

# Tacrolimus en enfermedades diferentes a la dermatitis atópica

A. Alomar, F. Corella y X. García-Navarro

Servicio de Dermatología. Hospital de Sant Pau. Barcelona. España.

**Resumen.** El tacrolimus tópico es un inmunosupresor que actúa mediante la inhibición de la calcineurina y, por tanto, de las células T, lo cual produce una disminución en la producción de interleucinas, del factor estimulador de colonias granulocíticas, del interferón alfa y del factor de necrosis tumoral.

A pesar de que el uso del tacrolimus tópico sólo está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada o severa, su efecto inmunosupresor y su menor número de efectos secundarios respecto a los corticoides tópicos, ha provocado el aumento de su utilización en otro tipo de enfermedades inflamatorias dermatológicas.

La finalidad de este artículo es revisar el uso del tacrolimus en este grupo de enfermedades diferentes a la dermatitis atópica y cuyo uso no está autorizado en la ficha técnica del fármaco.

Palabras clave: tacrolimus tópico, enfermedades dermatológicas inflamatorias.

## TACROLIMUS IN DISEASES OTHER THAN ATOPIC DERMATITIS

**Abstract.** Topical tacrolimus is an immunosuppressant that acts through the inhibition of calcineurin and thus of the T cells. This causes a decrease in the production of interleukins, the granulocyte colony stimulating factor, alpha interferon and tumor necrosis factor.

Although the use of topical tacrolimus is only indicated for the treatment of moderate or severe atopic dermatitis, its immunosuppressant effect and fewer side effects regarding topical corticosteroids have led to the increase of its use in other types of inflammatory skin diseases.

The purpose of this article is to review the use of tacrolimus in this group of diseases other than atopic dermatitis, this use not being authorized within the data sheet of the drug.

Key words: topical tacrolimus, inflammatory skin diseases.

## Dermatitis eccematosas

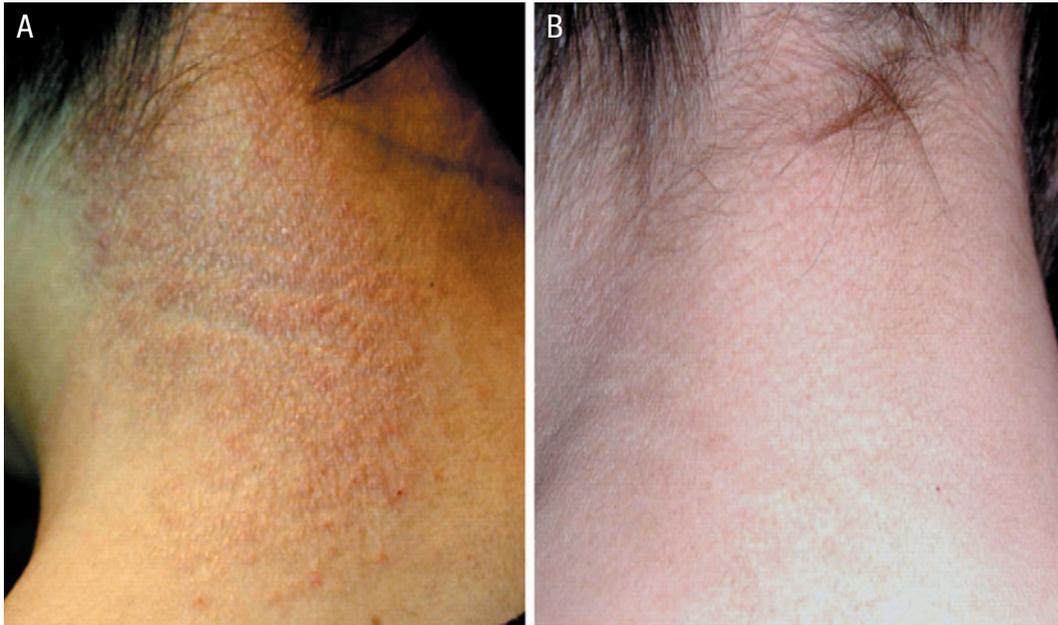
La dermatitis de contacto, tanto alérgica como irritativa, es una de las enfermedades ocupacionales más importantes y con mayor repercusión en la vida diaria del paciente. El tratamiento fundamental siempre se ha basado en el uso de corticosteroides de potencia variable, pero la asociación de su uso de forma crónica con importantes efectos secundarios ha llevado a la búsqueda de otras alternativas terapéuticas. En la actualidad se han publicado diversos estudios en los que se demostraba una eficacia similar con el uso de tacrolimus o de corticoides como la mometasona en la supresión de la dermatitis de contacto inducida por

diversos alérgenos<sup>1</sup>. Su uso es especialmente importante en localizaciones como los párpados, ya que el tratamiento prolongado con corticosteroides puede provocar efectos secundarios como el desarrollo de glaucoma y cataratas<sup>2</sup>. En esta localización se han visto respuestas de hasta un 80% con aplicaciones 2 veces al día durante 8 semanas, siendo su principal efecto secundario el prurito y la quemazón los primeros días del tratamiento y sin observarse ninguna alteración en la exploración oftalmológica<sup>2</sup>. En otras localizaciones, como la palmo-plantar, se ha visto que su uso 3 veces al día durante 8 semanas provoca la mejoría del eritema, la vesiculación, la descamación y las fisuras, con una posterior recaída de menor intensidad, sobre todo del prurito, 2 semanas después de finalizar el tratamiento<sup>3</sup>. Las respuestas son más favorables en localizaciones como las manos y no las plantas, es posible que en localizaciones más queratósicas como las plantas de los pies sea necesario el uso de oclusión para obtener mejores resultados.

En estudios realizados con eccema dishidrótico se han observado respuestas al tratamiento con tacrolimus 0,1% 2 veces al día equiparables a corticoides tópicos a las 2 sema-

Correspondencia:  
Agustín Alomar.  
Servicio de Dermatología.  
Hospital de Sant Pau.  
Av. Sant Antoni Maria Claret, 167.  
08025 Barcelona. España.

