

Revista del
Centro Dermatológico Pascua

Volumen
Volume **12**

Número
Number **1**

Enero-Abril
January-April **2003**

Artículo:

Pimecrolimus, opción terapéutica

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Centro Dermatológico Pascua

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Pimecrolimus, opción terapéutica

Dra. Araceli Alvarado Delgadillo,* Dra. Angélica Beirana Palencia**

RESUMEN

El pimecrolimus es un inhibidor selectivo de la liberación inflamatoria de las citocinas, desarrollado específicamente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel. Se realiza una revisión acerca de pimecrolimus, indicaciones y tolerabilidad.

Palabras clave: Pimecrolimus.

ABSTRACT

Pimecrolimus is a cell-selective inhibitor of inflammatory cytokines and has been developed specifically for the treatment of inflammatory skin diseases. We made a review about Pimecrolimus, indications and tolerability.

Key words: Pimecrolimus.

INTRODUCCIÓN

Durante años se ha recurrido al uso de corticoesteroides para el control de dermatosis inflamatorias, sin embargo debido a su potencia y efectividad como inmunodepresores, se asocian con un gran número de efectos adversos locales y sistémicos, por lo que su uso debe de ser bajo estricta vigilancia médica y control de reacciones adversas.¹

Actualmente existen nuevos tratamientos para algunas enfermedades dermatológicas inflamatorias.

Dentro de las alternativas se encuentran los inmunomoduladores derivados macrólidos. Estos moduladores inmunológicos tópicos como el tacrolimus y el pimecrolimus, son nuevas opciones terapéuticas que pueden cambiar el curso de las enfermedades inflamatorias por su alta capacidad para inhibir la activación de los linfocitos T.^{2,3}

La inflamación dérmica y la producción de citocinas proinflamatorias por las células T activadas, son características de algunas dermatosis como la dermatitis atópica, la dermatitis por contacto y la psoriasis.⁴

El pimecrolimus es un derivado de la ascomicina, medicamento no esteroideo con actividad antiinflamatoria, que ha demostrado tener eficacia sobre estas enfermedades.⁴

La aplicación tópica de pimecrolimus al 1.0% en dermatitis atópica en lactantes, niños y adultos reduce significativamente las manifestaciones clínicas, así como los brotes y la necesidad del uso de esteroides tópicos, además, no presenta reacciones adversas serias tópicas ni sistémicas.^{4,5} Actualmente se encuentra en estudio su uso en dermatitis por contacto por vía tópica, así como en psoriasis por vía oral en fase de investigación IIb, por lo que aún no existen reportes y resultados completos en estos padecimientos.⁶

FARMACOCINÉTICA

El pimecrolimus es un derivado macrolactámico de la ascomicina, un producto macrocíclico natural derivado de *Streptomyces hygroscopicus var, Ascomyceticus*.³⁷ Es una molécula lipofílica con gran actividad antiinflamatoria en la piel y con prácticamente nulo potencial en las respuestas inmunológicas sistémicas.⁵⁻⁷

El tratamiento tópico con pimecrolimus en crema al 1%, aplicado 2 veces al día en lactantes, niños y adultos con dermatitis atópica extensa, hasta con 92% de la superficie corporal afectada, muestra mínimas concentraciones del fármaco en la sangre, (0.1-0.2 ng/mL), y en el 78% se encuentran por debajo del límite de cuantificación (LoQo) por radioinmunoensayo (0.5 µg/L).^{5,8-11}

En otros estudios en pacientes en quienes se ha aplicado pimecrolimus en más del 62% de la superficie corporal hasta por un año, la concentración sanguínea estuvo por abajo del LoQo en 98%, y la concentración

* Residente 2do año Dermatología, Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Jefe del Servicio de Pediatría Dermatológica CDP.

sanguínea máxima (C_{max}) de pimecrolimus durante el año del periodo de tratamiento fue de 0.8 µg/L. No se ha observado acumulación sistémica del fármaco, por lo que es un medicamento con un alto margen de seguridad a la aplicación tópica.^{2,5,6,12}

