

**Revista del  
Centro Dermatológico Pascua**

**Volumen** 12  
*Volume*

**Número** 1  
*Number*




**Enero-Abril** 2003  
*January-April*

*Artículo:*




**Tacrolimus; en el tratamiento de  
enfermedades inflamatorias de la piel**

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**

# Tacrolimus; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel

Dra. Fabiola Jiménez Hernández,\* Dr. Alejandro Vidal F\*\*

## RESUMEN

El tacrolimus ha mostrado ser un potente supresor del sistema inmune. Se usó por primera vez para la prevención de rechazo de aloinjertos y actualmente se usa de rutina en trasplante de riñón, hígado y corazón. Es el prototipo de una nueva clase de inmunomoduladores tópicos (TIM), para tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, sobre todo dermatitis atópica, sin embargo, no es la única enfermedad en la que se realizan pruebas y la lista de indicaciones parece que crecerá. A través de esta revisión se hablará del conocimiento actual de la acción del tacrolimus, posibles usos en dermatología, dosis y efectos adversos.

**Palabras clave:** Tacrolimus (FK 506), inmunomodulador, proteína de unión FK (FK-BP), factor nuclear de células T activadas (NF-AT), dermatitis atópica (DA).

## ABSTRACT

*Tacrolimus has been show to be a powerful suppressor of the immune system. It was first introduce to prevent allograft rejection and is now routinely used in kidney, liver and heart transplantation. Is the prototype of a new class of topical immunomodulators (TIM) for the treatment of inflammatory skin disease, above all atopic dermatitis, but is not the only disease that's been tested and the indications are likely to grow. The objective of this review is to express the knowledge of the mechanism, possible indications in dermatology, dosage and adverse reactions of tacrolimus.*

**Key words:** Tacrolimus (FK 506), immunomodulators, FK binding protein (FK-BP), nuclear factor of activated T cells (NF-AT), atopic dermatitis (DA).

## INTRODUCCIÓN

El tacrolimus (antes FK506) fue descubierto en 1984, a partir de una cepa aislada de la fermentación de un caldo de cultivo de una muestra de tierra proveniente de Tsukuba, Japón. A la cepa productora de tacrolimus se le dio el nombre de *Streptomyces tsukubaensis*. Clasificado químicamente como un macrólido hidrofóbico, tiene un peso molecular de 822 daltones. Estudios *in vitro* demuestran una actividad inmunosupresora de 10 a 100 veces mayor a la ciclosporina.<sup>1,2</sup> Ambos inhiben la calcineurina, la cual no interviene en la síntesis de colágena, por lo tanto no ocurre atrofia cutánea a diferencia de los corticoesteroides.<sup>3</sup> Su fórmula es C<sub>44</sub> H<sub>69</sub> NO<sub>12</sub> H<sub>2</sub>O (Figura 1).

## MECANISMO DE ACCIÓN

Es similar al de la ciclosporina, interviene bloqueando la activación de linfocitos T, suprimiendo la transcripción de genes para citosinas, entre estas IL2, IL3, IL4, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago y factor de necrosis tumoral alfa.<sup>1,4</sup>

El tacrolimus penetra a la célula y se une a una proteína intracelular llamada FK-BP (FK-binding protein), este complejo tacrolimus-FK-BP bloquea la función de la calcineurina, que es la desfosforilación del factor nuclear de células T activadas (NF-AT) el cual activa la transcripción de interleucinas.<sup>1,4,5</sup> La calcineurina es un excelente blanco para la inmunosupresión debido a que es esencial para la activación de múltiples citocinas (Figuras 2, 3 y 4).

En adición a la supresión de la activación de linfocitos T, se ha encontrado que el tacrolimus inhibe la degranulación en mastocitos y basófilos, lo cual explicaría su efecto antipruriginoso.<sup>4</sup>

Otra acción encontrada es la regulación negativa en la IL-8 y su receptor específico en los queratinocitos,

\* Dermatóloga del Centro Dermatológico Pascua (CDP).