Aalomar@santpau.es



**Figura 1.** Neurodermatitis circumscriba antes (A) y después (B) del tratamiento con tacrolimus tópico al 0,1% durante 3 semanas.

nas de tratamiento, aunque a las 4 semanas se destacaba un empeoramiento rápido en el grupo del tratamiento con tacrolimus. También se observó que los pacientes con intensa vesiculación sufrían más sensación de quemazón durante la aplicación del tacrolimus que el resto<sup>4</sup>.

La dermatitis plantar juvenil, aunque suele resolverse progresivamente con la edad, en muchas ocasiones requiere el tratamiento concomitante de emolientes y corticosteroides. Al igual que en la dermatitis atópica, se ha visto una buena respuesta tras la aplicación de tacrolimus al 0,1% en estos casos, sin la aparición de efectos secundarios<sup>5</sup>.

El eccema asteatótico suele afectar a personas de edad avanzada con piel atrófica, en cuyo caso el uso de corticosteroides se asocia a un mayor riesgo. El efecto antiinflamatorio del tacrolimus y su formulación en un vehículo grasoso permiten una respuesta óptima al tratamiento con la minimización de los efectos secundarios derivados de la corticoterapia<sup>6</sup>.

## Dermatitis seborreica

La dermatitis seborreica es un desorden cutáneo de carácter crónico cuyo tratamiento con corticoides está limitado por los efectos secundarios que estos provocan en zonas sensibles como la cara. Algunos estudios han demostrado la efectividad del tratamiento con tacrolimus en dermatitis seborreica mediante una aplicación nocturna, observándose una mejoría a las 2 y 6 semanas de la presentación del eritema del 66,1 al 70,9% y de la descamación del 63,7 y del

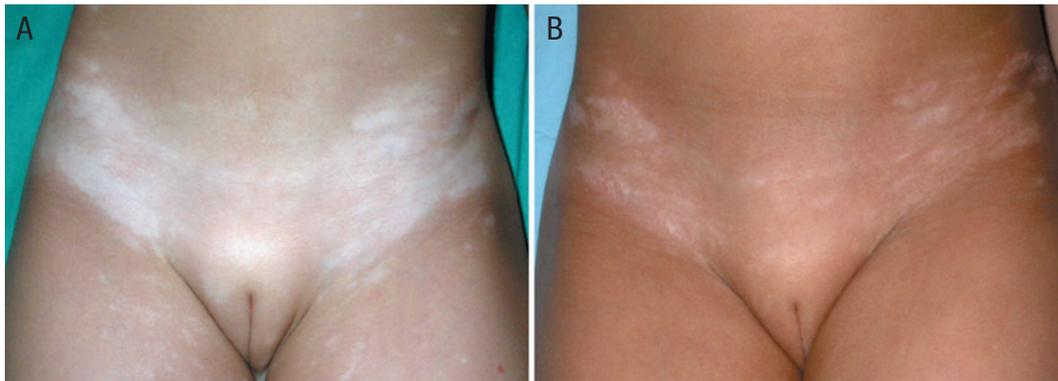
87,8% respectivamente<sup>7</sup>. En cambio en otros casos, aunque se ha conseguido un blanqueamiento del 70 al 90% con 2 aplicaciones al día durante 4 semanas, se ha observado una recaída posterior en el 50% de los casos, lo cual indicaría la necesidad de prescribir tratamientos más prolongados para optimizar la respuesta al tratamiento<sup>8</sup>.

En ocasiones el uso de tacrolimus tópico en zonas como la cara se ve limitado por la menor cosmética que ofrece un vehículo en pomada respecto a otros productos cuyos vehículos son más fluidos.

## Liquen simple crónico

El liquen simple crónico es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por su intenso prurito y la liquenificación de la piel. Hasta la actualidad se había tratado con corticosteroides tópicos, antihistamínicos, fototerapia y oclusión. El tacrolimus tópico ha supuesto una alternativa a los tratamientos tradicionales, con una disminución del prurito al poco tiempo del inicio del tratamiento y con la curación completa de las lesiones con la aplicación prolongada<sup>9</sup> (fig. 1). En ocasiones el uso de oclusión al inicio del tratamiento puede aumentar la respuesta terapéutica al aumentar el grado de absorción y eliminar el factor mecánico del rascado sobre la lesión.

Se ha hipotetizado que el rápido inicio del efecto anti-pruriginoso durante el tratamiento es debido a la inhibición de la IL-2, a la cual se le ha atribuido un elevado efecto pruriginoso. El hecho que el uso del tacrolimus no esté asocia-



**Figura 2.** Vitiligo pre (A) y postratamiento (B) con tacrolimus tópico durante los meses de invierno (febrero-mayo) y posterior combinación con sol durante los meses de verano (mayo-septiembre).

do a un efecto atrofogénico de la piel permite su uso prolongado, limitando los efectos secundarios.

### Liquen striatus

Un grupo de autores japoneses presentó el caso de una paciente de 22 años con liquen *striatus*, cuya disposición lineal apareció en la zona lateral izquierda de la cara sin tendencia a la resolución después de unos meses en los que respondió rápidamente a la aplicación del tacrolimus tópico, mejorando a las 2 semanas y desapareciendo completamente a las 6 semanas sin ningún efecto adverso<sup>10</sup>.

### Psoriasis

El tratamiento de la psoriasis es mucho más complejo, ya que en la mayoría de las ocasiones se requieren tratamientos tópicos combinados y el uso de fármacos sistémicos para el control de la enfermedad. Los corticoides tópicos siempre han sido el pilar fundamental en el tratamiento tópico de la psoriasis, pero sus efectos secundarios han limitado su uso. Otros tratamientos tópicos como el ditranol, los análogos de la vitamina D<sub>3</sub> y los retinoides tópicos han demostrado su efectividad, pero su uso está limitado por el grado de irritación que provocan en el lugar de aplicación. Se ha demostrado la eficacia de la terapia con tacrolimus sobre todo en localizaciones como la cara, el área genital y áreas intertriginosas. Estudios realizados recientemente muestran un blanqueamiento de la psoriasis facial y genital en el 80% de las personas tratadas con tacrolimus, 2 veces al día durante 8 semanas, sin observarse efectos secundarios como la atrofia, las telangiectasias o las estrías<sup>11</sup>.