En aplicación oclusiva hasta por 3 semanas en áreas eccematosas de las manos en pacientes con dermatitis por contacto, se reportan concentraciones bajas de pimecrolimus en sangre, 98.2% se encontraron por debajo de 0.5 ng/mL y la máxima concentración sanguínea fue de 0.91 ng/mL y tampoco se encontró evidencia de acumulación sistémica.¹³

Con la administración por vía oral del pimecrolimus, hay estudios controlados con la administración de pimecrolimus en pacientes sanos a dosis de 5, 15, 30 ó 60 mg o placebo en ayuno, la C_{max} media varía de 0.7 a 1.4 horas, observándose proporcionalidad entre la dosis y la C_{max} de pimecrolimus. En pacientes con psoriasis se han usado dosis múltiples de pimecrolimus oral de 5, 10, 20, 40 y 60 mg/día durante 4 semanas, reportándose una C_{max} de 54.5 µg/L.⁵

Actualmente no existen reportes publicados sobre el metabolismo y las vías de eliminación del pimecrolimus tópico, sólo el laboratorio fabricante ha reportado que el pimecrolimus no se metaboliza ni se degrada durante la permeación cutánea después de la administración tópica, pero una vez en la circulación sanguínea se metaboliza en hígado a través de la vía del citocromo P450 3 A4 y se excreta por heces. La vida media es de alrededor de 30-40 h con dosis orales de 5-60 mg y su depuración sistémica media con dosis de 30-60 mg es de 71 y 91 L/h respectivamente con un volumen de distribución de 3,452 y 4,830 L.^{5,14}

FARMACODINAMIA

Recientemente se han realizado múltiples estudios sobre la farmacodinamia del pimecrolimus, que evaluaron su actividad antiinflamatoria, inmunosupresora y el potencial atrofogénico y fototóxico.

El pimecrolimus es un inhibidor selectivo de citocinas inflamatorias; no afecta la respuesta primaria a diferencia de otros inmunodepresores y tiene efecto inmunomodulador más selectivo, ya que inhibe la fase de provocación o respuesta inmune secundaria. Actúa sobre la activación de linfocitos T y mastocitos.^{5,6,15}

Se une específicamente y con gran afinidad al receptor citosólico macrofilina-12, (FKBP12) que es la macrofilina citosólica humana más importante y el prototípico de las peptidilpropil cis-trans isomerasas (PPI). En presencia de esta macrofilina, el pimecrolimus for-

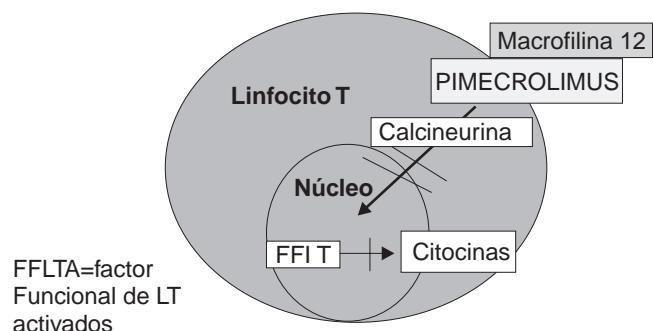


Figura 1.

ma un complejo macrofilina-ascomicina que inhibe la proteína calcineurín-fosfatasa dependiente de calcio/calmodulina, así el pimecrolimus previene la desfosforilación de una parte citoplasmática del factor nuclear de las células T activadas (NF-TA); como consecuencia, es bloqueada la transcripción de citocinas inflamatorias tempranas, que es dependiente del NF-AT en células T bloqueando así la transducción de la señal en las células blanco (Figura 1).^{2,3,5,6}

A concentraciones nanomolares (0.2-0.42 nmol/L) previene la liberación de citocinas tanto del tipo Th1 (IL-2, interferón-γ) como Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) y de manera dosis dependiente, inhibe la liberación de mediadores de la histamina y la triptasa, proinflamatorios preformados de los mastocitos, después de su estimulación por el antígeno y la IgE, y de la β-hexosaminidasa, la serotonina y el factor de necrosis tumoral-α (FNT-α) de las células de leucemia basofílica 2H3 (RBL) de rata activadas.

En los cuadros I y II se enlistan las funciones normales de los linfocitos Th-2, para entender de manera más clara el mecanismo de acción del pimecrolimus.

