

FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

El impacto de los nuevos corticosteroides tópicos en el tratamiento de la dermatitis atópica

Resumen.—La dermatitis atópica es una frecuente enfermedad inflamatoria cutánea de los niños. Aunque las formas graves requieren terapias agresivas (corticosteroides sistémicos, ciclosporina), en la mayoría de los casos el uso de los corticoides tópicos pueden resultar satisfactorio. En los últimos 10 años han aparecido nuevos preparados de uso tópico eficaces y seguros. Las características comunes a todos ellos son su potencia alta tipo clase III y la escasez de efectos secundarios. Entre ellos se encuentran la budesonida, prednicarbato, metilprednisolona aceponato, furoato de mometasona y propionato de fluticasona.

Los pacientes afectados por dermatitis atópica tienen un alto riesgo de desarrollar una sensibilización a los corticoides. Éste es uno de los efectos secundarios más importantes causados por los nuevos corticoides, en particular la budesonida.

Palabras clave: Dermatitis atópica. Corticoides. Nuevos corticoides. Dermatitis alérgica de contacto. Budesonida. Prednicarbato. Aceponato de metilprednisolona. Furoato de mometasona. Propionato de fluticasona.

AURORA GUERRA TAPIA
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Universidad Complutense. Madrid.

Correspondencia:

AURORA DE LOS ÁNGELES GUERRA TAPIA.
Hospital Universitario 12 de octubre. Avda. de
Córdoba, s/n. 28014 Madrid.

Aceptado el 15 de julio de 2001.

INTRODUCCIÓN

Las últimas investigaciones acerca del tratamiento de la dermatitis atópica permiten planear nuevas y prometedoras opciones terapéuticas. Por ejemplo:

- Los inhibidores de la fosfodiesterasa de acción tópica, como los compuestos Ro-20-1724 y CP-80633, de rápida y persistente actividad antiinflamatoria. Su mecanismo de acción se basa en la regulación de las anomalías de la respuesta inmune que aparecen como consecuencia de la activación de la fosfodiesterasa en los leucocitos de la sangre periférica, en especial los monocitos: disminución del AMPc, bloqueo de la actividad betaadrenérgica, aumento de la estimulación alfa y aumento de IL-10 y prostaglandina E2 que inducen la respuesta inflamatoria de tipo Th2 (1).
- Los moduladores de la respuesta inmune como los que actúan de forma selectiva sobre el linfocito T en las fases más iniciales de la respuesta

inmune: la ciclosporina, ya conocida; el tacrolimus (2) o el derivado de la ascomicina SDZ ASM 981 (3). Compuestos todos ellos que pueden unirse a diferentes proteínas citoplasmáticas, llamadas inmunofilinas, y constituir complejos capaces de bloquear la actividad de la calcineurina, evitando así la activación de la región promotora del gen que a su vez permite la transcripción y, por tanto, la síntesis de diferentes citoquinas que conllevan la activación de los linfocitos T.

- El IFN-gamma, citoquina que inhibe la función de las células Th2, de elevado coste pero eficaz y segura en el tratamiento de la dermatitis atópica grave (4).

Estas nuevas líneas de investigación tal vez consigan eliminar temporalmente o al menos disminuir mediante técnicas rotatorias el uso de los corticosteroides tópicos en esta enfermedad. Sin embargo, en el momento actual los llamados nuevos corticosteroides tópicos, con su potencia de grado medio y su prác-

ticamente ausencia de efectos secundarios, ocupan todavía un lugar no sólo destacado, sino insustituible. Si el impacto de los corticosteroides tópicos en el tratamiento de las dermatosis inflamatorias fue grande, el de los modernos corticosteroides tópicos en el tratamiento de la dermatitis atópica ha sido revolucionario al permitir mantener a muchos pacientes libres de lesiones, sin riesgos sistémicos ni locales.

LA INVESTIGACIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES

No es arriesgado afirmar que la introducción de los corticosteroides dividió a la terapéutica dermatológica en un antes y un después de ellos. La historia del tratamiento de las enfermedades de la piel con corticosteroides comienza en 1949 con el descubrimiento de la cortisona o sustancia E, llevado a cabo por dos investigadores de forma simultánea y por separado: el polaco Tadeus Reichstein en la Universidad de Basilea y el norteamericano Edward C. Kendall en la Clínica Mayo. También el científico de la Clínica Mayo Philip S. Hench fue el primero en comprobar los efectos que producían, consiguiendo la mejoría de los síntomas de un grupo de pacientes con artritis (5). Un año después los tres investigadores recibían el premio Nobel de forma absolutamente merecida.

