

NUEVAS DROGAS EN DERMATOLOGIA

DERMATOLOGIA 85

* Adjunto a la Sección Dermatopatología.
Instituto de Biomedicina. Caracas -
Venezuela

Dr. Guillermo Planas-Girón*

Coordinador: Prof. José María Mascaró

INTRODUCCION

Ante la imposibilidad de abarcar todas las drogas recientemente incorporadas al arsenal terapéutico dermatológico, así como aquéllas que han sido sintetizadas en años anteriores y actualmente reevaluadas con fines terapéuticos, y más aún aquéllas que actualmente se encuentran en proceso de investigación clínica, he creído conveniente circunscribirme a la descripción de drogas de reciente elaboración y comprobada efectividad en afecciones dermatológicas más frecuentes, síntesis que se hace obligante en virtud del tiempo disponible.

Adjunto a esta guía se anexa la más reciente bibliografía en la que el lector puede ampliar sus conocimientos en terapéutica dermatológica de otras importantes afecciones cutáneas, pero que por razones de tiempo, no hemos podido analizar.

ESQUEMA BASICO DROGAS EN LAS QUE SE HARA MAYOR ENFASIS

- | | |
|----------------------|-----------------|
| 1. Acné | 1. Isotretinoin |
| 2. Herpes simple | Tretinoin |
| Herpes zoster | 2. Acyclovir |
| Eczema herpético | 3. Vidarabina |
| 3. Psoriasis | 4. DNCB |
| 4. Urticaria crónica | 5. Bleomycina |
| 5. Verrugas vulgares | 6. Interferón |
| Verrugas planas | 7. Ketoconazol |
| Verrugas plantares | 8. Dapsona 6. |
| Alopecia areata | |
| 7. Micosis | |

ACNE

1) AGENTES QUE ALTERAN EL PATRON DE QUERATINIZACION

- 1-a) Vitamina A ácida (Loción, Crema y gel)
- 1-b) Preparaciones con Ac. Salicílico
- 1-c) Preparaciones con Benzoyl-Peróxido

2) AGENTES QUE DISMINUYEN LA ACTIVIDAD SEBACEA

- 2-a) Antiandrógenos (Acetato de Ciproterone, Espirono lactona, Aldactone, Cimetidina)
- 2-b) Anovulatorios (85-100 ug. de Etynil-Estradiol o equivalente (Enovid E, Ovulen) x 3 m.
Esta terapia es reservada a pacientes con Acné Severo Recalcitrante.
- 2-c) Uso de Glucocorticoides (a pequeñas dosis)

3) AGENTES QUE DISMINUYEN POBLACION DE P. ACNE

- 3-a) Benzoyl-Peróxido (gel, loción 2,5-10%) Indicación, Tolerancia.
- 3-b) **Antibióticos tópicos (Eritromicina, Clyndamicina, Tetraciclina, Sulfato de Neomicina, Bacitracina, sulfato de Polimixina B y Gentamicin, Gramicidin)**

ERITROMICINA

- Fulton y Pablo (1974), primeros ensayos.
- Efectiva en **solución hidroalcohólica** o mezcla a.a. de alcohol y propilenglicol.
- Bases adecuadas: propianato, estearato y glucosa heptonato.
- Dobson y Belknap (1980): Encuentra efectiva la solución alcohólica (Stacitin).
- Feucht et al (1980); Strauss et al (1984): reportan la combinación de **eritromicina** al 4% + Acetato de Zn 1,2% (Zineryth).
- Shalita et al (1984): -Sol. Eritr. al 1,5% (62%) Sol. de P04 de Clyndamicina 1% (59%). Combinación con Benzoyl-Peróxido.

CLYNDAMICINA

- Resh y Stoughton (1976)
- 4 caps. de Clynd. de 150 mg triturada con 60 ml. De propylenglicol al 10% en 70% de alcohol, es satisfactoria.
- Autores que confirman efectividad: Mac Kenzie et al (1981), Padilla et al (1981).
- **Efectos secundarios:**
 - a) Colitis clostridial en Hámsters (1 mg x kg)

- b) Colitis pseudomembranosa
- c) Diarrea.

- Cleocyn-T

ROSACEA

Trat. tópico con Azufre al 10% (prn), tan efectivo como trat. con tetraciclinas V.B.

