

CORTICOIDES TÓPICOS EN PEDIATRÍA: UNA PUESTA AL DÍA

Rosalía Ballona Chambergo*, Cinthya Ballona Valdivia**

INTRODUCCIÓN

La síntesis de las moléculas de los corticosteroides marca una época en la terapia dermatológica, considerándoseles en la actualidad una medicación imprescindible en el arsenal terapéutico médico.

Los corticosteroides tópicos, desde su aparición, siempre han tenido una actividad antiinflamatoria, antiprurítica, antiproliferativa relevante, propiedades que los convierten en pieza clave en el tratamiento de muchas condiciones dermatológicas, sin embargo el uso inadecuado o prolongado son factores de alto riesgo para la presentación de efectos indeseados locales y sistémicos, especialmente en niños, lo que ha ocasionado la denominada corticofobia, que provoca grandes limitaciones de uso especialmente en la población infantil.

Pretendemos hacer una revisión de los corticosteroides desde su estructura molecular hasta sus aplicaciones en pediatría, es decir ir de la molécula a la acción, así como contrarrestar la fobia creada alrededor de su uso en niños, originada por la presencia de los efectos adversos.

HISTORIA Y EVOLUCIÓN

El descubrimiento de los esteroides nace, como todo gran cambio, de la observación de las manifestaciones clínicas que presentaban pacientes con patología de las glándulas suprarrenales: pacientes adrenalectomizados así como aquellos que tenían hiperfunción de las mismas. Se conocía de la existencia de las glándulas suprarrenales desde el Renacimiento, pero su rol en la fisiología humana y sobre todo el rol de la corteza como parte vital son descubiertos recién en los años 1849 al 1855⁽¹⁾.

En 1930 se consigue preparar extractos adrenocorticales (cortisol, cortisona, corticosterona, 11 deshidro-

corticosterona) y anecdóticamente se reporta que en aquella época para producir 50 grs. de cortisona se necesitaban glándulas suprarrenales de 2 millones de cerdos, por lo tanto el reto del momento era encontrar la manera de conseguirlos en forma sintética⁽²⁾.

En 1949 se sintetiza la cortisona, denominada sustancia E, la cual administrada por vía sistémica evidencia alta efectividad antiinflamatoria en pacientes con artritis reumatoide. La cortisona y sus ésteres fosfatados o succinatos fueron administrados por vía sistémica también para tratar enfermedades dermatológicas con resultados desalentadores, más decepcionantes aún cuando eran aplicados localmente, por lo que surge otro reto, el de encontrar las moléculas que aplicadas localmente brindaran efectos benéficos en los cuadros dermatológicos⁽¹⁻³⁾.

En 1952, Sulzberger y Witten sintetizan un compuesto tópicamente activo denominado sustancia F que es conocido posteriormente como hidrocortisona o cortisol (Fig. 1).

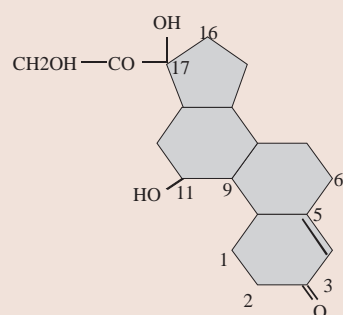


Fig. 1. Estructura química de hidrocortisona

* Jefe del Servicio de Dermatología-Instituto Especializado de Salud del Niño

** Químico Farmacéutico.



La aparición de la hidrocortisona inauguró una época en la dermatología, la era de la corticoterapia tópica, pero esta molécula y sus derivados rápidamente rompieron el encanto al observarse su poca efectividad en patologías tales como los trastornos de la queratinización por lo que hubo que esperar algunos años a que surgieran nuevas moléculas con mejores efectos terapéuticos⁽³⁾.

El anillo básico de los esteroides es el ciclopentano-perhidrofenantreno, el que es modificado en los procesos de halogenación y/o esterificación para mejorar su efectividad.

El proceso de halogenación permitió a estas moléculas aumentar marcadamente su potencia. En 1955 se introduce la primera forma halogenada, la 9-alfa fluorada (fluorohidrocortisona), con la que se observa el gran efecto antiinflamatorio esperado. Exceso en su uso, rápidamente pone en evidencia también los efectos adversos⁽²⁾.