En 1952, Sulzberger y Witten describieron por primera vez los efectos beneficiosos del uso tópico de un nuevo preparado llamado componente F o hidrocortisona en las dermatosis inflamatorias (6). Desde entonces los cambios sobre la molécula inicial que consta de 17 átomos de carbono repartidos en cuatro anillos, dos grupos metilo en posición 10 y 13 y un grupo etil en la posición 17, junto al desarrollo de vehículos adecuados y la adición de sustancias que favorecen su penetración, han logrado avances sorprendentes en el tratamiento de la patología cutánea inflamatoria.

Así fue como la introducción de un átomo de flúor en posición 9-alfa supuso un primer avance a expensas de un mayor efecto mineralocorticoide. Para contrarrestar este inconveniente se añadieron grupos alfa-hidroxi, alfa-metil o beta-metil en la posición 16, dando lugar a la síntesis de triamcinolona, dexametasona y betametasona, respectivamente.

Otras modificaciones interesantes fueron la adición de grupos ésteres en las posiciones 16, 17 y 21, permitiendo una mayor liposolubilidad en la capa córnea. También se logró mejorar la penetración, introduciendo cadenas laterales que dieron lugar a valeratos y propionatos.

Con estos cambios se fueron consiguiendo grandes diferencias de actividad de los corticosteroides, que permitieron y permiten todavía clasificarlos siguiendo

TABLA I: POTENCIA DE LOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

Grupo I o de baja potencia

- Hidrocortisona al 1-2,5%.
- Acetato de hidrocortisona al 1%.
- Dexametaxona al 0,1%.

Grupo II o de moderada potencia

- Acetonido de fluocinolona al 0,025%.
- Valerato de hidrocortisona al 0,2%.

Grupo III o de alta potencia

- Halcinónido al 0,01%.
- Valerato de betametasona al 0,1%.
- Fluocinonida al 0,05%.
- Ameenonida al 0,1%.

Grupo IV o de muy alta potencia

- Propionato de clobetasol al 0,1%.

a McKenzie y Stoughton (1962) en cuatro grupos, basándose en el efecto vasoconstrictor o de blanqueamiento de la piel (tabla I).

Pero al mismo tiempo que aumentaba la potencia de los corticosteroides tópicos, aumentaban sus efectos secundarios. Por ejemplo, el propionato de clobetasol, 1.000 veces más activo que la hidrocortisona, puede disminuir la tasa de cortisol plasmático con dosis tan bajas como 14 gramos semanales.

Estos inconvenientes supusieron un reto para la investigación, que finalmente dio su fruto. Los verdaderos avances en actividad y menores efectos secundarios se han conseguido en las dos últimas décadas en las que han aparecido los llamados «nuevos corticosteroides», con una transformación metabólica controlable *in vivo*, que tras la consecución de su rápido efecto terapéutico dan paso a metabolitos no tóxicos al llegar al torrente circulatorio. De este modo evitan la mayoría de los efectos secundarios no deseados.

Sus características se resumen en: a) potencia elevada clase III; b) efectos secundarios sistémicos nulos o bajos por su rápida biotransformación en productos de degradación con escasa o ninguna actividad, y c) inocuidad local en tratamientos cortos.

FARMACOCINÉTICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los corticosteroides se almacenan en la capa córnea, de donde son liberados de forma gradual en las primeras 24 horas. Esta cualidad puede alterarse si la función barrera está dañada, lo que ocurre con frecuencia en las dermatosis inflamatorias. Los corticosteroides liposolubles penetran mejor y tienen más afinidad por los receptores citoplasmáticos. La absorción también se modifica con las distintas localizaciones.

Por ejemplo, la piel del escroto absorbe 40 veces más que la del antebrazo. La oclusión incrementa 100 veces la absorción. Igualmente el vehículo influye en la penetración, que aumenta con algunas sustancias como el polietilenglicol, la urea al 10%, el etanol o el ácido salicílico entre otros.

Después de atravesar la capa córnea se unen a receptores citosólicos específicos en el citoplasma y posteriormente a receptores nucleares, llevando a un cambio en su configuración, que a su vez induce o suprime la transcripción de genes conteniendo elementos de respuesta al corticoide, consiguiendo así sus correspondientes efectos antiinflamatorios y antiproliferativos.