La inhibición máxima de la liberación de histamina (en un 73%) se observa con concentración de 500 nmol/L de pimecrolimus. La inhibición de la liberación de triptasa se lleva a cabo a las mismas concentraciones que la histamina (en 75%). La inhibición de la secreción de serotonina mediada por FcERI se lleva a cabo a concentración de 30 nmol/L, al igual que de β-hexosaminidasa.^{3,5,15-17}

También inhibe, de manera dosis-dependiente la regulación positiva de los co-receptores CD134 (OX-40) y CD137 (4-1BB) y al receptor de alta afinidad de interleucina -2 (IL-2) CD25 y la molécula de adhesión intercelular-1 (MAIC-1, CD54) sobre las células T CD4+. Los co-receptores CD134 y CD137 se cree que tienen un rol específico en la activación y expansión de las célu-

CUADRO I. FUNCIÓN DE LINFOCITOS TH-2.

- Produce grandes cantidades de citocinas inflamatorias
- Principales interleucinas liberadas por Th-2: IL-4, 5 y 10
- Produce muy poco interferón gamma (lo liberan los Th-1 al igual que el FNT)
- IL-4: Potente inductora de IgE
- IL-5: Produce eosinofilia
- IL-10: Disminuye reacciones de hipersensibilidad retardada

CUADRO II. MECANISMO DE ACCIÓN DEL PIMECROLIMUS.

- Inhibe citocinas inflamatorias
- Interfiere con la estimulación de los linfocitos T
- Bloquea Th-1: disminuyen IL-2 y FNT alfa
- Bloquea Th-2: disminuye IL-4, 5 y 10 (disminuyen por lo tanto la IgE y los eosinófilos)
- Inhibe mastocitos: disminuyen la hexosaminidasa, triptasa, histamina y FNT*

* FNT = Factor de necrosis tumoral

las T CD8+ y las células Th1 que producen citocinas inflamatorias; se ha encontrado que el pimecrolimus produce inhibición del 80% de éstos a una concentración de 10 nmol/L.^{5,16,18-20}

De esta manera, el pimecrolimus inhibe la proliferación de células T por bloqueo de la síntesis de citocinas y previene la regulación positiva de co-receptores críticos para la diferenciación de células T efectoras.²¹

Se han realizado estudios en animales sobre el efecto antiinflamatorio del pimecrolimus, tanto en aplicación tópica como por vía sistémica, donde se ha demostrado que en lesiones extensas, a concentración tópica al 1.0% es igual de efectivo que algunos esteroides tópicos como propionato de fluticasona-17 al 0.1% y propionato de fluticasona al 0.05% y más efectivo que el butirato-17 de clobetasona al 0.05% y el acetato-21 de fluprednideno al 0.1% ($p < 0.001$).^{5,6,22,23}

En estudios comparativos con ciclosporina A y tacrolimus tópicos, el pimecrolimus ha demostrado tener mayor potencial antiinflamatorio que éstos, de hasta de 4 y 2 veces más, respectivamente.²³

El efecto imunodepresor de pimecrolimus se ha reportado como de muy baja actividad en modelos ani-

males, comparado con ciclosporina A y tacrolimus; administrándose por vía sistémica, su efecto lleva a cabo dosis-respuesta en estudios de injerto vs huésped, trasplante de riñón y como inhibidor de la producción de anticuerpos. El poder inmunosupresor de la ciclosporina y del tacrolimus, es 8 y 66 veces más grande que pimecrolimus respectivamente.^{6,22-26}

El pimecrolimus presenta gran eficacia como antipruriginoso en algunas enfermedades dermatológicas inflamatorias, al llevar a la normalización de los niveles de histamina y óxido nítrico en sangre.²⁷

Los estudios sobre el potencial atrofogénico de pimecrolimus, se han realizado en voluntarios sanos, reportando que aún a concentraciones micromolares no afecta la proliferación de queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, por lo que no tiene el potencial de producir atrofia de la piel, a diferencia de los corticoides tópicos como valerato-17 de betametasona al 0.1%, acetónido de triamcinolona al 0.1%. Mediante estereomicroscopia, se ha visto que el espesor epidérmico medio en los sitios tratados con pimecrolimus o sólo con su vehículo no son significativamente diferentes (57.8 vs 59.2 μm) mientras en los tratados con esteroides sí son significativamente más bajo (49.6 y 51.9 μm respectivamente).^{5,6,17,28}

