

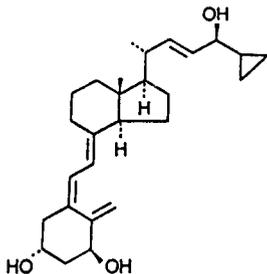
Calcipotriol

Eloy L. MANDRILE y Graciela BONGIORNO de PFIRTER

Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Ciencias Biológicas,
División Farmacia, Área Biología Vegetal y Productos Naturales,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina

RESUMEN. Se brinda información actualizada sobre calcipotriol: etnofarmacología, estructura y distribución en la naturaleza, activación metabólica, mecanismo de acción, absorción, distribución y excreción, usos terapéuticos, efectos adversos, precauciones y posología.

SUMMARY. "Calcipotriol". Up to date information about calcipotriol is given: ethnopharmacology, structure, distribution, metabolic activation, mechanism of action, absorption, excretion, therapeutical usages, adverse effects, precautions, and posology.



CALCIPOTRIOL

1 α ,25-dihidroxi-25 ciclopropanocolecalciferol

1 α ,3 β ,5Z,7 E)-9,10 -Secolesta-5,7,10 -trieno-25-ciclopropano-1,3,25-triol.

Sinonimia: Calcipotrieno, (MC 903), Davonex NR, Daivonex NR.

En 1991 se aprueba la utilización del primer análogo de la vitamina D, el calcipotriol, en forma de ungüento (50 μ g/g) para el tratamiento de la *psoriasis vulgaris*. Durante estos dos años se han publicado numerosos trabajos sobre resultados y conclusiones de los tratamientos aplicados.

ETNOFARMACOLOGIA

Vitamina D es el nombre dado a una serie de estructuras liposolubles afines (colecalfiferol, calciferol), que tienen en común la capacidad de prevenir o curar el raquitismo. Desde 1919¹⁻² esta enfermedad pudo prevenirse o curarse con la administración de aceite de hígado de bacalao o mediante exposición al sol.

PALABRAS CLAVE: Calcipotriol, calcipotrieno, MC 903, Davonex NR, Daivonex NR

KEY WORDS: Calcipotriol, calcipotriene, MC 903, Davonex NR, Daivonex NR

En 1924 ³⁻⁴ se comprobó que la irradiación de las raciones era tan eficaz para curar el raquitismo como la irradiación del animal mismo. Durante el período 1930-1940 ⁵ se aplicaron distintas técnicas de extracción, lográndose cantidades apreciables de vitamina D natural que permiten tratar afecciones como *pénfigo vulgaris* ⁶, esclerodermia ⁷ y lupus vulgar ⁸. De esa época datan publicaciones que comunican tratamientos prolongados de psoriasis con altas dosis de vitamina D, describiendo remisiones sustanciales y también advirtiendo sobre acciones tóxicas ⁹⁻¹⁰.

Hallazgos recientes indican una función mucho más activa de la vitamina D en los mecanismos homeostáticos que controlan el metabolismo del calcio, con un papel importante en el nivel óptimo de la concentración plasmática de ión calcio ¹¹.

Observaciones empíricas, en casos de psoriasis severas, señalaban alteraciones en los parámetros normales del calcio.

El conocimiento de que la Vitamina D se biosintetiza en la piel y que su modificación metabólica en el organismo origina estructuras activas, sumados al aislamiento de esos compuestos y su estudio farmacodinámico, permitió llegar a similares (análogos) o formas modificadas (farmacoquímicas) de gran interés experimental y terapéutico ¹². Uno de ellos es el "calcipotriol" o "calcipotrieno", que se utiliza con éxito en el tratamiento de la psoriasis.

ESTRUCTURA Y DISTRIBUCION EN LA NATURALEZA ¹³⁻¹⁵

El estudio del raquitismo condujo al aislamiento e identificación de varios compuestos que poseían actividad de vitamina D o de actividad potencial de la misma.

La irradiación ultravioleta de diversos esteroides, ya sea de origen animal o vegetal, los convierte en estructuras con acciones de vitamina D (antirraquítica). Estos compuestos pueden ser considerados como esteroides en los que el anillo B se ha roto.

