

Corticoides tópicos. Actualización

Topical steroids. Un update

Patricia Serrano Grau

Servicio de Dermatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Correspondencia:

Patricia Serrano Grau
 Servicio de Dermatología. Hospital Clínic
 Villarroel, 170
 08036 Barcelona. España.
 e-mail: serratograu@yahoo.es

Resumen

Los corticoides tópicos siguen siendo uno de los tratamientos más eficaces de muchas patologías dermatológicas. Su estructura base (la hidrocortisona) ha sido modificada mediante procesos de halogenación y esterificación para aumentar la liposolubilidad, los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, y disminuir los efectos secundarios que se derivan de su efecto mineralocorticoideo y antiproliferativo. Para escoger el mejor corticoide tópico debemos tener en cuenta varios factores (como la potencia, vehículo, tipo de lesión, localización, edad del paciente, etc.) para obtener el máximo beneficio con la menor incidencia de efectos secundarios. Los corticoides tópicos se pueden asociar a otras sustancias, como antibióticos, urea, ácido salicílico, derivados de la vitamina D, etc. Según el tipo de patología a tratar.

(Serrano Grau P. Corticoides tópicos. Actualización. Med Cutan Iber Lat Am 2005;34: 33-38)

Palabras clave: corticoides tópicos, hidrocortisona, efectos secundarios

Abstract

Topical steroids are still an elective treatment for some cutaneous disorders as eczema in children. Topical steroids belongs from the hidrocortison molecule that has been modified by halogenization or sterification in order to increase their solubility and their antiinflammatory and immunosupresive potential as well as to decrease their mineralocorticoid and antiproliferative effects.

To choose of the best topical steroid we should consider their therapeutic potential, the formulation, the extension of the disorder, the type of the lesion, the localization (folders) and the age of the patient, in order to avoid secondary effects and improve their benefits.

Topical steroids are formulate usually associated to antibiotics, urea, salicilic acid, D vitamin derivates depending of the disorder to be treated.

Key-words: *Topical steroids, hidrocortison, secondary effects*

En 1952, Sulzberg y Witten sintetizaron un compuesto tópicamente activo denominado sustancia F que posteriormente se denominó hidrocortisona o cortisol (Figura 1). La aparición de la hidrocortisona inauguró la época de la corticoterapia tópica en dermatología.

El anillo básico de los esteroides es el ciclopantanoperhidrofenatreno, que se modifica en los procesos de halogenación y/o esterificación para mejorar su efectividad.

El proceso de halogenación consiste en añadir un átomo de cloro o de flúor en posición C6 o C9 del anillo básico, con el propósito de protegerlo de la acción de las enzimas epidérmicas, produciendo así importantes efectos antiinflamatorios en diferentes dermatosis. Al no producirse la metabolización cutánea de estas moléculas pasan a la circulación general como sustancias activas, con un alto riesgo de ocasionar efectos adversos[1].

Posteriormente se añadió un acetónido entre C16 y C17 para aumentar su penetrabilidad, con hidroxilación en C16 (triamcinolona), alfa-metilación (dexametasona) y beta-metilación (betametasona), aumentando así, aún más, la actividad

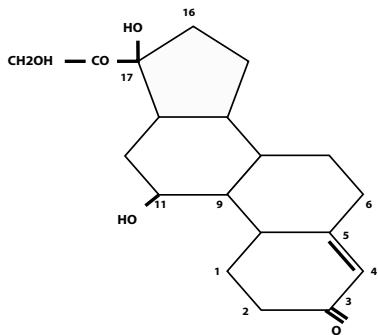


Figura 1. Estructura química de la hidrocortisona.

enzimas epidérmicas a metabolitos inactivos, que al llegar a la circulación general carecen de sus efectos habituales, y por lo tanto nulos afectos adversos. A este grupo de corticoides por este comportamiento se les llama corticoides suaves, no porque sean menos efectivos sino porque tienen menos efectos adversos.