En un estudio multicéntrico posterior en el que participaron 167 pacientes se demostró un blanqueamiento de las lesiones faciales e intertriginosas en el 65,2% de los pacientes tratados, consiguiéndose una gran mejoría o blanquea-

miento, principalmente en los primeros 8 días<sup>12</sup>. En los casos de psoriasis invertida durante la edad infantil, donde todavía es más importante evitar los efectos secundarios derivados de la corticoterapia, se han obtenido respuestas de blanqueamiento de las lesiones en un 92,3% de los casos en 2 semanas de tratamiento, sin efectos secundarios asociados<sup>13</sup>.

La eficacia del tacrolimus en placas de psoriasis vulgar no ha sido demostrada, quizá por la dificultad de penetración del fármaco a través de las placas de psoriasis, aunque en algún artículo reciente se han obtenido buenos resultados incluso sin oclusión<sup>14</sup>. Se ha descrito algún caso de acrodermatitis continua supurativa de Hallopeau que ha respondido al tratamiento únicamente con tacrolimus 0,1% de forma oclusiva<sup>15</sup>.

### Vitiligo

El tacrolimus tópico es una opción para el manejo del vitiligo. Su mecanismo de acción no está del todo bien establecido, pero estudios *in vitro* demuestran que promueve la migración y el crecimiento, así como la activación de la tirosinasa en los melanocitos. Además, la supresión de las células T también podría tener un papel en la repigmentación en el vitiligo<sup>16</sup>. Asimismo, recientemente se ha descrito que aunque la combinación de UVA y tacrolimus potencia los efectos beneficiosos en la repigmentación, el tacrolimus en monoterapia en ausencia de luz solar también tiene efectos beneficiosos<sup>17</sup> (fig. 2).

Para comparar la eficacia del tacrolimus tópico en el tratamiento del vitiligo se realizó un estudio en 20 niños, comparando el propionato de clobetasol al 0,05% y el tacrolimus tópico al 0,1% 2 veces al día durante 2 meses. El 90% de los pacientes mostraron alguna repigmentación con cada tratamiento. El porcentaje de repigmentación con clobetasol fue del 49,3% y el del tacrolimus del 41,3%, pero no se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 tratamientos<sup>18</sup>. Como otras modalidades de trata-



**Figura 3.** Pioderma gangrenoso. Lesiones iniciales tratadas con tacrolimus tópico al 0,1%.

miento, el tacrolimus consigue las mejores respuestas cuando se usa en lesiones de cara y cuello. La efectividad de este fármaco inmunomodulador proporciona una nueva evidencia de la hipótesis autoinmune de la destrucción de melanocitos en el vitíligo<sup>18</sup>.

Posteriormente se realizó una revisión de 57 pacientes pediátricos con vitíligo que habían sido tratados con tacrolimus al 0,03% o al 0,1% durante, al menos, 3 meses. Se observó una respuesta parcial en el 89% de los pacientes en lesiones de cabeza y cuello, mientras que en el tronco y en las extremidades la respuesta fue del 63%. El vitíligo facial segmentario fue el que tuvo una mejor tasa de respuesta<sup>19</sup>.

### Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica severa e infrecuente, que en muchos de los casos muestra un curso recurrente. En más de un 50% de los casos está asociada a enfermedades sistémicas subyacentes como enfermedades inflamatorias intestinales, enfermedades hematológicas o la enfermedad de Behçet. El tratamiento está condicionado por la enfermedad de base y, en ocasiones, se requieren terapias sistémicas como los corticosteroides, la ciclosporina o los nuevos anti-factores de necrosis tumoral (anti-TNF), combinadas con tratamientos tópicos, clásica-

mente con corticosteroides tópicos de alta potencia. Se han descrito casos de tratamiento sistémico combinado con tacrolimus tópico al 0,1% con muy buena respuesta de las lesiones (fig. 3), permitiendo así una aceleración de la resolución del cuadro y ahorro del uso de los inmunosupresores sistémicos<sup>20-22</sup>. Algunos de estos piodermas gangrenosos estaban localizados en el área genital<sup>20,22</sup>, siendo más importante todavía el uso de inmunomoduladores diferentes a los corticosteroides tópicos con el fin de evitar los efectos secundarios derivados de su uso. En la literatura existen diversos casos de pioderma gangrenoso tratados con tacrolimus tópico en monoterapia, con mejoría o resolución completa de las lesiones y sin hallarse niveles detectables en sangre de tacrolimus. Muchos de estos casos eran piodermas gangrenosos periostomales, donde el uso de corticosteroides en zonas que requerían oclusión suponía un aumento de los efectos indeseables de los corticosteroides. En muchos de estos casos el cuadro se resolvió después de la aplicación del tacrolimus de forma tópica en un período de tiempo de 5 semanas de duración aproximadamente<sup>23-25</sup> (fig. 4).

### Pioestomatitis vegetante

La pioestomatitis vegetante es un trastorno poco frecuente de la mucosa oral, que habitualmente se asocia con la enferme-

