

Tratamiento tópico de la psoriasis

Josep Manel Casanova^a, Verónica Sanmartín^a, Xavier Soria^a, Marta Ferran^b, Ramon M. Pujol^b y Miquel Ribera^c

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. España.

^bServicio de Dermatología. Hospital Universitari del Mar. Barcelona. España.

^cServicio de Dermatología. Hospital Universitari de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

La psoriasis es una dermatosis crónica universal, con una incidencia del 1 al 3% de la población en los países occidentales. En más del 70% de los casos se manifiesta antes de los 30 años¹, por lo que la mayoría de los pacientes precisarán tratamientos prolongados. Con el fin de escoger el tratamiento más apropiado en cada caso, en la primera entrevista se recomienda evaluar con el paciente la gravedad de la psoriasis y discutir conjuntamente las opciones terapéuticas disponibles, los resultados esperables y sus inconvenientes y efectos secundarios, con objeto de adoptar una decisión compartida². Con la finalidad de no agotar etapas precozmente, es preferible comenzar en forma de monoterapia con un solo principio activo, que se mantiene hasta conseguir el blanqueamiento o una considerable mejoría y se suspende de forma progresiva. Si no se consigue una mejora significativa en 1 mes, se ensaya un segundo principio activo o se realizan combinaciones entre fármacos.

Para evaluar la gravedad de la psoriasis suelen utilizarse dos índices, el PASI (Psoriasis Area Severity Index)³, que mide el grado de eritema, descamación e infiltración cutánea en cada una de las áreas corporales, y el BSA (Body Surface Area) que se refiere al porcentaje de superficie de piel afectada. Se considera que un paciente presenta una psoriasis leve⁴ cuando la superficie cutánea afectada es < 5% (BSA < 5) y/o el PASI es < 7, moderada cuando la BSA se sitúa entre el 5 y el 10% y el PASI entre 7 y 12, y grave cuando cubre más del 10% del tegumento y/o el PASI es > 12. Muchos expertos recomiendan aumentar un grado cuando la psoriasis afecta áreas de la piel consideradas incapacitantes (cara, palmas y/o plantas, genitales). Junto a éstos, recientemente se ha añadido un tercer parámetro que tiene en cuenta la calidad de vida, el DLQI (Dermatologic Life Quality Index)⁵.

Correspondencia: Dr. J.M. Casanova.
Correo electrónico: jmcasanova@medicina.udl.es

Se acepta que la psoriasis leve sería tributaria de tratamiento tópico (alquitranes, antralina, corticoides, derivados de la vitamina D, retinoides tópicos, inhibidores de la calcineurina). Si el paciente es portador de placas muy hiperqueratósicas, podemos añadir una fórmula magistral que contenga un queratolítico como el ácido salicílico.

Para la psoriasis moderada se puede intentar un tratamiento tópico intensivo al que podemos añadir fototerapia UVB o retinoides orales (acitretino, el menos tóxico de los fármacos sistémicos disponibles, excepto para mujeres en edad fértil) o ambos (re-UVB), para pasar a otros tratamientos sistémicos si el paciente no responde.

Aunque en la psoriasis grave con frecuencia se precisa fotoquimioterapia (PUVA) o fármacos sistémicos (metotrexato, ciclosporina o biológicos), podemos escoger de entrada un tratamiento tópico al que podemos añadir o no fototerapia o retinoides orales. Antes de iniciar un tratamiento sistémico, debemos comentar con el paciente sus potenciales efectos secundarios⁶.

El tratamiento más utilizado en la psoriasis es el tópico. En Gran Bretaña, donde más del 90% de los pacientes con psoriasis son visitados por el médico de atención primaria, el 94% de los pacientes recibe tratamiento tópico y únicamente el 4% recibe tratamiento sistémico⁷. En Estados Unidos, según datos del National Ambulatory Medical Care, en las más de 13,5 millones de visitas realizadas a pacientes con psoriasis durante el período 1990-2001, los fármacos más prescritos fueron los corticoides tópicos, en especial el clobetasol, seguido del calcipotriol⁸.

En este artículo nos proponemos revisar los tratamientos tópicos disponibles actualmente para la psoriasis en nuestro país. Las características principales de éstos se detallan en la tabla I.