El proceso de halogenación puede potenciar a niveles insospechados la actividad de los esteroides. Consiste en adicionar 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, pudiendo así actuar a plenitud, con buenos resultados antiinflamatorios en las diferentes dermatosis. No existiendo conversión metabólica cutánea de estas moléculas ingresan a la circulación sistémica como sustancias activas, con alto riesgo de ocasionar efectos adversos (Fig. 2).

Las primeras moléculas obtenidas con este método fueron la fluocinolona y la beclometasona. Posteriormente se adicionó un acetónido entre C16 y C17 para

aumentar su penetrabilidad, con hidroxilación en C16 (Triamcinolona) (Fig. 3), alfa metilación (dexametasona) (Fig. 4) y betametilación (betametasona) (Fig. 5), se aumentó aún mas la actividad antiinflamatoria,

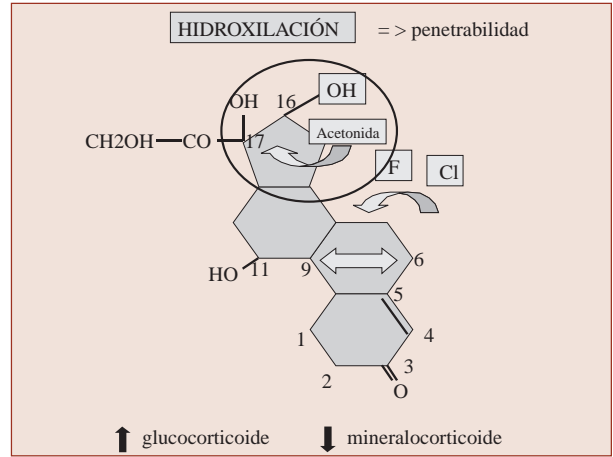


Fig. 3. Estructura química de la Triamcinolona

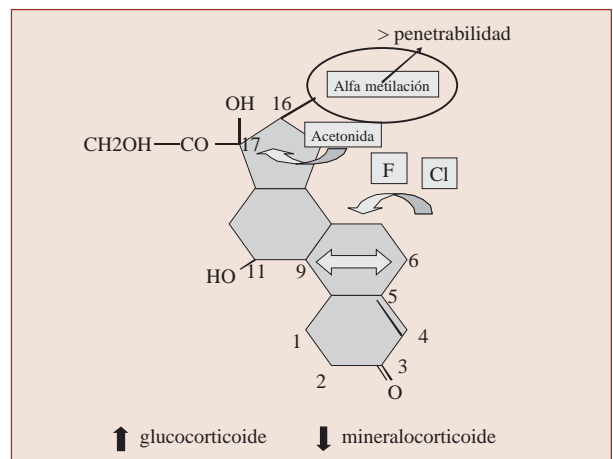


Fig. 4: Estructura química de la Dexametasona

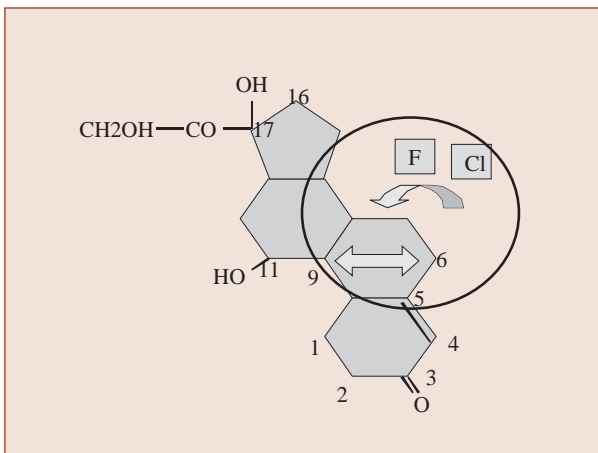


Fig. 2. Proceso de halogenación: Fluocinolona - Beclometasona

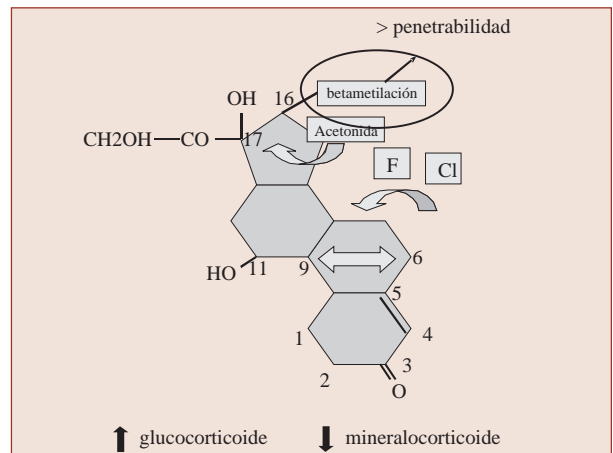