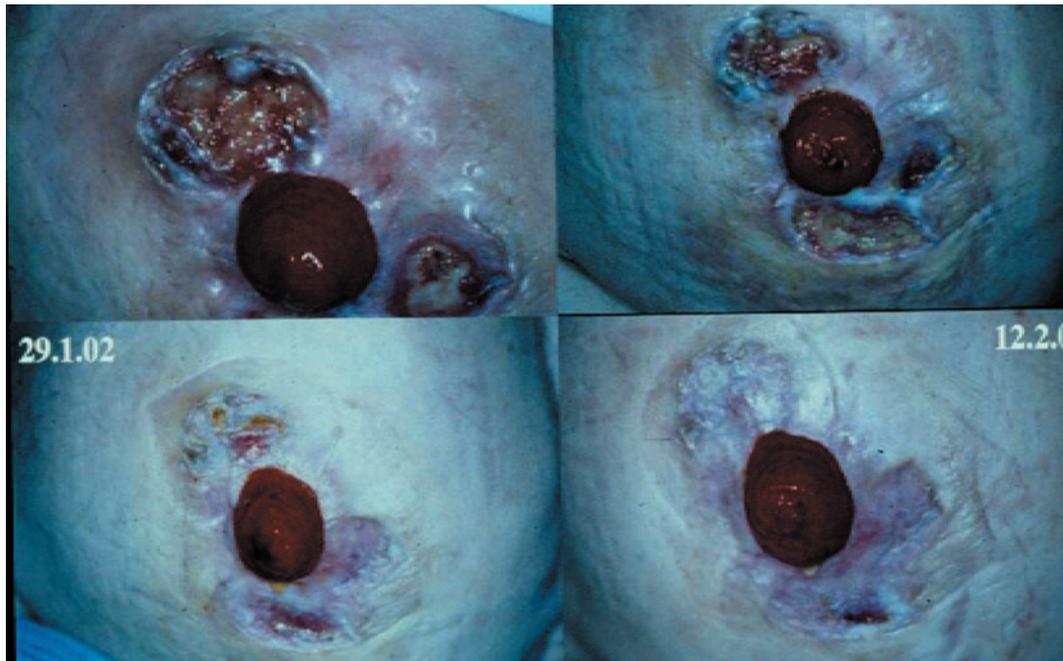


Figura 4. Pioderma gangrenoso periostomal. Tratado con tacrolimus al 0,3% en plastibase.

dad inflamatoria intestinal y más frecuentemente con la colitis ulcerosa. Se ha descrito una buena respuesta a las dos semanas con el tratamiento con tacrolimus tópico dos veces al día, en una paciente afecta de esta entidad que fue diagnosticada a raíz de presentar estas lesiones en la mucosa oral<sup>26</sup>.

## Lupus eritematoso

El papel del tacrolimus tópico en el tratamiento de esta enfermedad inflamatoria autoinmune se ha valorado en las diferentes manifestaciones cutáneas de la enfermedad<sup>27-29</sup>. En un estudio realizado con 12 pacientes, todos ellos con lesiones cutáneas resistentes a tratamientos previos, se aplicó tacrolimus tópico al 0,1% 2 veces al día durante 6 semanas. Seis pacientes presentaban lupus discoide (LD), 4 lupus cutáneo subagudo (LCSA) y 2 lupus eritematoso sistémico (LES). Un paciente con LD abandonó el estudio por sensación de quemazón y descamación. Respecto a los resultados, 2 pacientes con LD obtuvieron una mejoría importante, 1 de ellos una mejoría leve y 2 no obtuvieron respuesta. En el grupo de pacientes con LCSA, 2 obtuvieron una regresión significativa de sus lesiones mientras que los otros 2 no presentaron mejoría; por último, los 2 pacientes con LES presentaron una significativa mejoría de su extenso *rash* fotosensible<sup>29</sup>.

En un estudio más reciente realizado con 5 pacientes con LD se aplicó tacrolimus tópico al 0,1% 2 veces al día durante 12 semanas en 2 lesiones diana. Solo tres pacientes completaron el estudio y el porcentaje de mejoría medio del eritema,

cicatrización, grosor y tamaño de las lesiones fue del 32, 53, 56 y 33%, respectivamente<sup>28</sup>.

En otro estudio donde se evaluó la respuesta al *rash* malar, 3 pacientes se aplicaron tacrolimus tópico al 0,1% en un lado de la cara, dos veces al día, durante 3 semanas; en los 3 casos el eritema mejoró considerablemente en comparación con la zona no tratada<sup>27</sup>.

## Mucinosi reticular eritematosa

La mucinosi reticular eritematosa es una entidad que algunos autores consideran dentro del amplio espectro de las enfermedades «lupus eritematoso like». Se trató con tacrolimus tópico al 0,1%, 2 veces al día, a un paciente con mucinosi reticular eritematosa que no toleró los antimaláricos por retinopatía. Las lesiones mostraron una considerable mejoría, principalmente en el componente eritematoso después de solo 2 semanas de tratamiento; posteriormente se trató con tacrolimus al 0,03%, 2 veces día durante 2 meses, reduciéndose posteriormente a una aplicación por día, sin volver a presentar recurrencia<sup>30</sup>.

## Infiltración linfocítica de Jessner

El infiltrado linfocítico de Jessner es una entidad crónica benigna infiltrativa de células T, que habitualmente se manifiesta como pápulas o placas eritematosas en cara, cuello y espalda. Un grupo de autores de Taiwan describió la efec-

tividad del tacrolimus tópico aplicado 2 veces al día, durante 2 semanas, con la resolución de las lesiones faciales en un paciente de 46 años<sup>31</sup>.

## Dermatomiositis

En un estudio realizado con 6 pacientes con dermatomiositis y lesiones cutáneas recalcitrantes a varios tratamientos, todos presentaron algún grado de mejoría a las 6-8 semanas de iniciar el tratamiento. En 2 de ellos la mejoría fue excelente, con más de un 90% de mejoría, otro tuvo una mejoría moderada (40-90%) y en 3 la mejoría fue mínima (20-40%)<sup>32</sup>.

Otro caso de un paciente con dermatomiositis y un brote de lesiones cutáneas fotosensibles en cara, cuello, parte superior del tórax y manos fue tratado con tacrolimus tópico al 0,1%, dos veces al día, en las áreas afectadas, presentando una buena respuesta a las 4 semanas, especialmente en la parte superior del tronco. Al ser discontinuado el tratamiento, el *rash* reapareció al cabo del mes, pero al reintroducir el tacrolimus las lesiones volvieron a mejorar y el paciente presenta una remisión de las lesiones con el uso continuo de tacrolimus<sup>33</sup>.