ALQUITRANES

Los alquitranes y sus derivados purificados se obtienen por destilación del carbón de hulla y de la madera. Están formados por más de 10.000 componentes, entre los que destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos (bencenos, naftalenos, cresoles y fenoles)⁹.

El alquitrán de hulla tiene efectos antiproliferativos y modula eventos inflamatorios en la psoriasis. Por su efectividad siguen siendo una buena alternativa terapéutica en la psoriasis. Una de sus principales ventajas es que una vez obtenido el blanqueamiento, la recidiva de las lesiones suele ser más tardía que con los corticoides y no tienen efecto rebote.

Pueden usarse solos, en forma de monoterapia, combinados con UVB o con otros fármacos tópicos o bien como coadyuvantes de tratamientos sistémicos. Se formulan a concentraciones entre el 1 y el 5% en diferentes vehículos según el área a tratar (tabla II), aunque no existe una estandarización en la formulación. Su principal indicación es la psoriasis en placas no muy extensa¹⁰. Aplicados en cura oclusiva, son uno de los tratamientos más efectivos para la psoriasis de palmas y

TABLA I. Tratamiento tópico de la psoriasis

FÁRMACO	EFFECTIVIDAD	EFFECTOS SECUNDARIOS
Alquitranes	Moderada. Experiencia prolongada. Pacientes ingresados y centros de día	Mal olor. Tiñe la piel y la ropa. Fototoxicidad. Baja adherencia
Antralina	Elevada. Experiencia prolongada. Pacientes ingresados y centros de día	Irritación cutánea. Evitar que toque los ojos. Tiñe la piel y la ropa. Baja adherencia
Corticoides	Muy alta, en especial con corticoides superpotentes. Utilizar por períodos cortos y luego pasar a tratamiento intermitente	Recidiva precoz. Pérdida progresiva de la eficacia (resistencia). Atrofia cutánea. Supresión suprarrenal. Evitar su uso a largo plazo. Efecto rebote
Análogos de la vitamina D	Moderada	Alteraciones del metabolismo fosfocálcico a dosis elevadas. Irritación facial
Derivados sintéticos de la vitamina A (tazaroteno)	Moderada	Irritación. Teratogenicidad si se aplica en más del 20% de la superficie corporal
Inhibidores de la calcineurina	Moderada en la psoriasis de la cara y de los pliegues. Nula en otras localizaciones	Inmunosupresión local (preocupación acerca de herpes diseminado y cáncer cutáneo)

TABLA II. Fórmulas magistrales de alquitrán

a) Psoriasis vulgar	
Dp/	
Brea de hulla	2%
Ácido salicílico en vaselina c.s.p.	0,5-2%
	(según hiperqueratosis)
b) Psoriasis de la cara y de los pliegues	
Dp/	
Brea de hulla en ungüento hidrófilo c.s.p.	0,5-1%
(preparar como emulsión fluida)	
c) Psoriasis palmoplantar	
Dp/	
Brea de hulla	2-5%
Ácido salicílico en vaselina 2-5%	
o en ungüento hidrófilo c.s.p.	(según hiperqueratosis)
d) Psoriasis del cuero cabelludo y falsa tiña amiantácea	
Dp/	
Brea de hulla	2%
Ácido salicílico en ungüento hidrófilo 2-5%	
c.s.p. (preparar como emulsión fluida)	(según hiperqueratosis)
Crema de Darier	
Dp/	
Vaselina	30 g
Lanolina	30 g
Aceite de enebro	30 g
Resorcina	3-9%
Ácido salicílico	3-9%
	(según hiperqueratosis)
Fórmula «5-10-20»	
Dp/	
Ácido salicílico	5%
Azufre	10%
Aceite de enebro en ungüento hidrófilo 20%	
c.s.p. (preparar como emulsión fluida)	
Forma de aplicación del alquitrán:	
Aplicar sobre las lesiones por la noche	
En el cuerpo utilizar un pijama viejo y sábanas viejas	
En las manos utilizar guantes de plástico	
En el cuero cabelludo humedecer el pelo y separarlo a rayas con un peine de púas anchas, para aplicarlo por la noche sobre las placas y dormir con un gorro de baño	
Lavar bien por la mañana con abundante agua y jabón	
El alquitrán es fototóxico. Evitar el sol durante las 24 h que siguen a la aplicación de la pomada	

plantas¹¹. A pesar de la enorme experiencia con alquitranes en el tratamiento de la psoriasis, hay pocos estudios comparativos y controlados con placebo que sustenten su eficacia y su seguridad. Se han realizado algunos estudios que los comparan con el calcipotriol, y se observa que este último es más efectivo¹²⁻¹⁴.