Estos hallazgos tienen particular relevancia para el uso de pimecrolimus en niños y en áreas especialmente sensibles de la piel como la cara y los pliegues, ya que brinda una mayor seguridad.²⁸

No se ha reportado algún potencial fototóxico del pimecrolimus al 1%; en estudios realizados con voluntarios sanos bajo oclusión en la cámara de Finn, después de una sola aplicación por 24 horas seguido de irradiación ultravioleta (UVA y UVB), no se presentaron reacciones fototóxicas ni fotoalérgicas después de una aplicación posterior.^{5,29}

Indicaciones terapéuticas

Se han realizado estudios principalmente para tratamiento de la dermatitis atópica leve y moderada, encontrando buenos resultados en niños desde los 3 meses de edad hasta adultos en los cuales, hasta el momento, se ha reportado una buena tolerabilidad y eficacia.^{5,30}

La eficacia de pimecrolimus en pacientes con dermatitis atópica se ha estudiado en diversos grupos etarios, tomando como base de evaluación en índice de severidad de dermatitis atópica (ISDA), el índice de severidad y área de ecema de dermatitis atópica (EASI) y la valoración global de investigadores (IGA): (Cuadros III y IV).^{38,39}

Otra dermatosis en la que se encuentra indicado el uso del pimecrolimus es la dermatitis por contacto; tie-

ne acción inhibitoria sobre algunas células TH1 responsables de la inflamación cutánea, y reduce significativamente los síntomas en dermatitis por contacto al níquel ($p < 0.01$) cuando se usa en concentraciones de 0.6% después de 3 días de aplicación.^{5,6,24}

Así también se han realizado estudios con administración tópica y por vía oral de pimecrolimus para dermatitis por contacto alérgica e irritativa, comparando su eficacia con ciclosporina A, y demostrado una eficacia superior en cuadros severos.^{6,25,31} Presenta acción so-

CUADRO III. EVALUACIÓN GLOBAL DE INVESTIGADORES (IGA).

| | | |
|---|-------------|--|
| 0 | Limpio | No presenta signos inflamatorios de dermatitis atópica |
| 1 | Casi limpio | Sólo con eritema apenas perceptible, pápulas e infiltración |
| 2 | Leve | Leve eritema, pápulas e infiltración |
| 3 | Moderada | Moderado eritema y moderadas pápulas e infiltración |
| 4 | Severa | Severo eritema y severas pápulas e infiltración |
| 5 | Muy severa | Severo eritema, pápulas e infiltración con exudado y costras |

• Se utiliza para evaluación de la dermatitis atópica en cara y cuerpo completo

CUADRO IV. ÍNDICE DE SEVERIDAD Y ÁREA DE ECCEMA EN DERMATITIS ATÓPICA (EASI).

| Edad | > 8 años | < 8 años |
|-------------------------|----------|---------------------|
| | | Superficie corporal |
| Cabeza y cuello | 10% | 20% |
| Extremidades superiores | 20% | 20% |
| Tronco | 30% | 30% |
| Extremidades inferiores | 40% | 30% |

Puntuación de acuerdo al porcentaje afectado por región

| | |
|------------------|-------------|
| 0 = Sin erupción | 4 = 50-69% |
| 1 = <10% | 5 = 70-89% |
| 2 = 10-29% | 6 = 90-100% |
| 3 = 30-49% | |

Datos de inflamación

Eritema (E)

Induración/papulación (I)

Excoriación (Ex)

Liquenificación (L)

Escala de 4 puntos de severidad

0 = Ninguno

1 = Leve

2 = Moderado

3 = Severo

| | Mayores de 8 años $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.1$ | Menores de 8 años (x 0.2) |
|-------------------------|---|--|
| Cabeza/cuello | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.1$ | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.2$ |
| Extremidades superiores | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.2$ | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.3$ |
| Tronco | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.3$ | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.4$ |
| Extremidades inferiores | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.4$ | $(E + I + Ex + L) \times \text{área} \times 0.3$ |