\*\* Residente de 3er año Dermatología CDP.

además de regular también negativamente la p53, bloqueando el ciclo celular, por lo tanto podría ser empleado en el tratamiento de psoriasis y otras enfermedades proliferativas de la piel.<sup>1</sup>

El tacrolimus *in vitro* disminuye la expresión de receptores de Fc épsilon, estos receptores se encuentran aumentados en las células presentadoras de antígeno en los pacientes con dermatitis atópica, por lo que su regulación negativa con tacrolimus podría tener significado clínico.<sup>3</sup>

### ABSORCIÓN

A continuación se explica la forma de absorción en su aplicación tópica debido al enfoque dermatológico de esta revisión.

El tacrolimus es absorbido a la circulación sistémica después de su aplicación tópica, sin embargo las concentraciones encontradas son mínimas. La absorción depende del sitio de aplicación (mayor absorción en cara, cuello, cara anterior de antebrazos, menor en espalda palmas y plantas), otro factor importante son los lípidos del estrato córneo ya que el vehículo es lipofílico. Una vez en la dermis atraviesa la membrana plasmática de las células T para unirse a su receptor específico.

Estudios *in vitro* demostraron una absorción percutánea relativamente baja, con un promedio de penetración para preparados al 0.03% de 3.1 ng/cm<sup>2</sup>, al 0.1% de 4.9 ng/cm<sup>2</sup> y al 0.3% de 6.8 ng/cm<sup>2</sup>. Sin embargo, en piel dañada la absorción puede llegar a ser hasta de 40 ng/cm<sup>2</sup>. La oclusión no afecta la absorción percutánea de tacrolimus.<sup>1</sup>

Las concentraciones sanguíneas de tacrolimus después de su utilización tópica son mínimas, en la mayoría de los pacientes (80%) de un estudio clínico la concentración fue inferior al límite de cuantificación (< 0.5 ng/mL).<sup>6</sup>

En enfermedades que causan disfunción de la barrera cutánea, como el síndrome de Netherton, existe el riesgo de niveles sanguíneos elevados y por lo tanto la presentación de efectos adversos es alto. Los niveles pico en sangre se alcanzan de 4-8 horas después de la aplicación tópica.<sup>7</sup>

La absorción en la piel depende del peso molecular (regla de los 500 Da en la que moléculas inferiores a este peso penetran con mayor facilidad la epidermis), la composición del vehículo, el sitio de la aplicación y concentración del fármaco.<sup>8</sup>

### METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Cuando la administración es sistémica, la principal vía de eliminación del tacrolimus es biliar, su metabolismo es hepático por la citocromo p450 3A4, siendo su metabolito principal el 13-O-Dimetilato, el cual tiene es-

casa acción biológica con sólo un 6.4% de la acción del tacrolimus.

Su aclaramiento plasmático es de 2.25 L/h y una vida media de aproximadamente 40 h, no tiene metabolismo en la piel.<sup>1</sup>

En un grupo de pacientes en quienes se utilizó por vía tópica no se encontraron diferencias en los niveles séricos con un grupo control.<sup>6</sup>

### USOS EN DERMATOLOGÍA ADMINISTRACION SISTÉMICA

#### PSORIASIS

En un estudio multicéntrico europeo, se administró tacrolimus a dosis de 0.10 a 0.15 mg x kg de peso diario por 9 semanas en 50 pacientes con psoriasis en placas resistente a otros tratamientos, se obtuvo una disminución en las placas valorada mediante PASI (Psoriasis Area and Severity Index) existieron algunos efectos colaterales como diarrea, insomnio y parestesias. Los niveles sanguíneos máximos durante todo el estudio fueron de 10 ng/mL, los niveles inmunosupresores en trasplante se observan entre 15-20 ng/mL y los tóxicos arriba de 45 ng/mL.<sup>1</sup>

