

## Tratamientos tópicos de la psoriasis: actualización

### *Topical treatment of psoriasis: An update*

Marc Julià Manresa, Juan Antonio Moreno Romero  
Hospital Clínic de Barcelona. España.

#### Correspondencia:

Marc Julià Manresa.  
C/ Hurtado 29, 1º 3ª. 08022 Barcelona. España.  
Tel.:(+34) 636 24 20 69  
e-mail: marc1978@hotmail.com

#### Resumen

Existen distintas modalidades terapéuticas que el dermatólogo debe tener en cuenta para tratar la psoriasis, incluyendo el tratamiento tópico, el sistémico y la fototerapia. De todas ellas, el tratamiento tópico representa el primer eslabón terapéutico. Gracias a los nuevos avances en el campo de la dermatología, hoy en día puede tratarse de manera más eficaz y segura esta crónica enfermedad. En este trabajo, se ha realizado una revisión sistemática de los últimos estudios en eficacia y beneficio de los distintos principios activos actualmente disponibles en el mercado para el tratamiento tópico de la psoriasis, además de revisar también la actualidad de los tratamientos más clásicos como son el alquitrán y la antralina. Así mismo, se exponen los efectos secundarios de cada uno de los principios activos y se destacan las mejores combinaciones terapéuticas que mejoran la eficacia, la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento.

(Julià Manresa M, Moreno Romero JA. Tratamiento tópico de la psoriasis: actualización. Med Cutan Iber Lat Am 2005;33:147-157)

**Palabras clave:** psoriasis, tratamiento tópico, antralina, alquitrán, corticoides tópicos, calcipotriol, tazaroteno.

#### Summary

*There are several therapeutic modalities in order to treat psoriasis that dermatologist may have to consider, including topical treatment, systemic treatment and phototherapy. Among the different modalities, topical treatment is the first link in the approach of the treatment of psoriasis. With the new advances in dermatology's therapeutics, psoriasis today can be treated in a more efficient and safely way. In this brief monography, it has been systematically reviewed the last studies on the efficacy and benefit of the different drugs for the topical treatment of psoriasis and also an update of the classical agents such dithranol and tars. In the same way, it is also highlighted the adverse effects of the different drugs and the best combinations that improve the efficacy, tolerance and fulfillment of treatment.*

**Keywords:** psoriasis, topical treatment, adverse effects, dithranol, tar, calcipotriol, tazarotene, topical corticosteroids, tacrolimus, pimecrolimus.

Clásicamente, la psoriasis ha sido tratada con tratamientos tópicos, sistémicos y fototerapia. Dichas modalidades de tratamiento pueden combinarse entre ellas y, de este modo, potenciar su efecto terapéutico. De todos ellos, el tratamiento tópico representa el primer escalón terapéutico y punto de partida para el tratamiento de la psoriasis.

Gracias a los nuevos avances en el tratamiento tópico de la psoriasis, hoy en día puede tratarse de forma más segura y eficaz. Los corticoides tópicos siguen siendo los fármacos más utilizados aunque suelen administrarse en combinación con otros principios activos y evitar así su uso prolongado. El uso de antralina y alquitrán ha disminuido con

la disponibilidad de otros productos no corticoides como el calcipotriol y el tazaroteno, de más cómoda posología. Otros prometedores tratamientos tópicos están aun en fases de desarrollo.

Esta revisión se centrará en los principales tratamientos tópicos para la psoriasis y se comentará brevemente los resultados obtenidos con los nuevos tratamientos tópicos utilizados más recientemente.

#### Queratolíticos tópicos

Los queratolíticos son agentes que producen un aumento de la eliminación de la capa córnea, especialmente cuando está

en exceso. Su aplicación se ciñe a los procesos dermatológicos que cursan con hiperqueratosis como las ictiosis, las queratodermias palmo-plantares y la psoriasis. Los queratolíticos se utilizan habitualmente en las primeras fases del tratamiento de la psoriasis, cuando predominan las placas hiperqueratósicas, solos o combinados. El ácido salicílico y la urea son los dos agentes queratolíticos más ampliamente utilizados en la psoriasis.

## Ácido salicílico

El ácido salicílico (AS), principio activo de un antiguo preparado natural, fue identificado en 1838. No fue hasta 1885 en que se inició la producción sintética de grandes cantidades de AS. Es uno de los más antiguos queratolíticos conocidos y goza de un amplio uso en el campo de la dermatología, incluida la psoriasis<sup>1</sup>.

La forma libre orto-isomérica de la molécula es la responsable de los efectos dermatoterapéuticos del AS. Por otro lado, los ésteres y sales salicílicas son más efectivos como agentes sistémicos. El AS puede formularse en la mayoría de vehículos a concentraciones que oscilan entre el 0.5% y el 60%, aunque no suele usarse a concentraciones superiores al 10%[1].

El mecanismo de acción del AS incluye:

- 1) Reducción de la cohesión intercelular de la capa córnea mediante la disolución del cemento intercelular.
- 2) Reducción del pH del estrato córneo, que incrementa la hidratación y la suavidad de la piel[2].

Histológicamente, la aplicación de AS se traduce en un adelgazamiento de la epidermis debido a la formación de múltiples lamelas irregulares compuestas por escamas sueltas que acaban descamando[2].

El AS también incrementa de manera significativa la penetrancia percutánea de otros principios activos. En la psoriasis, la combinación entre corticoides tópicos y AS a concentraciones queratolíticas presenta interesantes propiedades; por una parte ejerce una eficaz acción queratolítica, y por otra, permite aumentar el efecto propio de los corticoides tópicos. En efecto, la biodisponibilidad de corticoides como la hidrocortisona, triamcinolona y fluocinónido es de 2 a 3 veces superior cuando se combina con AS al 2%[3].

Los efectos del AS son dosis-dependientes. A concentraciones  $\leq 0.3\%$  el AS ejerce una acción fotoprotectora, bacterioestática y antifúngica. Al 0.5% el AS es utilizado como conservante en preparados tópicos y hasta el 2% presenta propiedades queratoplásticas. A concentraciones superiores al 5%, el AS ejerce de manera incremental una potente y profunda acción queratolítica hasta la exfoliación

propriadamente dicha[1]. Concentraciones de hasta el 50% aplicadas en oclusión son actualmente utilizadas para tratar verrugas, cuernos cutáneos y helomas.

El AS puede aplicarse allí donde exista escama o hiperqueratosis. Típicamente es utilizado en el cuero cabelludo y la región palmo-plantar. Debido a su potencial efecto irritante, el AS suele formularse en vehículos hidratantes como cremas o ungüentos. Su uso debe evitarse en la región anogenital, los pliegues, las mucosas, los ojos y las áreas de piel sana.

