

NOVEDADES

Inhibidores tópicos de la calcineurina

Eduardo Fonseca Capdevila

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. La Coruña. España.

CALCINEURINA

La calcineurina, o calcineurina serina-treonina fosfatasa, es una enzima que favorece la síntesis por los linfocitos T de diversas citocinas dependientes del factor nuclear de las células T activadas (NF-AT).

Esta enzima es dependiente del calcio y la calmodulina y lleva a cabo una desfosforilación del componente citosólico del NF-AT, que resulta necesario para que éste pueda penetrar en el núcleo y favorecer la transcripción de genes que codifican, entre otras citocinas, las interleucinas (IL) IL-2, IL-3, IL-4 e IL-5, el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ)^{1,2}.

Ciclosporina

El primer inhibidor de la calcineurina empleado en la clínica fue la ciclosporina. Este fármaco se une a receptores intracelulares denominados inmunofilinas, sobre todo a la ciclofilina, formando complejos ciclosporina-inmunofilina, que a su vez se unen a la calcineurina y bloquean su acción, con lo que el componente citoplasmático de NF-AT no puede ser transportado al interior del núcleo, y evita la activación del linfocito T y la síntesis de citocinas.

La acción inmunomoduladora de la ciclosporina fue decisiva para mejorar las pautas de tratamiento preventivo y curativo del rechazo de trasplante de órganos, y tiene múltiples indicaciones administrada por vía oral, en enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas, incluyendo ciertos procesos dermatológicos, como la psoriasis, la dermatitis atópica y el pioderma gangrenoso. Sus principales efectos secundarios son la hipertensión

y la nefropatía, que habitualmente limitan su utilización a largo plazo en las enfermedades cutáneas. La ciclosporina no es efectiva por vía tópica¹.

INHIBIDORES TÓPICOS DE LA CALCINEURINA

Un nuevo grupo de fármacos con acción inmunomoduladora que actúan inhibiendo la calcineurina está constituido por antibióticos macrolactámicos, dos de los cuales han sido ya comercializados, con la diferencia respecto a la ciclosporina de que son eficaces por vía tópica, una propiedad muy importante para mejorar su seguridad en el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

Estos dos fármacos, denominados tacrolimus (FK-506) y pimecrolimus (ASM-981), se unen también a inmunofilinas, pero en este caso con preferencia por la macrofilina 12 o FKBP; el resto de su mecanismo de acción es semejante al descrito para la ciclosporina³.

El SDZ 281-240 es un tercer fármaco, al igual que el pimecrolimus derivado de la ascomicina, del que se demostró que poseía una acción inmunomoduladora por vía tópica, sin que dispongamos de más datos sobre su desarrollo para un posible uso clínico^{3,4}.

Tacrolimus

Fue aislado en 1984 a partir del hongo *Streptomyces tsukubaensis* y también ha sido muy utilizado por vía oral en la prevención y el tratamiento del rechazo de trasplantes. Se dispone también de experiencia que demuestra su eficacia en diversas enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas. Sus efectos secundarios más importantes son hipertensión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, trastornos hidroelectrolíticos e hiperglucemia⁵. En la actualidad destaca el interés por su acción protectora contra los daños producidos por la isquemia y la reperusión en diversos órganos^{6,7}.

La utilización en dermatología del tacrolimus por vía oral ha sido escasa; algunas publicaciones destacan su posible indicación en casos graves de psoriasis y lupus eritematoso⁸.

La penetración cutánea del tacrolimus depende de la concentración del fármaco, el excipiente, la integridad de la barrera cutánea y la existencia de inflamación. En la piel lesionada la absorción es mucho mayor, lo que facilita su acción en las lesiones, mientras tiene escasos o nulos efectos en la piel sana⁹.

La absorción sistémica del tacrolimus es limitada, incluso en pacientes con lesiones muy extensas. En los ensayos clínicos realizados en pacientes con dermatitis atópica, menos de un 2% alcanzaron valores plasmáticos máximos mayores de 5 ng/ml, que disminuían con rapidez al mejorar las lesiones, en comparación con valores valle de 5-20 ng/ml mantenidos indefinidamente en pacientes trasplantados. El fármaco se metaboliza en el hígado por la enzima CYP3A4.