EASI Suma de las calificaciones anteriores (0-72)

bre la respuesta inmune primaria a diferencia de otros inmunomoduladores, por lo que no tiene efecto sobre la fase de sensibilización de la dermatitis por contacto alérgica.^{5,6,17,24}

En estudios comparativos con esteroides como 17-valerato de betametasona al 0.1% y pimecrolimus al 0.6% no se encontraron diferencias significativas en la remisión de la sintomatología de la dermatitis por contacto, además de que pimecrolimus mostró ser excepcionalmente bien tolerado por los pacientes.³²

También se encuentra en investigación su uso por vía tópica oclusiva y no oclusiva y por vía oral en psoriasis.^{5,33-35} Se han administrado dosis de pimecrolimus en rangos de 5-60 mg/día vía oral, durante 4 semanas, encontrándose que a dosis de 30 mg se presenta adecuada respuesta clínica, con adecuada tolerabilidad y sin cambios en los signos vitales, bioquímicos o hematológicos importantes, ni alteraciones en la función renal.^{12,36} Los análisis histológicos confirman que la actividad selectiva de pimecrolimus que produce una significativa reducción de cel T CD3+, puede ser indicativo de la eficacia en psoriasis con un tratamiento prolongado a dosis que van de 20-30 mg/día.³⁶

En estudios con pimecrolimus tópico con método no oclusivo se reporta mejoría del 50% del cuadro clínico, sin presentar efectos adversos locales o sistémicos.³⁵

Con aplicación tópica semiocclusiva en lesiones psoriáticas durante 10 días se ha observado normalización de las alteraciones histológicas e inmunológicas, similares a las que se observan con aplicación de esteroides de alta potencia como 17-propionato de clobetasol.^{17,34,37}

Uso en lactantes: existen múltiples estudios en lactantes de 3 a 23 meses, con dermatitis atópica de leve a muy severa, con aplicación de pimecrolimus 1% vs vehículo del pimecrolimus durante 20 semanas y con seguimiento durante un año, en los cuales se reporta remisión de la sintomatología a las 6 semanas en más pacientes del grupo tratado con pimecrolimus (54.5%) que en grupo tratado con el vehículo (23.8% $p < 0.001$), con control a largo plazo y mejoría continua de la dermatitis atópica en las siguientes 20 semanas del estudio. También las reactivaciones eccematosas fueron significativamente más bajas y de menor intensidad con el pimecrolimus que con el vehículo ($p < 0.001$), 50% de pacientes tratados con el pimecrolimus vs 33% del grupo control, no presentaron ningún brote, durante 6 meses de seguimiento.^{5,30,40-42}

También se ha reportado buena respuesta en dermatitis atópica eccematosas con manejo a largo plazo con pimecrolimus al 1.0%, con buena tolerancia, con baja incidencia de infecciones secundarias de la piel y

con disminución en el uso de corticoides en brotes resistentes a tratamiento.⁴³⁻⁴⁶

Estudios en edad pediátrica: en niños de 2 años a 17 años de edad, con dermatitis atópica de leve a moderada ($> 5\%$ de superficie corporal afectada), en los cuales se aplicó pimecrolimus (1%) o vehículo, 2 veces al día y durante 26 semanas; el 35% del grupo de pimecrolimus y el 18% de vehículo presentaron remisión total o casi total de la dermatitis ($p < 0.001$) observándose mejoría incluso desde la primera semana de aplicación, como reducción del prurito, que se mantuvo durante la duración del estudio. También la incidencia de brotes fue significativamente menor con pimecrolimus ($p < 0.001$) durante seguimiento de un año, reportándose que el 60% de los pacientes de este grupo no presentaron brotes en los primeros 6 meses, contra el 35% en el grupo control ($p < 0.001$).^{30,47}

Los estudios farmacocinéticos en niños han reportado adecuada tolerabilidad y bajos niveles de concentración sistémica con aplicación tópica de pimecrolimus 1%.¹²

Los estudios controlados muestran que la eficacia a corto y largo plazo que se presenta con el medicamento en niños con dermatitis atópica tiene gran repercusión en una mejor calidad de vida de los pacientes y de los padres.⁴⁸