LOS NUEVOS CORTICOSTEROIDES

Budesonida

Es un corticosteroide no halogenado, aldolizado en los grupos C16, alfa 17, y alfa hidroxilo con n-butiraldehído, que se une con mayor fuerza a los receptores esteroideos, consiguiendo una actividad similar a la de los esteroides fluorados potentes (7). Sufre una rápida biotransformación hepática, por lo que prácticamente carece de efectos secundarios sistémicos. Sin embargo, actúa como alérgeno y sensibilizante primario en muchas ocasiones, provocando dermatitis de contacto (8).

Furoato de mometasona

Es el (2') furoato-17 éster, con cloro en posiciones 9 y 21. Al 0,1% mantiene una actividad equivalente o superior a la del valerato de betametasona (9). Tiene una baja absorción percutánea (0,7% en pomada y 0,4% en crema) y una rápida biotransformación hepática, por lo que no existen efectos clínicos significativos en la función del eje hipotalámico hipofisario. Su potencial de atrofia cutánea en un tratamiento de 6 semanas es comparable al de la pomada de hidrocortisona al 1% (10).

Prednicarbato

Es un corticoide tópico no halogenado esterificado con un etilcarbonato en C17 y un éster de propionato en C21. El 21 propionato se elimina rápidamente de la piel, y el 17 etil carbonato se hidroliza parcialmente (11). El metabolito final es la prednisolona y su actividad es similar a ella. Presenta una rápida disminución del gradiente de concentración según se profundiza en las capas de la piel, de forma que actúa más en las capas más altas y menos en las más profundas. Del mismo modo en la piel lesionada en la que la función barrera está alterada penetra más que en la piel normal (12). La piel sana absorbe el principio activo en una proporción del 0,1%.

Aceponato de metilprednisolona

Es un éster no halogenado de la metilprednisolona. En la posición 21 está esterificado con ácido acético y en la C17 con ácido propiónico. Así la molécula es muy lipofílica y aumenta su penetración en piel. Las esterasas cutáneas lo hidrolizan rápidamente transformándolo en metil-prednisolona, que es el producto activo (13).

Propionato de fluticasona

El C21 está sustituido por un éster tiofluorado denominado carbotiato. Además existe un grupo propiónico en C17 y un grupo metilo en C16. Es una molécula lipofílica muy específica para el receptor de los glucocorticosteroides, que se metaboliza rápidamente en el hígado a ácido 17 beta carboxílico, que es inactivo. Los efectos secundarios por la unión con esteroides sexuales o mineralcorticosteroides son mínimos (14). En España no existen presentaciones para aplicación cutánea.

EFFECTOS SECUNDARIOS LOCALES DE LOS NUEVOS CORTICOSTEROIDES

La hipocromía, la atrofia, las estrías, la fragilidad capilar y la hipertrichosis, efectos secundarios locales habituales de los corticosteroides tópicos, y la supresión de la función adrenocortical por absorción percutánea (15) apenas se perciben en los pacientes tratados con estos nuevos corticosteroides. Sin embargo, sí se han encontrado más alergias de contacto a estos productos terapéuticos novedosos.

Entre el 0,2 y el 5,98% de los pacientes a los que se les practican pruebas de contacto son alérgicos a los corticosteroides tópicos (16). Los síntomas no son llamativos, por lo que a veces sólo de sospecha por una falta de mejoría del cuadro clínico para el que se prescribió el tratamiento. Degreef y cols. (14) encuentran que los corticosteroides son el séptimo alérgeno en frecuencia. Sin embargo, el riesgo aumenta cuando la dermatosis tratada es crónica. Corazza y cols. (8) encontraron en su serie de pacientes con enfermedades cutáneas de larga evolución un 13,3% de positividades a los parches de corticosteroides tópicos, de los que el 11% se debían a la budesonida.