Además de la inhibición de la síntesis de citocinas por los linfocitos T, inhibe la liberación de estas sustancias por eosinófilos, mastocitos y basófilos, la expresión de receptores de IL-8 por los queratinocitos, la de receptores

Este trabajo fue presentado en el IV Simposio de Dermatología. «Desafíos diagnósticos y terapéuticos», en La Coruña, el 3-5 de abril de 2003.

Correspondencia: Dr. E. Fonseca Capdevila.
Servicio de Dermatología.
Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 La Coruña. España.
Correo electrónico: fonseca@canalejo.org

de superficie en las células dendríticas cutáneas, incluyendo las células de Langerhans^{10,11}, y la activación de protoncogenes, entre los que se encuentran *c-myc* y *c-rel*.

La investigación clínica del tacrolimus tópico se ha dirigido fundamentalmente hacia su empleo en la dermatitis atópica, comparándolo con excipientes y corticoides tópicos, en forma galénica de ungüento o pomada y a concentraciones del 0,03-0,3%, indicación en la que se ha demostrado su eficacia¹²⁻¹⁵.

La indicación del tacrolimus en la dermatitis atópica moderada y grave, en adultos y niños mayores de 2 años, fue aprobada en Japón en 1999, en Estados Unidos en 2001 y en la Unión Europea en 2002. En España se ha comercializado en pomada al 0,03 y al 0,1%.

Se han realizado también algunos estudios clínicos en la psoriasis, pero los resultados han sido limitados, lo que se ha atribuido a la dificultad del tacrolimus para atravesar la epidermis hiperqueratósica que caracteriza esta enfermedad. En cambio, hay diversos trabajos que refieren buenos resultados en otros procesos¹⁶, entre los que se encuentran la dermatitis por contacto alérgica¹⁷, el pioderma gangrenoso, el vitiligo^{18,19}, el liquen plano oral²⁰ y el liquen plano erosivo en otras localizaciones²¹, el liquen estriado²², la alopecia areata, el lupus eritematoso^{23,24}, la dermatomiositis²⁵, la enfermedad injerto contra huésped²⁵, la dermatosis pustulosa erosiva de las piernas²⁶, la dermatitis actínica crónica²⁷ y las lesiones orales y perineales de la enfermedad de Crohn²⁸. En cambio, no se demostró una mejoría en la dermatitis por irritantes y el eritema inducido por UVB²⁹. Aunque de gran interés, estas publicaciones se refieren a series cortas, experimentales o casos aislados y requieren una confirmación posterior, al igual que algunas propuestas, como la posible utilidad en los queloides, basadas en datos de laboratorio³⁰.

El efecto adverso más frecuente del tacrolimus tópico es una sensación de irritación o quemazón, que se inicia pocos instantes después de aplicar la pomada y puede durar entre 30-90 min. Se ha observado en alrededor del 50% de los pacientes tratados, y su duración e intensidad son máximas tras las primeras aplicaciones del tratamiento, tienden a disminuir de forma paulatina y desaparecen en 5-10 días. Aunque puede ser muy molesta, no suele ocasionar la suspensión del tratamiento. También es frecuente una intolerancia al consumo de alcohol manifestada como rubefacción y sensación de irritación cutánea¹²⁻¹⁵.

No se ha demostrado un incremento significativo de otros efectos secundarios locales en relación con tratamientos alternativos. Cabe destacar que el tacrolimus no ocasiona atrofia dérmica, estrías por distensión ni hipocromía¹⁶.

No se han descrito acciones sistémicas tras la aplicación tópica de tacrolimus, en estudios con seguimientos hasta de 3 años^{13-15,31}. No obstante, debido al posible incremento de la absorción, no debe ser utilizado en pacientes con alteración generalizada de la barrera epidérmica, como el síndrome de Netherton³², la ictiosis lamelar³³ y las eritrodermias de otra etiología. Si fuera

imprescindible su uso en este tipo de pacientes, se deberían controlar los valores plasmáticos del fármaco³².

El tacrolimus tópico no debe utilizarse en infecciones cutáneas ni en dermatitis sobreinfectadas y se aconseja administrar las vacunas en periodos en los que no se aplique el tratamiento.

Pimecrolimus

El pimecrolimus fue aislado, a principios de la década de los setenta, a partir del hongo *Streptomyces hygroscopicus* var *ascomycetus*, y la investigación sobre esta molécula se ha dirigido fundamentalmente a su uso por vía tópica.

Su administración oral no parece tener una acción inmunosupresora sistémica, limitándose la actividad a la piel³⁴. En la actualidad se están realizando ensayos para su empleo por esta vía en la psoriasis³⁵.

