

## ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

### ¿Qué hay de nuevo en terapéutica?\*

JOSÉ C. MORENO GIMÉNEZ

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Revisaremos los aspectos novedosos que en el último año han acaecido en el campo de la terapéutica médica dermatológica. Para hacerlo de forma ordenada la abordaremos de acuerdo con los procesos y síndromes más frecuentes en los que se han realizado avances de interés.

#### ACNÉ

El tazaroteno es un retinoide de nueva generación que en España está autorizado en el tratamiento de la psoriasis en placas; no obstante, la FDA ha establecido desde 1997 su uso en el acné vulgar de mediana o moderada intensidad. Webster y cols. (1) realizaron un estudio multicéntrico presentado en la reunión de la Academia Americana de Dermatología del año 2000 en el que comparaban dicho medicamento, a concentración del 0,1% en gel, con el tretinoin, al 0,025% también en gel, en el tratamiento del acné vulgar facial. Los autores incluyeron en este estudio a 143 pacientes, demostrando una mayor eficacia del tazaroteno tanto sobre las lesiones comedonianas no inflamatorias como sobre las inflamatorias a las 12 semanas de tratamiento. Los efectos secundarios en forma de eritema, descamación y edema fueron similares en ambos grupos. En la misma reunión Poulin y cols. (2) presentaron un estudio similar con las mismas conclusiones.

Buscando nuevas indicaciones al tazaroteno, Kaidbey y cols. (3) estudian la capacidad de este medicamento al 0,1% en gel sobre la atrofia inducida por diacetato de diflurasona al 0,05%, demostrándose un efecto significativo tanto desde el punto de vista clínico como histológico.

Kobayashi H y cols. (4) obtienen éxito en el tratamiento de un acné disecante y nódulo quístico con

sales de zinc (sulfato de zinc entre 500 y 750 mg/ día dividida en tres dosis). Esta terapia no es novedosa en el acné disecante donde ya se ha empleado con anterioridad, pero sí lo es el acné noduloquístico donde no me consta que su uso haya sido descrito con anterioridad.

Georgala y cols. (5) demuestran que el uso de L-carnitina, 100 mg/ kg/ 24 h, disminuye las posibles complicaciones hepáticas y musculares en los enfermos con acné quístico en tratamiento con isotretinoíno.

La rosácea, aunque en sentido estricto no es una forma de acné, clásicamente se incluye dentro de este grupo de procesos. Quizá el aspecto más novedoso y debatido es su asociación con infección digestiva por *H. pylori* y si el uso de medicación erradicadora, cuando su presencia se demuestra, es de utilidad o no en el tratamiento del proceso. Bamford y cols. (6) estudiaron 20 casos de rosácea que recibieron tratamiento con 500 mg/ 8 horas de claritromicina y 40 mg/ día de omeprazol durante 14 días frente a otros 20 enfermos de las mismas características que recibieron placebo. De los 20 enfermos estudiados sólo el 45% presentó serología positiva frente al germen; el test del aliento resultó positivo en el 16%, y aunque el 75% de los pacientes tratados con la medicación activa obtuvo la curación, esta cifra no fue significativa con respecto al grupo control. Aunque no es el tema que nos ocupa, a los interesados en la relación entre acné y *H. pylori* les aconsejaría la lectura del trabajo de Utas y cols. (7)

La olanzapina, una benzodiazina indicada en el tratamiento de la esquizofrenia, ha demostrado eficacia en el tratamiento del acné escoriado (8).

La hidrosadenitis supurativa, considerada por algunos autores como una forma de acné inversa, presenta intensas dificultades de manejo, por ello llama la atención la carta de Farrel y cols. (9) en la que aportan resultados exitosos obtenidos en dos enfermos, afectos de forma crónica de este proceso, tratados con finasteride 5 mg/ día durante 1 mes; las lesiones mejoraron de forma evidente y los efectos se mantuvieron durante los 9 meses de seguimiento; los autores atribuyen el éxito a que se trata de un proceso andrógeno dependiente.

Correspondencia: JOSÉ C. MORENO GIMÉNEZ. Servicio de Dermatología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Avenida Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

\* Presentado en el XXVIII Congreso Nacional de Dermatología. Valencia, 3 de junio de 2000.