El uso convencional de preparados tópicos con AS es seguro. Sin embargo, su aplicación en oclusión en grandes extensiones del tegumento puede producir una absorción masiva provocando toxicidad conocida como salicilemia, que se manifiesta con sintomatología gastrointestinal, inestabilidad cefálica, tinitus y alteraciones psiquiátricas[4]. Hay que ser especialmente reticente utilizar AS en niños.

El uso del AS en la psoriasis se justifica por su efecto descamativo y capacidad de ablandar la capa córnea. Las fórmulas de AS vehiculizadas en vaselina permiten una rápida descamación del tegumento afectado; en la región palmo-plantar, éstas pueden aplicarse en oclusión. Para el tratamiento del cuero cabelludo, existen varios preparados comercializados, más cosméticos como lociones o emulsiones.

Sin embargo, en el tratamiento de la psoriasis, el AS suele utilizarse en combinación con otros principios activos como los corticoides tópicos, favoreciendo así su penetración. Actualmente, existen múltiples preparados comercializados que combinan dichos principios activos, útiles en aquellas placas psoriásicas, infiltradas y con descamación abundante[5].

Las recomendaciones prácticas para el uso del AS en psoriasis pueden resumirse en:

1. Combinar el AS con los corticoides tópicos.
2. Utilizar la combinación como tratamiento de elección en las placas infiltradas con escamas (su uso también sigue siendo aceptado en aquellas placas con escamas menos infiltradas).
3. Usar de manera cautelosa en psoriasis extensas para evitar su absorción sistémica masiva y la salicilemia.
4. Usar siempre después de la fototerapia si se combina con ésta, para evitar el bloqueo de la luz UV por parte del AS.

## Urea

La urea, a altas concentraciones ( $\geq 15\%$ ), presenta propiedades queratolíticas, mientras que a bajas concentraciones, propiedades hidratantes.

Su uso en la psoriasis es limitado, y suele combinarse con otros principios activos, como por ejemplo con el AS para conseguir un mayor efecto queratolítico. En la clásica fórmula *Nuevo Darier* para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo, se combina AS al 8% con urea al 15% junto con resorcina al 8% y acetónido de triamcinolona al 0.1% en un excipiente emoliente lavable.

La urea ha sido también utilizada en combinación con corticoides tópicos para favorecer la penetrancia y eficacia de éstos. Sin embargo, algunos pacientes experimentan sensación de prurito y quemazón al aplicar preparados tópicos con urea. Por ello, la mayoría de autores prefieren utilizar el AS como agente queratolítico.

## Alquitranes

El alquitrán de hulla es una mezcla compleja de centenares de sustancias obtenidas por condensación durante la combustión de carbón. El alquitrán se ha utilizado durante más de un siglo y se asume que tiene efectos antimutagénicos y es un producto sensibilizador de radiaciones UVA[6]. Su uso fue popularizado por Goeckerman, en un régimen terapéutico que combinaba la aplicación diaria de alquitrán junto con baños de alquitrán y fototerapia[7]. Actualmente, existen productos con distintos extractos de alquitrán vehiculizados en cremas o ungüentos más fáciles de manipular por el paciente. Estos productos refinados son más cosméticos pero menos efectivos que el alquitrán crudo[8].

La seguridad de los alquitranes es una de sus grandes virtudes. No se conocen efectos de toxicidad sistémica. La irritación local es infrecuente excepto en psoriasis inestables o pustulosas, cara, región genital y pliegues cutáneos. La folliculitis es el efecto secundario más común. Sólo la carcinogenicidad del alquitrán en piel de animales de experimentación y en trabajadores del carbón ensombrece su uso. Sin embargo, la larga experiencia de su uso clínico dicta que el riesgo de cáncer cutáneo asociado al uso de alquitranes terapéuticos es, si existente, mínimo[9]. Aun así, existen zonas donde debe evitarse su uso como el área genital. Sí existen estudios que demuestran mayor riesgo de cáncer cutáneo en pacientes tratados con el método Goeckerman, y al disponer de otras medidas terapéuticas, ha dejado de utilizarse[10].

La eritrodermia psoriásica y la psoriasis pustulosa son formas que no toleran los alquitranes aun en sus preparados menos potentes, por lo que no deben utilizarse[11].

Más común es el uso de derivados del alquitrán para el tratamiento adyuvante de la psoriasis, pues permite reducir la placa de psoriasis y aporta un efecto antiinflamatorio beneficioso para el paciente.

## Antralina o ditranol

La antralina (1,8-dihidroxiantrona) fue inicialmente utilizada por Galewsky y Unna en 1916. Ha sido un agente ampliamente utilizado en la psoriasis en distintos vehículos y modos de aplicación. Sin embargo, debido a sus efectos locales de tinción e irritación cutánea, actualmente es poco frecuente su uso como primera línea de tratamiento, y es más comúnmente utilizada en placas crónicas recalcitrantes o en combinación con fototerapia UVB[12].

La antralina posee propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias sobre los queratinocitos y las células del infiltrado respectivamente, por lo que disminuye la hiperplasia epidérmica y el inflamatorio dérmico. Por otro lado, la antralina induce la transcripción del factor nuclear NF- $\kappa$ B. Dicho factor de transcripción está en relación con la expresión de otras citocinas como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  hecho que permite explicar las propiedades irritantes de la antralina[13].

Clásicamente, el tratamiento con antralina se inicia a bajas concentraciones (0,05-0,1%) en vaselina o pasta lassar aplicándose sobre la placa de psoriasis una vez al día. Puede añadirse ácido salicílico al 0.5-1% para prevenir la auto-oxidación. Progresivamente se va incrementando la concentración semanalmente según la tolerancia hasta alcanzar concentraciones de hasta el 5%. La psoriasis en placas responde bien a la antralina. La psoriasis guttata puede también tratarse eficazmente.

El tratamiento por *short-contact* es un modo de aplicación alternativo. Consiste en aplicar altas concentraciones de antralina (al 1 o 5%) en vehículos hidrofílicos y retirarlos en un corto período de tiempo. La duración de las aplicaciones se va prolongando progresivamente semanalmente hasta el *aclaramiento* de las lesiones. Posteriormente debe realizarse tratamiento de mantenimiento una vez a la semana.

El método Ingram combina el tratamiento tópico con antralina y la fototerapia con UVB. Originalmente consistía en baños de alquitrán para retirar la descamación, irradiación sub-eritematosa con UVB y aplicación de antralina en dosis crecientes[14]. Varios estudios han demostrado la superioridad de este tratamiento combinado respecto a los correspondientes tratamiento aislados[15,16].