Fig. 5: Estructura química de la Betametasona.



antiproliferativa y se disminuyeron los efectos mineralocorticoides. A estos esteroides se les denomina de segunda generación⁽⁴⁾.

Los cambios continuaron obteniéndose esteroides con mayor penetrabilidad debido a la introducción de grupos lipofílicos en C16, C17 y C21 resultando el 17 valerato de betametasona; 17, 21 dipropionato de betametasona y el 17 propionato de clobetasol como expresión de alta potencia⁽⁴⁾ (Fig.6).

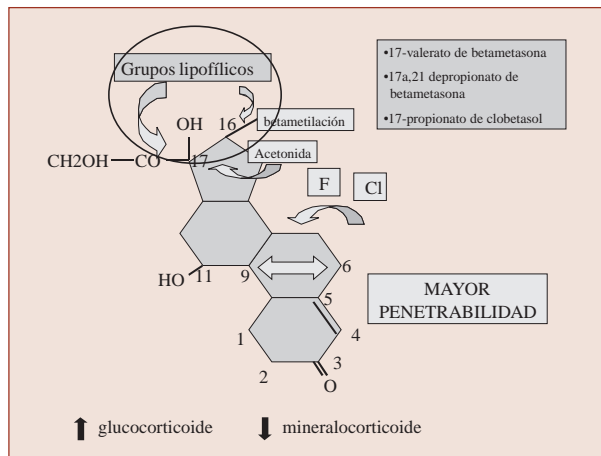


Fig. 6: Estructura química de corticosteroides potentes.

La doble halogenización también fue puesta en práctica resultando el clobetasol y la diflucortolona, la diflorasona y mometasona como exponentes de la máxima potencia⁽¹⁾ (Fig. 7).

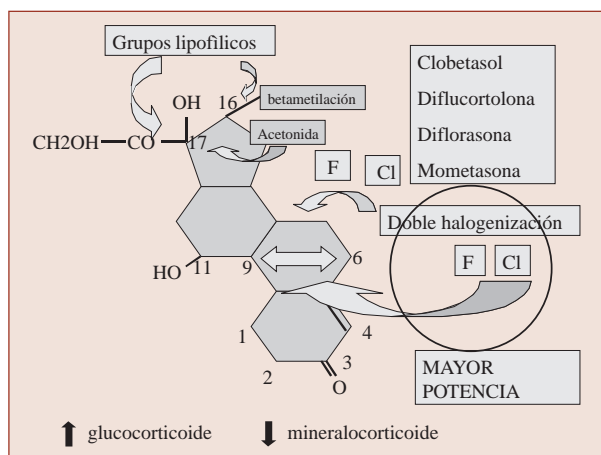


Fig. 7: Estructura química de corticosteroides de doble halogenación.-

La halogenación con flúor o cloro protege el anillo y aumenta la lipofilia, la duración de acción y la afinidad

por receptores de esteroides permitiéndoles una actividad benéfica y no benéfica prolongada, evidenciándose que el aumento de la eficacia está directamente relacionado con el aumento de los efectos indeseados⁽⁵⁾.