La esterificación simple o doble ha sido aplicada a moléculas ya existentes como la prednisolona (prednicarbato), la metilprednisolona (aceponato de metilprednisolona), la hidrocortisona (aceponato de hidrocortisona, butirato-propionato de hidrocortisona), desonida, resultando en la generación de muchos corticoides suaves a los cuales se trata de aumentar sus vehículos con la finalidad de aumentar su lipofilia y absorción y de esta manera aumentar su potencia que se ve limitada por las modificaciones en su estructura molecular.

En resumen la estructura base de los corticoides ha sido modificada buscando obtener una mejor penetración dentro de la piel aumentando los efectos antiinflamatorios, optimizar su biotransformación en la piel, con los procesos de halogenización y esterificación, y con los cambios en los vehículos incrementar su potencia.

Mecanismo de acción

La potencia clínica y por extensión los efectos secundarios de los corticoides tópicos están determinados por su solubilidad en el estrato córneo. La solubilidad deseada se alcanza por las diferentes modificaciones químicas anteriormente mencionadas. El vehículo en el que se mezcla el corticoide también influye considerablemente en la absorción percutánea. Agentes tales como el propilenglicol se pueden añadir para aumentar la solubilidad de los corticoides en el estrato córneo. Por lo tanto el vehículo donde están incorporados puede ser tan importante como la molécula de corticoide por si misma para determinar la fuerza y la efectividad del fármaco. Debido a las diferencias en el vehículo las preparaciones genéricas no son siempre equivalentes a los productos de marca en fuerza y efectividad.

Además de la potencia intrínseca de la molécula de corticoide y el vehículo en el que se incorpora, otros factores influyen en la capacidad de estos compuestos para penetrar el estrato córneo. El primero es la condición de la piel. La piel enferma no tiene la barrera del estrato córneo normal, lo que hace que la penetración sea mayor que en la piel normal[4]. Afortunadamente la función de barrera se restaura a la vez que la piel mejora con el tratamiento. Esto significa que se absorbe menos corticoide, produciéndose así un ajuste natural de la dosis de corticoide.

El segundo factor es la hidratación de la piel. Ocurre una mayor penetración en el estrato córneo bien hidratado, como en la piel de las axilas e inguinal, por lo que se prefieren preparaciones menos potentes en estas zonas. Los ungüentos que producen mayor hidratación de la piel que las cremas, permiten una mayor penetración. Así, las preparaciones con ungüentos de cualquier corticoide tópico son generalmente más potentes y eficaces que las formas en crema[5].

Otros factores que afectan a la penetración son el grosor del estrato córneo. La hidrocortisona, por ejemplo, penetra en áreas de piel delgadas tales como los párpados y el escroto hasta 300 veces mejor que en áreas de piel gruesa, tales como

antiinflamatoria y antiproliferativa y disminuyendo los efectos mineralocorticoideos.

Con los cambios continuaron obteniéndose esteroides de mayor penetrabilidad debido a la introducción de grupos lipofílicos en C16, C17, C21[2].

También se inició la doble halogenación añadiendo así más potencia.

La halogenación con flúor o cloro protege el anillo y aumenta la lipofilia, la duración de acción y la afinidad por receptores esteroides, permitiendo una actividad más prolongada, tanto de los efectos beneficiosos como los indeseados[3].

Para anular la relación directa entre efectividad y efectos secundarios se produjo la esterificación de las distintas moléculas, que consiste en cambios de posición de enlaces y de los grupos OH que permiten aumentar la liposolubilidad y penetración de los esteroides. Este proceso confiere a los corticoides la propiedad de ser metabolizados en la piel por

las plantas de los pies. Las zonas del cuerpo donde la piel es esencialmente delgada son también mucho más susceptibles a desarrollar efectos secundarios locales que aquellas donde la piel es más gruesa.