La apertura (clivaje) de la unión C₉-C₁₀ es la alteración esencial producida por el proceso fotoquímico, pero no todos los esteroides que sufren este clivaje poseen actividad antirraquítica.

La principal provitamina que se encuentra en los tejidos animales es el 7-dehidrocolesterol, que es sintetizado en la piel. La exposición a la luz solar convierte al 7-dehidrocolesterol en colecalciferol (vitamina D₃), formándose un intermediario en la reacción fotolítica, la provitamina D₃ (6,7 -cis isómero) que se acumula en la piel luego de la exposición a la luz ultravioleta; este isómero se convierte en forma lenta y espontánea en vitamina D₃.

El ergosterol, que se encuentra en levaduras y hongos, es la provitamina D₂ (calciferol). El ergosterol y la vitamina D₂ difieren del 7-dehidrocolesterol y de la vitamina D₃, respectivamente, sólo por tener un doble enlace entre C₂₂-C₂₃ y un grupo metilo en C₂₄. La sustancia que se denominaba vitamina D₁ en realidad es una mezcla de compuestos antirraquíticos.

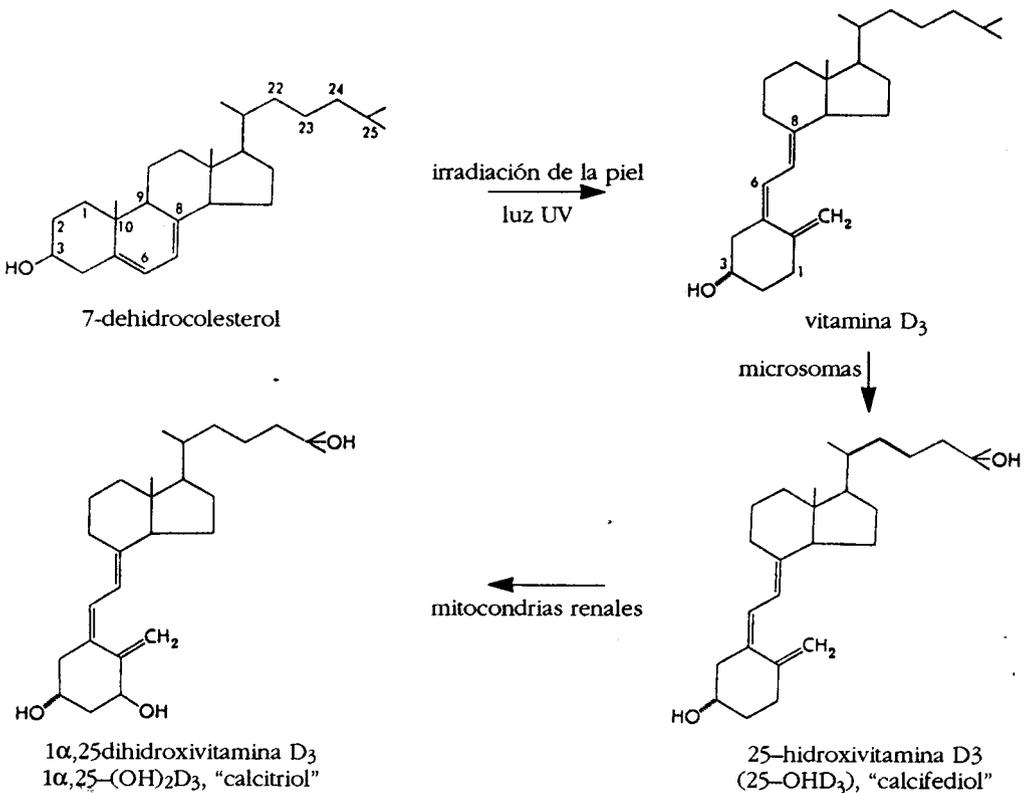
La vitamina D₄ es la 22:23-dihidrovitamina D₂.

El conocimiento de las formas activas de la vitamina D₃ y la obtención de análogos amplió su campo terapéutico al tratamiento de la *psoriasis vulgaris*.