El uso de isotretinoíno en esta enfermedad ha sido evaluado por Boer y cols. (10) demostrando una limitada eficacia en su serie de 68 pacientes.

## VERRUGAS

La actualidad de las infecciones HPV va fundamentalmente dirigida al diagnóstico precoz del cáncer, especialmente de mucosas. Hay pocos avances en el tratamiento médico, pero quizá una alternativa es la propuesta publicada recientemente en *Archives of Dermatology* (11) por Micalli y cols. que tratan con buenos resultados 443 verrugas recalcitrantes mediante sensibilización con dibutil éster del ácido esquárico, siguiendo una pauta semejante a la utilizada en la alopecia areata. Un trabajo similar había sido publicado por Lee y cols. (12), obteniendo una respuesta completa en el 69% de sus enfermos y respuesta parcial en el 10%.

## DERMATITIS ATÓPICA (DA)

Es una preocupación importante para el dermatólogo actual el tratamiento de la DA grave, por ello se han usado algunos nuevos productos con diversos resultados:

- *Antagonistas de los leucotrienos*. Los leucotrienos son productos mediadores de la inflamación que se producen en la cascada del ácido araquidónico a través de la vía de la lipoxigenasa, por tanto los inhibidores de la misma pueden tener utilidad fundamentalmente en el asma, pero también en la DA. Carucci y cols. (13) publican su experiencia en cuatro casos de dermatitis atópica rebelde a todas las terapias intentadas y con buena y rápida respuesta al uso de un inhibidor de los leucotrienos (Zafirlukast 200 mg/ 12 horas); los efectos secundarios fueron nulos y al suspender la medicación no apareció taquifilaxis. Personalmente no hemos podido corroborar dichos resultados.
- *Tacrolimus*. Es un macrólido hidrofóbico 10-100 veces más activo que la ciclosporina. Su indicación es la profilaxis en el rechazo de órganos y sus efectos secundarios semejantes, aunque en menor intensidad, a los de la ciclosporina. Su ventaja radica en la posibilidad de su uso tópico ya que concentración del 0,1% han demostrado una extraordinaria eficacia en los pacientes con DA: su único efecto secundario es la producción de escozor en las primeras aplicaciones, lo que no evita la continuidad del tratamiento (14).

Como sabemos, el tacrolimus no está disponible en forma tópica; no obstante, existe una forma de prepararlo a partir del Prograf, forma

comercializada en cápsulas. Deben mezclarse 100 mg en 10 ml de etanol y esta solución disolverse en Aquafor o Eucerin.

- La ascomicina al 1% (SDZ ASM) es un inhibidor de las citocinas que ha demostrado experimentalmente cierta utilidad en la DA, semejante a la de los corticoides de alta potencia y sin sus efectos secundarios, pero su empleo aún no está bien establecido y las series estudiadas son muy cortas (15). La ascomicina presenta otras utilidades ya que al ser un inhibidor de los mediadores de la inflamación se ha empleado en distintas dermatosis inflamatorias, habiendo probado su eficacia en dermatitis irritativa de las manos y en la psoriasis, pero en cura semioclusiva (16).

## PSORIASIS

Sigue siendo uno de los grandes retos terapéuticos, y aunque no podemos hablar de curación cada vez disponemos de terapéuticas de mayor efectividad. En el campo de la fototerapia la *narrow-band* o TL-01 se perfila como tratamiento de elección (17), si bien algunos autores como Gordon y cols. (18) en su estudio de un centenar de enfermos consideran que la PUVA convencional proporciona resultados más inmediatos y duraderos que la UVB TL-01.

De todos es conocida la eficacia de la ciclosporina (CsA) en el tratamiento de la psoriasis, así como que su inconveniente radica en sus efectos secundarios, lo que hace que tengamos que ser cautos en su manejo. Para optimizar el uso de esta medicación se estableció el estudio PISCES (19), que trata de establecer la utilidad de pautas cortas de CsA a dosis de 2,5-5 mg/ kg/ día durante períodos de 3 meses, y si resulta más útil frente a la recidiva la suspensión brusca o escalonada de la medicación, llegando a la conclusión de que pautas cortas son útiles en el tratamiento de la psoriasis extensa y de que la suspensión escalonada da mejores resultados que la brusca, si bien este dato tiene una significancia corta. En contraposición a esta opinión destaca el reciente trabajo de Osawa y cols. (20), que comparan la utilización de este medicamento en pacientes psoriásicos tanto en pautas intermitente como mantenida y concluyen que la monoterapia continua es más efectiva que la intermitente y tiene los mismos efectos secundarios; no obstante, creo que este tipo de valoraciones necesitan más tiempo de evolución que el año en que han sido realizados estos estudios.