Susp. Tópica de METRONIDAZOL 5%. Dupont et al (1984): Reducción de lesiones inflamatorias en 3 m. Aplicar 3 h. antes de acostarse, seguido de lavado de la cara.

ISOTRETINOIN: (40-60 mg x día) x 16 semanas. Prolongar x 2 años a dosis bajas.

Marsden et al (1984), trataron 7 pacientes con Acné Rosácea severo con dosis de 1 mg/kg/día de Isotretinoín durante 12 semanas. Se observaron notables reducciones en el componente pápulo-pustuloso y disminución discreta en el eritema. La erupción recurría 8 semanas después de omitir el tratamiento, de allí que es recomendable dosis bajas de mantenimiento para mantener controlada la erupción.

RETINOIDES

HISTORIA

Vitamina A: Descubierta en 1909 (según revisión de Pawson, 1982). Su estructura fue definida en 1931. Fue sintetizada en 1937.

Tretinoín: Fue sintetizado en 1946.

Isotretinoín: Fue sintetizado en 1951 y su actividad en animales fue calibrada en 1967 (ácido 13-cis-retinoico, ACCUTAN E).

Transporte: es transportada en la sangre en una proteína específica ligada al retinol, sintetizada en hígado y eliminada por el riñón. Se trata de una pre-albúmina que probablemente transporta las hormonas tiroideas.

MECANISMO DE ACCION

1) Efecto sobre colagenasas y producción de Prostaglandina E-2

Inhibe la producción sinovial reumatoide de estas sustancias in vitro, aunque en grado menor que la dexametasona (Brinckerhoff, 1982). Bauer et al (1982), demostraron que el **Tretinoín** y el **Isotretinoín** inhiben la producción de colagenasa en piel normal y patológica en cultivo de fibroblasto de piel tomados de voluntarios normales y de pacientes con **Epidermolisis Bulosa Distrófica Recesiva**. Tretinoín inhibe la **gelatinasa, 2a.** enzima en la vía de degradación del colágeno. Posible aplicación terapéutica en la EBDR.

2) Luca et al (1982), demostró el papel de la Vit. A en el transporte de manosyl en tejido epitelial y mesenquimático. Es decir, existe el concepto de que la Vit. A está involucrada en la biosíntesis de glicoproteínas específicas conteniendo manosa.

3) **Efecto de retinoides sobre la función neutrofílica.** Camissa et al (1982), estudiando grandes series de pa-

cientes con Psoriasis y Acné, observaron desaparición temprana de los neutrófilos. Las funciones de los PMNs testadas fueron: agregación, quimiotaxis, quimioquinesis, producción de superóxido-anión, y liberación de enzimas lisosomales. El Isotretinoín y el tretinoín inhibieron sustancialmente la formación de anión superóxido y la liberación de enzimas lisosomales.

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA DE RETINOIDES ORALES:

En el hombre existe una absorción rápida del ISO-T con niveles pico a las 2-3 horas, y rápido descenso de la droga. Igual sucede con la administración continuada (40 mg. de ISO-T, b.i.d. por 30 días).

La eliminación del Etretrato es más lenta. Se ha demostrado la producción de Feocromocitoma a altas dosis experimentales de ISO-T en animales de experimentación.

El Etretrato no mostró potencial carcinogénico. Todos tienen potencial teratogénico, pero el menor fue el ISO-T.

- Se ha demostrado aumento de triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol, fosfolípidos, monoglicéridos, siendo el Etretrato el derivado que más incide en estas modificaciones.
- Disminución de la actividad lipoproteína-lipasa periférica (músculo).
- El aumento de triglicéridos fue menor con dosis de 1 mg x kg/día.
- La irritación en conjuntivas es más marcada con el ISO-T (50%/13%).
- ISO-T (dosis teratogénicas); conejo: 10 mg x kg/día. ratas: 50 y 150 mg x kg/día
- Etretrato (dosis teratogénicas) conejo: 2 mg x kg/día ratas: 8 mg x kg/día.
- Los cambios hepáticos son más manifiestos en pacientes predisuestos por afección hepática previa.

EFFECTO DE RETINOIDES ORALES SOBRE ACNE Y GLANDULAS SEBACEAS:

Indicaciones en Acné Pápulo-Quístico severo (dosis promedio máxima: 1,2 mg/kg/día, durante 4 meses.