En general ante la falta de respuesta de una dermatitis eccematosa a los corticosteroides tópicos y una vez eliminados los factores desencadenantes se deben realizar pruebas epicutáneas de contacto. Sin embargo, todavía no existe unanimidad en la concentración del producto a testar en el momento adecuado para la lectura o en si existen distintos patrones de sensibilidad cruzada. Se deben leer las pruebas a las 24 y 48 horas, pero también a los 6-7 días, ya

que el efecto antiinflamatorio de los corticosteroides puede suprimir durante cierto tiempo la reacción cutánea positiva (14). Por ejemplo, el efecto vasoconstrictor puede enmascarar el eritema. Por este motivo a veces la prueba puede tener aspecto anular al ser más intensa la respuesta en la periferia, donde el corticoide tiene menos acción. La budesonida es el corticoide causante de más sensibilizaciones de contacto, actuando muchas veces como alérgeno y sensibilizante primario. Sin embargo, los corticosteroides fluorados clásicos son los que dan menos alergias de contacto. Es excepcional la reactividad combinada de dermatitis de contacto a corticosteroides tópicos y orales (17).

DERMATITIS ATÓPICA Y NUEVOS CORTICOSTEROIDES

La dermatitis atópica es una forma de eccema crónico que padecen entre un 5 y un 15% de la población según las distintas áreas geográficas. Se inicia en la infancia, evoluciona en forma de brotes junto a algunos síntomas cutáneos como picor y piel seca y otros como asma, rinitis o alteraciones psicológicas. El 60% de todos los casos debutan en el primer año de vida y sólo el 10% lo hacen después de los 7 años de edad. Aunque se considera un proceso de tipo autoinmune con claras influencias genéticas, ya que el 70% de los afectados tienen antecedentes familiares, los factores ambientales como clima, irritación cutánea, estrés o infecciones tienen una importancia decisiva en su aparición y mantenimiento (18). El picor, a veces intratable; las lesiones cutáneas, la pérdida de sueño y el estigma social que a menudo representa la enfermedad repercuten negativamente en la calidad de vida de los pacientes y de sus familiares (19).

El tratamiento se basa en el control de los factores que pueden desencadenar y perpetuar la dermatitis, restaurar la barrera epidérmica mediante una correcta hidratación y reducir la inflamación cutánea. Es necesario luchar contra los factores desencadenantes, bien climáticos o estacionales, como la baja humedad y temperaturas extremas; ambientales, como irritantes o alérgenos, o personales, como la piel seca, el calor y el sudor, y el estrés emocional con unas medidas higiénicas tales como el baño, el tipo de ropa o la forma de vida que disminuyan la especial sensibilidad cutánea del paciente atópico. Los baños con avena coloidal y las cremas hidratantes juegan un importante papel en esta prevención (20).

Pero aun así las lesiones eccematosas aparecerán en brotes periódicos, requiriendo tratamientos farmacológicos, generalmente de tipo tópico. Hoare y cols. (21) han analizado los tratamientos prescritos para la dermatitis atópica, revisando los datos de los ensayos clínicos randomizados obtenidos de *MEDLINE*,

Embase, *Cochrane Controlled Clinical Trial Register*, *Cochrane Skin Group* y otras fuentes de compañías farmacéuticas relevantes, así como resúmenes de congresos y conferencias internacionales. En los 1.165 ensayos clínicos encontrados se obtuvieron más de 47 tratamientos diferentes. Los más repetidos y, por tanto, los más recomendados eran la ciclosporina oral y los corticosteroides tópicos. Aunque durante años ha existido un rechazo por parte de muchos médicos y pacientes (22) al empleo de las cremas de corticosteroides, éstos juegan un papel terapéutico importantísimo ya que en la gran mayoría de los casos son suficientes para controlar las manifestaciones de la enfermedad (23)

Para valorar cuál de ellos es más eficaz en el control de las lesiones de dermatitis atópica, Ainley-Walker y cols. (24) hicieron un interesante estudio comparando la eficacia de las cremas de corticosteroides, aplicadas por separado en las dos mitades del cuerpo, sobre lesiones relativamente simétricas.

Para ello valoraron 82 pacientes que tuvieron un ingreso hospitalario a consecuencia de su dermatitis atópica desde el 1 de junio de 1993 hasta el 31 de octubre de 1995, con una duración media de 5 días. Clasificaron la extensión de piel afecta en menor del 10%, entre el 10 y el 50% y más del 50%. Las comparaciones terapéuticas se hicieron entre corticosteroides de potencia media frente a emolientes, corticosteroides de potencia media frente a corticosteroides de potencia baja y corticosteroides de la misma potencia en ambos lados con o sin agentes antimicrobianos.