La variación regional en la penetración percutánea de hidrocortisona en el hombre según datos relativos a la penetración en el antebrazo donde se absorbe aproximadamente un 1% de la dosis aplicada son: planta del pie 0'14, tobillo (lateral) 0'42, palma de la mano 0'83, antebrazo (ventral) 1'0, antebrazo (dorsal) 1'1, espalda 1'7, cuero cabelludo 3'5, axila 3'6, frente 6'0, ángulo de mandíbula 13'0, escróto y párpados 42'0[6]. La penetración también se ve aumentada en zonas ocluidas (mayor humedad y temperatura) como el área del pañal.

Los corticoides tópicos funcionan mediante diversos mecanismos. Afectan tanto a la epidermis como la dermis, debiendo su eficacia clínica sobretodo a sus propiedades vasoconstrictoras, efectos antiproliferativos, propiedades antiinflamatorias y acciones inmunomoduladoras.

El mecanismo molecular involucrado en la acción antiinflamatoria se inicia con su unión a receptores en el citoplasma, formando un complejo que se dimeriza y transloca hacia el núcleo y que es capaz de unirse al ADN, donde se liga a elementos de respuesta de los corticoides, resultando en un incremento de transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias como la lipocortina 1, interleucina 10, receptor antagonista y neural de las endopeptidasas. El efecto más importante es a nivel de la inhibición de la expresión de genes relacionados con la producción de múltiples de sustancias inflamatorias: citocinas, enzimas, moléculas de adhesión y receptores. Este efecto inhibitorio es debido a interacción del receptor del corticoide activado y un factor de transcripción activado como el factor nuclear Kappa B y el factor activador de la proteína 1/calpastina, que regulan la expresión de genes inflamatorios[7, 8].

Otro mecanismo inflamatorio es a nivel de las membranas celulares, actuando de 2 maneras: por acción directa a través de la lipocortina que a su vez inhibe a la fosfolipasa A2, bloqueando de esta manera la activación del ácido araquidónico e impidiendo la producción de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos y por ende disminuyendo el proceso inflamatorio[9].

En la piel se han identificado receptores específicos para corticoides tanto en epidermis humana normal como en fibroblastos dérmicos con los que se correlaciona el efecto antiproliferativo. El efecto sobre las células en división en la capa basal de la epidermis es de gran importancia, sobretodo en enfermedades con una rápida renovación celular como la psoriasis. Esta actividad antiproliferativa puede producir un adelgazamiento de la epidermis. Los corticoides tópicos pueden afectar a la actividad fibroblástica de la dérmis. Se ha registrado una reducción en las fibras de colágeno y las sustancias intracelulares de los mucopolisacáridos. Esta propiedad antiproliferativa en la dermis permite explicar porque los corticoides intralesionales son útiles en el tratamiento de queloides y cicatrices hipertróficas. Esta propiedad puede producir aumento de la fragilidad de los vasos dérmicos con púrpura secundaria y atrofia grasa localizada en la dermis profunda.

La actividad inmunomoduladora de los corticoides tópicos es debida a que estas moléculas ocasionan una disminución de las células de Langerhans, inhiben la actividad de los linfocitos T por inducción de apoptosis de éstos y de los eosinófilos, así como bloqueando el ciclo celular[8].

Se desconoce el mecanismo exacto por el que los corticoides tópicos producen vasoconstricción. La reducción del enrojecimiento en las dermatosis se debe a la capacidad de los corticoides tópicos para provocar la constricción de pequeños capilares de la dermis superficial. La capacidad para causar vasoconstricción está generalmente relacionada con la eficacia clínica, siendo de este modo una herramienta útil para predecir la actividad clínica.

Clasificación

El método predictivo utilizado con más frecuencia y con mayor exactitud para valorar la actividad de un corticoide tópico es la prueba de vasoconstricción o blanqueo cutáneo de Mckerzie-Stoughton. Así podemos clasificar los corticoides en 4 tipos: clase I muy potentes (Tabla 1), clase II potentes (Tabla 2), clase III potencia moderada (Tabla 3), clase IV potencia baja (Tabla 4)

Tabla 1. Corticoides de clase I: muy potentes (los compuestos están ordenados alfabéticamente)