Estudios en adultos: en todos los estudios realizados en pacientes adultos con dermatitis atópica se ha reportado mejoría significativa de los síntomas con aplicación de pimecrolimus, en los cuales se utilizó como método de evaluación el índice de severidad de dermatitis atópica (ISDA) y el índice de severidad y área de eccema (EASI), y los cuales reportaron reducción media de 71.9% en el puntaje de ISDA, en el grupo de pimecrolimus contra 10.3% en el grupo control, además de mostrar mejor respuesta con aplicación 2 veces al día que sólo una vez al día.⁴⁹

La concentración de 1% es más eficaz, comparada con concentraciones menores, obteniendo en una a tres semanas, reducción del 50% en la calificación del EASI en pacientes con dermatitis atópica de leve a moderada y de 37% en aquéllos con dermatitis atópica severa. Al igual que en el resto de estudios de los diferentes grupos etarios, también se ha demostrado una reducción en el número de brotes y una menor necesidad del uso de esteroides tópicos, 14.8% en el grupo de pimecrolimus y 37.3% en el grupo control ($p < 0.001$).^{5,49,50}

Efectos adversos

Existen claras evidencias de que el pimecrolimus es bien tolerado en pacientes atópicos de todos los grupos de edad y de cualquier grado de extensión y severidad.

Los efectos adversos que se han reportado con la aplicación tópica de pimecrolimus al 1.0% son ardor y sensación de calor en el sitio de aplicación, en 8-26% de los pacientes.^{10,29}

No se han observado cambios en la biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina con el uso de pimecrolimus hasta por 26 semanas. Existe una baja incidencia de infecciones cutáneas, como molusco contagioso (1.2%), herpes simple (1.2%), varicela (0.9%), foliculitis (0.9%), papiloma de la piel (0.6%) y herpes simple/eczema herpetiforme (0.3%), sin ser estadísticamente significativas contra el grupo del placebo.^{5,51}

Dosis

La concentración del pimecrolimus al 1% es la más efectiva en todos los estudios realizados, presentando misma tolerabilidad que a concentraciones menores.⁵⁰

Puede aplicarse en cualquier área de la superficie corporal y durante el tiempo que sea necesario mientras persista el cuadro clínico, si este tiempo es mayor de 6 semanas se debe de revalorar el uso del medicamento.^{5,50}

Contraindicaciones

Se encuentra contraindicada su aplicación en dermatosis virales.

No existen aún estudios suficientes de su uso durante el embarazo y su potencial teratógeno y mutágeno, por lo que sólo deberá indicarse con previa evaluación riesgo-beneficio, así como tampoco se sabe sobre su excreción por leche materna, por lo que no está considerado su uso durante la lactancia.^{5,52}

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, todos los estudios realizados con pimecrolimus muestran que es un fármaco inhibidor selectivo de la respuesta inmunológica que actúa sobre las células T y mastocitos, sin tener efectos sobre otras líneas celulares; y que debido a esta forma de acción, presenta menor incidencia de efectos adversos que otros fármacos antiinflamatorios como los corticoesteroides.

Por su farmacocinética es considerado un medicamento seguro para su uso tópico en procesos inflamatorios de la piel, en edades desde los 3 meses hasta la edad adulta, así como en cualquier grado de severidad y de extensión de las dermatosis, principalmente de dermatitis atópica y dermatitis por contacto.

La selectividad de pimecrolimus por la piel lo hace un candidato ideal para tratamientos por vía oral de

dermatosis inflamatorias como la psoriasis, sin los efectos inmunodepresores de otros fármacos como ciclосporina A y tacrolimus, que aunque posean el mismo mecanismo de acción, la estructura química, lipofílica del pimecrolimus le brinda mayor afinidad por la piel y menor distribución en la circulación sistémica, disminuyendo los efectos secundarios de los otros fármacos y brindando mayor seguridad en la terapia tópica y sistémica.