Los resultados obtenidos demostraron la mayor eficacia de los corticosteroides más potentes frente a los emolientes o a los corticosteroides de baja potencia. Sin embargo, estos resultados no fueron absolutos como se podría pensar. En algunos pacientes los corticosteroides de alta potencia y los de baja potencia obtuvieron la misma mejoría, al igual que frente a algunos emolientes. La interpretación de estos casos, según el autor, estriba en los factores externos, mucho más controlados en el ambiente hospitalario, tales como el cumplimiento cuidadoso de las normas de la aplicación tópica, los cambios de temperatura, la ausencia de sustancias irritantes ambientales o la disminución de la tensión psíquica que produjeron por sí mismos la mejoría inicial necesaria. Por otra parte sí existió unanimidad en la comparación de agentes tópicos con o sin agentes antimicrobianos, ya que en ningún caso se demostró un aumento de la eficacia de los primeros frente a los segundos.

NORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE CORTICOSTEROIDES TÓPICOS EN LA DERMATITIS ATÓPICA

A la hora de aplicar corticosteroides se prefieren en general los llamados «nuevos corticosteroides» con un

TABLA II: NORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS CORTICOSTEROIDES TÓPICOS

| | |
|-----------------------|--|
| <i>Tipo</i> | — Nuevo corticoide. |
| <i>Forma galénica</i> | — Crema para cara y manos. — Pomada para tronco y extremidades. — Loción y gel para zonas pilosas. — Ungüento para zonas hiperqueratósicas. |
| <i>Cantidad</i> | — Pequeña. |
| <i>Frecuencia</i> | — Una vez al día. |
| <i>Horario</i> | — Nocturno. |
| <i>Preparación</i> | — Baño previo. |
| <i>Duración</i> | — 1-2 semanas. |

nivel de actividad alta (III) y escasos efectos secundarios. Es preciso no mostrar ambivalencia e inseguridad sobre el uso de los corticosteroides tópicos, pues irá en detrimento de los pacientes. Desde el primer momento se debe transmitir la idea de la gran eficacia y seguridad de este tratamiento tópico si se utiliza apropiadamente (tabla II).

En cuanto a las formas galénicas, la consistencia del vehículo se elegirá en función de la localización y del grado de hidratación que se desee. Habitualmente se recomiendan las cremas para la cara y las manos, las pomadas para el tronco y las extremidades, las lociones y geles para las zonas pilosas y los ungüentos para zonas hiperqueratósicas.

Deben utilizarse en pequeña cantidad. Se suele decir que el volumen de un garbanzo es suficiente para un antebrazo. La administración, una vez al día, será siempre después del baño sobre las lesiones eczematosas no exudativas, sin oclusión. Se aconseja la aplicación nocturna, ya que se ha demostrado que la mayor actividad de los glucocorticosteroides se produce por la noche, cuando son más bajos los niveles endógenos de corticosteroides (25). Hay que distinguir la lesión inflamatoria de la piel seca en la que no se debe utilizar el corticoide.

El tratamiento se debe mantener hasta que la lesión cure, lo que suele suceder en 1 ó 2 semanas. Si no es así se puede mantener 3-4 semanas de forma continuada, y después de un período de descanso necesario para evitar el fenómeno de taquifilaxia o tolerancia aguda se puede repetir la misma pauta. Los emolientes coadyuvan a la mejoría y al ahorro del corticosteroide (24).

Abstract.—Atopic dermatitis is very common inflammatory skin condition in children. Although occasionally severe dermatitis atopic require intensive therapeutic (systemic corticosteroids, cyclosporine and others) the appropriate use of topical corticosteroid may be successful treatment. In the last ten years, new corticosteroids have been developed for topical use. They are effective and safe. Characteristics common to these several chemically different corticosteroids are their class III, or high potency designation, and their improved safety profile. They are budesonide, prednicarbate, methylprednisolone aceponate, mometasone furoate and fluticasone propionate.

Patients affected by chronic dermatitis atopic are high risk for the development of sensitization to corticosteroids. Allergic contact dermatitis is an unsuspected adverse effect that is caused by some of them, in particular budesonide.

Guerra Tapia A. The impact of new topical corticosteroids on the management of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92:483-488.

Key words: Atopic dermatitis. Corticosteroids. New corticosteroids. Allergic contact dermatitis. Budesonide. Prednicarbate. Methylprednisolone aceponate. Mometasone furoate. Fluticasone propionate.