Además de su acción sobre los linfocitos T, se ha demostrado que inhibe la liberación de mediadores por los mastocitos y los basófilos^{36,37}.

Los estudios clínicos han demostrado la eficacia del pimecrolimus tópico en la dermatitis atópica, comparándolo con excipientes y corticoides tópicos, en forma galénica de crema al 1%³⁸⁻⁴⁰.

La utilización en la dermatitis atópica moderada y leve, en adultos y niños mayores de 2 años, fue autorizada en Estados Unidos en 2001 y en la Unión Europea en 2002. En España se ha anunciado su comercialización durante el año 2004 en forma de crema al 1%.

Se han realizado diversos estudios sobre el uso del pimecrolimus en niños entre 3 meses y 2 años de edad, y se han obtenido resultados superponibles, respecto a la eficacia y la seguridad, a los observados en niños mayores de esta edad y en adultos^{39,41}.

También se han obtenido resultados satisfactorios en la dermatitis por contacto⁴², la dermatitis seborreica⁴³ y la psoriasis⁴⁴ (en esta última enfermedad se ha utilizado el fármaco con oclusión). No obstante, la experiencia en estas indicaciones es reducida.

El único efecto adverso que se ha demostrado incrementado de forma significativa, en relación con los tratamientos alternativos, es una sensación de irritación o quemazón similar a la que origina el tacrolimus, aunque con menor frecuencia e intensidad (10-15%). En la actualidad se dispone de datos de seguimiento hasta un año^{40,45}. Al igual que el tacrolimus, el pimecrolimus no ocasiona atrofia dérmica, estrías por distensión ni hipocromía^{45,46}.

La absorción parece irrelevante, incluso cuando se emplea en superficies muy extensas⁴⁷, y no se ha demostrado ninguna acción sistémica derivada de la aplicación tópica³⁸⁻⁴⁰.

El pimecrolimus tampoco debe ser utilizado en infecciones cutáneas ni en dermatitis sobreinfectadas.

Tacrolimus frente a pimecrolimus

Las moléculas de tacrolimus y pimecrolimus son muy similares, comparten un mismo mecanismo de acción y, hoy por hoy, están autorizadas para su uso en una misma y única indicación por vía tópica, la dermatitis atópica.

Los ensayos clínicos y las autorizaciones administrativas han establecido un matiz diferencial, ya que el tacrolimus se dirige a la dermatitis atópica moderada y grave, mientras que el pimecrolimus lo hace a la dermatitis atópica leve o moderada⁴⁸.

Al no haberse realizado todavía estudios comparativos entre ambos fármacos, las diferencias entre ellos sólo pueden establecerse según los datos indirectos o las extrapolaciones de sus características farmacológicas.

Una mayor potencia del tacrolimus podría estar relacionada con su mayor afinidad con el receptor FKBP, tres veces mayor que para el pimecrolimus^{7,49}, lo que estaría en relación con su eficacia en las formas más graves de la enfermedad.

La mayor lipofilia de pimecrolimus^{7,50,51} permite su utilización en forma galénica de crema, mientras que el tacrolimus exige presentaciones de mayor contenido graso, como pomadas o ungüentos. Esta misma característica puede estar también relacionada con una mayor especificidad cutánea, una menor absorción sistémica y una menor dependencia para su acción respecto a las alteraciones de la integridad cutánea, lo que permitiría que el pimecrolimus actuara en estadios muy tempranos, incluso antes de que las lesiones resultaran detectables, evitando su progresión^{38,40}.

CUESTIONES PENDIENTES

Además de disponer de ensayos clínicos comparativos entre tacrolimus y pimecrolimus, existen algunas otras cuestiones pendientes de resolver. Algunas de ellas posiblemente precisarán muchos años de utilización clínica para quedar aclaradas por completo^{48,49}.

Una de estas cuestiones es descartar cualquier acción carcinogénica de los inhibidores tópicos de la calcineurina, ya sea directa o fotoinducida^{48,49,52,53}. Mientras tanto, es conveniente mantener medidas de fotoprotección en los pacientes tratados con tacrolimus o pimecrolimus.

El impacto de los nuevos tratamientos con inhibidores tópicos de la calcineurina sobre la calidad de vida de los pacientes atópicos y sus familiares no puede precisarse con exactitud y debe ser investigado con mayor profundidad a corto y largo plazo, ya que es uno de los factores determinantes para justificar su utilización⁵⁴.