Los principales efectos secundarios de la antralina que hacen del tratamiento un proceso delicado y engorroso son la tinción de la piel y la ropa, y la irritación cutánea[17]. La antralina produce irritación cutánea en pacientes susceptibles o tras aumentar la concentración demasiado rápido. Debe evitarse en lo posible aplicar antralina en el cuero cabelludo, pues tiñe el pelo de color gris-violáceo. A altas concentraciones, la antralina provoca decoloraciones marrónáceas de la piel adyacente y la ropa. Si el producto permanece en el estrato córneo, la decoloración puede desaparecer en unos días después de suspender el tratamiento,

aunque quitar las manchas de la ropa es mucho más difícil o imposible. La tinción de la vestimenta, de las sábanas y de los muebles otro gran inconveniente para el uso domiciliario de la antralina[12]. La trietanolamina puede disminuir la irritación y teñido de la piel[18].

Una nueva formulación galénica de antralina al 1% microencapsulada, reduce la irritación y tinción local de la piel o la vestimenta ya que libera el principio activo a la temperatura de la superficie cutánea[19].

## Corticoides tópicos

A pesar de la introducción de nuevos fármacos no corticoides, los corticoides siguen siendo la piedra angular del tratamiento tópico de la psoriasis[20]. Modificaciones del cortisol mediante la adición o alteración de grupos funcionales en distintas posiciones de la molécula, ha permitido producir nuevas moléculas de distinta potencia y efectos secundarios. Tan importante como la potencia intrínseca del corticoide es el vehículo en el que se administra, ya que éste determina de manera importante la biodisponibilidad del principio activo[21]. La solubilidad del glucocorticoide en el vehículo es otro factor que influye en su biodisponibilidad. Por ejemplo, el propilenglicol es un agente ampliamente utilizado como disolvente del glucocorticoide en el vehículo, y en términos generales, cuanto más propilenglicol contiene el producto, más potente es éste. Otro factor que influye en la potencia clínica del fármaco es el tipo de piel sobre el que se aplica el corticoide; cuanto más delgada sea el estrato córneo y menos vascularización tenga la dermis subyacente, mayor será la penetración del corticoide y más susceptible de efectos secundarios. Así, no es lo mismo utilizar un vehículo muy lipofílico y oclusivo como el ungüento que otro más hidrofílico como la loción, o aplicar el mismo preparado en la piel de la cara que en la de las palmas o plantas. Tanto la oclusión como la hidratación así como el aumento de temperatura favorecen la penetración de los corticoides tópicos[22]. El tratamiento de la piel previo a la aplicación de los corticoides tópicos también influye en la absorción. Así, el uso de queratolíticos o disolventes grasos como la acetona incrementa la penetración de hidrocortisona en un 78-90%[23].

La efectividad clínica de los corticoides está en relación a cuatro propiedades básicas: 1) vasoconstricción, 2) efectos antiproliferativos, 3) inmunosupresión y 4) efectos antiinflamatorios. Existen corticoides tópicos de distintas potencias y se clasifican según la clasificación de Stoughton-Cornell; dicha clasificación se basa en la capacidad vasoconstrictora de cada uno de ellos que a la vez está relacionada con su potencia antiinflamatoria[24]. Las potencias de los corticoides tópicos oscilan entre los de clase 7 (muy baja potencia),

como la hidrocortisona al 1%, disponible en las farmacias sin receta médica hasta los de clase 1 (superpotentes), como el propionato de clobetasol. En cuanto al vehículo, existe una gran diversidad de preparados que permiten adecuar y optimizar el tratamiento tópico aportando mayor confort al paciente. Encontramos lociones, soluciones, cremas, cremas emolientes, geles y sprays en diversas marcas comerciales, e incluso apósitos impregnados de corticoides, particularmente eficaces en placas liquenificadas refractarias a otros tratamientos con corticoides tópicos[16]. Incluso están disponibles en la actualidad sticks de parafina con corticoides[25].

En la mayoría de los prospectos se recomienda aplicar el fármaco dos veces al día, aunque ninguna evidencia científica ha establecido nunca que sea la dosificación más óptima. Para evitar los efectos secundarios y la taquifilaxia de los corticoides, es conveniente establecer con el paciente los períodos más largos posibles entre tandas de aplicaciones que permitan mantener la enfermedad controlada[26].

Los corticoides tópicos permiten una excelente cosmética, son bien tolerados y los preferidos por muchos pacientes. Sin embargo, su uso prolongado está limitado por los efectos secundarios. Dichos efectos secundarios están en relación con la acción no específica que ejercen sobre los fibroblastos (estrías, atrofia), las células endoteliales (púrpura), los receptores androgénicos (acné, hirsutismo), los receptores mineralocorticoides, etc...

Los efectos sistémicos adversos de los corticoides son más frecuentes cuando se usan corticoides potentes, en ancianos y niños, si se aplican en cara y pliegues y con el uso concomitante de queratolíticos. El uso prolongado de corticoides en extensas áreas cutáneas, particularmente en pacientes eritrodérmicos, puede provocar una supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenérgico. Por su mayor índice superficie cutánea/masa corporal, los niños son más susceptibles a los efectos secundarios sistémicos de los corticoides[27]. Sin embargo, el síndrome de Cushing yatrogénico en pacientes tratados con corticoides tópicos es infrecuente. Sí es más habitual que produzcan o empeoren una diabetes, una hipertensión arterial de base o el retraso del crecimiento en los niños[22].

Más frecuentes son los efectos secundarios locales. El uso de corticoides tópicos en grandes cantidades y durante largos períodos de tiempo o en zonas susceptibles como son la cara y los pliegues cutáneos, predispone a ellos. En efecto, la atrofia cutánea, la fragilidad capilar, las telangiectasias y la formación de estrías son los efectos secundarios más característicos del uso de corticoides tópicos. A nivel epidérmico, la atrofia cutánea se refleja en una piel fina, brillante y que se rompe fácilmente. A nivel dérmico, tiene lugar un efecto inhibitorio sobre los fibroblastos con disminución

de la síntesis de colágeno y la subsiguiente atrofia dérmica y formación de estrías. En cuanto a los vasos sanguíneos, inicialmente se produce una vasoconstricción beneficiosa; a largo plazo los corticoides tópicos provocan vasodilatación permanente y telangiectasias. La fragilidad capilar facilita que se rompan los vasos y se produzca púrpura. Los efectos secundarios cutáneos guardan relación fundamentalmente con la potencia del agente empleado[22].