ACTIVACION METABOLICA 15-17

La forma activa de la vitamina D es el calcitriol (1,25-dihidroxi- colecalciferol), resultante de dos hidroxilaciones sucesivas de la vitamina D₃. En el hombre, la etapa inicial se produce en el hígado y está asociada con las fracciones microsoma- les y mitocondriales de homogeneizados hepáticos, requiriendo la presencia de NADPH y de oxígeno molecular para la reacción de hidroxilación, generando el calcifediol (25-hidroxicolecalciferol). La etapa final se produce principalmente en el riñón: el calcifediol llega por la corriente sanguínea asociado con la globulina fijadora de vitamina D y el sistema enzimático responsable de la 1-hidroxilación está asociado con las mitocondrias en los túbulos proximales del riñón. También se encuentra formado por una oxidasa de función mixta y requiere oxígeno mo- lecular y NADPH como cofactores. El citocromo P 250, una flavoproteína y la fe- rredoxina son componentes del complejo enzimático. Esta enzima está sometida a regulación dietética y endócrina, lo cual da como resultado variaciones en las con- centraciones plasmáticas de calcitriol, apropiadas para una homeostasis óptima de Ca⁺². De este modo, la actividad de la hidroxilasa aumenta las deficiencias dietéti- cas de vitamina D, Ca⁺² y fosfato; también es estimulada por la parathormona (PTH), la prolactina y estrógenos. Por el contrario, su actividad es suprimida por una ingestión elevada de vitamina D.

En el caso de la PTH, el efecto es rápido y está mediado por el AMP cíclico, aparentemente a través de una estimulación directa de una fosfoproteína que ac- túa sobre el componente ferredoxina-hidroxilasa.



MECANISMO DE ACCION

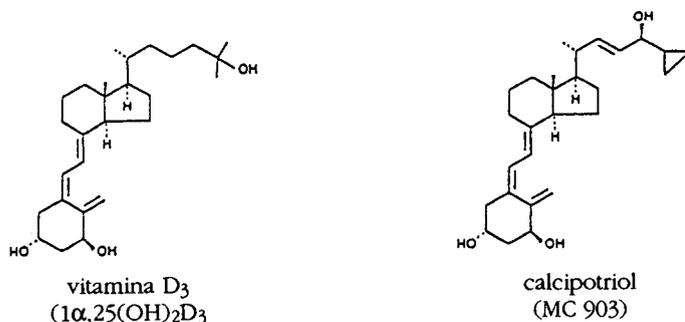
El mecanismo de acción del calcitriol y el de su análogo calcipotriol es semejante al de los esteroides y las hormonas tiroideas. Calcitriol y calcipotriol se fijan a los receptores citosólicos en las células efectoras y el complejo receptor-hormona interacciona con el DNA de ciertos genes incrementando o inhibiendo su transcripción. El análisis estructural del receptor para el calcitriol indica que pertenece a la misma familia de supergenes que los receptores para esteroides. Los receptores para el calcitriol están ampliamente distribuidos en todo el organismo; sin embargo, su función es en gran parte desconocida.

Recientes experiencias aíslan de la fracción citosol de células del estrato germinativo del sistema tegumentario receptores específicos para $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y preparan modelos biológicos estableciendo la afinidad de diferentes análogos con los receptores y sus efectos.

Los receptores son expresados en muchas células de todo el organismo, incluyendo células hematopoyéticas, linfocitos, neuronas del SNC y especialmente células epidérmicas. El calcitriol afecta la maduración y la diferenciación de las células mononucleadas e influye sobre la producción de linfoquinas.

Cultivos de células, separando epidermis y dermis, y tratados con calcipotriol permiten determinar la diferenciación celular de los distintos estratos, tamaño y densidad celular, medir la síntesis de DNA y realizar bioensayos con los receptores de $1\alpha, 25(\text{HO})_2\text{D}_3$.

Tiene importancia el estrato córneo, que constituye la superficie resistente y de aspecto escamoso de la epidermis, compuesto por células que poseen abundante queratina, permitiendo comprobar y cuantificar el estímulo del calcipotriol.



ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION ²²⁻⁴⁰

El calcipotriol se administra en aplicaciones locales y se absorbe siguiendo la vía de la vitamina D y de sus metabolitos activos.

La vitamina D absorbida circula en la sangre asociada a una proteína fijadora que es una α -globulina específica. La vitamina desaparece rápidamente del plasma (vida media de 19 a 25 horas), pero es almacenada en el organismo, durante períodos prolongados en los tejidos lipídicos. Como ya se ha señalado, el hígado es el sitio de conversión de la vitamina D en su 25-hidroxi derivado, que también circula asociado con la proteína fijadora de vitamina D. Calcifediol, calcitriol y calcipotriol tienen una mayor afinidad por la proteína fijadora que la propia vitamina D.

El 25-hidroxi derivado tiene una vida media de 19 días. La vida media del calcitriol y del calcipotriol se estima en 3 a 5 días; el 40 % se excreta dentro de los 10 días siguientes.

El calcitriol y el calcipotriol son hidroxilados a 1,24,25-(HO)₃D₃ por una hidroxilasa renal que es inducida por los mismos y suprimida por aquellos factores que estimulan la 25-(OH)D₃-1 α-hidroxilasa. Esta enzima también hidroxila el calcifediol formando 24,25-(OH)₂D₃. Los compuestos 24-hidroxilados son menos activos que el calcitriol y posiblemente son metabolitos destinados a la excreción. También se produce la oxidación de la cadena lateral en C-22 (calcitriol y calcipotriol).

La principal vía de excreción es la bilis; sólo un pequeño porcentaje de la dosis administrada se encuentra en orina.

Se ha demostrado una interacción importante entre la vitamina D y la fenitoína o fenobarbital.

USOS Y TERAPEUTICA

El calcipotriol está indicado en *psoriasis vulgaris*, leve o moderada como en casos severos ⁴¹⁻⁵¹.

La psoriasis (del griego: *psora* = sarna) es una afección crónica no contagiosa, que evoluciona por brotes separados por remisión o mejoría franca. Se caracteriza por la aparición de placas eritematosas, cubiertas de escamas secas, nacaradas, poco o nada pruriginosas, que pueden estar rodeadas de un halo pálido, el halo de Woronoff. Es bastante característico el punteado de las uñas (uñas en dedo), se localiza en el cuero cabelludo, codos, rodillas, región sacra, nalgas y cara de extensión de los miembros; respeta las mucosas.

Las lesiones consisten en paqueratosis y acantosis interpapilar en la epidermis; papilomatosis, vasodilatación e infiltrado celular en la dermis.

La psoriasis afecta de 1 a 2 % de la población, mientras que padecen artritis psoriásica aproximadamente el 4 %; las causas de esta enfermedad son multifactoriales, entre ellos componentes genéticos. Se conocen perfectamente las alteraciones histopatológicas y bioquímicas que provoca en el sistema tegumentario ⁵².

Se han ensayado numerosos tratamientos con distintas drogas, generalmente locales, como agentes queratolíticos, emolientes, corticosteroides, radiaciones ultravioletas, etc., hasta llegar a las preparaciones de vitamina D y análogos ⁵³⁻⁶¹.

Previamente mencionaremos algunas de las drogas utilizadas tradicionalmente en el tratamiento de psoriasis.

Alquitranes

Son considerados antisépticos por sus compuestos fenólicos, pero sin embargo la eficacia que puede tener su uso se debe principalmente a su acción irritante. En la psoriasis se usan alquitran mineral (sin.: alquitrán de hulla, brea mineral, coaltar y alquitrán vegetal (sin.: alquitrán de Noruega, brea vegetal), que es el producto obtenido por destilación seca del leño de varias especies de *Pinus* y tratados por calor. El alquitrán de enebro (sin.: aceite de cada, aceite de enebro empi-reumático) se obtiene por destilación seca de porciones leñosas de *Juniperus oxycedrus* L. (Cupressaceae). Numerosas formas farmacéuticas los incluyen, pero su eficacia es limitada.