En la psoriasis grave son la base del método de Goeckerman, que consiste en aplicar la pomada de alquitrán por la noche, o bien durante 3 h en un hospital de día, seguido de la exposición a una fuente de UVB a dosis suberitematogénas¹⁵. Con este método se consigue el blanqueamiento de la psoriasis en 2 o 3 meses (24-36 sesiones). Según un análisis realizado por expertos sobre ensayos controlados, entre 1986 y 2006, las mejores terapias en pacientes con psoriasis moderada-grave serían el método de Goeckerman y el rePUVA, con los que a las 12 semanas el 100% de los pacientes consigue el PASI-75. En segundo lugar se situaba la ciclosporina (PASI-75, 78,2-80,3%), seguida del infliximab (PASI-75, 80%), el etanercept 50 mg 2 veces a la semana (PASI-75, 49%) y el metotrexato (PASI-75, 60%)¹⁶. En este mismo estudio, el método de Goeckerman y el rePUVA también fueron considerados los tratamientos con mejor perfil de seguridad.

Ahora bien, los alquitranes cada vez se utilizan menos por la escasa aceptación que tienen entre los pacientes por su olor, porque manchan la piel y la ropa y ensucian, lo que produce una baja adherencia al tratamiento. Además, pueden irritar y causar folliculitis y son fototóxicos y, por lo tanto, el paciente no debe exponerse al sol ni a una fuente de radiación UV durante las 24 h siguientes a su aplicación. También pueden causar broncoconstricción en pacientes asmáticos.

Finalmente comentar que, aunque varios estudios epidemiológicos han demostrado que la exposición al alquitrán en el trabajo aumenta el riesgo de cáncer de piel, escroto o pulmón y que en roedores pueden ser cancerígenos por su contenido en hidrocarburos aromáticos policíclicos, no se ha comprobado en la práctica un aumento de la incidencia de cáncer cutáneo en pacientes con psoriasis expuestos exclusivamente al tratamiento con brea de hulla¹⁷⁻²⁰, aunque en pacientes tratados con PUVA pudieran actuar como cocarcinogénicos²¹.

Antralina (ditranol o cignolina)

La antralina es un derivado sintético de la crisarobina, obtenida del «polvo de Goa», una isla donde se extraía del árbol *Vouacopoua araboba*. Su uso en el tratamiento de la psoriasis se inicia en los países occidentales a principios del siglo XX²². A pesar de ser un tratamiento poco aceptado por los pacientes, su efectividad hace que siga siendo uno de los fármacos tópicos más utilizado en centros especializados.

Actúa reduciendo el ADN mitocondrial y la producción de radicales superóxido, lo que parece inducir la fosforilación del receptor del *epidermal growth factor*²³.

La antralina es la base del método de Ingram, consistente en aplicar la pasta de antralina por la noche, con el paciente ingresado, y exponerlo por la mañana a fototerapia UVB. Se empieza a una concentración del 0,1%, que se incrementa progresivamente cada 2-3 días, hasta llegar al 1-2% o incluso más en algunos casos (tabla III), con lo que se consigue el blanqueamiento en la mayoría de los enfermos a las 8-12 semanas²⁴. Tras comprobarse mediante estudios farmacocinéticos que la mayor parte de la antralina se absorbía durante la primera hora, se instauró la terapia de contacto corto (*short contact therapy*, SCT). Con este método se utilizan concentraciones iniciales elevadas, del 0,5-2%, y un tiempo de aplicación de unos 10 min al comienzo, que se alarga según la tolerancia del paciente hasta alcanzar los 30-60 min²⁵⁻²⁷. Se había dicho que esta modalidad era igual de efectiva pero más aceptable para el paciente, especialmente si se aplica únicamente 3 días a la semana. Con esta metodología se consiguió que el 75% de los pacientes (6 de 8) obtuvieran un PASI-90 (mejoría del 90%) en 13,1 ± 4,2 semanas²⁸. En un estudio posterior se comprobó que con la SCT y un programa específico de instrucción se conseguía reducir el PASI un 71% en pacientes con psoriasis moderada-grave, mientras que mediante la SCT ambulatoria, sin dicho programa de instrucción, sólo se reducía el PASI un 48%²⁹. Además, la eficacia del tratamiento con antralina aumenta cuando se realiza en el hospital de día, en comparación con un tratamiento ambulatorio con visitas semanales³⁰. La eficacia del tratamiento con antralina depende, en gran medida, de la experiencia del personal de enfermería y su capacidad de ajustar correctamente las concentraciones de forma individualizada y de instruir a los pacientes sobre la irritación y el manchado que produce²⁹. La forma de tratamiento más efectiva es la aplicación de la crema de antralina durante 12-24 h, con lo que se obtiene una reducción del PASI del 83% como promedio²⁹.