## Liquen escleroso atrófico

El liquen escleroso atrófico es una enfermedad crónica que habitualmente se localiza en la piel y la mucosa del área anogenital<sup>34</sup>. El tratamiento con corticoides tópicos potentes se considera el tratamiento de primera elección, aunque la tendencia a la recurrencia de la enfermedad y su papel atrofogénico hacen que se busquen otras alternativas terapéuticas. Desde la primera descripción en el 2003, donde el tratamiento con tacrolimus tópico al 0,1% durante 6 semanas resolvió las lesiones de liquen escleroso vulvar en una mujer de 71 años<sup>35</sup>, se han descrito otros artículos con mayor número de pacientes donde el tacrolimus tópico se ha mostrado seguro y efectivo. En una serie de 6 pacientes con liquen escleroatrófico anogenital, se obtuvo una remisión completa de los 6 pacientes con la aplicación de tacrolimus 2 veces al día, durante un período que varió de 1,5 a 10 meses<sup>36</sup>. En un reciente estudio en el que participaron 11 pacientes con liquen escleroso vulvar se administró tacrolimus tópico dos veces al día durante 6 semanas, una vez al día durante 15 días y finalmente de 2 veces por semana durante 4 semanas. Se evaluaron parámetros tanto subjetivos (picor, quemazón, dolor) como objetivos (esclerosis, atrofia, leucoderma, erosiones, liquenificación, etc.) y se valoró el porcentaje de mejoría respecto al estado basal, considerando una buena mejoría si la variación era superior al 55% y una leve mejoría si era inferior al 55%. La remisión completa de la sintomatología subjetiva se obtuvo en 4 de los 11 pacientes, una buena mejoría en 4 pacientes y una

leve mejoría en 2 pacientes. En cuanto a la evaluación objetiva, los resultados fueron más discretos, con una resolución completa en 1 paciente, una buena mejoría en otro, una leve mejoría en 6, un empeoramiento en otro y en otro paciente la enfermedad no se modificó. Un paciente no acudió a la visita final y fue considerado como pérdida de seguimiento. En cuanto a los efectos adversos, la sensación de picor y escozor tras la aplicación de la pomada se produjo en 3 pacientes, pero fue definida como leve, desapareciendo tras unas cuantas aplicaciones, por lo que no fue necesario discontinuar el tratamiento<sup>34</sup>.

Hay que destacar que en la literatura no se han descrito recurrencias del liquen escleroso atrófico tras la aplicación de tacrolimus tópico, con un rango de seguimiento de 2-12 meses<sup>34,36</sup>; a pesar de esto, se necesita un seguimiento a más largo plazo para corroborar esta prevención de las recaídas en comparación a los corticoides tópicos, así como el control periódico posterior para descartar cambios de malignización.

## Balanitis de Zoon

La balanitis de Zoon es un proceso inflamatorio crónico benigno de etiología desconocida que habitualmente afecta al glande y al prepucio. El uso de tacrolimus tópico en esta entidad se ha demostrado efectivo y seguro en varias series de pacientes<sup>37-39</sup>. La aplicación de tacrolimus tópico 2 veces al día, durante un período de 3-4 semanas, produjo la completa desaparición de los síntomas y una total remisión de la lesión en 3 pacientes, con un período posterior libre de enfermedad en el seguimiento de 7-11 meses<sup>38</sup>. Los mismos buenos resultados se observaron en otros 2 pacientes con la misma posología y un período libre de lesión de 10-12 meses tras la curación de la lesión<sup>39</sup>.

## Enfermedades cutáneas granulomatosas

Tanto el granuloma anular como la necrobiosis lipóidica son enfermedades granulomatosas no infecciosas que habitualmente tienen un curso crónico y que en ocasiones son resistentes a los tratamientos tópicos habituales.

Se han descrito casos de granuloma anular tratados con tacrolimus al 0,1%, 2 veces al día, con buenas respuestas terapéuticas, e incluso desaparición total de las lesiones, a las 6 semanas de tratamiento<sup>40</sup>. Se ha visto que en el granuloma anular existe una mayor presencia de IL-6, IL-2 y del TNF-alfa; la acción del tacrolimus sobre la inhibición tanto de la IL-2 como del TNF-alfa podría explicar la mejoría o desaparición de las lesiones con la aplicación del tacrolimus tópico. En los casos publicados en los que no ha existido ningún tipo de respuesta, se ha postulado que el tratamiento sólo es útil en casos de lesiones con una fase inflamatoria

evidente, en las que el tacrolimus sí podría ejercer su efecto inmunomodulador, no existiendo respuesta terapéutica en los casos avanzados donde existe poca inflamación y, por tanto, poca penetración y efecto local de la molécula<sup>41</sup>.

En casos de necrobiosis lipoídica, todavía es más importante la búsqueda de terapias alternativas a los corticosteroides tópicos que todavía empeorarían la atrofia cutánea existente en el centro de este tipo de lesiones. Este hecho se vuelve especialmente importante en los casos de necrobiosis lipoídica asociados a diabetes mellitus, en los que el uso de corticosteroides está todavía más limitado. El uso de tacrolimus al 0,1%, 2 veces al día, nos ha permitido obtener una disminución de la inflamación y del infiltrado sin mostrar signos de atrofia<sup>41</sup>. Posteriormente se ha comunicado la buena respuesta, en cuanto a la curación de la ulceración, de la aplicación de tacrolimus tópico al 0,1%, durante 1 mes, en una paciente con una lesión de necrobiosis lipoídica ulcerada<sup>42</sup>.

El granuloma facial es una vasculitis granulomatosa que afecta predominantemente a áreas fotoexpuestas de la cara y que en la mayoría de las ocasiones responde mal a tratamientos médicos e incluso físicos como la crioterapia, la dermoabrasión y la cirugía. El tacrolimus tópico podría actuar sobre las citocinas pro-inflamatorias que intervienen en el desarrollo del granuloma facial, con mejoría de las lesiones, y evitando la aparición de efectos secundarios como la atrofia o las telangiectasias, tan importantes en estas zonas sensibles de la cara<sup>43</sup>. En ocasiones se ha observado una persistencia de hiperpigmentación en las zonas tratadas.