Propóleos

Se preparan ungüentos al 10 y 20% con excipientes emulsificantes no iónicos. La generación de epitelio sobre la superficie dérmica es estimulada por los ácidos balsámicos (cinámico, benzoico y 4-oxi-3-metoxi-cinámico) presentes en el propóleos.

Antralina

Es la 1,8-dihidroxi-9(10H)-antracena (1,8-dihidroxi-antrona); "ditranol"; "psoradrato"; "psoriacida"; "batidrol"; "antraderm", etc.). Es un irritante suave con actividad antimicrobiana escasa. Se dispensa como crema, pomada o ungüento en concentraciones de 0,1 a 1%. La preparación más débil se emplea primero y luego se aumenta la concentración de acuerdo a la tolerancia del paciente. La antralina es a veces muy efectiva en casos de psoriasis que no habían respondido a otro tratamiento. Tiñe la piel de amarillo.

Azufre

Cuando el elemento se aplica sobre la piel (azufre sublimado, "flor de azufre", azufre precipitado, azufre coloidal, etc.), presumiblemente se oxida el azufre a ácido pentatiónico por medio de microorganismos o células epidérmicas y le confieren propiedades queratolíticas; ésta puede ser la base de su acción terapéutica en la psoriasis.

Metotrexato

Una llamativa mejoría se ha observado con el uso de metotrexato en el tratamiento de la psoriasis severa, pero requiere una vigilancia constante del paciente para juzgar correctamente las aplicaciones y evitar reacciones tóxicas serias.

Azaribina

La azaribina es el derivado triacetílico y prodroga del nucleósido azauridina (2-β-D-ribofuranosil-1,2,4-triazina-3,5(2H,4H)diona); se sintetizó con el objeto de lograr una mejor absorción después de la administración bucal y para evitar el metabolismo de la azauridina a azauracilo por microorganismos intestinales, factor que contribuye a la toxicidad de la azauridina para el SNC. La azaribina tiene marcada actividad terapéutica en la psoriasis.

Retinoides

La vitamina A puede ser útil en el tratamiento de la psoriasis; se reemplaza con ventaja por los retinoides, que aumentan la mitosis de células epidérmicas y el recambio celular produciendo una capa de células córneas menos cohesiva que se descama con mayor facilidad, logrando mejoría en casi todos los casos.

Corticosteroides

A partir de la experiencia acumulada desde la introducción de los glucocorticoides para uso clínico, su aplicación tópica ha revolucionado la terapia dermatológica.

En el caso de la psoriasis, se administran generalmente betametasona y clobetasol. Los efectos farmacológicos de los esteroide corticosuprarrenales, aplicados en forma tópica son similares a los observados en la administración sistémica. Estos efectos resultan de la interacción de los esteroides con receptores citoplasmáticos. Se han detectado receptores de glucocorticoides en células epidérmicas y dérmicas.

Es posible que el mecanismo de acción de los corticosteroides en los estados proliferativos, como en la psoriasis, obedezca a múltiples factores y no a la simple inhibición de la replicación celular.

En estudios comparativos, la severidad de la psoriasis es analizada de acuerdo al valor del Area de Psoriasis e Índice de Severidad (PASI); tanto clobetasol como betametasona tiene una respuesta notable en el eritema, grosor y escamación.

Los riesgos de toxicidad son máximos cuando el tratamiento es prolongado y se tratan áreas extensas. Los efectos adversos más frecuentes incluyen atrofas y estrías, por lo general no reversibles. También puede presentarse un fenómeno de rebote (un recrudescimiento de la enfermedad) cuando un curso de tratamiento supresor se detiene en forma abrupta. Además la naturaleza de la entidad tratada puede cambiar: por ejemplo, puede haber un brote pustuloso de psoriasis después de la suspensión rápida del tratamiento supresor con corticosteroides.

Estudios comparativos a doble ciego, derecha/izquierda, fueron realizados con calcipotriol y betametasona.

Uso del calcipotriol en el tratamiento de la psoriasis

La incorporación a la farmacología actual de los metabolitos de la vitamina D (calcifediol, calcitriol) y sus análogos, en particular el que nos ocupa, calcipotriol, para tratar la psoriasis, implica admitir una droga con estudios farmacológicos concluyentes que facilitará su seguimiento clínico hasta el nivel molecular.