Con la finalidad de anular la relación directa entre efectividad y efectos secundarios se procede a la esterificación de las distintas moléculas, proceso 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 les confiere a los corticosteroides la propiedad de ser metabolizados en la piel por las enzimas epidérmicas a metabolitos inactivos, que al llegar a la circulación sistémica carecen de sus efectos habituales y por lo tanto, nulos efectos adversos. A este grupo de esteroides, por este comportamiento, se les denomina «corticoides suaves», lo que no significa que sean poco efectivos, ya que su potencia se mantiene, sino que son suaves en cuanto a los efectos indeseados⁽¹⁾.

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), desonide, resultando en la generación de numerosos esteroides suaves, a los cuales se trata de mejorar 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 halogenación y esterificación, y con los cambios en los vehículos incrementar su potencia.

A más de medio siglo de la aparición de la primera molécula de uso tópico, mucho se ha recorrido, pero el desafío todavía continúa.

CLASIFICACIÓN

Se ha efectuado basándose en su potencia o eficacia clínica, la cual a su vez depende de tres factores: estructura molecular, concentración y vehículo utilizado⁽⁶⁾.

Para clasificar la potencia de los corticosteroides tópicos y comparar su biodisponibilidad en diferentes



excipientes se ha utilizado la prueba de vasoconstricción o blanqueo cutáneo de Mckenzie-Stoughton o sus variantes, que valora la constricción de los vasos sanguíneos superficiales (debido a que se considera el contenido hemático que determina el color de la piel), y no valora la inhibición de la inflamación⁽³⁾. Métodos complementarios a esta prueba son el método de supresión del índice mitótico y la prueba del potencial atrofogénico, dos índices del efecto antiproliferativo.

El uso de ultrasonido, láser Doppler, la determinación de la pérdida transepidérmica de agua y perfilometría con láser computarizado son usados para evaluar la potencia en piel patológica, siendo necesario corroborarse con estudios histológicos donde se puede observar las alteraciones causadas por la acción de los corticosteroides^(1,3).

La aparición de las nuevas moléculas potentes pero con menos efectos adversos, hace necesario un nuevo sistema de clasificación, que no solo tenga en cuenta la potencia vasoconstrictora sino también la relación riesgo/beneficio, para guiar su uso clínico adecuado en dermatología y sobre todo en dermatología pediátrica.

A pesar de existir muchas clasificaciones, hemos optado por la más práctica que relaciona más adecuadamente los conceptos actuales, ya que consideramos que en dermatología pediátrica no se necesita un arsenal de moléculas de corticosteroides para uso diario (Fig.8).

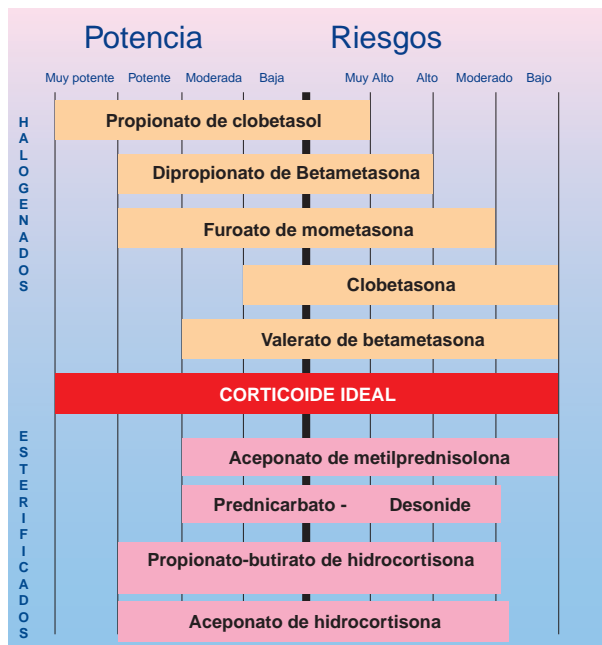


Fig. 8. Tabla de clasificación considerando potencia/riesgos Modificado de Morí M, Pimpinelli N, Giannotti B. Drug Safety 1994

MECANISMO DE ACCIÓN

El uso extendido de corticoides tópicos en dermatología se debe a sus efectos antiinflamatorios, antiproliferativos e inmunosupresores.

Los esteroides son moléculas poco hidrofóbicas capaces de atravesar las membranas celulares por difusión simple o a través de receptores específicos.