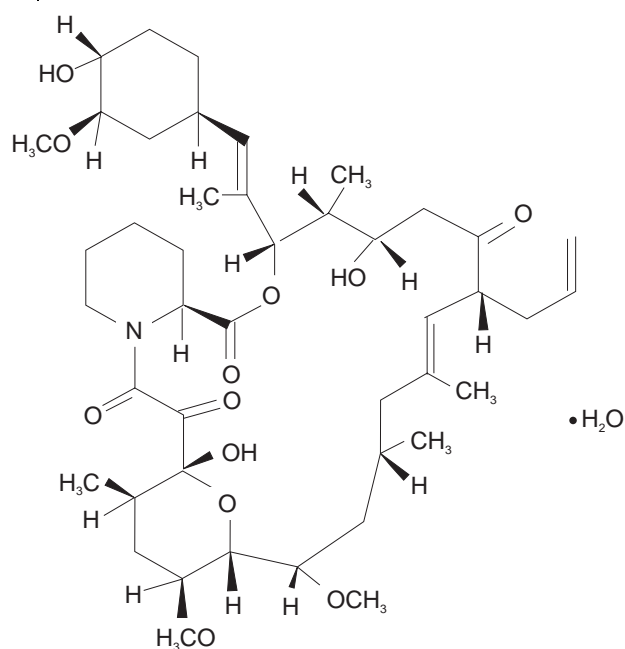
En este estudio los pacientes requirieron monitoreo que incluyó niveles de creatinina y urea cada dos semanas posteriormente cada mes, así como tomas de presión arterial, biometría hemática y cuenta de plaquetas. Se recomienda iniciar con dosis de 0.05 mg/kg diarios, dependiendo de la respuesta la dosis puede ser aumentada a 0.10 mg/kg diarios a la tercera semana y a 0.15 mg/kg a la sexta semana.<sup>9</sup>

#### BEHÇET

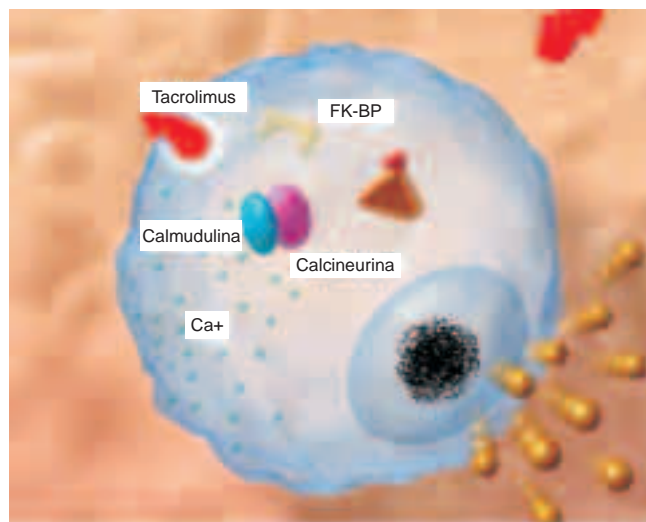
La ciclosporina se ha usado con éxito en el tratamiento de esta enfermedad de afectación multisistémica, caracterizada por estomatitis ulcerosa y alguno de los siguientes síntomas: aftas genitales, uveítis, vasculitis pustulosa cutánea. Una nueva opción terapéutica es el tacrolimus, se ha utilizado en tres pacientes dosis de 0.1 a 0.15 mg/kg las cuales han sido eficaces en la resolución de las lesiones y síntomas mucocutáneos y oftálmicos.<sup>1</sup>

#### PIODERMA GANGRENOSO

El pioderma gangrenoso es una enfermedad idiopática que suele acompañar a enfermedades sistémicas en especial colitis ulcerosa, se ha sugerido una teoría inmunológica por lo cual el tacrolimus es una alternativa en el tratamiento.