Betametasona dipropionato al 0'05%	Diflucortolona valerato al 0'3% (crema)
Clobetasol propionato al 0'05% (crema)	Halcinónido al 0'1% (crema)
Diflorasona diacetato al 0'05 % (crema)	Halobetasol propionato al 0'05% (crema)

Tabla 2. Corticoides de clase II: potentes (los compuestos están ordenados alfabéticamente)

Amcinónido al 0'1% (crema)	Diflucortolona valerato al 0'1% (crema)
Beclometasona dipropionato al 0'025% (ungüento, crema)	Fluclorolona acetónido al 0'2% (crema)
Betametasona benzoato al 0'025% (gel)	Fluocinolona acetónido al 0'2% (crema)
Betametasona dipropionato al 0'05% (ungüento, crema)	Fluocinónido al 0'05% (crema)
Betametasona valerato al 0'1% (ungüento, crema)	Fluprednilidén acetato al 0'1% (crema)
Budesonida al 0'025% (crema)	Fluticasona propionato al 0'05% (crema)
Desonida al 0'05% (crema)	Metilprednisolona aceponato al 0'1% (crema)
Desoximetasona al 0'25% (crema)	Mometasona furoato al 0'1% (crema)
Diflorasona diacetato al 0'05% (crema)	Prednicarbato al 0'25% (crema)
Diflorasona diacetato al 0'1% (crema)	Triamcinolona acetónido al 0'1% (crema)

Tabla 3. Corticoides de clase III: potencia moderada (los compuestos están ordenados alfabéticamente)

Aclometasona dipropionato al 0'05% (crema)	Fluocinolona acetónido al 0'01% (crema)
Beclometasona dipropionato al 0'025% (loción)	Fluocinolona acetónido al 0'025% (crema)
Beclometasona salicilato al 0'025% (crema)	Fluocortolona al 0'2% (crema)
Betametasona benzoato al 0'025% (crema)	Flupametasona al 0'3% (crema)
Betametasona dipropionato al 0'05% (loción)	Flurandrenolona al 0'05% (crema)
Betametasona valerato al 0'05% (loción)	Halometasona al 0'05% (crema)
Betametasona valerato al 0'1% (crema)	Hidrocortisona aceponato al 0'1% (crema)
Clobetasona butirato al 0'05% (crema)	Hidrocortisona butirato al 0'1% (crema)
Desoximetasona al 0'05% (crema)	Hidrocortisona valerato al 0'2% (crema)
Fluclorolona acetónido al 0'025% (crema)	Triamcinolona acetónido al 0'04% (crema)
Flumetasona pivalato al 0'025% (crema)	

Tabla 4. Corticoides de clase IV: baja potencia (los compuestos están ordenados alfabéticamente)

Dexametasona al 0'1-0'2% (crema)	Hidrocortisona acetato al 1-2'5% (crema)
Fluocartín butilo al 0'75% (crema)	Metilprednisolona acetato al 0'25% (crema)

Indicaciones

Los corticoides juegan un papel fundamental en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas. La mitad aproximadamente de las prescripciones que realizan los dermatólogos corresponden a estos agentes.

El médico debe seleccionar un corticoide lo suficientemente potente como para eliminar la dermatosis, pero no más potente de lo necesario para evitar efectos secundarios.

Para seleccionar un corticoide adecuado se deben tener en cuenta varios factores, entre ellos:

La localización de la dermatosis: las lesiones en palmas y plantas, por ejemplo requieren a menudo agentes más potentes puesto que la capa córnea en estas regiones es muy gruesa.

La profundidad de la lesión: las lesiones localizadas en dermis tienden a ser más resistentes porque son más profundas.

Dermatosis sensibles a corticoides: dermatitis atópica (niños), psoriasis (en especial áreas intertriginosas), dermatitis seborreica, quemadura solar, intértrigo, prurito anal, vulvar y escrotal. Pitiriasis rosada.

Dermatosis moderadamente sensibles a corticoides: eccema numular, dermatitis atópica (adulto), psoriasis (no en placa), dermatitis de contacto, lupus eritematoso discoide, picaduras.