Uno de los aspectos más problemáticos con el uso repetido de corticoides es el desarrollo de taquifilaxia, por lo que acaban perdiendo su eficacia. Además, los corticoides tópicos pueden favorecer o exacerbar infecciones cutáneas[17]. Otros efectos secundarios son hipertrichosis, acné esteroideo, dermatitis perioral, rosácea, dermatitis irritativa y dermatitis de contacto (al vehículo o al propio principio activo)[22].

Para prevenir los efectos secundarios de los corticoides más potentes, puede emplearse una pauta de administración *pulsátil* en el que el paciente se aplica el tratamiento 3 veces por semana. De este modo se mantiene la eficacia del corticoide durante más tiempo[28]. Otro inconveniente de los corticoides es la rápida recurrencia de la enfermedad sino se aplica un tratamiento de mantenimiento.

Actualmente se están investigando estrategias para mejorar la relación riesgo/beneficio de los corticoides y obtener moléculas potentes minimizando los efectos secundarios. En este sentido, se han desarrollado glucocorticoides que, aun manteniendo gran actividad en la piel después de su aplicación, son rápidamente convertidos en metabolitos inactivos para minimizar los efectos sistémicos y posiblemente los efectos secundarios locales. Son los llamados glucocorticoides *suaves*; algunos ejemplos son el propionato de fluticasona, el prednicarbat y la metilprednisolona aceponato<sup>29</sup>. Sin embargo, se requieren más estudios para demostrar el claro beneficio de estos nuevos corticoides a largo plazo.

Otra alternativa son los regímenes pulsátiles de corticoides superpotentes que permiten mantener la eficacia y minimizar la dosis total acumulada del fármaco[30].

Del mismo modo en que se desarrollan nuevos corticoides, se trabaja también en la creación de vehículos que se adapten a las necesidades fármaco-cosméticas de los pacientes. Un buen ejemplo es el valerato de betametasona en espuma, que se convierte en un líquido cosmético muy bien aceptado por los pacientes. En un estudio multicéntrico, a doble ciego, el valerato de betametasona en espuma demostró ser más eficaz que la loción para la psoriasis moderada-severa del cuero cabelludo[31].

## Retinoides tópicos

El tazaroteno es el primer agonista retinoide aprobado por la FDA para el tratamiento tópico de la psoriasis vulgar. En

su aplicación, el tazaroteno es rápidamente hidrolizado a su metabolito activo, el ácido tazaroténico que se une de manera selectiva a los receptores de ácidos retinoicos (RARs) intranucleares. El ácido tazaroténico se une de manera selectiva sobre los RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$  y muestra una menor afinidad para los receptores retinoides X[32]. Se desconoce el mecanismo exacto de actuación, pero se sabe que induce directamente la expresión de los llamados genes inducidos por tazaroteno (TIG-1, TIG-2 y TIG-3) e indirectamente disminuye la traducción de otros genes como la proteína activadora 1 o el factor nuclear de IL-6[26]. De este modo, mediante la regulación de la transcripción génica, el tazaroteno normaliza la diferenciación de los queratinocitos, reduce la hiperproliferación epidérmica y disminuye la inflamación interviniendo así en los tres factores patogénicos de la psoriasis. El tazaroteno, a concentraciones del 0.05% y 0.1%, está disponible en gel y crema, y se aplica una sola vez al día. El tazaroteno, al actuar de manera más selectiva sobre los RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$  que otros retinoides, presenta un mayor efecto beneficioso terapéutico y una mayor tolerabilidad al disminuir la irritación local[20].

Clínicamente, el tazaroteno reduce la descamación, el grosor y en menor medida el eritema de la placa de psoriasis<sup>33</sup>. En dos estudios multicéntricos, randomizados, a doble ciego y con grupo control se concluyó que el tazaroteno era eficaz como tratamiento inicial así como para el tratamiento de mantenimiento confirmando los resultados obtenidos en anteriores estudios[34]. La aplicación de tazaroteno puede utilizarse para el tratamiento de la afectación ungueal psoriásica. En efecto, estudios clínicos prospectivos y randomizados han demostrado la eficacia del tazaroteno sobre la onicolisis y el *pitting* ungueal[35].

El tazaroteno, como otros retinoides tópicos, no presenta los efectos secundarios de los corticoides e incluso previene la atrofia corticoidea[36]. Desafortunadamente tanto el gel como la crema de tazaroteno provocan dermatitis irritativa, eritema y sensación urente en la zona de aplicación, siendo más intensa en la formulación al 0,1% que al 0,05%[17,37,38]. Por ello, es habitual combinar tazaroteno con corticoides tópicos para evitar los efectos secundarios propios de los retinoides y aportar un efecto terapéutico adicional, potenciando la mejoría y disminuyendo la irritación[17,20,37]. Combinaciones terapéuticas con tazaroteno 0,1% y clobetasol 0,05% han demostrado remisiones mantenidas en un gran número de pacientes[39]. En un estudio multicéntrico y randomizado se evaluaron distintas combinaciones terapéuticas entre tazaroteno y corticoides siendo la combinación con mejor perfil de tolerancia y eficacia el tazaroteno 0,1% + fluorato de mometasona 0,1%[40].

El uso de tazaroteno en combinación con la fototerapia también presenta interesantes ventajas. De este modo, la

combinación tazaroteno con PUVA, UVB de banda estrecha o UVB de banda ancha permite incrementar la eficacia del tratamiento con fototerapia y reducir la dosis acumulada total[41]. Ensayos clínicos han demostrado una mayor eficacia terapéutica combinando tazaroteno y UVB que la irradiación con UVB sola[42].

La aplicación tópica de tazaroteno está contraindicada en el embarazo por el potencial riesgo teratogénico propio de los retinoides debido su absorción sistémica[43].

## Derivados de la vitamina D

La eficacia de los derivados de la vitamina D en la psoriasis se sospechó a raíz de la observación casual en pacientes con osteoporosis tratados con vitamina D vía oral. Posteriormente, múltiples estudios han demostrado que tanto el metabolito activo natural de la vitamina D, el calcitriol, como dos análogos sintéticos, el calcipotriol y el tacalcitol, son efectivos en el tratamiento tópico de la psoriasis. Calcitriol, calcipotriol y tacalcitol pueden utilizarse con éxito en la psoriasis vulgar aplicándose una o dos veces al día respectivamente[53].

La vitamina D<sub>3</sub> y sus análogos inhiben la proliferación de los queratinocitos e inducen su diferenciación[54]. También presentan efectos antiinflamatorios y reducen la producción de IL-2 por parte de los linfocitos, de IL-6 por parte de las células endoteliales y la función de presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans[45].