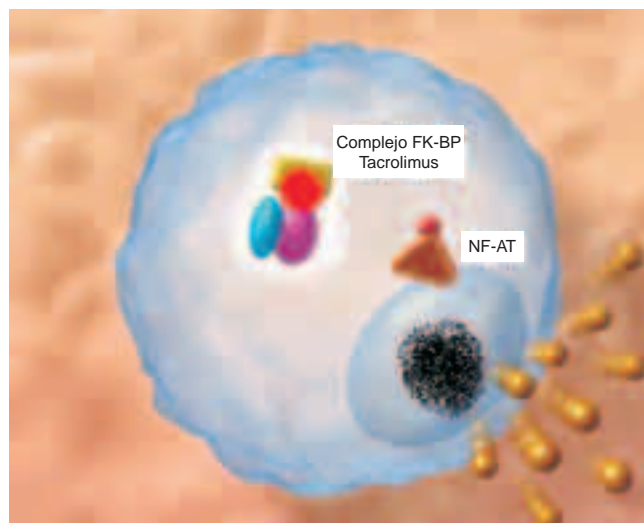
**Figura 1.** Su fórmula es C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub> H<sub>2</sub>O.



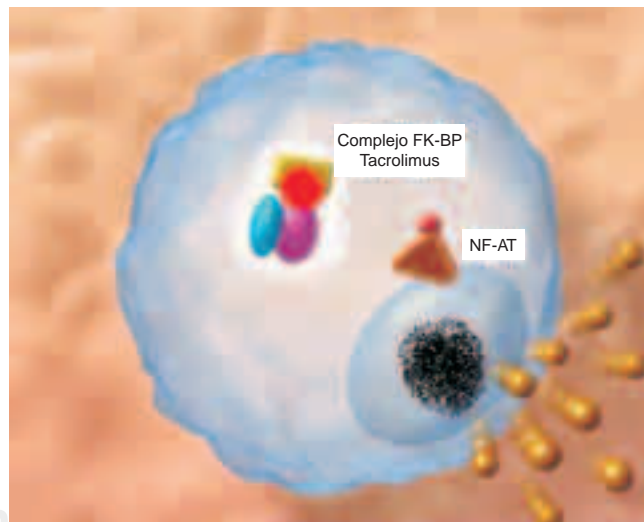
**Figura 2.** Activación de la célula T a través de unión de Ag específicos de rCT, hay aumento de Ca<sup>+</sup> intracelular como posteriormente el calcio se une a calmodulina y activa la calcineurina.

Se han publicado dosis sistémicas de 0.15 mg/kg dos veces al día con buenos resultados para casos refractarios a varios tratamientos, con remisión clínica completa de las úlceras en 4-8 semanas de tratamiento, aunque se observaron más efectos adversos que con

ciclosporina, los pacientes toleraron adecuadamente el fármaco.<sup>10</sup> Cuando se asocia con enfermedad de Crohn complicada se utilizó a dosis de inicio de 0.15 a 0.20 mg/kg ajustándose según las concentraciones plasmáticas de la droga.<sup>1</sup> En una paciente sin respuesta tratada con prednisona, azatioprina, clofazimina, doxiciclina, ciclosporina y dapsona la combinación de tacrolimus, azatioprina y prednisolona más la aplicación tópica de tacrolimus al 0.1% fue efectiva, esta última terapéutica redujo los costos importantemente.<sup>11</sup>



**Figura 3.** El tacrolimus penetra a la célula y se une a su rc FK-BP.



**Figura 4.** El complejo tacrolimus FK-BP bloquean la desfosforilación del factor nuclear de células T activadas.

## ADMINISTRACIÓN TÓPICA DERMATITIS POR CONTACTO ALÉRGICA

La dermatitis por contacto alérgica tiene una base inmunológica, presentando una hipersensibilidad retardada mediada por células (tipo IV de Gells y Combs), en la cual los macrófagos juegan un importante papel en la presentación de antígenos.