## Eritema anular centrífugo

Se ha descrito algún caso aislado de respuesta completa al tratamiento con tacrolimus tópico al 0,1%, 2 veces al día, sin recidiva posterior al parar el tratamiento. Esta podría ser una buena alternativa terapéutica a los corticoides en casos recidivantes<sup>44</sup>.

## Liquen *nitidus*

El liquen *nitidus* es una entidad caracterizada por numerosas pequeñas pápulas habitualmente asintomáticas que se localizan en las extremidades superiores, genitales, tronco y abdomen. Para su tratamiento se han utilizado corticoides tópicos y sistémicos, astemizol, acitretino, dinitroclorobenceno y bajas dosis de ciclosporina. Se ha descrito la resolución de las lesiones de liquen *nitidus* localizadas en el pene de un paciente de 32 años tras la aplicación, dos veces al día durante 4 semanas, de tacrolimus tópico al 0,1%. Los autores defienden que puede ser una buena alternativa terapéutica en esta entidad, dado que el mecanismo de acción del tacrolimus actuaría sobre la patogénia del liquen *nitidus*, la

cual se debe a la inducción de una inflamación quimiotáctica y a una linfoproliferación<sup>45</sup>.

## Pitiriasis liquenoide

Se describieron 2 casos de pacientes pediátricos diagnosticados de pitiriasis liquenoide que respondieron de forma satisfactoria al tratamiento con tacrolimus tópico al 0,03%, 2 veces al día, en un período de tiempo que fue de las 4 a las 14 semanas, donde se produjo la desaparición completa de las lesiones<sup>46</sup>.

## Prúrigo nodular

El tratamiento del prúrigo nodular es, en la mayoría de las ocasiones, insatisfactorio, requiriendo para su control incluso el uso de inmunosupresores sistémicos. Recientemente se han publicado casos de buena respuesta terapéutica al uso del tacrolimus, incluso en monoterapia<sup>47</sup>. Quizá esta respuesta sea debida al efecto antipruriginoso, bien por la disminución de IL-2 o por la posibilidad de que tuviese un efecto directo similar al de la capsaicina sobre las fibras del nervio aferente.

## Prurito urémico

El prurito urémico afecta entre el 22-48% de los pacientes con fallo renal avanzado en diálisis y, en la mayoría de ocasiones, supone un problema importante debido al estado de disconfort, ansiedad y alteración del ritmo sueño-vigilia que provoca en estos pacientes. En un estudio llevado a cabo en 21 pacientes con prurito urémico se observó una disminución del prurito del 81,6% después de 6 semanas de tratamiento con tacrolimus tópico, aunque a las dos semanas de interrumpir el tratamiento la mayoría volvieron a la situación inicial. Se cree que el tacrolimus podría actuar como actúa el UVB en estos pacientes, es decir, con la supresión de la diferenciación de los linfocitos Th1 y de la producción de IL-2<sup>48</sup>.

## Liquen plano

### Liquen plano oral

En un estudio retrospectivo realizado con 37 pacientes con liquen plano oral tratados con tacrolimus tópico, 2 veces al día, el 89% experimentaron una mejoría sintomática y el 84% presentaron parcial o total aclaramiento de la lesión. La media en que los pacientes encontraron mejoría fue de 1 mes. El 32% presentó efectos adversos consistentes en

quemazón e irritación, y el 13% (5 pacientes) abandonaron la terapia por este hecho<sup>49</sup>.

### Liquen plano vulvar

En un estudio retrospectivo con 16 pacientes con liquen plano vulvar sintomático rebelde a otros tratamientos se valoró la eficacia del tacrolimus tópico, 2 veces al día. El 94% de los pacientes experimentaron una mejoría de la sintomatología en 3 meses (media 4,2 semanas) y tuvieron una resolución parcial o completa de las lesiones. Decir que cuando se suspendió el tratamiento en 10 de 12 pacientes (83%) el liquen plano recurrió a los 6 meses de discontinuar la terapia (media 1 semana), aunque en 6 pacientes las lesiones fueron menos severas que antes del tratamiento<sup>50</sup>.

### Enfermedad del injerto contra el huésped

La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados en los casos crónicos de la enfermedad del injerto contra el huésped. El tratamiento principal incluye el uso de inmunosupresores sistémicos, pero en la mayoría de las ocasiones se requiere un tratamiento tópico concomitante con corticosteroides tópicos. La aparición del tacrolimus tópico ha permitido un tratamiento tópico efectivo y el ahorro del uso de los corticosteroides de forma tópica<sup>51</sup>. De todas formas, en presentaciones agudas de la enfermedad del injerto contra el huésped debe limitarse su uso, ya que se han descrito casos de absorción sistémica del tacrolimus aplicado tópicamente<sup>52</sup>.

### Enfermedades ampollosas

Las enfermedades ampollosas autoinmunes normalmente requieren el uso de inmunosupresores sistémicos en combinación con corticosteroides tópicos para el control de la enfermedad. La introducción de nuevas partículas como el tacrolimus tópico ha supuesto una alternativa en el tratamiento de casos con una afectación cutánea limitada o con mayor riesgo de efectos secundarios derivados de los corticosteroides. Se cree que el efecto del tacrolimus sobre estas enfermedades podría deberse a su capacidad para inhibir la activación de las células T.

Existen varios casos publicados de enfermedad de Hailey-Hailey con buena respuesta al uso de tacrolimus al 0,1%, 2 veces al día, en casos resistentes al tratamiento corticoideo tópico o en casos en los que se buscaba una terapia alternativa a estos<sup>53,54</sup>. Aunque se han obtenido buenas respuestas, limitando el número de efectos secundarios derivados de los corticosteroides potentes en zonas sensibles

como los pliegues, se ha visto algún caso de fallo terapéutico y sobreinfección por *Staphylococcus aureus*. No se ha relacionado directamente la sobreinfección con la molécula sino con la irritación que en ocasiones provoca la aplicación en estas zonas<sup>55</sup>.