El calcipotriol se aprobó en Europa a principios de los años 90 y mostró una eficacia comparable o ligeramente superior a los corticoides de clase II como el ungüento de fluocinonida o el valerato de betametasona[46]. En un estudio en el que se comparó calcipotriol con antralina, el primero mostró una buena eficacia clínica y fue preferido por los pacientes por no manchar y ser menos irritante. Otros estudios sugieren la eficacia del calcipotriol en el tratamiento de la afectación ungueal psoriásica y en la psoriasis pustulosa de las uñas[47]. El calcipotriol se inhibe con el ácido salicílico por lo que debe evitarse tratamientos combinados. La luz ultravioleta inhibe los derivados de la vitamina D por lo que deben aplicarse después de la irradiación[26].

Una de las grandes ventajas de los derivados de la vitamina D es la ausencia de efectos secundarios como la atrofia cutánea, la aparición de telangiectasias y la taquifilaxia. Un efecto secundario común es la dermatitis de contacto irritativa en la zona de aplicación, sobretudo en zonas como la cara y los pliegues[17]. Al igual que con el tazaroteno, la irritación puede prevenirse con la combinación de un corticoide tópico. Otro efecto secundario es la alteración del metabolismo del calcio provocando hipercalcemia e hipercalciuria. Por ello es prudente restringir la dosis de calcipotriol al 0,005% a menos de 100-50g/m<sup>2</sup>, y monitorizar los niveles de calcio

sérico y urinario[11]. Cumpliendo debidamente las respectivas directrices, el calcipotriol es un fármaco seguro incluso en niños con psoriasis[48].

La combinación calcipotriol con corticoides potentes ha demostrado ser superior a cada fármaco por separado. Dicha combinación permite un régimen de mantenimiento más óptimo que con el uso de exclusivo de corticoides[49]. Además, los efectos secundarios del calcipotriol se reducen gracias a la acción del corticoide por lo que la formulación es mejor tolerada por el paciente[50]. Una de las combinaciones más utilizadas en nuestro medio es la pomada de calcipotriol al 0.05%, con dipropionato de betametasona al 0.5%, un corticoesteroide del grupo III de la OMS. En efecto, el tratamiento combinado presenta un efecto terapéutico sinérgico, una mayor tolerancia y una mayor comodidad para el paciente dado que se aplica una sola vez al día[22,51]. Un meta-análisis en el que se incluyeron aproximadamente 1500 pacientes con psoriasis vulgar demostró una reducción del PASI de alrededor del 70% a las cuatro semanas de tratamiento con calcipotriol y dipropionato de betametasona. Por su eficacia, tolerancia y comodidad, dicha combinación mejora de manera significativa la calidad de vida del paciente con psoriasis[52].

La adición de calcipotriol al tratamiento con PUVA, acetretino o ciclosporina permite acelerar y mejorar la respuesta al tratamiento individualizado[53-55]. Un estudio multicéntrico realizado en España demostró que la crema de calcipotriol, más cosmética y aceptada por los pacientes, era tan efectiva como el ungüento en la terapia combinada con PUVA[56]. Ramsay et al. han demostrado que la combinación calcipotriol y UVB también es un tratamiento seguro y eficaz. Además, observaron un efecto ahorrador de radiación UVB[57]; lo mismo sucede con la modalidad UVB de banda estrecha[58]. Otros autores han demostrado además una eficacia superior con el tratamiento combinado con calcipotriol y UVB respecto a la fototerapia sola[59]. Debe tenerse en cuenta que la aplicación del calcipotriol tópico debe realizarse al menos 2 horas antes de la radiación ya para evitar el efecto pantalla que disminuye la eficacia del tratamiento combinado.

## PTH (1-34)

La piel humana produce un péptido relacionado con la PTH (PTHrP) que es un potente inhibidor de la proliferación celular e induce la diferenciación celular. También es el responsable de la hipercalcemia asociada a los carcinomas de estirpe escamosa. Se expresa en otros tejidos y es esencial en la condrogenesis del hueso y el desarrollo de los conductos mamarios. Su mecanismo de acción está mediado por el receptor PTH-1. En la piel sana, el PTHrP se expresa en

las capas superiores de la epidermis y no en las basales. Se ha observado que la piel afecta de psoriasis no expresa PTHrP, pero que sus niveles se restablecían al tratar la lesión con calcitriol tópico[60]. Recientemente, se ha desarrollado un péptido agonista del receptor PTH-1, el PTH(1-34), que incorporado en el apropiado vehículo, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las placas de psoriasis sin desarrollar los efectos secundarios locales ni sistémicos propio de los derivados de la vitamina D[61].

## Tacrolimus y Pimecrolimus

Tacrolimus y pimecrolimus son dos agentes terapéuticos inmunosupresores inhibidores de la calcineurina aprobados por la FDA para el tratamiento tópico de la dermatitis atópica. La inhibición de la calcineurina bloquea la producción de IL-2 y otras citocinas, suprimiendo de este modo la proliferación y activación de los linfocitos T[62]. Tacrolimus y pimecrolimus han demostrado ser efectivos en una gran variedad de procesos inflamatorios dermatológicos como la dermatitis atópica y el liquen plano[63-70]. Ni tacrolimus ni pimecrolimus afectan la síntesis de colágeno por lo que no provocan atrofia cutánea[71].

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica de origen desconocido. Su fisiopatogenia está mediada por linfocitos T cutáneos activados y de ello se deduce la eficacia terapéutica de tacrolimus y pimecrolimus. En efecto, vía oral, tacrolimus y pimecrolimus han demostrado ser eficaces en el tratamiento sistémico de la psoriasis[72,73].

Basándose en el mecanismo de acción y en la ausencia de atrofia cutánea, se ha hipotetizado la efectividad de tacrolimus y pimecrolimus, especialmente en la psoriasis invertida y en la psoriasis facial[74]. En efecto, la aplicación tópica de tacrolimus y pimecrolimus ha despertado grandes expectativas ya que podrían representar una excelente alternativa a los corticoides tópicos[75]. Sin embargo, ni la pomada de tacrolimus ni la crema de pimecrolimus parecen ser efectivas para el tratamiento de la placa psoriásica cuando son aplicadas en su forma comercializada[76]. Zonneveld et al. compararon tacrolimus con calcipotriol y placebo, sin poder demostrar su efectividad[77].

Parece ser que la absorción de dichos principios activos no es óptima en las placas de psoriasis vulgar. Para solventar dicho problema se han desarrollado otros métodos de

aplicación como la oclusión así como otros vehículos como la loción liposomal de tacrolimus que han demostrado mayor éxito en el tratamiento de la placa psoriásica[78]. Otra estrategia es la aplicación de tacrolimus en oclusión que parece ser más efectiva y disminuye la descamación y eritema de la placa de psoriasis[79]. La aplicación oclusiva también incrementa la eficacia del pimecrolimus[80]. En estudios randomizados a doble ciego y con grupo control, pimecrolimus demostró ser más efectivo que el placebo; es más, su eficacia fue directamente proporcional a su concentración[81,82].