En todos los casos el tratamiento se realiza hasta conseguir el blanqueamiento de las lesiones, y luego se aplica una o dos veces por semana como mantenimiento, aunque en muchas ocasiones se puede suspender por completo. La antralina en crema lavable y en aceite bio-lavable también es muy efectiva en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo³¹.

Hay pocos estudios comparativos entre antralina y los demás fármacos tópicos en los que se utilice el PASI. En uno de ellos, abierto y aleatorizado, en pacientes con psoriasis moderada y grave, se comparó la SCT ambula-

TABLA III. Fórmulas magistrales de antralina

a) Psoriasis vulgar	
Dp/	
Antralina	0,1%
Ácido salicílico	0,5-2%
	(según hiperqueratosis)
Parafina dura en pasta Lassar USP c.s.p.	5%
(para aplicar durante toda la noche con el paciente ingresado o durante 3 h en un hospital de día)	
Dp/	
Antralina	0,3%
Ácido salicílico en vaselina c.s.p.	0,5-2%
(para tratamiento de contacto corto, «SCT» de 10 a 30')	(según hiperqueratosis)
b) Psoriasis de la cara y de los pliegues	
Dp/	
Antralina	0,1%
Ácido salicílico en emulsión emoliente O/W	0,5%
o en ungüento hidrófilo c.s.p.	
(preparar como emulsión fluida)	
c) Psoriasis del cuero cabelludo y falsa tiña amiantácea	
Dp/	
Antralina (ditranol)	0,5%
Ácido salicílico	2-3%
	(según hiperqueratosis)
Lauril sulfato sódico	2%
Alcohol cetílico	22%
Aceite mineral c.s.p.	
Aplicación de la antralina	
1. Aplicar una fina capa de pomada sobre las lesiones de psoriasis	
Durante 30 min (SCT)	
Durante 3 h (hospital de día)	
Durante toda la noche (en pacientes ingresados en el hospital o en el domicilio del paciente)	
En los pliegues y en la cara es preferible aplicarla en forma de crema, empezar al 0,1-0,2% y no sobrepasar el 0,5% y dejar actuar durante un máximo de 20-30 min	
En el cuero cabelludo, humedecerlo previamente con agua y separar el pelo a rayas con un peine de púas anchas, para mejorar la aplicación de la pomada sobre las placas, empezar al 0,5% y dejar actuar 20-30 min y lavar bien con un champú de alquitrán la pomada entre las rayas, sobre las placas	
2. Evitar el contacto con la piel sana y con la piel fina de la cara (en especial los párpados) y los pliegues	
3. La antralina mancha de forma definitiva. Evitar el contacto innecesario con ropa u otros objetos	
4. Si se aplica en el domicilio toda la noche, usar pijamas y sábanas viejas (si la pomada se aplica en las manos, cubrir con guantes de plástico para evitar que toque inadvertidamente otras localizaciones)	
5. Transcurrido el tiempo de aplicación, retirar con aceite y con agua y jabón en la ducha para que no queden restos	
6. Incrementar progresivamente la concentración según tolerancia y eficacia (doblar cada 7-15 días hasta un máximo del 2-4%)	
7. En caso de irritación leve, no incrementar la concentración de antralina. En caso de irritación moderada, suspender el tratamiento durante 3-4 días y reiniciarlo con una concentración inmediatamente inferior. En caso de irritación intensa (edema, quemazón importante), acudir al médico	
8. Es normal que al cabo de unos días de aplicación aparezca una mancha oscura alrededor de las placas. Suele ser un buen signo porque a los pocos días la lesión empieza a blanquearse por el centro. Suele desaparecer a los 15-20 días de suspender el tratamiento	

toria, junto con un programa de instrucción, con la aplicación de antralina durante 24 h en pacientes ingresados y con la fototerapia UVB^{29,32}. La tasa de pacientes que alcanzaron el PASI 75 fue del 66, el 81 y el 61%, respectivamente, mientras que el promedio del PASI alcanzado fue del 71, el 83 y el 69%, respectivamente.