Dermatosis resistente a corticoides: psoriasis en placa, liquen simple crónico, eccema dishidrótico, liquen plano, granuloma anular, necrobiosis lipídica.

Otras indicaciones: alopecia areata, vitíligo localizado, parapsoriasis, urticaria pigmentosa, liquen escleroatrófico, ...

Efectos secundarios

Locales

Con la disponibilidad de esteroides más potentes ha aumentado la frecuencia y el grado de los efectos secundarios locales originados por el uso de estos nuevos compuestos.

Las reacciones adversas locales se deben principalmente al efecto mineralocorticoideo y a la actividad antiproliferativa de los corticoides sobre los queratinocitos y los fibroblastos, con la consiguiente disminución del grosor dérmico y epidérmico. Esta atrofia que en ocasiones también puede afectar al tejido subcutáneo, aparece más frecuentemente tras la administración de corticoides halogenados y con la utilización de vendajes oclusivos. Suele ser de carácter reversible, a menos que induzca la formación de estrías, y más frecuente donde la piel es más fina y húmeda. Otros efectos adversos ligados a la acción mineralocorticoide son telangiectasias y púrpura de Bateman. Además, los corticoides pueden desequilibrar la flora microbiana local, con la aparición de dermatitis perioral, rosácea, granuloma glúteo infantil y otras infecciones, sequedad, foliculitis, prurito, erupciones acneiformes, hipopigmentación, hipertricosis[3,10].

Los corticoides tópicos son el tratamiento más importante utilizado en la dermatitis alérgica de contacto. Pero los corticoides tópicos por si mismos pueden producir sensibilización. La dermatitis alérgica de contacto a los corticoides es más común de lo que se cree debido a su amplio uso[11]. Clínicamente se observa como una dermatosis que no responde al tratamiento con corticoides o que incluso empeora[12-21].

La incidencia de sensibilización a corticoides varía entre 0'2% a 0'5%[13, 22-26].

Los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar una dermatitis alérgica de contacto a corticoides son: los que tienen un eccema resistente al tratamiento, úlceras en las piernas, dermatitis de estasis, dermatitis perineal, eccema de manos y pies, dermatitis crónica actínica y dermatitis facial[11, 14, 15, 23, 27].

Se diagnostica mediante patch test, y debemos tener en cuenta que a parte del corticoide también debemos testar el vehículo del preparado comercial, ya que puede ser éste el causante de la alergia[16, 28].

Los corticoides se han dividido en 4 grupos: grupo A (tipo hidrocortisona), grupo B (tipo triamcinolona acetónido), grupo C (tipo betametasona) y grupo D que a su vez se ha subdividido en grupo D1 (tipo dipropionato de betametasona) y grupo D2 (tipo metilprednisolona aceponato). Dentro de cada grupo puede haber reacciones cruzadas, pero raramente se observan reacciones cruzadas entre los componentes de diferentes grupos. Esto explica que un paciente sensibilizado a un corticoide también pueda estarlo a otro corticoide del mismo grupo aunque nunca haya estado en contacto con él[29-31].

Sistémicos

Las reacciones adversas sistémicas son mucho menos frecuentes y se deben a la absorción del principio activo por la microcirculación dérmica[3, 10], pudiendo originar actividad supresora reversible sobre el eje hipotálamo-hipofisario, síndrome de Cushing, hiperglucemia, glucosuria.

Los efectos sistémicos se han observado más frecuentemente en niños que en adultos. Esto se debe, sobretodo a que los niños tienen una mayor superficie cutánea respecto al peso corporal en comparación con los adultos.

Los efectos sistémicos son más frecuentes después de una aplicación continua y durante largo tiempo (> 3 meses) y generalizada de un corticoide de potencia moderada o fuerte, o después de una aplicación oclusiva.

Cuando los corticoides tópicos se usan cuidadosamente, los efectos sistémicos raramente son un problema. Varios estudios han demostrado que el uso de corticoides tópicos de potencia moderada durante cortos períodos de tiempo no tienen efectos clínicamente significativos en los niveles de cortisol en el plasma de los niños[32, 33].