Asadullah y cols. (21), realizan un estudio con interleucina-10 (IL-10) en 10 pacientes con psoriasis a los administran dosis entre 8 µg/ kg/ día y 20 µg/ kg/ 3 veces semana vía subcutánea durante 7 semanas, encontrando una buena respuesta sin efectos secundarios

importantes, aunque ambas pautas fueron útiles los autores se inclinan por la de 20 µg/ kg/ tres veces en semana.

Silvis y cols. (22) estudian el empleo de la tioguanina en 14 enfermos de psoriasis recalcitrante, empleándola en forma de pulsos (100 mg/ dos veces por semana, que fue incrementada en 20 mg cada 2-4 semanas hasta lograr el aclaramiento del 75% de la superficie corporal, siendo la dosis media usada de 120 mg/ tres veces por semana), logrando un beneficio en el 71% de los pacientes, y sin efectos secundarios importantes; no obstante, es necesaria una vigilancia estrecha ante la posibilidad de que pueda desarrollarse una supresión de médula ósea.

Otro campo novedoso es el del empleo de LFA-3/ IgG, proteína humana de fusión lograda por ingeniería genética, ensayado por Kuerguer y cols. (23), que la usan en forma de bolos semanales (0,150 mg/ kg); los resultados parecen prometedores en comparación con el placebo, y a pesar de que se produce una disminución en las células CD2, CD4, CD8, no existe compromiso inmunitario, ni tendencia a infecciones secundarias o presencia de otros efectos secundarios como el *capillary leak syndrome*.

La terapia fotodinámica es propuesta por Boehncke y cols. (24) como una alternativa en las formas persistentes de psoriasis en placas. Los autores estudian 20 pacientes a los que sensibilizan por vía intravenosa con verteprofin y radian con 700 nm 3 horas una vez a la semana durante 5 semanas, observándose una buena respuesta a la segunda semana de tratamiento sin la presencia de efectos secundarios.

La psoriasis de cuero cabelludo suele presentar problemas terapéuticos. Syed (25) mostró su experiencia en 50 pacientes en los que usó un spray-gel de MTX al 0,25%, obteniendo un 75% de buenas respuestas (frente a 16% del placebo) sin efectos secundarios.

## HIRSUTISMO Y ALOPECIA

Quizá el tratamiento más innovador frente al hirsutismo ha sido la eflornitina, sustancia que inhibe la acción de la ornitina decarboxilasa, enzima folicular importante en el desarrollo del pelo. Esta sustancia, usada al 15% en crema, se ha mostrado muy eficaz en la eliminación del vello superfluo tal y como demuestra un estudio multicéntrico (26) en el que se han incluido 596 pacientes que utilizaron tratamiento activo frente a placebo durante 24 semanas, realizando luego 8 de seguimiento. Los resultados demostraron una evidente acción beneficiosa del producto frente al placebo, escasos efectos secundarios (casi siempre discreta irritación) y exigua absorción percutánea, pero la mayoría del vello vuelve a reaparecer a las 8 semanas de dejar el tratamiento.

El finasteride a dosis de 5 mg/ día ha sido también usado en el tratamiento del hirsutismo, mostrando eficacia en el control de la enfermedad tanto en su forma idiopática como en la asociada a ovarios poliquísticos (27), pero al compararlo con otros antiandrógenos, especialmente con flutamida, sus efectos son inferiores (28-30).

Aunque la indicación de finasteride en la alopecia androgenética masculina es bien conocida existen algunos trabajos interesantes sobre nuevos usos del producto. Así, Brenner y cols. (31) usan el producto en 28 pacientes entre 53-76 años a dosis de 5 mg/ día, encontrando resultados significativos frente a placebo sin efectos secundarios. Whiting y cols. (32) no obtienen éxito con finasteride en mujeres alopécicas postmenopáusicas.