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 glucocorticoides, resultando en un incremento de la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como la lipocortina 1, interleucina 10, receptor antagonista y neutral de las endopeptidasas.

El efecto más importante es a nivel de la inhibición de la expresión de genes relacionados con la producción de múltiples proteínas inflamatorias: citocinas, enzimas, moléculas de adhesión y receptores; este efecto inhibitorio es debido a interacción del receptor del corticosteroide activado y un factor de transcripción activado como el factor nuclear kappa B y el factor activador de la proteína 1/calpactina, los cuales regulan la expresión de genes inflamatorios^(7,8)(Fig.9).

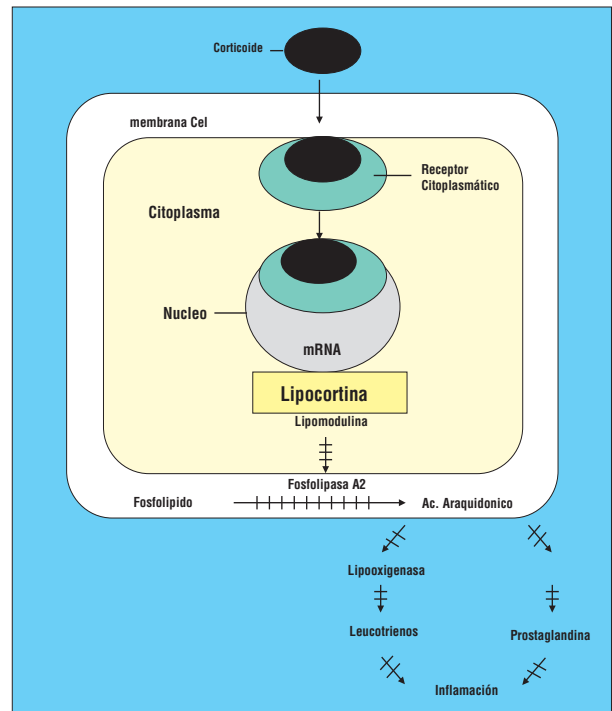


Fig. 9- Mecanismo de acción antiinflamatorio de los corticoides Modificada de Lester RS Clin Dermatol 1989 7(3): 82



Otro mecanismo antiinflamatorio es a nivel de las membranas celulares, actuando de dos maneras: por acción directa o 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⁽³⁾.

En piel se han identificado receptores específicos para corticosteroides tanto en epidermis humana normal, como en los fibroblastos dérmicos con los cuales se correlaciona su efecto antiproliferativo.

La actividad inmunosupresora de los corticosteroides 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⁾.

USOS EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Los hemos dividido de acuerdo a su eficacia en las diferentes dermatosis.

1. Aquellos cuadros en los que los corticosteroides son de primera elección, es decir son imprescindibles en los esquemas terapéuticos:
 - Dermatitis atópica
 - Dermatitis seborreica
 - Dermatitis de pañal
 - Dermatitis de contacto
 - Eccema numular
 - Intertrigo
 - Quemadura solar
 - Psoriasis.
2. En algunos procesos inflamatorios y/o hiperproliferativos o condiciones pruriginosas donde constituyen terapia coadyuvante o alternativa
 - Urticaria papular
 - Liquen simple crónico
 - Liquen plano
 - Liquen estriado
 - Granuloma anular
 - Eccema folicular
 - Dermatitis palmo plantar
 - Pitiriasis rosada
 - Pitiriasis alba
 - Acrodermatitis papular
 - Acropustulosis infantil
 - Nódulos acaróticos
 - Miliaria
 - Vitiligo

3. Dermatitis en los que son de valor nulo:

- Urticaria aguda o crónica
- Mastocitosis cutánea
- Acné
- Rosácea
- Dermatitis periorificial
- Queratosis pilar
- Psoriasis ungueal
- Ictiosis

Consideraciones necesarias en la selección del corticosteroide tópico en niños

En principio utilizar un corticosteroide en niños debe tener una indicación justificada. La selección está relacionada con las características de la piel infantil y los principios de absorción. Un estrato córneo maduro e intacto en niños es capaz de resistir la absorción sistémica, sin embargo una condición necesaria como la hidratación puede alterarlo y permitir el ingreso exagerado de diferentes sustancias⁽⁹⁾, de igual manera si hay desórdenes cutáneos y soluciones de continuidad se va a incrementar la tasa de absorción casi al 100%, por lo tanto estos hechos son muy importantes en niños y son las razones a considerar en la elección de un vehículo adecuado.