Asociaciones

Aunque existen preparados de corticoides asociados a antibióticos, su administración sólo es apropiada para indicaciones dermatológicas muy específicas, y no deben utilizarse indiscriminadamente en ausencia de un diagnóstico apropiado. La creencia de que los corticoides potencian la eficacia de los antibióticos o antifúngicos tópicos resulta controvertida, ya que se han obtenido resultados contradictorios al respecto[34-37].

También se dispone de asociaciones de corticoides con: urea, muy útil en lesiones xerótica; alquitrán de hulla, empleados en pacientes con psoriasis, eccema crónico y dermatitis atópica; ácido salicílico, indicado en casos de hiperqueratosis; y derivados de la vitamina D (calcipotriol), utilizado en pacientes con psoriasis[36, 37].

Las combinaciones tópicas de ácido fusídico con betametasona o hidrocortisona son extremadamente útiles en el tratamiento de las dermatitis atópicas cuando se sospecha una infección estafilocócica secundaria y en los casos de eccema persistente donde los superantígenos estafilocócicos pueden jugar un papel importante en las exacerbaciones.

La combinación de ácido fusídico e hidrocortisona se ha comparado con la hidrocortisona sola en el eczema atópico[38]. La terapia combinada fue significativamente más efectiva en erradicar las bacterias patógenas (casi exclusivamente estafilococo aureus) y la respuesta clínica pareció ser mejor en los pacientes a los que se les dio la combinación. El ácido fusídico y la cortisona han mostrado ser más eficaces que la hidrocortisona más miconazol [39]. Cuando se trata a niños o eczema en la cara generalmente se prefiere la combinación de antibióticos con hidrocortisona que la de antibióticos con betametasona[40].