En un estudio de pacientes en quienes tenían sensibilización al dinitroclorobenceno, se encontró una supresión a las pruebas del parche con la aplicación previa (48 h) de tacrolimus al 0.1% y al 0.01% y posterior al retiro del parche. El estudio histopatológico en las áreas donde no se aplicó el tacrolimus presentó una reacción inflamatoria importante comparado con las áreas tratadas con tacrolimus.<sup>1,2</sup>

## PSORIASIS

El tacrolimus no es efectivo en tratamiento de psoriasis crónica en placas. En un estudio piloto el tacrolimus no fue superior al placebo y el calcipotriol fue más efectivo que el tacrolimus.<sup>12,13</sup> Sin embargo, mostró efectividad en psoriasis en gotas sin escamas, con aplicación oclusiva pero la betametasona tiene mejores resultados.<sup>14</sup>

## DERMATITIS ATÓPICA (DA)

La DA es una enfermedad cutánea inflamatoria, intensamente pruriginosa y recurrente, que puede ser desencadenada por una interacción de factores genéticos, inmunológicos y ambientales,<sup>15</sup> esta patología es común en todo el mundo, afectando la calidad de vida del paciente. Los tratamientos comunes para controlar los síntomas de la enfermedad incluyen el uso de emolientes, minimizar el contacto con irritantes, retirar alimentos de la dieta, antihistamínicos y esteroides tópicos, en algunas instancias se usa corticosteroides sistémicos para tratamientos refractarios. Los tratamientos con esteroides para pacientes con enfermedad crónica, afectación extensa de la superficie del cuerpo o de áreas como la cara son limitados debido a los efectos secundarios que éstos presentan.<sup>4</sup>

El tacrolimus tópico es un inmunomodulador diseñado específicamente para la dermatitis atópica. Con grupos grandes de estudio en adultos con dermatitis atópica, patrocinados por Fujisawa Healthcare, se demostró su eficacia con resultados exitosos con la aplicación de tacrolimus 0.03% y 0.1% dos veces al día, prolongando el uso una semana hasta la desaparición de las lesiones o por 12 semanas, los pacientes tenían grandes áreas

de extensión y afectación de cara y cuello. La disminución de las lesiones y síntomas ocurrieron dentro de la primera semana de iniciado el tratamiento. La concentración al 0.1% fue más eficaz que al 0.03% utilizando EASI (Eczema Area and Severity Index), esta evaluación estuvo a cargo del médico y los síntomas subjetivos referidos por el paciente. En estos pacientes se diagnosticó DA de moderada a severa y el tacrolimus fue el único medicamento utilizado, no se combinaron terapias.<sup>16</sup>

El tratamiento con tacrolimus por periodos prolongados es efectivo, bien tolerado y seguro en pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa resistente a esteroides.<sup>17</sup>

En cuanto a DA sólo en cara, refractaria a tratamiento con esteroides, la aplicación de tacrolimus es efectiva, en comparación con afección de cara y otras partes de la superficie corporal, especialmente tronco, por lo que se recomienda el tratamiento de las otras áreas del cuerpo antes del inicio con tacrolimus tópico en cara.<sup>18</sup>

Ambas concentraciones (0.1% y 0.03%) demostraron ser seguras y eficaces en el tratamiento de niños con DA severa, con afectación de cara y cuello de 2 a 15 años con resultados a la primera semana de tratamiento.<sup>19,20</sup>

Estudios con tratamientos por periodos largos de tiempo (12 meses) demuestran que no disminuyó la eficacia del tacrolimus con el tiempo y no aumentaron los efectos adversos.<sup>21</sup> Sin embargo, Sugiera encontró disminución de la eficacia de tacrolimus tópico aplicado en cara en un periodo de un año. Es posible que el uso prolongado induzca taquifilaxia o hipersensibilidad por contacto.<sup>18</sup>

El tacrolimus mejora la calidad de vida en pacientes con DA.<sup>22</sup>

## ALOPECIA AREATA

Faltan realizar estudios en esta patología, sin embargo en ratas de experimentación (Modelo calvo de Dundee) se observaron resultados prometedores con tacrolimus tópico.<sup>1</sup> En humanos no se ha encontrado efectivo.<sup>3</sup> Thiers tiene un caso en el que aplicó tacrolimus al 0.1% dos veces al día por 6 meses sin resultados. Ciertamente el reporte de un solo caso no sugiere que sea ineficaz en el tratamiento de alopecia areata.<sup>23</sup>

## SÍNDROME DE NETHERTON

El síndrome de Netherton es una enfermedad genética con carácter autosómico recesivo, caracterizada por eritrodermia, defectos del cabello, falta de desarrollo, infecciones frecuentes y alergia a medicamentos, la cual es fácilmente confundida con dermatitis atópica.