Es conocido el efecto sobre la reducción del calibre de las glándulas sebáceas en animales de experimentación y en humanos. Strauss et al (1982) demostraron que el ISOT, producía un potente y rápido efecto inhibitorio sobre las glándulas sebáceas. Dosis de 0,1 mg/kg/día, producen una reducción del 70% de la secreción sebácea. Este efecto es escaso con el Etretrato.

EFFECTO TERAPEUTICO DE RETINOIDES ORALES SOBRE DESORDENES DE LA QUERATINIZACION

Psoriasis

En una serie tratada de 751 pacientes (con Etretrato), 320 (43%) respondieron de bien a excelente. El 72% de los pacientes encontraron que el tratamiento era superior a otros recibidos anteriormente. La mayor indicación: Formas pustulosas y eritodérmicas. Dosis: 1 mg/kg/día, luego fue reducida a 0,5 mg/kg/día.

Darier

Dicken et al (1982), reportaron tratamiento en 104 pacientes de varios Centros. Dosis: 2 mg/kg/día, reducción del cuadro en 8 semanas. No se observaron largas remisiones al suspender la terapia.

UTILIZACIÓN DE RETINOIDES EN OTRAS AFECCIONES DISTINTAS AL ACNÉ

- 1) Eritrodermia Ictiosiforme Congenita.
- 2) Enfermedad de Darier.
- 3) Queratosis Palmaris et Plantaris.
- 4) Psoriasis.
- 5) Líquen Plano.
- 6) Tumores epiteliales benignos y malignos cutáneos.
- 7) Queratoacantoma.
- 8) Verrugas.
- 9) Nevus Verrugosos.
- 10) Cicatrización de heridas.

RETINOIDES

MECANISMO DE ACCIÓN

- **Vit A:** descubierta en 1909 (Pawson, 1982)
Se estudió su estructura (1931)
Sintetizada (1937)
- **RETINOIN:** Síntesis en 1946
- **ISOTRETINOIN:** Sintetizada en 1951
- **TRANSPORTE:**
En una proteína sanguínea específica ligada al Reti-nol. Se sintetiza en hígado y se elimina por Riñón.

RETINOIDES

- 1) **EFFECTO SOBRE COLAGENASAS Y PRODUCCIÓN DE PROT-GLAND-E-2**
- 2) **BIOSÍNTESIS DE GLYCOPROTEINAS** (Manosyl)
Luca et al (1982)
- 3) **EFFECTO SOBRE LA FUNCIÓN NEUTROFILICA**

UTILIZACIÓN DE ANTIDEPRESIVOS TRICICLICOS EN URTICARIA CRÓNICA (Doxepin) (1985)

- Potente efecto antihistamínico por bloqueo competitivo de recep. H1 y H2.
- Quizás los más potentes antihistamínicos conocidos.
- Doxepan es 775 veces más potente que la difenhidramina
- Sullivan (1982), obtuvo excelentes resultados
- Dosis: 5 mg (b.i.d.)

SOLCODERM

- Dermatología 168 (suppl 1), 1984
- **Composición:** Solución acuosa estable de ac. nítrico, ac. oxálico, ac. acético, ac. láctico, e iones Cu a pH<1
- **Mecanismo de acción:**
Fijación de las proteínas por unión covalente
- **Indicaciones:** Queratosis actínicas, queratosis seborreicas, verrugas vulgares, planas, EBC, condiloma Acuminado, nevus intradérmicos, etc.

PSORIASIS

- 1) **DITHRANOL Y DERIVADOS** (0,5-1%)
Drithocrema (1979)
Psoradrate (1981)
Antraderm
- 2) **TRATAMIENTO COMBINADO UVB y PUVA**
- 3) Uso de **RAZOXANE** (en todas las formas de Psoriasis) (1983)
- 4) Uso de **Nistatina Oral** 500.000 - 1 x 10⁶ Uds (4.v.d.)

URTICARIA CRÓNICA

1) ESTIMULANTES B-2 ADRENERGICOS

- Terbutaline** (Bricanyl, 2,5 mg)
 - Se ha usado con éxito en Asma B.
 - Se ha utilizado de Urtic. Crónica de 6 m. de evolución, refractaria a todo tipo de terapia.
Dosis: 1,25 mg (t.i.d.)
 - Se puede combinar con cimetidina

2) TRATAMIENTO COMBINADO CON BLOQUEADORES H1 y H2

- Ciproheptadina (Periactin): 4 mg q.i.d.
- Cimetidina (Tagamet): 300 mg q.i.d. Durante 10 días, mejoría del 50%
- Es posible potenciar la acción con la asociación de Bre-thine 2,5 mg (t.i.d.)