El penfigoide suele afectar a personas de edad avanzada, donde el uso de corticosteroides está asociado a un mayor número de efectos secundarios y se requiere la introducción de nuevas alternativas terapéuticas. Se han descrito respuestas al uso del tacrolimus tópico en monoterapia en casos de penfigoides localizados<sup>56</sup>. En casos de penfigoide cicatricial, donde el uso de corticosteroides potentes de forma prolongada se ha asociado a una elevada morbilidad, se han descrito buenas respuestas al uso del tacrolimus tópico asociado a inmunosupresores sistémicos<sup>57</sup>.

Se ha descrito algún caso de respuesta al uso de tacrolimus asociado a inmunosupresores sistémicos en casos de pénfigo vulgar<sup>58</sup> y en monoterapia en casos de pénfigo foliáceo<sup>59</sup>.

### Foliculitis eosinofílica

La foliculitis eosinofílica se caracteriza por la aparición de papulopústulas foliculares estériles en la cara, el tronco y las extremidades, que se asocian con eosinofilia en sangre periférica. El tratamiento suele ser con corticosteroides, indometacina, minociclina y dapsóna. Un grupo de autores japoneses describió el caso de un paciente de 61 años con una foliculitis eosinofílica con respuesta parcial a la indometacina, cuyas lesiones cutáneas se resolvieron completamente en una semana al ser tratado con tacrolimus al 0,1%, 2 veces al día<sup>60</sup>.

### Dermatitis actínica crónica

La dermatitis actínica crónica es una enfermedad fotoinducida, poco frecuente aunque de difícil manejo. El principal tratamiento es la fotoprotección, aunque en la mayoría de los casos se requiere un tratamiento corticoideo tópico prolongado, e incluso inmunosupresores sistémicos para su control. El uso prolongado de corticosteroides a menudo provoca la aparición de efectos secundarios, especialmente en la cara. En un estudio llevado a cabo sobre 6 pacientes, se vio que con la aplicación de tacrolimus al 0,1%, 2 veces al día, tanto el eritema, como el edema, la descamación y el prurito se reducían a las dos semanas y continuaban mejorando a las 4 semanas. Todos los pacientes refirieron irritación al principio del tratamiento, que fue mejorando a medida que pasaban los primeros días y que, en ningún caso, provocó la interrupción del tratamiento<sup>61</sup>. Posteriormente se han comunicado más casos de buena respuesta al

tratamiento con tacrolimus tópico, aunque se ha apuntado que en este tipo de patología la duración del tratamiento debe ser más prolongado, para permitir un buen control de la enfermedad<sup>62,63</sup>.

### Conflicto de intereses

El Dr. Alomar declara haber recibido pagos por su colaboración en conferencias para Fujisawa. El Dr. Alomar declara haber recibido pagos por su colaboración en el Simposio sobre tacrolimus en EADV Viena 2006. Además, ha participado en varios ensayos clínicos.

### Bibliografía

- Alomar A, Puig L, Gallardo CM, Valenzuela N. Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis*. 2003;49:185-8.
- Freeman AK, Serle J, VanVeldhuisen P, Lind L, Clarke J, Singer G, et al. Tacrolimus ointment in the treatment of eyelid dermatitis. *Cutis*. 2004;73:267-71.
- Thelmo MC, Lang W, Brooke E, Osborne BE, McCarty MA, Jorizzo JL, et al. An open-label pilot study to evaluate the safety and efficacy of topically applied tacrolimus ointment for the treatment of hand and/or foot eczema. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:135.
- Schnopp C, Remling R, Mohrenschlager M, Weigl L, Ring J, Abeck D. Topical tacrolimus (FK506) and mometasone furoate in treatment of dyshidrotic palmar eczema: a randomized, observer-blinded trial. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:73-7.
- Shipley DR, Kennedy CT. Juvenile plantar dermatosis responding to topical tacrolimus ointment. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:453-4.
- Wollina U. The role of topical calcineurin inhibitors for skin diseases other than atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8:157-73.
- Braza TJ, DiCarlo JB, Soon SL, McCall CO. Tacrolimus 0.1% ointment for seborrheic dermatitis: an open-label pilot study. *Br J Dermatol*. 2003;148:1242-4.
- Meshkinpour A, Sun J, Weinstein G. An open pilot study using tacrolimus ointment in the treatment of seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:145-7.
- Aschoff R, Wozel G. Topical tacrolimus for the treatment of lichen simplex chronicus. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:115-7.
- Fujimoto N, Tajima S, Ishibashi A. Facial lichen striatus: successful treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol*. 2003;148:587-90.
- Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Vanveldhuisen P, Singer G, et al. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:564-8.
- Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A; Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:723-30.
- Steele JA, Choi C, Kwong PC. Topical tacrolimus in the treatment of inverse psoriasis in children. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:713-6.
- Martín Ezquerro G, Sánchez Regana M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:334-6.
- Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Dederer H, Wenzel J, Bieber T, Novak N. Successful treatment of acrodermatitis continua suppurativa with topical tacrolimus 0.1% ointment. *Br J Dermatol*. 2004;150:1194-7.
- Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol*. 2006;155:1037-40.
- Sardana K, Bhushan P, Kumar Garg V. *Arch Dermatol*. 2007;143:119; author reply 120. Comment on: Effect of tacrolimus on vitiligo in absence of UV radiation exposure. *Arch Dermatol*. 2006;142:252-3.
- Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Álvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol*. 2003;139:581-5.
- Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:760-6.
- Roe E, Dalmau J, García-Navarro X, Corella F, Monfort D, Busquets D, et al. A case of vulvar pyoderma gangrenosum associated with collagenous colitis. *Dermatology*. 2006;213:234-5.
- Deckers-Kocken JM, Pasmans SG. Successful tacrolimus (FK506) therapy in a child with pyoderma gangrenosum. *Arch Dis Child*. 2005;90:531.
- Lally A, Hollowood K, Bunker CB, Turner R. Penile pyoderma gangrenosum treated with topical tacrolimus. *Arch Dermatol*. 2005;141:1175-6.
- Vidal D, Alomar A. Successful treatment of peristomal pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2004;150:387-8.
- Reich K, Vente C, Neumann C. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 1998;139:755-7.
- Wells GL, Brown J, Manganiello WD, Chapman MS. Tacrolimus ointment 0.1% for the treatment of peristomal skin disease: 3 case reports. *Cutis*. 2006;78:258-60.
- Werchniak AE, Storm CA, Plunkett RW, Beutner EH, Dinulos JG. Treatment of pyostomatitis vegetans with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:722-3.
- Kanekura T, Yoshii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2003;148:353-6.
- Heffernan MP, Nelson MM, Smith DI, Chung JH. 0.1% tacrolimus ointment in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2005;141:1170-1.
- Lampropoulos CE, Sangle S, Harrison P, Hughes GR, D'Cruz DP. Topical tacrolimus therapy of resistant cutaneous lesions in lupus erythematosus: a possible alternative. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43:1383-5.
- Rubegni P, Sbano P, Risulo M, Poggiali S, Fimiani M. A case of reticular erythematous mucinosus treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2004;150:173-4.
- Tzung TY, Wu JC. Topical calcineurin inhibitors in treating Jessner's lymphocytic infiltration of the skin: report of a case. *Br J Dermatol*. 2005;152:383-4.