Estos pacientes tienen una barrera cutánea disfuncional que los pone en riesgo de una mayor absorción cutánea.

Allen estudió 3 casos con ictiosis linear circunfleja y eritrodermia resistentes a tratamiento, los cuales mejoraron con tacrolimus tópico al 0.1% dos veces al día, sin embargo los niveles séricos fueron elevados, aunque no se observaron efectos adversos.<sup>7</sup>

### PIODERMA GANGRENOSO

Se han publicado terapéuticas exitosas con tacrolimus tópico 0.1% oclusivo dos veces al día por 3 semanas, combinado con ciclosporina vía oral, también podría ser efectivo en monoterapia en úlceras de reciente inicio y pequeñas, la administración tópica permite disminuir la dosis de ciclosporina.<sup>24</sup>

### LIQUEN PLANO DE MUCOSAS

El liquen plano de mucosas es enfermedad crónica, de difícil tratamiento en comparación con la afectación cutánea, su etiología es desconocida, sin embargo datos histopatológicos indican una causa inmunológica. Estudios demuestran un riesgo significativo de transformación maligna.

Se utilizó tacrolimus 0.1% en un vehículo hidrofílico con petrolato blanco en 6 pacientes con lesiones en mucosa oral o vaginal con remisión completa de las lesiones. Sólo en un paciente se detectaron niveles sanguíneos de tacrolimus, ya que se cree que actúa a nivel local.<sup>25</sup>

### ROSÁCEA INDUCIDA POR ESTEROIDES

La rosácea inducida por esteroides es una enfermedad que se presenta frecuentemente en la consulta dermatológica, si se deja sin tratamiento, evoluciona con atrofia cutánea, telangiectasias y en pacientes susceptibles, glaucoma.

Se ha utilizado con éxito a dosis de 0.075% dos veces al día por 10 días consecutivos. Los resultados fueron evidentes a la semana de uso, presentaron un ligero rebote con la suspensión del medicamento el cual fue tratado con dicloxacilina 100 mg c 12 h, clindamicina tópica y loción de sulfacetamida sódica 10%, las cuales habían sido inefectivas antes de la aplicación de tacrolimus.<sup>26</sup>

### ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CUTÁNEA CRÓNICA

A pesar de nuevas técnicas y procedimientos en el trasplante de médula ósea, la enfermedad injerto contra

huésped continúa siendo una importante complicación afectando hasta un 50% de los pacientes con un alto porcentaje de mortalidad.

En un estudio control con 18 pacientes, 13 (72%) respondieron con disminución de eritema y prurito, en cuestión de horas a días, en 2 pacientes que respondieron adecuadamente el tratamiento perdió eficacia en 10-15 semanas, en ningún paciente fue suficiente la terapia sólo con tacrolimus para evitar la progresión de la enfermedad. Cuatro continuaron con inmunosupresivos orales, 12 recibieron PUVA o fotoféresis extracorpórea. El tacrolimus aplicado por vía tópica 2-3 veces por día puede ser una buena alternativa a esteroides y un puente para terapias como PUVA y fotoféresis extracorpórea las cuales tardan meses en mostrar su efecto.<sup>27</sup>

### QUELOIDES

Los queloides es una alteración en la cicatrización y son debidas a proliferaciones de tejido mesenquimatoso en sitios de trauma, infecciones y quemaduras, se han utilizado múltiples tratamientos, lo que indica que no hay uno efectivo.