La información clínica existente sobre la eficacia y la seguridad de tacrolimus y pimecrolimus en procesos distintos de la dermatitis atópica es insuficiente y debe ser ampliada antes de que puedan considerarse indicaciones establecidas^{16,48}.

CONCLUSIONES

Los antibióticos macrolactámicos inhibidores por vía tópica de la calcineurina han supuesto la primera alternativa en casi 50 años a los corticoides tópicos con actividad inhibidora de la activación de los linfocitos T⁵⁵.

Los estudios clínicos realizados han demostrado su eficacia en la dermatitis atópica; la indicación autorizada para el tacrolimus se reserva para los casos moderados y graves, y la del pimecrolimus para los casos mode-

rados y leves. Hasta el momento la aprobación de ambos fármacos se limita a los mayores de 2 años.

Las características farmacológicas de los inhibidores tópicos de la calcineurina y algunos datos disponibles, aunque limitados, sugieren que sus indicaciones pueden extenderse a otras enfermedades cutáneas, lo que exigirá una investigación clínica complementaria respetuosa con las normas de la buena práctica clínica, evitando un uso indiscriminado.

Su principal ventaja es la ausencia de algunos efectos secundarios, como la atrofia dérmica, las estrías por distensión y la hipocromía. Esto permite la utilización de un único preparado tópico en cualquier localización cutánea, incluyendo algunas especialmente sensibles como los párpados⁵⁶, la cara, los grandes pliegues y la región genital^{46,48}.

El elevado precio de estos fármacos debe ser tenido en cuenta a la hora de definir su papel en el tratamiento de las enfermedades cutáneas, sobre todo cuando se trate de superficies extensas y tratamientos prolongados.

Por último, es necesario realizar estudios de farmacovigilancia a largo plazo para completar el conocimiento de sus perfiles de seguridad⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A, eds. Goodman and Gilman's pharmacological basis of therapy. 9th ed. New York: McGraw Hill 1996; p. 1296-300.
2. Cheer SM, Plosker GL. Tacrolimus ointment. A review of its therapeutic potential as a topical therapy in atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:389-406.
3. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:736-43.
4. Rappersberger K, Meingassner JG, Fialla R, Fodinger D, Sterniczky B, Rauch S, et al. Clearing of psoriasis by a novel immunosuppressive macrolide. *J Invest Dermatol* 1996;106:701-10.
5. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs* 2000; 59:323-89.
6. Furuichi Y, Katsuta K, Maeda M, Ueyama N, Moriguchi A, Matsuoka N, et al. Neuroprotective action of tacrolimus (FK506) in focal and global cerebral ischemia in rodents: dose dependency, therapeutic time window and long-term efficacy. *Brain Res* 2003;965:137-45.
7. Bochelen D, Rudin M, Sauter A. Calcineurin inhibitors FK506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:653-9.
8. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Tacrolimus. *Piel* 2001;16:48-54.
9. Kikuchi K, Tagami H. Comparison of the effects of daily applications between topical corticosteroid and tacrolimus ointments on normal skin: evaluation with noninvasive methods. *Dermatology* 2002;205:378-82.
10. Panhans-Gross A, Novak N, Kraft S, Bieber T. Human epidermal Langerhan's cells are targets for the immunosuppressive macrolide tacrolimus (FK506). *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:345-52.
11. Wollenberg A, Sharma S, Von Bubnoff D, Geiger E, Haberkost J, Bieber T. Topical tacrolimus (FK506) leads to profound phenotypic and functional alterations of epidermal antigen-presenting dendritic cells in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:519-25.
12. Reitamo S, Wollenberg A, Schopf 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.
13. 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 1):47-57.
14. Reitamo S, Rustin M, Ruzicka T, Cambazard F, Kalimo K, Friedmann PS, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone butyrate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:547-55.

