association between exposure to topical calcineurin inhibitors and skin cancer in adults. *Dermatology.* 2007;214:289-95.
 56. Qureshi AA, Fischer MA. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: balancing clinical benefit and possible risks. *Arch Dermatol.* 2006;142:633-7.
 57. Paller A, Brinkmann W, Joyce Rico M. APPLES: A prospective pediatric longitudinal evaluation to assess the long-term safety of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:2 Suppl 2:AB3.
 58. 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.
 59. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:1-17.