Luego de pasar revista a otros antisoriásicos, veremos las conclusiones de algunas experiencias que justifican adjudicarle la categoría terapéutica de antisoriásico no curativo, con ventajas sobre los anteriores.

1) Para la comprensión de los efectos notablemente diversos de este grupo de drogas, es esencial el conocimiento de los receptores y las bases moleculares de su función. La dilucidación de sus características y de las vías bioquímicas y fisiológicas que ellos regulan se han aclarado en experiencias aún fragmentarias ⁶²⁻⁹.

2) Bioensayo para IL1 (interleuquina 1). Demuestra que el calcipotriol es un potente inhibidor de la proliferación celular inducida por la IL 1 humana ⁷⁰.

3) Bioensayo para IL2 (interleuquina 2) y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Las funciones de estos mediadores inmunológicos no fueron afectadas por 1,25 (OH)2D3 y calcipotriol ⁷¹⁻².

4) Varias experiencias confirman que el calcipotriol es un regulador de la diferenciación celular en células tumorales humanas indiferenciadas y en queratinocitos humanos ⁷³.

5) La implementación de tratamientos combinados con calcipotriol tópico y radiaciones UV, manifiestan buenos resultados ⁷⁴.

6) Comparado con el valerato de betametasona, el calcipotriol es significativamente más eficaz ⁷⁴.

7) Numerosos estudios clínicos demuestran progresos elocuentes en las lesiones psoriásicas con la aplicación tópica de calcipotriol, normalizando la proliferación y diferenciación celular de la piel psoriásica.

Efectos aderversos

Los efectos secundarios observados fueron dermatitis y reacciones irritantes locales en un número apreciable de pacientes, (aproximadamente 20%). Raramente provoca dermatitis facial. En estos casos se debe discontinuar el tratamiento. No debe ser utilizado en la cara y se recomienda lavar cuidadosamente las manos luego de su uso.

Provoca hipercalcemia en tratamientos prolongados y con altas dosis. Se han comunicado casos de nefrocalcinosis: el control radiográfico muestra la presencia de concreciones cálcicas en el vértice y contorno de las pirámides del riñón.

Las manifestaciones de hipercalcemia pueden controlarse con la determinación periódica de calcio urinario y la restricción en las dosis. En enfermos con neoplasias, la hipercalcemia agrava su estado.

Posología

Se presenta como ungüento que contiene 50 µg de calcipotriol por gramo. La dosis semanal de ungüento no debe exceder los 100 g; debe aplicarse moderadamente en las zonas afectadas de la piel dos veces al día.

La terapéutica de mantenimiento requiere en algunos casos aplicaciones menos frecuentes ⁷⁴⁻⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mellanby, E. (1919) *Lancet* **19**: 407-12
2. Huldshinsky, K. (1919) *Dtsch. Med. Wochenschr.* **14**: 712-3
3. Steembo, H. y A. Black (1924) *J. Biol. Chem.* **61**: 405-22
4. Hess, A.F. y M. Weinstock (1924) *J. Biol. Chem.* **62**: 301-13
5. Windaus, A. (1936) *Z. Physiol. Chem.* **241**: 100-3
6. Kim, H. y C.M. Hamilton (1939) *D. Arch. Dermat. Syph.* **39**: 515-7
7. Norman, C.F. (1946) *Geriatrics* **2**: 24-33
8. Dowling, G.B. y E.W.P. Thomas (1946) *Lancet* **46**: 919-22
9. Krafka, J. (1936) *J. Lab. Clin. Med.* **21**: 1147-8
10. Thaker, E.A. (1940) *Illinois Med.* **78**: 352-60
11. Kodicek, E. (1974) *Lancet* **74**: 325-9
12. De Luca, H.F. y H.K. Schoes (1976) *D. Annu. Rev. Biochem.* **45**: 631-66
13. De Luca, H.F. y H.K. Schoes (1983) *A. Annu. Rev. Biochem.* **52**: 411-39
14. De Luca, H.F. (1988) *FASEB J.* **2**: 224-36
15. Hausler, M.R. y T.A. Mc Cain (1977) *N. Engl. J. Med.* **297**: 974-83
16. Frasser, D.R. (1988) en "Calcium in Human Biology" (B.E.C. Nordin, ed.) Springer-Verlag, Berlin, págs. 27-41
17. Evans, R.M. (1988) *Science* **240**: 889-95
18. Barsony, J. y S.J. Marx (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**: 1223-6
19. Binderup, L. y E. Bramm (1988) *Biochem. Pharmacol.* **37**: 889-95
20. Reichel, H., H.P. Koeffler y A.W. Norman (1989) *N. Engl. J. Med.* **320**: 980-91