3) UN ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA URTICARIA CRÓNICA IDIOPATICA

- a) Hidroxicina (Atarax): 25 mg q.i.d.
Cimetidina (Tagamet): 200 mg q.i.d.
Tiempo: 8 semanas
- b) Terbutaline (Bricanyl): 2,5 mg q.i.d.
Hidroxizina (Atarax): 25 mg q.i.d.
Omitir Cimetidine
Tiempo: 8 semanas
- c) Agregar al pto. b) prednisona (Meticorten: 15-20 mg. (o.d.)
Tiempo: 6-8 semanas
- d) Cimetidina: 200 mg. q.i.d. x 6-8 s.
Omitir Terbutaline y prednisona

HERPES SIMPLE A STRINGENTES Y ANTIBACTERIANOS

1. Solución Burow
2. Povidine-Iodine (Sol. Betadine)
3. Clorhexamide
4. Benzoyl-Peróxido (Benoxyl, 5%)

ANÁLOGOS DE NUCLEOSIDOS

1. Idoxuridine
2. **Atienina-Arabinósido** (ARA-A, Vidarabina)
3. **Acycloquanósido** (Acyclovir, Zovirax)

VIDARABINA

AUTORES	DIAG.	No. Pac.	DOSIS	RESULTADOS
Braunstein et al (1982)	Eczema H y Atopia	1	10 mg x kg/día (IV, 12hc/di'a) Total = 5 días	Regresión a los 2d.
Whilley et al (1983)	Herpes S. Neo-Nat.	39	15 mg x kg/día x 10-14 días	Dis. mortalidad de pac. con daño SNC y diseminada

ACYCLOVIR

- Fórmula: 9—(2 hidroxietoxi-metil)—guanina (ACY)
- Dobson (Y.B., 1982). . . "Pieza maestra de la Ingeniería farmacológica. Es manufacturado por el virus para producir su propia autodestrucción".
- Hasta hoy es superior a todas las terapias ensayadas
- Efectivo contra Virus Herpes Simple, hominis, 1 y 2 y H.Z.
(timidina-quinasa-v)
- ACYmonofosfato. . . difosfato. . . trifosfato
- Inhibe la polimerasa del DNA del virus H.S.

ACYCLOVIR

INDICACIONES Y DOSIS

Encefalitis viral. Queratitis, H.S. Piel, H.S. Mucocutá-neo (Lancet, New Engl. J. Med., 1982), H. Zoster (Lancet, 1981)

HERPES ZOSTER

Dosis: 5 mg x kg (tid) x 5 días, excelentes resultados indicado en los primeros días en pacientes inmunosup. No hay definición respecto a la **neuralgia Post Herp.**

ECZEMA HERPETICO (Swart et al, 1983)

- 3 casos severos con ACY, con resultados dramáticos Vía I.V., dosis: 500 mg. t.i.d. (20 mg. x kg/día) x 5 d.
- **Otros autores:** 1.500 mg x m² de superf. corporal x d.
- Resultados excelentes en estudio reciente (Br. M. J., 1984) utilizando la vía bucal.

HERPES SIMPLE LABIALIS (ACY)

- Incidencia: (HSL, 20% de adultos jóvenes)
- Crema o ungüento al 5% con base de polietilenglicol, 4-5 v/día
- Administración en fase prodrómica
- Resultados contradictorios en cuanto a tiempo total de curación, acortamiento de la afección, alejamiento de brotes, recurrencias.

VENTAJAS DEL (ACY)

- Administración TÓPICA, I.V., V. BUCAL

- Mucho menos TOXICA que la Adenina-Arabinósida
- Disminución de tasa de recurrencia pre-tratamiento a un 50% (86/96)

RESISTENCIA (ACY)

- Reporte de Crumpacker (New. Engl., J. Med. 1982) reportó el 1 o. caso de resistencia en niño inmunosup. recibió 3 ciclos de ACY. Se aisló virus de H.S. deficiente en timidina-quinasa.