La unión dermoepidérmica de los lactantes es inmadura, con adherencias desmosómicas frágiles y colágeno inmaduro⁽¹⁾, por lo que los corticosteroides pueden atravesarla sin dificultad, sobre todo los halogenados cuyos metabolitos activos fácilmente se depositan y actúan provocando daño muchas veces irreversibles.

Las consideraciones básicas en la selección de un corticosteroide en niños son:

- 1) *La potencia, relacionada a su estructura química.*
- 2) *Los factores que modifican la respuesta: vehículos, área afectada, modo de aplicación.*

1) La potencia y estructura química: En niños preconizamos el uso de corticosteroides esterificados debido a que son metabolizados por la piel infantil a metabolitos inactivos que solo brindan el efecto deseado en los procesos inflamatorios.

En las dermatosis de buena respuesta es suficiente iniciar el tratamiento con un corticosteroide de mediana o baja potencia, en cambio en las formas severas⁽¹⁰⁾ o en dermatosis de respuesta moderada o en condiciones recalcitrantes es mejor iniciar con uno potente y conseguida la mejoría clínica continuar la terapia de mantenimiento con uno



de menor potencia, o mantener el uso del potente en forma intermitente.

La disminución de la potencia y/o la frecuencia de aplicación está relacionada con la posibilidad de menos efectos adversos y menos riesgo de taquifilaxia (infrecuente en niños). Hay reportes de uso de corticosteroides ultra potentes en niños pero para patologías muy específicas como liquen esclero atrófico en genitales^(11,12).

La potencia de un corticosteroide debe ser reajustada de acuerdo a la respuesta clínica⁽¹⁰⁾.

2) Factores que modifican la respuesta :

- Los vehículos son considerados pieza clave junto con la estructura molecular están vinculados directamente con la absorción y duración de la acción del corticosteroide⁽⁴⁾.

La selección del vehículo depende también del tipo y extensión de la lesión, y la región anatómica afectada. En dermatosis infantiles, los corticoides esterificados en crema son los indicados para dermatosis agudas y subagudas (no húmedas) por su absorción limitada, las emulsiones⁽¹³⁾ son un tipo de cremas, menos grasas y cosméticamente más aceptables que permiten una mejor hidratación de la piel y por tanto aumentan la absorción, ubicándose en un nivel intermedio entre las cremas clásicas y los ungüentos. Éstos se caracterizan por su alta capacidad de hidratar por lo que son usados en áreas liquenificadas o hiperqueratósicas. Las soluciones, geles y aerosoles tienen uso limitado en pediatría^(1,9,10).

- Con respecto al área afectada, hay que considerar el grosor del estrato córneo y la extensión corporal comprometida. Las palmas y plantas, poseen estrato lúcido y su estrato córneo es de 7 mm, mientras que en los párpados éste es de 0.5 mm, siendo la absorción en ellos 400 veces mayor que en las primeras.

MODO DE APLICACIÓN

Es de elección la aplicación abierta o sin oclusión. El uso de curas oclusivas es patrimonio del especialista. Con este sistema se aumenta la potencia del fármaco, hasta la categoría de un superpotente, la falta de evaporación de la perspiración, hidrata el estrato córneo y produce un efecto de corticoide de depósito que persiste por varios días. Las curas oclusivas pueden realizarse diariamente una hora tres veces al día. La

aplicación de vendajes oclusivos plásticos, hidrocoloides, etc. es un método efectivo en dermatosis localizadas recalcitrantes: psoriasis, eczema numular.

Baja potencia	Cara, flexuras, genitales
Mediana potencia	Áreas de tronco y extremidades de piel delgada.
Alta potencia	Áreas de tronco y extremidades de piel gruesa
Muy alta potencia	Áreas muy gruesas, hiperqueratósicas Palmas y plantas

En la dermatitis atópica refractaria a tratamientos convencionales, aún a corticoides orales, la utilización de vendajes oclusivos húmedos con corticoides diluidos es un tratamiento alternativo efectivo⁽¹⁴⁾.