15. Reitamo S, Van Leent EJ, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in adult patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:401-3.
16. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:100-14.
17. Fujii Y, Takeuchi H, Tanaka K, Sakuma S, Ohkubo Y, Mutoh S. Effects of FK506 (tacrolimus hydrate) on chronic oxazolone-induced dermatitis in rats. *Eur J Pharmacol* 2002;456:115-21.
18. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:789-91.
19. Tangheiti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. *Cutis* 2003;71:158-62.
20. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garraffo R, Monteil RA, Ortonne JP. Treatment of chronic erosive oral lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus. An open prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1335-8.
21. Watsky KL. Erosive perianal lichen planus responsive to tacrolimus. *Int J Dermatol* 2003;42:217-8.
22. Fujimoto N, Tajima S, Ishibashi A. Facial lichen striatus: successful treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2003;148:587-90.
23. Yoshimatsu T, Ohtani T, Sakamoto T, Oshima A, Furukawa F. Topical FK506 (tacrolimus) therapy for facial erythematous lesions of cutaneous lupus erythematosus and dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2002;12:50-2.
24. 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.
25. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-vs-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-6.
26. Brouard MC, Prins C, Chavaz P, Saurat JH, Borradori L. Erosive pustular dermatosis of the leg: report of three cases. *Br J Dermatol* 2002;147:765-9.
27. 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.
28. Casson DH, Eltumi M, Tomlin S, Walker-Smith JA, Murch SH. Topical tacrolimus may be effective in the treatment of oral and perineal Crohn's disease. *Gut* 2000;47:436-440.
29. Fuchs M, Schliemann-Willers S, Heinemann C, Elsner P. Tacrolimus enhances irritation in a 5-day human irritancy *in vivo* model. *Contact Dermatitis* 2002;46:290-4.
30. Kim A, DiCarlo J, Cohen C, McCall C, Johnson D, McAlpine B, et al. Are keloids really «glioids»? high-level expression of gli-1 oncogene in keloids. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:707-11.
31. Fleischer AB Jr, Ling M, Eichenfield L, Satoi Y, Jaracz E, Rico MJ, et al. Tacrolimus Ointment Study Group. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis is not associated with an increase in cutaneous infections. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:562-70.
32. 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.
33. Allen DM, Esterly NB. Significant systemic absorption of tacrolimus after topical application in a patient with lamellar ichthyosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1259-60.
34. Marsland AM, Griffiths CE. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol* 2002;12:618-22.
35. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, Scott G, Burtin P, Greig G, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002;119:876-87.
36. Grassberger M, Baumruker T, Enz A, Hiestand P, Hultsch T, Kalthoff F, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: *in vitro* pharmacology. *Br J Dermatol* 1999;141:264-73.
37. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K, Guhl S, Welker P, Grassberger M, et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:275-80.
38. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RG, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
39. Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Infants) Multicenter Investigator Study Group. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:277-84.
40. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Flare Reduction in Eczema with Elidel (Children) Multicenter Investigator Study Group. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:e2.
41. Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003;142:155-62.
42. Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M, Lachapelle JM, Decroix J, De Cuyper C, et al. SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Arch Dermatol* 2000;136:999-1006.
43. Crutchfield CE 3rd. Pimecrolimus: a new treatment for seborrheic dermatitis. *Cutis* 2002;70:207-8.
44. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, Christophers E. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998;139:992-6.
45. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002;62:817-40.
46. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L, Lefebvre MC, Rapatz G, Zagula M, et al. The new topical ascomycin derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
47. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P, Dorobek B, Spuls PI, Bos JD. Low systemic exposure after repeated topical application of Pimecrolimus (Elidel), SDZ ASM 981 in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.
48. Fonseca E. Inhibidores tópicos de la calcineurina. *Med Clin (Barc)* 2003;120:255-6.
49. Reitamo S, Remitz A, Kyllonen H, Saarikko J, Granlund H. Topical noncorticosteroid immunomodulation in the treatment of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:381-8.
50. Stuetz A, Grassberger M, Meingassner JG. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) –preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:233-41.
51. Puig L. Pimecrolimus. *Farmacología y estudios preclínicos. Piel* 2002;17:477-83.
52. Williams H. Another vehicle-controlled study of 1% pimecrolimus in atopic dermatitis: how does it help clinicians and patients, and it is ethically sound? *Arch Dermatol* 2002;138:1602-3.
53. Vélez García-Nieto A, Moreno Giménez JC. Novedades en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Piel* 2002;17:239-41.
54. Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Landthaler M, Stolz W. Treatment of atopic dermatitis and impact on quality of life: a review with emphasis on topical non-corticosteroids. *Pharmacoeconomics* 2003;21:159-79.
55. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:228-41.
56. Rikkers SM, Holland GN, Drayton GE, Michel FK, Torres MF, Takahashi S. Topical tacrolimus treatment of atopic eyelid disease. *Am J Ophthalmol* 2003;135:297-302.