Bibliografía

1. Ballona R, Ballona C. Corticoides tópicos en pediatría: una puesta al día. Dermatol Peruana. 2003;13:163-70.
2. Ribera M, Casanova JM. Actualización sobre corticoterapia tópica en dermatología. Formación médica continua. 1998;5:258-65.
3. Mori M, Pimpinelli N, Gianotti B. Topical corticosteroids and unwanted local effects: improving the benefit/risk ratio. Drug Saf. 1994;10:406-12.
4. Turpeinen M. Influence of age and severity of dermatitis in the percutaneous absorption of hydrocortisone in children. Br J Dermatol. 1988;118:517-22.
5. Sharon S, Raimer M D. The safe use of topical corticosteroids in children. Pediatr Ann. 2001;30:225-29.
6. Maibach H I, Stoughton R B. Topical corticosteroids. Med Clinics of N Am. 1973; 57.
7. Barnes P J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. Clin Sci. 1998;94:557-72.
8. Robert N. Mechanisms of glucocorticoids action; what is important?. Thorax. 2000; 55:603-13.
9. Giménez A M. Corticoides tópicos (I): desarrollo, mecanismo de acción, farmacología. Act Dermatol. 1997;7:495-508.
10. Goa K L. Clinical pharmacology and pharmacokinetic properties of topically applied corticosteroids. Drugs. 1988;36 (Suppl. 5):51-61.
11. Dunkel F G, Elsner P, Burg G. Contact allergies to topical corticosteroids: 10 cases of contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1991;25:97-103.
12. Wilkinson S M, Cartwright P H. Hydrocortisone: an important cutaneous allergen. Lancet. 1991;337:761-2.
13. Dooms-Goossens A, Meinardi M M., Bos J D, Degreef H. Contact allergy to corticosteroids: the results of a two centre study. Br J Dermatol. 1994;130:42-7
14. Dooms-Goossens A, Verschaeve H, Degreef H, Van Berendoncks J. Contact allergy to hydrocortisone and tioxocortol pivalate: problems in the detection of corticosteroid sensitivity. Contact Dermatitis. 1986;14:94-102.
15. Piracicini B M, Bardaazi F, Morelli R, Tosti A . Contact dermatitis due to budesonide. Contact Dermatitis. 1991;24:54-55.
16. Brambilla L, Boneschi V, Chiappino G, Fossati S, Pigatto P D. Allergic reactions to topical desoxymethasone and oral triamcinolone. Contact Dermatitis. 1989; 21:272-74.
17. Camarasa J G, Malet A, Serra E, Lluch M. Contact allergy to toxicortol pivalate. Contact Dermatitis. 1988;21:272-74.
18. Dooms-Goossens A. Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. Dermatology. 1995;191:109-14.
19. Boujnah-Khoudja A, Brandle I, Reuter G, Foussereau J . Allergy to 2 new corticoid molecules. Contact Dermatitis. 1984;11: 83-87.
20. Dooms-Goossens A, Degreef H J, Marien K J C, Coopman S A. Contact allergy to corticosteroids: a frequently missed diagnosis? J Am Acad Dermatol. 1989;21: 538-43.
21. Lauerma A L, Rasenan L, Reunala T, Reitamo S. Langerhans cells but not monocytes are capable of antigen presentation in vitro in corticosteroid contact hypersensitivity. Br J Dermatol. 1990;123:699-705.
22. Wilkinson S M, Heagerty A H M. Prospective study into the value of patch and intradermal tests in identifying topical corticosteroid allergy. Br J Dermatol. 1992;127:22-25.
23. Dooms-Goossens A, Morren M. Results of routine patch testing with corticosteroids series in 2073 patients. Contact Dermatitis. 1992;26:182-91.
24. Reitamo S, Lauerma A L, Förström L. Detection of contact hypersensitivity to topical corticosteroids with hydrocortisone-17 butyrate. Contact Dermatitis. 1989;21: 159-65.
25. Wilkinson M, Cartwright P. The significance of toxicortol pivalate positive tests in leg ulcer patients. Contact Dermatitis. 1988;19: 145-46.
26. Wilkinson S M. Hydrocortisone sensitivity. Clinical features of fifty-nine cases. J Am Acad Dermatol. 1992;27:683-87.
27. Nakajima H, Mahri S, Nagai R. A case of contact dermatitis due to betamethasone valerate. J Dermatol. 1986;13:467-70.
28. Feldman S B, Sexton F. M., Buzas J, Marks J G . Allergic contact dermatitis from topical steroids. Contact Dermatitis. 1988;19:226-28.
29. Goossens A, Matura M, Degeef H. Some new aspects regarding cross-sensitivity. Cutis. 2000;65:43-45.
30. Coopman S, Dooms-Goossens A. Cross-reactions in topical corticosteroid contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1988;19: 145-46.
31. Coopman S, Degreef H, Dooms-Goossens A. Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. Br J Dermatol. 1989;121: 27-34.
32. Rasmussen J E. Percutaneous absorption of topically applied triamcinolone in children. Arch Dermatol. 1978;114:1165-67.
33. Crespi H G. Topical corticosteroid therapy for children: alclometasone dipropionate cream 0'05%. Clin Ther. 1986;8:203-10.
34. Optimum use of topical corticosteroids. Drugs Ther Perspect. 1993;1:8-10.
35. Gianotti B. Current treatment guidelines for topical corticosteroids. Drugs 1988;36 (Suppl. 5):9-14.
36. Gianotti B. Topical corticosteroids. Drugs. 1992;44:65-71.
37. Ortonne J P. Clinical potential of topical corticosteroids. Drugs. 1988;36(Suppl. 5): 38-42.
38. Ramsay C A, Savoie L M, Gilbert M. The treatment of atopic dermatitis with topical fusidic acid and hydrocortisone acetate. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1996;7 (Suppl. 1):5-22.
39. Poyner T F, Dass B K. Comparative efficacy and tolerability of fusidic acid/hydrocortisone cream (Fucidin H cream) and miconazole/hydrocortisone cream (Daktacort cream) in infected eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 1996; 7(Suppl. 1):23-30.
40. Wilkinson J D. Fusidic acid in dermatology. Br J Dermatol. 1998;139:37-40.