32. Hollar CB, Jorizzo JL Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:35-9.
33. Lampropoulos CE, D' Cruz DP. Topical tacrolimus treatment in a patient with dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1376-7.
34. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosus: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:69-72.
35. Assmann T, Becker-Wegerich P, Grewe M, Megahed M, Ruzicka T. Tacrolimus ointment for the treatment of vulvar lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:935-7.
36. Böhm M, Frieling U, Luger TA, Bonsmann G. Successful treatment of anogenital lichen sclerosus with topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):922-4.
37. Santos-Juanes J, Sánchez del Rio J, Galache C, Soto J. Topical tacrolimus: an effective therapy for Zoon balanitis. *Arch Dermatol.* 2004;140:1538-9.
38. Roe E, Dalmau J, Peramiqnel L, Pérez M, López-Lozano HE, Alomar A. Plasma cell balanitis of zoon treated with topical tacrolimus 0.1%: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:284-5.
39. Moreno-Arias GA, Camps-Fresneda A, Llaberia C, Palou-Almerich J. Plasma cell balanitis treated with tacrolimus 0.1%. *Br J Dermatol.* 2005;153:1204-6.
40. Jain S, Stephens CJ. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2004;150:1042-3.
41. Harth W, Linse R. Topical tacrolimus in granuloma annulare and necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol.* 2004;150:792-4.
42. Clayton TH, Harrison PV. Successful treatment of chronic ulcerated necrobiosis lipoidica with 0.1% topical tacrolimus ointment. *Br J Dermatol.* 2005;152:581-2.
43. Ludwig E, Allam JP, Bieber T, Novak N. New treatment modalities for granuloma faciale. *Br J Dermatol.* 2003;149:634-7.
44. Dalmau J, Roé E, Corella F, García-Navarro X, Alomar A. Erythema annulare centrifugum treated with tacrolimus ointment 0.1%: Report of two cases. 16 th Congress European Academy of Dermatology and Venereology. Vienna, 16-20 May, 2007.
45. Dobbs CR, Murphy SJ. Lichen nitidus treated with topical tacrolimus. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:683-4.
46. Simon D, Boudny C, Nievergelt H, Simon HU, Braathen LR. Successful treatment of pityriasis lichenoides with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2004;150:1033-5.
47. Edmonds EV, Riaz SN, Francis N, Bunker CB. Nodular prurigo responding to topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2004;150:1216-7.
48. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1895-901.
49. Byrd JA, Davis MD, Bruce AJ, Drage LA, Rogers RS 3rd. Response of oral lichen planus to topical tacrolimus in 37 patients. *Arch Dermatol.* 2004;140:1508-12.
50. Byrd JA, Davis MD, Rogers RS 3rd. Recalcitrant symptomatic vulvar lichen planus: response to topical tacrolimus. *Arch Dermatol.* 2004;140:715-20.
51. Heinemann C, Kaatz M, Schreiber G, Elsner P, Norgauer J. Topical tacrolimus in severe chronic graft-versus-host disease. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:370-1.
52. Neuman DL, Farrar JE, Moresi JM, Vogelsang GB, Higman MA. Toxic absorption of tacrolimus in a patient with severe acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36:919-20.
53. Sand C, Thomsen HK. Topical tacrolimus ointment is an effective therapy for Hailey-Hailey disease. *Arch Dermatol.* 2003;139:1401-2.
54. Ferraro V, Adamski H, Le Gall F, Chevrant-Breton J. Efficacy of topical tacrolimus in Hailey-Hailey disease. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:475-6.
55. Laffitte E, Panizzon RG. Is topical tacrolimus really an effective therapy for Hailey-Hailey disease? *Arch Dermatol.* 2004;140:1282.
56. Ko MJ, Chu CY. Topical tacrolimus therapy for localized bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2003;149:1079-81.
57. Gunther C, Wozel G, Meurer M, Pfeiffer C. Topical tacrolimus treatment for cicatricial pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:325-6.
58. Gach JE, Ilchyshyn A. Beneficial effects of topical tacrolimus on recalcitrant erosions of pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:271-2.
59. Termeer CC, Technau K, Augustin M, Simon JC. Topical tacrolimus (protopic) for the treatment of a localized pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:636-7.
60. Hara D, Kuroda K, Mieno H, Tajima S. Treatment of eosinophilic pustular folliculitis with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51 Suppl:S143-5.
61. Uetsu N, Okamoto H, Fujii K, Doi R, Horio T. Treatment of chronic actinic dermatitis with tacrolimus ointment. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:881-4.
62. Evans AV, Palmer RA, Hawk JL. Erythrodermic chronic actinic dermatitis responding only to topical tacrolimus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2004;20:59-61.
63. Schuster C, Zepter K, Kempf W, Dummer R. Successful treatment of recalcitrant chronic actinic dermatitis with tacrolimus. *Dermatology.* 2004;209:325-8.