Creo que resulta sorprendente el trabajo de Zinkernagel y cols. (33) sobre alopecia fibrosante en el que demuestran buena respuesta a finasteride a dosis de 1 mg/ día, por lo que consideran esta forma de alopecia como un patrón especial de alopecia androgenética.

La alopecia areata no presenta grandes novedades en su tratamiento salvo la utilización de pulsos de corticoides; así, Friedli y cols. (34) tratan 45 pacientes con distintos tipos de alopecia areata con pulsos de metilprednisolona 250 mg/ dos veces al día durante tres días; los pacientes toleraron bien el tratamiento y llegaron a la conclusión que existe una buena respuesta en las formas de alopecia en placas múltiples, pero se mostró poco eficaz en las formas ofiásicas y universales.

Es recomendable para los amantes de la medicina alternativa leer el número de noviembre de 1998 de los *Arch. Dermatol.*, donde se hace una interesante revisión sobre estos temas aplicados a la dermatología; de entre ellos me ha llamado especialmente la atención el uso de la aromaterapia en el tratamiento de la alopecia areata. La doctora Hay y cols. (35) realizan dos grupos de enfermos afectados de alopecia areata rebelde a tratamientos previos; uno de estos grupos de 43 pacientes lo tratan localmente con una mezcla de tomillo-romero-lavanda-madera de cedro y al grupo control, también de 43 pacientes, sólo con excipiente, encontrando una mejor respuesta en el 44% de los pacientes en tratamiento con aromaterapia frente al 15% del grupo control. Aunque el método de investigación ha sido criticado posteriormente mediante una carta al editor, no deja de ser una posibilidad «desesperada» en este tipo de enfermos.

## DERMATOSIS AMPOLLOSAS

Quizá el medicamento que ha despertado una mayor expectación es el uso de mofetil micofenolato en el tratamiento del pénfigo vulgar. Este medicamento fue aceptado por la FDA para profilaxis de rechazo órganos (riñón). Es un éster de ácido micofenólico de metabolización hepática con excelente

absorción y una biodisponibilidad de más del 80%. Suprime proliferación linfocitos T y B por inhibición de la inosin monofosfato deshidrogenasa. Su dosis habitual es de 1 g/ 12 horas y sus indicaciones dermatológicas son: psoriasis, piodermia gangrenosa, dermatitis actínica crónica, liquen (plano, hipertrófico y erosivo), vasculitis y fundamentalmente en pénfigo y otras dermatitis ampollas autoinmunes. Sus efectos adversos son poco habituales: diarrea, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, leucopenia (linfopenia), anemia, trombocitopenia, incremento infecciones oportunistas y cáncer (linfomas). No presenta efectos hepatotóxicos, y en líneas generales sus efectos secundarios son menores que los de la ciclofosfamida y azatioprina. Su coste es elevado. Su empleo ha sido debatido ampliamente y pueden encontrar referencias en la literatura (36, 37).

Menos costoso, pero altamente curioso, es el caso clínico presentado por Metha y cols. (38): se trata de un varón de 27 años diagnosticado de pénfigo vulgar que fue tratado con dosis altas de prednisona, sales de oro y ciclofosfamida, sin resultados. El enfermo refería que su enfermedad empeoraba al dejar de fumar, por lo que se instauró tratamiento con parches de nicotina, pero él decidió volver a fumar y las lesiones regresaron, permaneciendo asintomático tras la retirada de la medicación 3 meses después.

La acción beneficiosa de la nicotina ha sido establecida en algunas enfermedades como la colitis ulcerosa, y recientemente Wolf y cols. (39) han publicado un caso de piodermia gangrenosa que involucionó de forma dramática tras la aplicación de parches que contenían 10 mg de nicotina. Este enfermo, como muchos de los que responden a esta terapia con colitis ulcerosa, eran ex fumadores. La estomatitis aftosa (40) puede también responder favorablemente al uso de nicotina. La acción de la nicotina sobre el sistema inmune ha sido estudiado por algunos autores, demostrándose una disminución de inmunoglobulinas, relación linfocitos Thelper/ supresores, transformación linfocitaria y actividad de las células NK; asimismo se ha demostrado su capacidad para inducir producción de glucocorticoides endógenos. Esto no debe hacernos olvidar los peligros del tabaco, pero es posible que la nicotina tópica pueda significar una posible ayuda terapéutica en el futuro.