BIBLIOGRAFÍA

- Hanifin JM, Chan S. Biochemical and immunologic mechanisms in atopic dermatitis: new targets for emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:72-7.
- Fleicher AB. Treatment of atopic dermatitis role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S126-S130.
- Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, Wagenaar A. Supls PI, Bos KD. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ AMS 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:805-9.
- Haniffin JM, Scheneider LC, Leung DYM, Ellis CN, Jaffe HS, Izn AE, y cols. Recombinant interferon gamma therapy for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:189-97.
- Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH. The effect of a hormone of the adrenal cortex and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1949;24:181-93.
- Sulzberger MB, Witten VH. The effect of topically applied compound F in selected dermatosis. *J Invest Dermatol* 1952;19:101-2.
- Thalen A, Brattsand R. Synthesis and antiinflammatory properties of budesonide, a new halogenated corticoid with high local activity. *Arzneim Forsch Drug Res* 1979;29:1687-90.
- Corazza M, Mantovani L, Maranini C, Bacilieri S, Virgili A. Contact sensitization to corticosteroids: increased risk in long term dermatosis. *Eur J Dermatol* 2000;10:533-5.

9. Rosenthal D, Duke E. A clinical investigation of the efficacy and safety of mometasone furoate ointment 0,1% vs betamethasone valerate ointment 0,1% in the treatment of psoriasis. *Curr Ther Res* 1988;44:790-800.
10. Koivukangas V, Karvonen J, Risteli J, Oikarinen A. Topical mometasone furoate and betamethasone-17-valerate decrease collagen synthesis to a similar extent in human skin *in vivo*. *Br J Dermatol* 1995;132:66-8.
11. Kelliner HM, Eckert HG, Fechlhaber HW, Hornke I, Ocknopulos R. Investigations of the pharmacokinetics of the local corticosteroid prednicarbate and its biotransformation after topical application. *Z Hautkr* 1986;61(suppl 1):18-21.
12. Iglesias L, Guerra A, Ledo A. Ensayo clínico comparativo intraindividual, aleatorizado y doble ciego entre dos corticosteroides tópicos, prednicarbate y diflucortolona, en el tratamiento de la psoriasis. *Actas XXIII Congreso Nacional de la Academia Española de Dermatología y Venereología*. Madrid, 16-18 de junio de 1994.
13. Degreef H. New corticosteroids. *Skin Therapy Lelt* 1999; 4:1-5.
14. Degreef H, Dooms-Goossens A. The new corticosteroids: are they effective and safe? *Dermatol Clin* 1993;11:155-60.
15. Matsuda K, Katsunuma M, Iikura Y, Kato H, Saito H, Akasawa A. Adrenocortical function in patients with severe atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85(1):35-9.
16. Lauerma AI, Reitamo S. Contact allergy to corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1993;18:618-22.
17. Chew AL, Maibacha HI. Multiple corticosteroid orally elicited allergic contact dermatitis in a patient with multiple topical corticosteroid allergic contact dermatitis. *Cutis* 2000;65:307-11.
18. Guerra Tapia, A. *Dermatitis atópica*. Biblioteca de Dermatología pediátrica. Madrid: Ed. Grupo Aula Médica, SA; 1995.
19. Ortiz de Frutos J, Guerra Tapia A, Gómez A, De la Cruz J, Álvarez DG, De la Mano D. Validación de la versión española del cuestionario del grupo de trabajo sobre la dermatitis atópica del Reino Unido. *Rev Clín Española* 1998; 198:424-8.
20. Guerra Tapia A. *Dermatitis atópica*. Monografías de Pediatría 1998;112:3-30.
21. Hoare C, Li Wan PO A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess* 2000; 4:1-191.
22. Fukaya M. Why do patients with atopic dermatitis refuse to apply topical corticosteroids? *Dermatology* 2000;201:242-5.
23. Hanifin JM, Tofte SJ. Update on therapy of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S123-S125.
24. Ainley-Waler PF, Patel K, David TJ. Side to side comparison of topical treatment in atopic dermatitis. *Arch Dis Clin* 1998;79:149-52.
25. Pershing LK, Corien H, Lambert LD, Poncelet CE. Circadian activity of topical 0,05% betamethasone dipropionate in human skin *in vivo*. *J Invest Dermatol* 1994;102:734-9.