Sin embargo, a pesar de que todos los estudios han reportado resultados favorables con el uso de pimecrolimus tópico y oral, es importante continuar valorando su uso a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 142: 931-936.
2. Van Leent EJ, Ebelin ME, Burtin P et al. Low systemic exposure after repeated topical applications of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002; 204(1): 63-8.
3. Ortiz de Frutos FJ. New alternatives in atopic dermatitis treatment. *Allergol Immunopathol* 2002; 30(3): 134-40.
4. Hebert AA, Warken KA, Cherill R. Pimecrolimus cream 1%: a new development in nonsteroid topical treatment of inflammatory skin diseases. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(4): 260-7.
5. Wellington K, Jarvis B. Topical pimecrolimus. A review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; (5): 817-840.
6. Stuetz A, Grassberger M, Josef G et al. Preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Seminars in cutaneous Medicine and Surgery* 2001; 20(4): 233-241.
7. Monografía de producto. Elidel (pimecrolimus) crema al 1%. Novartis. Julio 2002.
8. Lakhapaul M, Allen BR, Wahn U et al. *Pimecrolimus cream 1%: minimal systemic absorption in infants with extensive atopic eczema*. Abstract no. 48 (plus poster) in The IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
9. Harper J, Green A, Allen R et al. *Pimecrolimus cream 1% consistently low blood concentrations in children with extensive atopic eczema*. Abstract no. 49 (plus poster) in the IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
10. Harper J, Lakhapaul M, Wahn U et al. *Pimecrolimus cream 1%. Blood levels are consistently low in children with extensive atopic eczema*. (plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
11. Van Leent EJ, DeVries H, Scott G et al. *Low blood concentrations of pimecrolimus after topical treatment of adults with atopic eczema*. (P2-8 plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.

12. Harper J, Green A, Scot G et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin disease: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137: 568-76.
13. Thaci D, Kaufmann R, Scott G et al. *Consistently low blood levels of pimecrolimus (SDZ ASM 981) after occlusive topical treatment of chronic hand eczema.* (P17-8 plus poster) In: The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
14. Greig G, Burtin P, Scott G. *Oral SDZ ASM 981 pharmacokinetic profile in humans.* (abstract No. 513) 59th AAD 2001; Summary in 2 part (part A).
15. Zuberbier T, Chong SU, Grunow K et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release from human dermal mast cell and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 275-80.
16. Grassberger M, Baumruker T, Enz A et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ AMZ 891 for the treatment of skin diseases. *In vitro* pharmacology. *Br J Dermatol* 1999; 141: 264-73.
17. Paul C, Ho V. Ascomycins in Dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(4): 256-259.
18. Manome H, Aiba S, Yoshino Y. Altered cytokine production and expression of costimulatory molecules in monocytes and monocyte-derived dendritic cell from atopic dermatitis patients. (abstracts 440) *J Inv Dermatol* 2001; 117(2): 463.
19. Hultsch T, Müller KD, Meingassner JG et al. Ascomycin macrolactam derivate SDZ ASM 981 inhibits the release of granule-associate mediators and of newly synthesized cytokines in RBL 2H3 mast cells in an immunophilin-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 501-7.
20. Kulthoff E, Chung J, Grassberger M et al. SDZ ASM 981 potently inhibits the induction of coreceptors involved in the accessory cell-dependent activation of inflammation mediating T cells. *J Invest Dermatol* 2001; 117(2): 440.
21. Kalthoff FS, Chung J, Grassberger M. *Pimecrolimus (SDZ ASM 981) potently inhibits co-receptor involved in the activation of inflammatory effector T cells.* (P20-24 plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
22. Meingassner JG, Grassberger M, Fahinggruber H et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137: 568-76.
23. Meingassner JG, Di Padova F, Hiestand P et al. *Pimecrolimus in contrast to cyclosporin A and tacrolimus, is highly effective in animal models of skin inflammation but has only low activity in models indicating systemic immunosuppressive potential.* Abstract no. 43 (plus poster) in the IX World congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
24. Meingassner JG, Stütz A. Immunosuppressive macrolides of the type FK 506: a novel class of topical agents for treatment of skin diseases. *J Invest Dermatol* 1992; 98: 851-5.
25. Meingassner J, Hiestand P, Bigout M et al. SDZ ASM 981 is highly effective in animal models of skin inflammation, but has only low activity in models indicating immunosuppressive potential, in contrast to cyclosporin A and FK506. *J Invest Dermatol* 2001; 117(2): 532 (abstract 858).
26. Meingassner JG, Di Padova F, Hiestand P et al. *Pimecrolimus: highly effective in models of skin inflammation but low activity in models of immunosuppression.* (plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
27. Neckermann G, Bavandi A, Meingassner JG et al. Atopic Dermatitis-like symptoms in hipomagnesaeemic hairless rats are prevented and inhibits by systemic or topical SDZ ASM 981. *Br J Dermatol* 2000; 142: 669-679.
28. Roussel QC, Duteil PC. The new topical ascomycin derivatives 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: 507-513.
29. Ebelin ME, SpaKe A, Heinnih Y et al. Good skin tolerability of SDZ ASM 981 cream. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11(Suppl 2): S270.
30. Laurence F, Eichenfield MD, Lucky AW. 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(4): 495-504.
31. Meingassner JG, Baumann K, Grassberger M. Topical activity of the immunosuppressive macrolide SDZ 281-240 in animal models of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 599.
32. Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M. SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 349-50.
33. Mrowietz U, Graeber M, Brantigam M et al. The novel ascomycin derivate SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998; 139: 992-996.
34. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME et al. Oral SDZ ASM 981: safety pharmacokinetics and efficacy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 776.
35. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G et al. *Pimecrolimus ointment is effective in psoriasis without occlusion.* (Plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
36. Rappersberger K, Richter L et al. Skin biopsy analysis of psoriasis patients treated with pimecrolimus confirms reversal to normal phenotype. (P24-23 plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
37. Paul C, Graeber M. Ascomycins: promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9 (1): 69-77.
38. Hanfin JM, Thurston M, Omoto M et al. The EASI evaluator group. The eczema area and severity index (EASI) assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001; 10: 11-8.
39. William HC, Burney PG, Pembroke AC et al. The UK working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III Independent hospital validations. *Br J Dermatol* 1994; 131: 406-16.
40. Kpaap A, Ho V, Halbert A et al. *Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) cream 1% is effective and safe in infants aged 3-23 months with atopic eczema.* Abstract No. 45 (plus poster) in The IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.