VERRUGAS VULGARES

- FLIND-HANSEN et al (1984): en estudio sobre 72 pacientes:
56% curaron con **antralina** al 2%
26% curaron con ácido láctico 4%
ácido salicílico 11%
- Coskey et al (1985). Trataron 121 pac. con V.P. ac. salicílico30%
podofilina5 %81% de efectividad
cantaridina 1% x 6 meses

DNCB

- Lee et al (1984) trataron:
45 pacientes Verrugas Planas (V.P.)
14 pacientes Verrugas Vulgares (V.V.)
Efectividad:
V.P 84,40/0(45)
V.V 57,1% (14)
La mayoría de las lesiones resolvieron en 10 días

SULFATO DE BLEOMYCINA (Blenoxane)

(Verrugas Vulgares y Plantares)

- Bunney et al (1984): Estudio doble-ciego en 59 verrugas resistentes en manos de 24 pacientes. (76% de mejoría en 59 lesiones)
- Rassi, Soto, Battán y Villalba (1980): obtuvieron un 85,75% de curación sobre 7 pacientes tratados.
- Dosis: 15 mg. de sulfato de Bleomycina en 15 ml. de sol. salina normal (0,1 %) 0,1 cc 1 cc (0,1 mg a 1 mg)

- **Mecanismo de acción:** Interferencia en la síntesis del DNA viral, necrosis hemorrágica.

INTERFERON EN EL TRATAMIENTO DE VERRUGAS

- Gibson et al (1984): Inyecciones I.L. de Interferón. Trataron 7 pacientes con V.V. y V.P. resistentes a otras terapias. 4 curaron y 2 con regresión parcial.
- Schonfeld (1984): Interferón de fibroblastos humanos (IFN-B), inyecciones I.M. de 2×10^6 U de IFN-B: x 10 días: **EN CONDILOMA ACUMINADO**. 9 curaron de 11 pacientes contra 2 de 10 pacientes.
- Trabajo de Alawattegama et al (1984), utilizaron **Interferón Linfoblastoide** I.M. en 10 mujeres con V. Genital resistentes (dosis: 3 v.s/por 6 semanas): 100% curación.

MINOXYDJL

- DROGA ANTIHIPERTENSIVA
- PROPIEDADES INMUNOSUPRESIVAS IN VITRO
- PROBABLE EFECTO MITOGENICO SOBRE QUERATINOCITOS
- POTENTE VASODILATADOR PERIFÉRICO
- HA SIDO EXPERIMENTADA EN A-A (Reciente reporte, aplicación tópica de Minoxidil al 1%, unguento o loción, indujo repoblación pilosa en 4/5 pacientes A.A.
- Weiss et al (1984): 50% mejoría en A-A, A-A-U.
- Vandervenn et al (1984): En A-A y A-Androgénica, logrando en esta última repilación en 3/5 pacientes en 12 meses. **A-A** (—)

OTROS PRODUCTOS USADOS EN ALOPECIA AREATA

- 1) TERAPIA TÓPICA CON Sulfato de Níquel 1% (1984)
- 2) SENSIBILIZACIÓN **SADBE** (Dibutil-éster del ácido equárico) en acetona x 21 semanas (1984)
- 3) ISOPRINOSINE (Inosiplex): Buen resultado en A-A asociado con defectos células "T" (1984)
- 4) PUVA (1984): Resultados poco alentadores, con recaídas frecuentes post-terapia.
- 5) DNCB (Temmerman et al 1984) resultados pobres

KETOCONAZOL

- Derivado imidazólico, soluble en agua
- Actividad antimicótica de amplio espectro, aprobado por la FDA en 1981
- Cándida alb, Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomycetes Dermat, Dermatofitos patógenos
- Dosis: 200-400 mg. o.d x 10 días (dermatofitos)
- **Efectos secundarios:** de 400 mg. o.d: Aumento de transaminasas, hepatitis crónica activa (Reacción tipo II, NIHC), ginecomastia, pérdida de libido, impotencia, oligospermia, azoospermia.