Tacrolimus ha demostrado ser eficaz allí donde la piel es delgada; es decir, en la cara y en los pliegues cutáneos. Muchos son los casos publicados que sugieren la eficacia del tacrolimus en la lesión psoriásica de la cara[83]. La mayor densidad de anejos cutáneos, inervación neurosensorial y permeabilidad de la capa córnea de la piel de la cara contribuyen a la mayor absorción y efectividad del tratamiento con tacrolimus tópico. En un estudio con 21 pacientes con lesiones psoriásicas faciales se aplicó tacrolimus 0.1% dos veces al día obteniéndose una respuesta buena o completa en el 42.9% y 47.6% respectivamente[84]. La eficacia y seguridad del tratamiento en la cara y pliegues cutáneos también ha sido evaluada en otro estudio con 21 pacientes. Tan solo 2 pacientes presentaron leves efectos indeseables consistentes en irritación, prurito y sensación urente en la zona de aplicación[71]. Estos excelentes resultados han sido recientemente confirmados por Lebwohl et al. en un estudio randomizado, a doble ciego con grupo control en el que se incluyeron 167 pacientes[85]. La piel de la cara y de los pliegues cutáneos es más susceptible a la atrofia inducida por los corticoides, problema que no se asocia al uso de tacrolimus[86]. Actualmente, no disponemos de estudios comparativos con corticoides tópicos ni estudios clínicos destinados a detectar y cuantificar los efectos secundarios a largo plazo de estos nuevos agentes terapéuticos.

En conclusión, tacrolimus y pimecrolimus ejercen un papel limitado en el tratamiento tópico de la psoriasis. Sin embargo, en aquellas localizaciones donde la absorción del producto es óptima, como en la cara, pueden ser de vital ayuda para el tratamiento de la placa psoriásica sin el riesgo de atrofia cutánea, estrías cutáneas, dermatitis perioral y otros efectos corticoinducidos.

## Bibliografía

1. Werich EG. Dermatopharmacology of salicylic acid. *Dermatologica* 1975;15:114-6.
2. Davies M, Marks R. Studies on the effect of salicylic acid on normal skin. *Br J Dermatol* 1976; 95:187-92.
3. Krochman L, Wang JCT, Patel B. Topical corticosteroid compounding: effects on physicochemical stability and skin penetration rate. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:979-84.
4. Linden CH, Lovejoy FH Jr. Capítulo 391 Enfermedades producidas por tóxicos, sobredosis medicamentosas y venenos en: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. McGraw-Hill 14ª edición, 1998.
5. Lebwahl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. In *J Dermatol* 1999; 38:16-24.
6. Tanenbaum L, Parrish JA, Pathak MA et al. Tar phototoxicity and phototherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 1975;111:467-70.
7. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission in psoriasis: a randomised study. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:840-6.
8. Schimidt MH, Korting HC. Coal tar, pine tar and sulfonated shale oil preparations: comparative activity, efficacy and safety. *Dermatology* 1996;193:1-5.
9. Bickers DR. The carcinogenicity and mutagenicity of therapeutic coal tar – aperspective. *J Invest Dermatol* 1981;77: 173-4.
10. Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet* 1980;1:732-5.
11. Griffiths C, Camp R, Barker JNWN. Capítulo 35 Psoriasis en: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. Blackwell Publishing 7th ed, 2004.
12. Tremblay J-F, Bissonnette R. Topical agents for the treatment of psoriasis, past, present and future. *J Cutan Med Surg* 2002; 6:S8-11.
13. Schimdt KN et al: Anti-psoriatic drug anthralin activates transcription factor NF- $\kappa$ B in murine keratinocytes. *J Immunol* 1996;156:4514.
14. Ingram JT. The approach to psoriasis. *Br Med J* 1953 12;4836:591-4.
15. Brun J, Juhlin L, Schalla W. Short-contact anthralin therapy of psoriasis with or without UV-irradiation and maintenance schedule to prevent relapses. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1984;64:174-1.
16. Boer J Smeenk G. Effect of short-contact anthralin therapy on ultraviolet B irradiation of psoriasis. *J Acad Am Dermatol* 1986 15: 198-204.
17. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9:2.
18. Ramsay B, Lawrence CM, Bruce JM et al. The effect of thriethanolamine application on anthralin-induced inflammation and therapeutic effect in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:73-6.
19. Lebwahl M, Peets E, Chen V. Limited application of mometasone fuorate on the face and intertriginous areas: analysis of safety and efficacy. *Int J Dermatol* 1993;32: 830-1.
20. Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140:S18-23.
21. Lebwahl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61. Tratamiento de la psoriasis. Parte 1. Tratamiento tópico y fototerapia. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
22. Cambazard F. What do we know about the use of topical corticosteroids in the treatment of psoriasis? A systematic review of efficacy and safety. Symposium Satellite Leo. XIII Congress AEDV Florence 2004. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33:44-5.
23. Hepburn D, Yohn JJ, Weston WL. Topical steroid treatment in infants, children and adolescents. *Adv Dermatol* 1994;9:225-54.
24. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:63-71.
25. Bergstedt C, Gamborg-Nielsen P, Karlsson L, Stromberg L. Treatment of nummular psoriasis with clobetasol propionate stick. *Dermatology* 1992;184:51-3.
26. Christophers E, Mrowietz U. Capítulo 42 Psoriasis en: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw-Hill 6ª ed 2003.
27. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants with severe skin disease. *Br J Dermatol* 1986;115:475-84.
28. Katz HI, Praver SE, Medansky RS, Krueger GG, Mooney JJ, Jones ML, Samson CR. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991;183:269-74.
29. Schafer-Korting M, Schmid MH, Kortin HC. Topical glucocorticoids with improved risk-benefit ratio: rationale of a new concept. *Drug Saf* 1996;14:375-85.
30. Lebwahl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0,005% in patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:77-82.
31. Franz TJ, Parsell DA, Halualani RM, et al. Bethamethasone valerate foam 0.12%: a novel vehicle with enhanced delivery and efficacy. *Int J Dermatol* 1999;38:628-32.
32. Chandraratna RAS. Tazarotene -first of a new generation of receptor-selective retinoids. *Br J Dermatol* 1996;135:18-25.
33. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, Duvic M, Friedman DJ, Jegasothy BV, et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:85-92.
34. Gerald D. Weinstein, MD,a John Y. M. Koo, MD,b Gerald G. Krueger, MD,c Mark G. Lebwohl, MD, Nicholas J. Lowe, et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:760-7.
35. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. Tazarotene 0.1% gel for psoriasis of the fingernails and toenail, an open, prospective study. *Br J Dermatol* 2003;149:207-9.
36. Kaidbey K, Kopper SC, Sefton J, Gibson JR. A pilot study to determine the effect of tazarotene gel 0.1% on steroid-induced epidermal atrophy. *Int J Dermatol* 2001;40: 468-71.
37. Weintin GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ et al. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicentre double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied on daily 12 weeks. *J Am Acad Dermatology* 2003;48:760-7.
38. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical

- treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9:2.
39. Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S43-6.
  40. Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2002;6:95-102.
  41. Tzaneva S, Honigsman H, Tanew A, Seeber A. A comparison of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitol plus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:748-53.
  42. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:197-202.
  43. Langer A, Ashton P, et al. A long-term study multicentre assessment of the safety and tolerability of calcitriol ointment in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135:385-9.
  44. Van de Kerkhof PCM. Biological activity of vitamina D analogues in the skin, with special references to antipsoriatic mechanisms. *Br J Dermatol* 1995;132:675.
  45. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits the differentiation, maturation, activation and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;64:2405.
  46. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 1991; 337:193-6.
  47. Piraccini BM, Tosti A, Iorizzo M, Misciali C. Pustular psoriasis of the nails: treatment and long-term follow-up of 46 patients. *Br J Dermatol* 2001;144:1000-5.
  48. Oranje AP et al. Topical calcipotriol in childhood psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:2003.
  49. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:447-50.
  50. Bruner CR, Feldman SR, Ventrappagada M, Fleischer AB. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9:2.
  51. Kragballe K. How is safe the use of calcipotriol and dipropionate bethamethasone in the treatment of psoriasis? Results of a 52 weeks long study about safety. Symposium Satélie Leo. XIII Congress AEDV Florence 2004. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33:46-7.
  52. Van de Kerkhof PCM. The impact of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionato (Daivobet/Dovobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2004;151:663-8.
  53. Speight EI, Farr PM. Calcipotriol improves the response of psoriasis to PUVA. *Br J Dermatol* 1994;130:79-82.
  54. Van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acetretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-9.
  55. Kokelj F, Torsello P, Plozzer C. Calcipotriol improves the efficacy of cycloporine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:143-6.
  56. Mascaró JM. Vitamina D and psoralen plus UVA radiation. *Cutis* 2002;70:S13-5.
  57. Ramsay CA, Schwartz BE, Lawson D et al. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. *Dermatology* 2000; 200:17-24.
  58. Woo WK, McKenna KE. Combination TLO1 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: a prospective randomized placebocontrolled clinical trial. *Br J Dermatol* 2003;149:146-150.
  59. Kerscher M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P. Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow-band UVB. *Lancet* 1993;342:923.
  60. Juhlin L, Hogforsen E, Juhlin C. Parathyroid hormone relates protein is localized in the granular layer of normal skin and in the dermal infiltrates of mycosis fungoides but is absent in psoriatic lesions. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992;72:81-3.
  61. Holick MF, Chimeh FN, Ray S. Topical PTH (1-34) is a novel, safe and effective treatment for psoriasis: a randomized self-controlled trial and open trial. *Br J Dermatol* 2003;149:370-6.
  62. Leung DY, Soter NA. Cellular and immunologic mechanisms in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44: S1-12.
  63. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:100-14.
  64. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, Rubins A, Dobozy A, Bos J, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:816-21.
  65. Choi CJ, Nghiem P. Tacrolimus ointment in the treatment of chronic cutaneous graft-versus-host disease: a case series of 18 patients. *Arch Dermatol* 2001;137:1202-6.
  66. Rozycki T, Rogers R, Pittelkow M, McEvoy MT, el-Azhary RA, Bruce AJ, et al. Topical tacrolimus in the treatment of symptomatic oral lichen planus: a series of 13 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:27-34.
  67. Goldman D. Tacrolimus ointment for the treatment of steroid-induced osacea: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:995-8.
  68. Suga Y, Tsuboi R, Hashimoto Y, Yaguchi H, Ogawa H. A case of ichthyosis linearis circumflexa successfully treated with topical tacrolimus. *J Am Acad Dermatol* 2000;42: 520-2.
  69. Schuppe HC, Homey B, Assmann T, Martens R, Ruzicka T. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351:832.
  70. Kanekura T, Yoshii N, Terasaki K, Miyoshi H, Kanzaki T. Efficacy of topical tacrolimus for treating the malar rash of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2003;148: 353-6.
  71. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396-8.
  72. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-64.
  73. Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, Scott G, Burtin P, Greig G, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated. *J Invest Dermatol* 2002;119:876-87.
  74. Freeman AK, Linowski GJ, Brady C, Lind L, Vanveldhuisen P, Singer G, Lebwohl M. Tacrolimus ointment for the treatment of psoriasis on the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:564-8.
  75. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol*. 2003; 13:331-42.
  76. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:493-503.
  77. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, Dubertret L, Bos JD. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* 1998;134:1101-2.

78. Erdogan M, Wright JR Jr, McAlister VC. Liposomal tacrolimus lotion as a novel topical agent for the treatment of immune-mediated skin disorders: experimental studies in a murine model. *Br J Dermatol* 2002;146:964-7.
79. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol*. 1999;141:103-7.
80. Paul C, Graeber M, Stuetz A. Ascomycins: promising agents for the treatment of inflammatory skin diseases. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:69-77.
81. Mrowietz U, Graeber M, Brautigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, Christophers E. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol* 1998;139:992-6.
82. Mrowietz U, Wustlich S, Hoexter G, Graeber M, Brautigam M, Luger T. An experimental ointment formulation of pimecrolimus is effective in psoriasis without occlusion. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2003;83:351-3.
83. Clayton TH, Harrison PV, Nicholls R, Delap M. Topical tacrolimus for facial psoriasis. *Br J Dermatol* 2003;149:419-20.
84. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003;13:471-3.
85. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
86. Lebwohl MG, Tan MH, Meador SL, Singer G. Limited application of fluticasone propionate ointment, 0.005% patients with psoriasis of the face and intertriginous areas. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:77-82.