El pénfigo paraneoplásico supone un reto terapéutico dada su resistencia a tratamientos habituales e incluso al del propio tumor primitivo. Se describen (41) los buenos resultados de la ciclofosfamida a grandes dosis (200 mg/ kg/ día durante 4 días).

Heilbronn y cols. (42) revisan el uso de metotrexate (MTX) a dosis que oscilaron entre 5 y 12,5 mg/ semana (la mayoría 7,5 mg) en 11 pacientes mayores de 70 años con penfigoide ampollas con rápida respuesta, por lo que proponen esta alternativa. Este mismo medicamento ha sido empleado (43) en cinco pacientes

con «pom-pholyx» palmoplantar, si bien precisaron dosis más altas, 12,5-15 mg/ semana, los enfermos realizaron un buen control de los brotes y permitió el único empleo, posterior, de corticoides tópicos.

La epidermólisis ampollas es otro de los problemas graves que nos encontramos en la dermatología; resulta esperanzador el trabajo publicado por Malkinson (44), que obtiene buenos resultados en dos casos de epidermólisis ampollas simple con tetraciclina (1-1,5 g/ día). Este mismo hecho ya había sido publicado por Veien y cols. (45), que encontró utilidad del producto, lo que motivó posteriormente un estudio a doble ciego por el mismo autor (46), que no halló diferencias entre el grupo activo y placebo, si bien es verdad que a dosis de 1 gramo, es decir, algo inferiores a la reportada por Malkinson (44).

La utilización de piel artificial en epidermólisis ampollas y en úlceras tróficas ha sido revisado en diversos trabajos (47-50).

La NET es una enfermedad grave en la que cada vez parece mejor establecido la poca utilidad de los esteroides, de ahí la utilización de otros métodos como la plasmaféresis o la inmunoglobulina intravenosa (0,2-0,75/ g/ kg/ día  $\times$  4 días (51). Personalmente (52), siguiendo la experiencia de Redondo y cols. (53), hemos empleado con muy buenos resultados la N-acetilcisteína junto con la pentoxifilina. Arévalo y cols. (54), del H. U. de Getafe, publican su experiencia en 11 pacientes tratados con ciclosporina a dosis de 3 mg/ kg/ día, encontrando una rápida respuesta en la reepitelización con ausencia de efectos secundarios.

## ESCLERODERMIA

Cunningham y cols. (55) tratan a 12 pacientes con esclerodermia localizada (morfea y lineal) con una crema de calcipotrieno al 0,005%, mostrando a los tres meses del ensayo una regresión significativa en todos los casos sin que existan problemas de efectos secundarios. En el mismo número de esta revista, Seygner y cols. (56) utilizan en nueve pacientes con morfea intensa 15 mg/ semanales de MTX, notando una evidente mejoría.

Hofer y cols. (57) han obtenido buenos resultados con PUVA en casos de esclerodermia sistémica y Von Kobyletzki y cols. (58) con el uso de UV-A1.

Siguiendo esta buena experiencia en esclerodermia, Asawanonda y cols. (59) tratan un caso de queiloide extenso con UV-A1 con buenos resultados, aunque con una hiperpigmentación residual importante.

## CÁNCER Y PRECÁNCER CUTÁNEO

Quizá el mayor impacto en este terreno lo ha supuesto el uso del imiquimod, que aunque actual-