41. Kang S, Lucky A, Pariser D et al. A long-term, noncomparative trial to evaluate the safety of topically applied Tacrolimus as treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. (P 110 plus poster) The American Academy of Dermatology 58th Annual Meeting, San Francisco, CA, 2000.
42. Ho V, Hedgecock S, Bush C et al. SDZ ASM 981 cream 1% is efficacious and safe in infants aged 3-23 months with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117(2): 532 (abstracts 853).
43. Kpaap A, Kapp A, Bingham et al. *Pimecrolimus cream 1% a new approach to long term management of atopic eczema in infants 3-23 months of age.* Abstract No. 47 (plus poster) in The IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
44. Boguniewicz M, Zichenfield L, Honig P et al. *Pimecrolimus cream 1% is safe in long term use in pediatrics atopic eczema.* Abstract No. 44 (plus poster) in The IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
45. De Prost Y, Wahn U. *Pimecrolimus cream 1% provides safe and effective long term management of atopic eczema in children in a 12 month controlled study reducing the need for topical corticosteroid usage.* Abstract No. 42 (plus poster) in The IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
46. De Prost Y, Wahn U. *Pimecrolimus cream 1% reduces the need for topical corticosteroids to treat atopic eczema in children.* (P2-13 plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
47. Wahn U, Molloy S, Graeber M et al. SDZ ASM 981 cream 1% a new approach to long term management of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117(2): 533.
48. Whalley D, Mckenna S, Huels J et al. *The benefit of pimecrolimus on quality of life in the treatment of pediatric atopic eczema: result of two 6 week randomized double-blind, vehicle-controlled clinical trials in the USA.* Abstract no. 46 (plus poster) in The IX World Congress of Pediatric Dermatology, Cancún, Méx. 2001.
49. Van Leent EJM, Graeber M, Thurson M et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ AMS 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 805-9.
50. Luger T, Van Leent EJM, Groeber M et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and affective treatment for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001; 144: 788-94.
51. Boguniewicz M, Eichenfield, Honing P. *Pimecrolimus cream 1% is safe in the long term management of atopic eczema.* Abstract No. P2-12 (plus poster) in The 10th Congress of the European Academic of Dermatology and Venereology (EADV) Munich, Germany 2001.
52. Novartis Pharma GmbH. Elidel (pimecrolimus) cream 1% prescribing information (on line) Available from URL: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/elidel.Pdf>.