21. Kragballe, K. e I.L. Wildfang (1990) *Arch. Dermatol. Res.* **282**: 164-7
22. Harden, D., R. Kumar, M.F. Holick y H.F. De Luca (1976) *Science* (Wash.DC) **193**: 493-4
23. Kumar, R., S. Nagubandi, V.R. Mattox y J.M. Londowski (1980) *J. Clin. Invest.* **65**: 277-84
24. Weisner, R.H., R. Kumar, E. Seeman y V.L.W. Go (1980) *J. Clin. Invest.* **96**: 1094-1100
25. Hughes, M.R., D.J. Baylink, P.G. Jones y M.R. Haussler (1976) *J. Clin. Invest.* **58**: 61-70
26. Zerwekh, J.E., K. Glass, J. Jowsey y C.Y.C. Pak (1979) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **49**: 171-5
27. Lambert, P.W., B.W. Hollis, N.H. Bell y S. Epstein (1980) *J. Clin. Invest.* **66**: 782-91
28. Henry, H.L.(1981) *Endocrinology* **108**: 733-5
29. Prince, M.J., P.C. Schaefer, R.S. Goldsmith y A.B. Chausmer (1982) *Ann.Int.Med.* **96**: 586-91
30. Lyles, K.W.y M.K. Dreznber (1982) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **54**: 638-44
31. Bar-Shavit,Z., S.L. Teitelbaum y A.J. Kahn (1983) *J. Clin. Invest.* **72**: 516:25
32. Griffin, J.E. y J.E. Zerwekh (1983) *J. Clin. Invest.* **72**: 1190-9
33. Tsoukas, C.D., D.M.Provvedini y S.C. Manolagas (1984) *Science* **224**: 1438-40
34. Magelesdorf, D.J., H.P. Koeffler, C.A. Donaldson, J.W. Pike y M.R. Haussler (1984) *J. Cell. Biol.* **98**: 391-8
35. Booth, B.E., H.C. Tsai y R.C. Morris, Jr. (1985) *J. Clin. Invest.* **75**: 155-61
36. Rosenthal,K., L. Insogna, J. Ward Godsall, L. Smaldone, J.A. Waldone y A.F. Stewart (1985) *J. Clin. Endocrinol. Med.* **60**: 29-33
37. Mayfield, R.K. y N.H. Bell (1985) *N. Engl. J. Med.* **312**: 1195-6
38. Shinki,T., N. Takahshi, T. Kadofukus, T. Sato y T. Suda (1985) *J. Biol. Chem.* **260**: 2185-90
39. Bell, H.N. (1985) *J. Clin. Invest.* **76**: 1-6
40. Holick, M.F., E. Smith y S. Pincus (1987) *Arch. Dermatol.* (1987) **123**: 1677-83
41. Morimoto, S., K. Yochikawa y T. Kozuka (1986) *Br. J. Dermatol.* **115**: 421-9
42. Kato,T., M. Rokugo, T. Terui y H. Tagami (1986) *Br. J. Dermatol.* **115**: 431-3
43. Morimoto, S., T. Onishi y S. Imanaka (1986) *Calcif. Tissue Int.* **38**: 119-22
44. Smith, E.L., S.H. Pincus, L. Donoval y M.F. Holick (1988) *J. Am. Acad. Dermatol.* **19**: 516-28
45. Kragballe, K., H.I. Beck y H. Sogaard (1988) *Br. J. Dermatol.* **119**: 223-30
46. Staberg,B., K. Roed-Petersen y T.Mennet (1989) *Acta Derm. Venereol.* (Stockh) **69**: 147-50
47. Morimoto, S. y K. Yoshikawa (1989) *Arch. Dermatol.* **125**: 231-4
48. Kragballe, K. (1989) *Arch. Dermatol* **125**: 1647-52
49. Kragballe, K. y I.L. Widfang (1990) *Arch. Dermatol Res.* **282**: 164-7
50. Araujo, O.E., F.P. Franklin y K.D. Brown (1991) *DICP. Ann. Pharmacoth.* **25**: 835-8
51. Berth-Jones, J. y P.E. Hutchinson (1992) *J.Clin. Pharm. Ther.* **17**: 217-22
52. Phillips, T.J. y J.S. Dover (1992) *Medical Progress* **326**: 167-8
53. Bochner, H., E. Cohen y M. David (1990) *Israel Med. Sciences* **26**: 406-8
54. Young, E.(1986) *Dermatol.* **173**: 285-7
55. Ryatt, K.S., B.N. Statham y N.R. Rowell (1984) *Brit. J. Dermatol.* **111**: 455-9
56. Schaefer,H., E.M. Farber, L. Goldberg y W. Schalla (1980) *Br. J. Dermatol.* **102**: 571-3
57. Goeckerman, W.H. (1933) *Br. J. Phy. Med.* **7**: 215-7
58. Stevenson, C.J. y G.E. Whittington (1963) *Br. Med. J.* **1**: 1450-1
59. Carruthers, J.A., P.J. August y R.C.D. Staughton (1975) *Br. Med. J.* **4**: 203-4
60. Boxley, J.D., R.P.R. Dawber y R. Summerly (1975) *Br. Med. J.* **4**: 255-6
61. Baker, H. (1976) *Br. J. Dermatol.* **94**: 83-8