mente sólo está autorizado en el tratamiento de los condilomas acuminados ha demostrado su eficacia en otras infecciones por papovavirus como verrugas planas (60), molluscum contagiosos (61, 62), queratosis actínicas y carcinomas basocelulares (63). El imiquimod no tiene una acción antiviral directa, sino que actúa induciendo la producción de citocinas postinflamatorias de tal manera que los queratinocitos epidérmicos humanos son capaces de producir, ante la estimulación con imiquimod, interleucina, 6 y 8, e interferón. Burner dirige un estudio randomizado a doble ciego para demostrar la eficacia y efectos secundarios de imiquimod en el tratamiento de los carcinomas basocelulares (63), para ello utiliza crema de imiquimod al 5% en distintas pautas (dos veces al día, una vez al día, tres veces por semana, dos y una vez por semana) en 24 pacientes con carcinoma basocelular frente a placebo (11 pacientes); la valoración clínica e histológica se realizó a las 16 semanas, encontrando que el 84% de las lesiones desaparecen: el 100% en los que emplea la pauta diaria, o una o dos aplicaciones tres veces la semana, mientras que los resultados fueron inferiores en los que emplearon dos veces/semana (60%) o una vez/semana (50%) o el vehículo (9%). Los efectos secundarios notados fueron los propios de la inflamación local que estaba relacionada con el número de aplicaciones; sólo en contadas ocasiones apareció cuadro pseudogripal propio del tratamiento con citocinas. Los tumores elegidos eran de bordes precisos y del tipo nodular (0,5-1 cm<sup>2</sup>) o superficiales (0,5-2 cm<sup>2</sup>). Por tanto, aunque hay que ser cauto en la interpretación de los resultados y estar pendiente de nuevos estudios, actualmente en marcha, podemos pensar que el imiquimod al 5% en crema es una medicación segura y efectiva en pauta de tres aplicaciones a la semana en el tratamiento de los carcinomas basocelulares superficiales y de pequeño tamaño, que también es cierto son extremadamente fáciles de extirpar y con poco gasto sanitario.

### ÚLCERAS ORALES

El sucralfato es una medicación eficaz frente a la úlcera de estómago gracias a su acción epitelizante, con una demostrada actuación sobre la proliferación de los fibroblastos y queratinocitos. En estudios anteriores ha demostrado utilidad en el tratamiento de mucositis inducida por quimioterapia y ulceración vaginal, así como sobre la aftosis recidivante (64); Alpsy y cols. (65) estudian su eficacia en las úlceras orales y genitales de la enfermedad de Behçet, encontrando la bondad del producto en la reducción del tiempo de curación de las lesiones, así como disminuyendo las molestias de la enfermedad.

### MISCELÁNEA

El ondansetrón, antagonista receptor de serotonina 3, demuestra su eficacia en el tratamiento del prurito rebelde (66).

Camacho y Mazuecos revisan su experiencia en vértigo con L-fenilalanina (67), proponiéndola como una opción terapéutica válida.

La lidocaína junto con la mexiletina han demostrado ser un tratamiento útil en la eritromelalgia (68).

Vaquerano y cols. (69) obtienen una buena respuesta a inyección intralesional con factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF) en un caso de melanoma avanzado.

Las tetraciclinas, disolviendo una cápsula de 250 mg de hidrocloreuro de tetraciclina en 100 ml de agua para realizar enjuagues durante unos 3 minutos dos-tres veces al día, procurando no ingerir ni beber alimentos durante 15-30 minutos después, puede resultar una medida útil en liquen erosivo (70).

Los antagonistas de los receptores opiáceos, concretamente el nalmefene, se muestran eficaces frente a los pruritos de tipo central y colestático (71).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Webster GF, Berson D, Tanghetti EA, y cols. Once-daily tazarotene 0.1% gel versus once-daily tretinoin 0.025% gel in the treatment of facial acne vulgaris. Poster exhibits meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco; 2000.
2. Poulin YP. A pilot study various dosing regimens of tazarotene 0.1% gel in facial acne vulgaris. Poster exhibits meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco; 2000.
3. Kaidbey K, Koper SC, Sefton J, y cols. A pilot study to determine the effect of tazarotene 0.1% gel on steroid-induced epidermal atrophy. Poster section meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco; 2000.
4. Kobayashi H, Aiba S, Tagami H. Successful treatment of dissecting cellulites and acne conglobata with oral zinc. Br J Derm 1999;141:1137-8.
5. Georgala S, Schlupis KH, Georgala C, y cols. L-carnitine supplementation in patients with cystic acne on isotretinoin therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 1999;13:205-9.
6. Bamford JTM, Tilden RL, Blankush JL, y cols. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on rosacea. Arch Dermatol 1999;135:659-63.
7. Utas S, Özbakir Ö, Turassan A, y cols. *Helicobacter pylori* eradication treatment reduces the severity of rosacea. J Am Acad Dermatol 1999;40:433-5.
8. Gupta AK. Olamzapine may be effective adjuvantive therapy in the management of acne excoriee: a case report. Poster exhibits meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco; 2000.
9. Farrel AM. Finasteride as a therapy for hidradenitis suppurativa. Br J Dermatol 1999;141:1138-9.