Estudios realizados a pacientes con cicatriz queloide, se ha encontrado que los fibroblastos expresan la proteína Gli-1 la cual está ausente en cicatrices de piel normal. El tacrolimus al igual que análogos como el rampamicin (sirolimus) pueden inhibir la proliferación de Gli-1. Por lo que en teoría inhibidores de la Gli-1 como tacrolimus podrían tener efecto sobre cicatrices queloides.<sup>28</sup>

### EFFECTOS ADVERSOS ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA

Se ha encontrado nefrotoxicidad con elevación de la creatinina, hipercalcemia, hipomagnesemia, disminución del filtrado glomerular y lesión tubular. Los niveles del fármaco en los episodios de toxicidad fueron de 14.5 a 50.5 ng/mL.<sup>1</sup>

La hipertensión se ha encontrado frecuentemente en el primer año de trasplante de hígado.

Otros efectos reportados menos frecuentes son pesadillas, apraxia, convulsiones tónico clónicas, hipeglucemia y síntomas gastrointestinales como diarrea.<sup>9</sup> Se ha asociado a linfomas tipo B como complicación a largo plazo.<sup>7</sup>

Existe el riesgo de inmunosupresión e infección por agentes oportunistas, incluso no comunes, se publicó un caso de cromoblastomycosis causada por *Aureobasidium pullulans* en un paciente que recibía tacrolimus debido a un trasplante de hígado.<sup>29</sup> Otro caso más de

hylohyphomycosis causado por *Paecilomyces lilacinus* en un paciente con trasplante renal.<sup>30</sup>

### ADMINISTRACIÓN TÓPICA

A diferencia de los esteroides, la aplicación tópica de tacrolimus, no produce atrofia de la piel, alteración en la síntesis de colágena, diferenciación de los queratinocitos o despigmentación.<sup>1,4,13</sup>

La principal reacción adversa es una sensación de quemadura y prurito en el sitio de la aplicación los primeros días las cuales disminuyen con las aplicaciones siguientes, lo cual debe advertirse al paciente para que no descontinúe su uso.<sup>4,6</sup>

Otros efectos adversos encontrados en adultos son: eritema, síntomas gripales, cefalea, hiperestesia, acné, foliculitis, parestesias e intolerancia al alcohol.<sup>31</sup>

Mialgias, dolor de espalda, sinusitis y erupción cutánea fue observada en una escasa proporción de pacientes, sin embargo es muy improbable que se deban a la acción del tacrolimus. La mayoría de los pacientes que presentaron reacciones adversas no suspendieron el tratamiento.<sup>6</sup>

Parece que en algunos pacientes existe una reacción de hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, posiblemente al petrolato blanco.<sup>32</sup>

La foliculitis se cree que es secundario a las propiedades oclusivas del vehículo.<sup>17</sup>

En pacientes pediátricos se ha observado mayor incidencia de varicela, infección por herpes simple, dermatitis herpetiforme, molusco contagioso y verrugas vulgares, comparado con el grupo control.<sup>19</sup>

### CONCLUSIONES

El tacrolimus tópico es un inmunomodulador diseñado para el tratamiento de dermatitis atópica, al igual que la ciclosporina, inhibe la calcineurina, indispensable para la activación de linfocitos T, pero es más potente y debido a su menor peso molecular penetra la barrera cutánea con acción local y una mínima absorción a nivel sistémico, lo que disminuye importantemente los efectos adversos, a diferencia de los esteroides no causa atrofia y ha probado su eficacia y seguridad en dermatitis atópica con grandes áreas de afectación refractaria a otros tratamientos. Los primeros ensayos clínicos se prepararon con la fórmula inyectable de tacrolimus (prograf™) mezclados con varios compuestos, entre ellos petrolato blanco, desde entonces se ha probado en varias enfermedades inflamatorias de la piel, entre ellas psoriasis, sin resultados alentadores en su aplicación