62. Hosomi, J., J. Hosoi, E. Abe, T. Suda y T.Kuroki (1983) *Endocrinology* **113**: 1950-7
63. Clemens, T.L., J.S. Adams y N. Hiriuchi (1983) *Clin. Endocrinol. Metab.* **56**: 824-30
64. Pike, J.W., S.L. Manon, C.A. Donalson y M.R. Haussier (1983) *J. Biol. Chem.* **258**: 1289-92
65. Merke, J., S. Senst y E. Ritz (1984) *Biochem. Biophys Res. Commun.* **120**: 199-202
66. Simpson, R.U., G.A. Thomas y A.J. Arnold (1985) *J. Biol. Chem.* **260**: 8882-5
67. Koromiya, K., I. Nagata, M. Tsuchimoto, K. Kunisawa, T. Takeshita y T. Naruchi (1985) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **127**: 753-8
68. Munker, R., A. Norman y H.P. Koeffler (1986) *J. Clin. Invest.* **78**: 424-6
69. Smith, E.L., N.C. Walworth, y M.F. Holick (1986) *J. Invest. Derm.* **86**: 709-11
70. Champion, R.H. (1986) *Br. Med. J.* **292**: 1983-5
71. Binderup, L. (1986) *Acta Pharmac. Tox.* **59**: 228-30
72. Binderup, L. y E. Bramm (1988) *Biochem. Pharmac.* **37**: 889-95
73. Muller, K., M. Svenson, K. Bendtzen (1988) *Immunology Letters* **17**: 361-6
74. Kragballe, K. (1990) *Dermatol.* **181**: 211-4
75. Kragballe, K., B.T. Gjertsen, D. de Hop, T. Karlsmark, P.C.M. van de Kerkhof, O. Lar-ko, C. Niebor, J. Roed-Petersen, A. Strand y G. Tikjob (1991) *Lancet* **337**: 193-6
76. Kragballe, K. (1993) III Reunión Internacional de Dermatología Bs. As. Simposio Satélite: "Nuevos análogos de la Vitamina D. Calcipotriol en el tratamiento de la Psoriasis"