10. Boer J, Van Gemert MJO. Long-term results of isotretinoin in the treatment of 68 patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:73-6.
11. Micalli J, Dall'oglio F, Tedechi A, y cols. Treatment of cutaneous warts with squaric acid dibutylester: a decade of experience. *Arch Dermatol* 2000;136:557-8.
12. Lee AN, Mallory SB. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:595-9.
13. Carucci JA, Washenik K, Weinstein A, y cols. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:785-6.
14. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, y cols. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:69-76.
15. Van Leent EJ, Graber M, Thurston M, y cols. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998;134:305-7.
16. Mrowietz U, Greber M, Brautigan M. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 980 is effective for psoriasis topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998;139:992-6.
17. Tanew A, Radakovic-Fijar S, Schumper M, y cols. Narrow-band UV-B phototherapy versus photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999;135:519-24.
18. Gordon PM, Diffey BL, Matthews NSJ, y cols. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
19. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, y cols. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral®) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. The PISCES study group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
20. Osawa A, Suga J, Ohkido M, y cols. Cyclosporin in psoriasis: continuous monotherapy versus intermittent long-term therapy. *Eur J Dermatol* 1999;9:218-23.
21. Asadullah K, Döcke WD, Ebeling M, y cols. Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of phase 2 trial. *Arch Dermatol* 1999;135:187-92.
22. Silvis NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanidine in recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:433-7.
23. Kuerguer G, Ellis C, Magilav D, y cols. Efficacy of a phase II trial with LFA3TIP in patients with chronic plaque psoriasis. Poster exhibits meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco; 2000.
24. Boehncke W-H, Elshorst-Schmidt T, Kauffman R. Systemic photodynamic therapy is a safe and effective treatment for psoriasis. *Arch Dermatol* 2000;136:271-2.
25. Syed TA. Methotrexate (0,25%) in a spray gel for the management of psoriasis of the scalp: a placebo-controlled, double-blind study. Poster Exhibits Meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco, 2000.
26. Schrode K, Huber F, Staszak J, y cols. Randomized, double-blind, vehicle-controlled safety and efficacy evaluation of eflornithine 15% cream in the treatment of women with excessive facial hair. Poster exhibits meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco; 2000.
27. Petrone A, Civitilo RM, Galante L, y cols. Usefulness of a 12-month treatment with finasteride in idiopathic and polycystic ovary syndrome-associated hirsutism. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26:213.
28. Maghetti P, Tosi F, Tosti A, y cols. Comparison of spiroinolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:899.
29. Falsetti L, Gambera A, Legrenzi L, y cols. Comparison of finasteride versus flutamide in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1999;141:361-7.
30. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1999;72:41-6.
31. Brenner S, Matz H. Improvement in androgenetic alopecia in 53-76-year-old men using oral finasteride. *Int J Dermatol* 1999;38:928-30.
32. Whiting DA, Wladstreichler J, Sánchez M, y cols. Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4:282-4.
33. Zinkernagel MS, Med C, Trüeb RM. Fibrosing alopecia in a pattern distribution. Patterned lichen planopilaris or androgenic alopecia with a lichenoid tissue reaction pattern? *Arch Dermatol* 2000;136:205-11.
34. Friedli A, Labarth MP, Engelhardt E, y cols. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:597-602.
35. Hay I, Jaieson M. Randomized trial of aromatherapy. Successful treatment for alopecia areata. *Arch Dermatol* 1998; 134:1349-52.
36. Grundmann-Kollman M, Korting HC, Behrens S, y cols. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:957-60.
37. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, y cols. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:265-7.
38. Metha JS, Martin AG. A case of penfigus vulgaris improved by cigarette smoking. *Arch Dermatol* 2000;136:15-7.
39. Wolf R, Ruocco V. Nicotine for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1998;134:1071-2.
40. Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Dent Res* 1985; 93: 239-42.
41. Nousari HC, Brodsky RA, Jones RJ, y cols. Immunoablative high doses cyclophosphamide without stem cell rescue in paraneoplastic pemphigus: report of a case and review of this new therapy for severe autoimmune disease. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:750-4.
42. Heilbronn JD, Stahle M, Albertioni F, y cols. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:741-9.
43. Egan CS, Rallis TM, Meadows, y cols. Low-dose oral methotrexate treatment for recalcitrant palmoplantar pompholyx. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:612-4.
44. Malkinson FD. Two familial cases of epidermolysis bullosa simplex successfully treated with tetracycline. *Arch Dermatol* 1999;135:997-8.