El uso de corticoides intralesionales debe ser practicado en dermatosis especiales, por manos expertas.

Frecuencia de aplicación y duración de tratamiento

En la actualidad se han superado los conceptos de que la frecuencia de aplicación varía con la preparación utilizada así como con la condición de la dermatosis tratada. Con los conocimientos de estructura molecular y farmacocinética de los corticoides (efecto de reservorio) se ha demostrado que es suficiente la aplicación una vez al día y en horario vespertino^(15,16). La menor frecuencia de aplicación reduce el desarrollo de efectos adversos y taquifilaxia, ofreciendo seguridad y disminuyendo los costos.

La duración de los tratamientos en niños está en relación con la mejoría clínica; en promedio los corticoides esterificados de baja a mediana potencia pueden utilizarse hasta 10 días, pudiéndose prolongar su uso hasta 6 semanas sin efectos adversos importantes^(6,9). El tiempo de aplicación de los corticoides halogenados debe ser limitado y relacionado estrictamente a la mejoría clínica, en promedio 7 días para los de baja potencia, a pesar que hay estudios que avalan su uso por tiempo más prolongado sin problemas serios⁽¹⁷⁾. Los corticoides de mayor potencia pueden aplicarse entre 5 a 7 días y luego continuar con uno de menor potencia si el caso lo amerita.

La cantidad de aplicación se determina con una guía práctica que considera la punta del dedo del adulto como unidad, así mismo toma en cuenta la edad del paciente y el área afectada⁽¹⁸⁾. (Ver guía)



EDAD	CARA	MIEMBRO SUPERIOR	MIEMBRO INFERIOR	PECHO	ESPALDA
3-6m	1	1	1.5	1	1.5
1-2a	1.5	1.5	2	2	3
3-5a	1.5	2	3	3	3.5
6-10a	2	2.5	4.5	3.5	5

Guía para determinar la cantidad de corticoide a utilizar Modificado de Long CC, Finlay AY. Br J Dermatol 1998; 138: 293- 96

EFFECTOS ADVERSOS

- * Los efectos adversos de la corticoterapia tópica en niños están asociados con la potencia del corticosteroide utilizado, la duración del tratamiento, la extensión del área comprometida (la relación superficie /volumen corporal es muy alta) y el modo de aplicación sobre todo la forma oclusiva, todos estos factores hacen que la absorción se triplique.
- * Los efectos adversos sistémicos más reportados en niños han sido la supresión del eje hipotálamo hipofisiario suprarrenal, reversible al suspenderlos, más raro es la presentación del síndrome de Cushing⁽¹⁹⁾.
- * Los efectos locales frecuentes son:
 - Atrofia
 - Estrías
 - Hipopigmentación
 - Telangiectasias
 - Dermatitis periorificial
 - Rosácea
 - Acné por esteroides
 - Hirsutismo facial
 - Retraso de cicatrización
 - Empeoramiento de las infecciones
 - Dermatitis de contacto

La mayoría de efectos adversos pueden revertirse con el tiempo al suspender el medicamento, excepto la atrofia y las estrías que generalmente son permanentes. El efecto de rebote, con severas exacerbaciones, es raro en niños, puede ocurrir con la suspensión brusca de un corticosteroide potente.

CUIDADOS Y PRECAUCIONES

El paciente pediátrico, en particular los infantes, son más susceptibles a los efectos adversos de los corticoides tópicos debido a su gran superficie corporal y a la fragilidad de su piel.

En afecciones localizadas en cara siempre aplicar uno de baja potencia.

No deben ser aplicados en piel húmeda o inmediatamente después del baño.

El uso de corticosteroides potentes deberá ser evitados en niños.

El uso de corticosteroides potentes así como las curas oclusivas deben ser manejados por los especialistas.

Es necesario tener el conocimiento y la lógica suficiente cuando vamos a indicarlos en población infantil, ser cuidadosos no implica crear una aversión a estos medicamentos.