KETOCONAZOL

- Se ha utilizado en el tratamiento de Ca. prostático por su efecto hipoandrogénico. Dosis: 1.200 mg (o.d) (Williams et al, 1984)

- Ponsetal (1984): **Dosis Convencionales:** bloqueo transitorio de la síntesis de testosterona y bloqueo en la respuesta adrenal a la corticotropina. **Dosis de 800-1.200 mg/día:** Mayor bloqueo **NOTA: EFECTOS REVERSIBLES UNA VEZ OMITIDO TRATAMIENTO.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Coskey, R.J.: Dermatologic Therapy: December 1983 through November 1984. Journal of the American Academy of Dermatology 12:6, 1985.
2. Arndt, K.A.: Manual of Dermatologic Therapeutics. (1983) Thirded. Little Brown and Company (Inc). Bostón.
3. Provost, T.T., Farmer E.R.: Current Therapy in Dermatology 1985-1986 B.C. Decker Inc. Philadelphia, Toronto.
4. Polano, M.K.: Topical Skin Therapeutics (1984). Churchill Livingstone Inc. New York.
5. Strauss, J.S. et al.: Acné treatment with topical erythromycin and zinc: Effect on Propionibacterium acnes and free fatty acid composition. J. Am Acad Dermatol 11:86-89, 1984.
6. Shalita et al.: Arch Dermatol 120:351-355, 1984.
7. Tucker, S.B. et al.: Br J. Dermatol 110:487-492, 1984.
8. Dobson, R.L. et al.: J. Am Acad Dermatol 3: 478-480, 1980.
9. Feuch, C.L. et al.: J. Am Acad Dermatol 3: 483-491, 1980.
10. Frank et al.: Post Grad Med 61: 92-98, 1977.
11. Fulton, J.E. et al.: Arch Dermatol 110: 83-86, 1974.
12. Resh, W. et al.: Arch Dermatol 112: 182-184, 1976.
13. Mackenzie, M.W.: Arch Dermatol 117: 630-634, 1981.
14. Dupont, C.: Br. J. Dermatol 111: 499-502, 1984.
15. Schmidt, J.B. et al.: Acta Derm Venereol (Stockh) 64; 15-21, 1984.
16. Pawson, B.A.: (Hoffmann-La Roche Inc, Nutley, N.J.), 1982.
17. Pochi, P.E.: Oral Retinoides in Dermatology. Arch Dermatol 118: Jan, 1982.
18. Brinckerhoff, CE.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17).
19. Bauer et al.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17).
20. Luca et al.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17).
21. Camissa et al.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17).
22. Strauss, J.S.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17).
23. Voorhees, J.J. et al.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17)
24. Dicken, C.H. et al.: mencionado por Pochi P.E. (Ref. 17).
25. Dicken, C.H. et al.: Dermatológica 170: 90-93, 1985.

26. Weiner, M.: Dermatológica 168 (suppl 1) 1984.
 27. Braunstein, B.L. et al.: Arch Dermatol, Aug 1982.
 28. Robert, N.J., et al.: Arch Dermatol 119: Jan 1983.
 29. Shelley, W.B.: Arch Dermatol 119: May, 1983.
 30. Whitley, F.U. et al.: Pediatrics 72: 778-785, 1983.
 31. Dobson et al.: Year Book (1982).
 32. Crumpacker et al.: New Engl J Med, 1982.
 33. Flindt-Hansep H.: Acta Derm Venereol (Stoch) 64: 177-179, 1984.
 34. Coskey, R.J.: Pediat. Dermatol 2: 71-73, 1984.
 35. Lee Sungnack, et al.: In J Dermatol 23: 624-626, 1984.
 36. Bunney et al.: (1984)
 37. Rassi, Soto, Battán y Villalba: Rev. Mex. Dermatol.: (1980).
 38. Gibson, J.R. et al.: Dermatológica 169: 47-48, 1984.
 39. Schonfeld, A. et al.: Lancet 1: 197-202, 1984.
 40. Alewatteegama, A.B. et al.: Lancet 1: 1468, 1984.
 41. Kari Carriel I: Interferon. Interferón y Biotecnología, 1:2, 1-10, 1984.
 42. Weiss, V.S. et al.: Arch Dermatol 120: 457-463, 1984.
 43. Venderveen, E.E. et al.: J. Am Acad Dermatol 11: 416-421, 1984.
 44. Temmerman, L. et al.: Acta Derm Venereol (Stock) 64: 441-443, 1984.
 45. Williams, G.: Lancet 2: 696, 1984.
 46. Pont, A. et al.: Arch Inter Med 144: 2150-2153, 1984.
-