45. Veien NK, Hansen SK, Hattel T, y cols. Oxytetracycline suppressed bulla formation in epidermolysis bullosa simplex. *J Eur Acad Dermatol Venérol* 1995;4:191.
46. Hansen SK, Veien NK. Oxytetracycline in epidermolysis bullosa simplex. A double-blind, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1996;6:277-8.
47. Wit PD, Cohen DT, Mallory SB, y cols. Use of permanent acellular dermal allograft in recessive dystrophic epidermolysis bullosa involving the hands. *Arch Dermatol* 1999; 135:503-9.
48. Muhart M, McFalls S, Krisner RA, y cols. Behavior of tissue-engineered skin. A compararison of a living skin equivalent, autograft, and occlusive dressing in human donor site. *Arch Dermatol* 1999;135:913-8.
49. Phillips TJ. Tissue-engineered skin. *Arch Dermatol* 1999; 135: 977-8.
50. Falabella AF, Schachner LA, Valencia IC, y cols. The use of tissue-engineered skin (apligraf) to treatment a newborn with epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 1999;135: 1219-22.
51. Magina S, Lisboa M, Gonçalves E, y cols. A case of toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2000;142:191-2.
52. Moreno JC, Vélez A, Valverde F, y cols. Toxic epidermal necrolysis succesfully treated with N-acetylcysteine. Poster exhibits meeting of the American Academy Dermatology. San Francisco, 2000.
53. Redondo P, De Felipe I, De la Peña A, y cols. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis treatment with N-acetylcystein. *Br J Dermatol* 1997;136:645-6.
54. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrado C. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin. *J Trauma* 2000;48:473.
55. Cunningham BB, Landells IIDR, Langman C, y cols. Topical calcipotriene for morphea/ linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:211-5.
56. Seygner MM, Van den Hoogen FH, De Boo T, y cols. Low dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:220-5.
57. Hofer A, Soyer HP. Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1999;135:603-4.
58. Von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, y cols. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000;136: 275-6.
59. Asawanonda P, Khoo LSW, Fitzpatrick TB, y cols. UV-A1 for keloid. *Arch Dermatol* 1999;135:348-9.
60. Schwab RA, Elston DM. Topical imiquimod for recalcitrant facial flat warts. *Cutis* 2000;65:160-2.
61. Buckley R, Smith K. Topical imiquimod therapy for chronic giant molluscum conatagiosum in a patients with advanced human immunodeficiency virus 1 disease. *Arch Dermatol* 1999;135:1167-9.
62. Henge UR, Goor M, Arndt M. Topical treatment of warts and mollusca with imiquimod. *Ann Intern Med* 2000; 132: 95.
63. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, y cols. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream *J Am Acad Dermatol* 1999;41:1002-7.
64. Rattan J, Schneider M, Arber N, y cols. Sucralfate suspension as a treatment of recurrent aphtous stomatitis. *J Intern Med* 1994;236:341-3.
65. Alpsy E, Er H, Durusoy C, y cols. The use of sucralfate suspension in the treatment of oral and genital ulceration of Behçet disease. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Dermatol* 1999;135:529-32.
66. Downs AMR, Kennedy CTC. Antipruritic potency of serotonin type-3 (5-HT3) receptor antagonist. *Arch Dermatol* 1998;134:925.
67. Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine. 6 years of experience. *Arch Dermatol* 1999;135:216-7.
68. Kuhnert SM, Phillips WJ, Davis DP, y cols. Lidocaine and mexiletine therapy for erythromelalgia. *Arch Dermatol* 1999;135:1447-9.
69. Vaquerano J, Cadbury P, Treseler P, y cols. Regression of in-transit melanoma of the scalp wit intralesional recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Arch Dermatol* 1999;135:1276-7.
70. Walchner M, Messwer G, Salomon N, y cols. Topical tetracycline treatment of erosive oral lichen planus. *Arch Dermatol* 1999;135:92-3.
71. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL. Oral nalmefene therapy reduces ascrstching activity due to the pruritus of cholestasis: a controlled study *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:431-4.