## Cuestionario de autoevaluación

- De las distintas modalidades enumeradas, ¿cuál representa el primer eslabón para el tratamiento de la psoriasis?
  - El tratamiento biológico.
  - El tratamiento sistémico.
  - El tratamiento tópico.
  - La fototerapia.
  - El tratamiento con láser.
- A pesar de los nuevos avances en el tratamiento tópico, ¿qué principio activo sigue siendo el de mayor uso?
  - Los derivados de la vitamina D.
  - Los retinoides sintéticos.
  - Los derivados del alquitrán.
  - Los corticoides tópicos.
  - Los emolientes con salicilatos.
- En relación a la antralina, es cierto que...
  - Posee propiedades antiproliferativas.
  - Posee propiedades inmunosupresoras.
  - Posee propiedades anti-aging".
  - Es un producto altamente cancerígeno.
  - Hoy en día se considera el tratamiento de elección para la psoriasis vulgar por su buena aceptación manifestada por los propios pacientes.
- La terapia de contacto hace referencia a...
  - El desarrollo de una dermatitis de contacto irritativa en la primera aplicación de antralina.
  - La rápida respuesta terapéutica de la psoriasis vulgar al tratamiento tópico.
  - La mala tolerancia de los pacientes al tratamiento con antralina por su adhesión al tegumento.
  - Una modalidad de tratamiento con antralina a altas concentraciones.
  - El desarrollo de una dermatitis de contacto alérgica en la segunda o posteriores aplicaciones de antralina.
- Señale qué se entiende por *método Ingram*:
  - La combinación terapéutica de antralina + UVB.
  - La combinación de antralina + UVA.
  - La combinación de baños de alquitrán + UVB.
  - La combinación de baños de alquitrán + antralina + UVA.
  - Ninguna de las anteriores.
- De los efectos secundarios de la antralina destaca:
  - El potencial cancerígeno de la sustancia.
  - La fotosensibilidad cutánea que provoca la aplicación del producto.
  - La formación de estrías con el uso prolongado.
  - La atrofia cutánea.
  - La tinción de la piel y la ropa.
- ¿Quién popularizó el uso de los alquitranes para el tratamiento tópico de la psoriasis?
  - Von Recklinghausen.
  - Goeckerman.
  - Von Hansemann.
  - Darier.
  - Brocq.
- El tratamiento tópico con alquitrán está contraindicado en:
  - La psoriasis *guttata*.
  - La psoriasis inversa.
  - La psoriasis pustulosa.
  - La eritrodermia psoriásica.
  - c) y 4 son ciertas.
- Los alquitranes tópicos son útiles en el tratamiento de la psoriasis por que...
  - Alivian el prurito del paciente.
  - Permiten realizar tratamientos sin corticoides sistémicos.
  - Representan el tratamiento antiséptico de elección en la eritrodermia psoriásica.
  - Permiten disminuir la infiltración de la placa de psoriasis.
  - Ninguna de las anteriores.
- En cuanto a la biodisponibilidad de los preparados de corticoides tópicos, ésta NO depende de:
  - Del vehículo utilizado.
  - Del tratamiento previo con queratolíticos.
  - De la aplicación o no de oclusión.
  - De la potencia farmacológica del corticoide en cuestión.
  - Del área del tegumento a tratar.
- La efectividad clínica de los corticoides tópicos NO está en relación con:
  - Su absorción en el tejido subcutáneo.
  - La vasoconstricción.

- c). Los efectos antiproliferativos.  
d) La inmunosupresión.  
f) Los efectos antiinflamatorios.
13. La potencia de los corticoides tópicos se clasifica según la clasificación de:  
a) Churg-Strauss.  
b) Ehlers-Danlos.  
c) Rendu-Osler.  
d) Hand-Schuller-Christian.  
f) Weber-Christian.
- 1c). De entre los efectos secundarios de los corticoides a largo plazo, es infrecuente...  
a) La formación de telangiectasias.  
b) La formación de estrías.  
c). La atrofia cutánea.  
d) La irritación cutánea.  
f) La taquifilaxia.
14. Es falso que el tazaroteno...  
a) Reduce la hiperproliferación epidérmica.  
b) Disminuye la inflamación.  
c). Normaliza la diferenciación de los queratinocitos.  
d) Provoca inmunosupresión local.  
f) Su uso prolongado no está limitado por la atrofia cutánea.
15. En cuanto a los efectos secundarios del tazaroteno, es falso que...  
a) Provoca irritación cutánea local.  
b) Los pacientes refieren sensación urente.  
c). Pueden evitarse en combinación con un corticoide tópico.  
d) Son irreversibles.  
f) Son directamente proporcionales a la concentración del preparado.
16. La eficacia de los análogos de la vitamina D en la psoriasis se descubrió por  
a) Estudios científicos con cobayas en laboratorios de la NASA.  
b) Hallazgo casual en pacientes con osteoporosis y psoriasis tratados con vitamina D.
- c). Estudios epidemiológicos en los que se demostró una disminución de la psoriasis en poblaciones con mayor consumo de productos lácteos.  
d) Confirmación de la sospecha clínica de médicos pertenecientes a una conocida industria de yoghurt que añadieron vitamina D en su producto.  
f) Razonamiento farmacológico por parte de un famoso bioquímico que motivó una publicación en el New England Journal of Medicine.
17. La vitamina D actúa beneficiosamente en la psoriasis gracias a...  
a) Sus propiedades antiinflamatorias.  
b) Su capacidad de inhibición de la proliferación de los queratinocitos.  
c). Por estimular la diferenciación de los queratinocitos.  
d) Inhibe la presentación de antígenos por parte de las células de Langerhans.  
f) Todas las anteriores son ciertas.
18. ¿Qué otros tratamientos son incompatibles con la aplicación simultánea de vitamina D?  
a) El ácido salicílico.  
b) Los corticoides tópicos como la betametasona.  
c). La irradiación con UVA.  
d) Los retinoides tópicos (tazaroteno).  
f) 1 y c) son ciertas.
19. Para el tratamiento de mantenimiento de la psoriasis vulgar, ¿qué principio activo o combinación sería más deseable?  
a) Corticoides tópicos no fluorados.  
b) Derivados del alquitrán.  
c). Derivados de la vitamina D (calcipotriol).  
d) Combinar corticoides tópicos con retinoides tópicos (tazaroteno).  
f) Combinar corticoides tópicos con derivados de la vitamina D (calcipotriol).
20. El pimecrolimus y el tacrolimus son dos nuevos principios activos que encuentran su utilidad en la psoriasis principalmente en...  
a) Su forma clásica, la psoriasis vulgar.  
b) Su forma invertida, la psoriasis en pliegues.  
c). Su forma en gotas, la psoriasis *guttata*.  
d) Su forma facial.  
f) 2 y 4 son ciertas.

**Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 6 de 2005.**

**Respuestas del cuestionario del número 2 de 2005:** 1d 2b 3c 4c 5b 6d 7a 8e 9d 10a 11d 12d 13e 14a 15d 16d 17a 18b 19a 20a