La fobia a los corticosteroides tópicos en niños se da en todos los países y en todos los niveles sociales, pues aún con indicaciones correctas no son empleados, lo que limita el beneficio que pueden alcanzar en algunas dermatosis pediátricas frecuentes, como la dermatitis atópica.

A pesar de la seguridad de los corticoides actuales como los suaves, la fobia irracional es frecuente entre padres e incluso médicos, creada más que nada por desconocimiento y mitos^(20,21).

CONCLUSIONES

- a. La potencia de un corticosteroide debe ser reajustada de acuerdo a la evolución clínica.
- b. La aplicación una vez al día es tan eficaz como dos veces al día.
- c. Al aumentar la absorción aumentan los riesgos de los efectos adversos.
- d. Las cremas en forma de emulsión son de mayor utilidad en niños.
- e. La resistencia y tolerancia relacionadas con la potencia no es frecuente en niños.

Agradecimiento al Medico Residente de Dermatología Dr. Alberto Ruiz Hansawa, por los diseños de estructuras moleculares.



BIBLIOGRAFÍA

1. Sierra Valentí X. Panorámica actual de la corticoterapia tópica. *Piel* 1996; 11: 217-230
2. Abbruzzese MA, Allevato MA. Corticoides tópicos: de la molécula a la acción. *Act Terap Dermatol* 2000; 23:474-89.
3. Giménez Arnau AM. Corticoides tópicos (I): desarrollo, mecanismo de acción, farmacología. *Act Dermatol* 1997; 7:495-508
4. Ribera Pibernat M, Casanova Seuma JM. Actualización sobre corticoterapia tópica en dermatología. *Formación Medica Continua* 1998; 5(4): 258-65
5. Mori M, Pimpinelli N, Gianotti B. Topical corticosteroids and unwanted local effects : improving the benefit/risk ratio. *Drug* 1994; 10(5): 406-12
6. Miller JA, Munro DD. Topical corticosteroids: clinic, pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980; 19: 119-34
7. Barnes PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin Sci* 1998; 94(6): 557-72
8. N Robert. Molecular mechanisms of glucocorticoids action ; whats is important?. *Thorax* 2000; 55(7): 603-13
9. Metry DW, Herbert A. Topical therapies and medications in the pediatric patient. *Pediatric Clin N Am* 2000;47(4):867-76
10. Kirkup ME, Birchall NM, Weinberg EG, Helm K, Kenedy CT. Acute and maintenance treatment of atopic dermatitis in children: two comparative studies with fluticasone propionate (0.005%) cream. *J. Dermatol* 2003 14(3):141-8
11. Lee NP, Arriola ER. Topical corticosteroids: back to basis. *West J Med* 1999; 171:351-3
12. Garzon MC, Paller AS. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of childhood genital lichen sclerosus. *Arch Dermatol* 1999; 135(5):525-8
13. Moshang T. Prednicarbate emollient cream 0.1% in pediatric patient with atopic dermatitis. *Cutis* 2001; 68(1): 63-9
14. Devillers AC, De Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using «wet-wrap» dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002;204(1):50-5
15. English JSC, Bunker CB, Ruthren K et al. A double blind comparison of the efficacy of betametasone dipropionate cream twice daily versus once daily in the treatment of steroid sensitive dermatoses. *Clin Exp Dermatol* 1989; 14:32-4
16. Lagos, Maibach. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol* 1998 ;139(5): 763-766.
17. Korting HC, Unholzer A, Schafer Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch KH. Different skin thinning potential of equipotent medium strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol and Appli skin physiol* 2002; 15(2):85-91
18. Long CC, Mills CM, Finlay AY. Guide to topical therapy in children. *Br J Dermatol* 1998; 293-6
19. Woo WK, Mckenna. Iatrogenic adrenal suppression from use of a potent topical steroid. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(6) 672-3
20. Charman CR, Morris AD, Williams HC. Topical corticosteroid phobia in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2000; 14(5): 931-6
21. Charman CR, Williams HC. The use of corticosteroids and corticoid phobia in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21(3): 193-200

*Los seres mediocres pueden ser grandes sólo por lo que destruyen
(André Maurois)*