tópica, probablemente debido a la falta de absorción en las placas, en alopecia areata fue ineficaz, ha tenido buenos resultados en publicaciones de casos de liquen plano de mucosas y rosácea, pioderma gangrenoso y enfermedad injerto contra huésped crónica, pero se necesitan estudios comparativos con más número de pacientes para probar su verdadera eficacia. Se debe tener cuidado en el síndrome de Netherton el cual puede semejar una dermatitis atópica y por la alteración de la función de barrera alcanzar dosis sistémicas tóxicas del medicamento. El efecto adverso más frecuentemente observado es sensación de quemadura y prurito, los cuales fueron tolerados por el paciente, sin embargo no se debe olvidar que sigue siendo un inmunosupresor, lo cual se ha evidenciado en niños presentando éstos mayor incidencia de infecciones por varicela, verrugas vulgares, herpes zoster y molusco contagioso, así como dermatitis herpetiforme. Es posible que con el uso prolongado se encuentren nuevos efectos indeseables del fármaco. Actualmente existen otros medicamentos estructuralmente relacionados que se espera tengan las ventajas del tacrolimus, pero no sus efectos adversos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ruzicka, Assmann. Tacrolimus, the drug for the turn of the millennium? *Arch Dermatol* 1999; 135: 574-580.
2. Nasr. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 250-254.
3. Nghiem. Topical immunomodulators?, introducing old friends and a new ally, tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 111-113.
4. Bekersky, Fitzsimmons. Non clinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: s17-s27.
5. Reitamo. Tacrolimus: A new topical immunomodulatory therapy for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 445-448.
6. Soter, Fleischer. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: Part II, Safty. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: s39-s46.
7. Allen, Stegfried. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton Syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 747-750.
8. Quelle-Roussel, correspondence. Topical tacrolimus and pimecrolimus are not associated with skin atrophy. Reply from author. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 343.
9. Lebwohl, Suad. Treatment of psoriasis. Part 2 systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-661.
10. Lyon, Kirby. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with systemic tacrolimus. *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 562-564.
11. Jolles, Niclasse. Combination oral and topical tacrolimus in therapy-resistant pyoderma gangrenosum. 1999; 140: 565.
12. Zonneveld, Rubins. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1101-1102.

13. Bos. Topical tacrolimus and pimecrolimus are not associated with skin atrophy. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 342.
14. Remitz, Reitamo. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *British Journal of Dermatology* 1999; 141: 103-107.
15. Fleisher. Treatment of atopic dermatitis: Role of tacrolimus ointment as a topical non corticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: s126-130.
16. Hanifin, Ling. Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients. Part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: s29-s38.
17. Reitamo, Wollenberg. Safety and efficacy of 1 year tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 999-1006.
18. Sugiura. Long term efficacy of tacrolimus ointment for recalcitrant facial erythema resistant to topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1062-1063.
19. Paller, Lawrence. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: s47-s57.
20. Boguniewicz, Fiedler. A randomized, vehicle controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 637-644.
21. Kang, Lucky. Long term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: s58-s64.
22. Drake, Prendergast. The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(Suppl): S65-72.
23. Thiers. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata. *Arch Dermatol* 2000; 136: 124.
24. Reich, Vente. Topical tacrolimus for *Pyoderma gangrenosum*. *British Journal of Dermatology* 1998; 139: 755-756.
25. Vente, Reich. Erosive mucosal lichen planus: response to topical treatment with tacrolimus. *British Journal of Dermatology* 1999; 140: 338-342.
26. Goldman. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid induced rosacea: A preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 995-998.
27. Choi, Nghiem. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic coetaneous graft vs host disease. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1202-120.
28. Kim, DiCarlo. Are keloids really "gli-oids"? High level expression of Gli-1 oncogene in keloids. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 707-711.
29. Redondo-Bellon. *Chromoblastomycosis produced by Aureobasidium pullulans in an immunosuppressed patient*. 1997; 133: 663-664.
30. Blackwell, Ahmed. Cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Paecilomyces lilacinus* in a renal transplant patient. *British Journal of Dermatology* 2000; 143: 873-875.
31. Assman, Homey. Applications of tacrolimus for the treatment of skin disorders. *Immunopharmacology* 2000; 47: 203-213.
32. Sugiura, Uehara. *An open study of lotion formulation to improve tolerance of tacrolimus in facial atopic dermatitis*. 2001; 145: 795-798.