En otro ensayo controlado y multicéntrico se comparó la antralina con el calcipotriol. En este estudio participaron 106 pacientes con psoriasis crónica en placas tratados en un hospital de día. La primera semana los pacientes acudieron a diario y posteriormente 2 días a la semana hasta completar 12 semanas. Se comprobó que la antralina era más efectiva ya que con ella se obtuvo una reducción media del PASI del 63,6% frente a una disminución del 57% con el calcipotriol³³. La antralina también fue superior respecto al número de remisiones completas. Al final del tratamiento, el 25% de los pacientes tratados con ditranol no precisaron realizar más tratamiento, mientras que entre los que usaron calcipotriol fue del 15%.

El principal inconveniente de la antralina es que causa irritación cutánea (quemazón, eritema y edema), principalmente perilesional, que aparece a las pocas horas de la aplicación de la pomada y es más intensa en los pacientes de piel clara³⁴. Un cierto grado de irritación es necesario ya que está relacionado con la efectividad. Se produce en alrededor del 70% de los pacientes, pero si se entregan instrucciones y la individualización de las dosis se ha hecho correctamente, muy pocas veces obliga a suspender el tratamiento, ya que no suele ser muy intensa. Además, mancha la piel de forma transitoria, y la ropa, el baño y otros objetos, de manera permanente. Con antralina no se han detectado efectos secundarios sistémicos ni efectos secundarios a largo plazo.

Su eficacia como tratamiento tópico está fuera de toda duda. Por efectividad puede competir incluso con los tratamientos sistémicos. En pacientes ingresados, aplicando la pomada durante todo el día, reduce el PASI un 83% como promedio²⁹. Como los alquitranes, una de sus principales ventajas es que no tiene efecto rebote y que las remisiones son más prolongadas que con los corticoides. Las remisiones con el tratamiento clásico (toda la noche o 24 h) son de 211 días como promedio, superior a las obtenidas con terapia de contacto corto (160 días), o con UVB (136 días)³⁵. Para mejorar la tolerancia y la adherencia del paciente a este tratamiento, con frecuencia complejo, hemos de explicar con detalle el modo de aplicación y sus efectos secundarios e incluso adjuntar información por escrito al paciente, aunque lo ideal es disponer del hospital de día^{29,35,36}. El tratamiento de la psoriasis con antralina es difícil en la rutina ambulatoria. Su principal indicación es el tratamiento de la psoriasis en placas con afectación moderada, antes de iniciar un tratamiento sistémico, aunque también es un tratamiento excelente en la psoriasis localizada, con placas relativamente grandes, empleando la SCT.

CORTICOIDES TÓPICOS

Son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la psoriasis ya que son eficaces, actúan con rapidez, casi

nunca producen reacciones alérgicas, tienen una estabilidad casi ilimitada y son bien aceptados por los pacientes ya que no manchan, no huelen ni irritan³⁷⁻³⁹. Sin embargo, su uso es controvertido ya que la respuesta terapéutica es variable y de corta duración (en muchos casos la psoriasis reaparece en menos de 30 días), con el tiempo se hace resistente (taquifilaxia), pueden producir un efecto rebote (reaparición con un 25% más de extensión)^{40,41} y no están exentos de efectos secundarios locales y sistémicos.

Los corticoides ejercen su actividad biológica tras unirse a un receptor citoplasmático específico de alta afinidad. Esta unión hace que el receptor suelte algunas proteínas bloqueantes (*heat shock protein* 70 y 90 y F κ BP 52), lo que da lugar a la activación de éstos. Una vez activados se dimerizan y son transportados pasivamente al núcleo donde activan elementos de transcripción nucleares específicos y de tipo factor- κ B⁴². En las células tienen un efecto antiinflamatorio, inmunosupresor y antimitótico que influye en el crecimiento, la diferenciación y la función de varios tipos celulares. Actúan sobre las células dendríticas, favorecen la apoptosis de los linfocitos, regulan los receptores *toll-like* e inhiben la producción de citocinas y la expresión de colagenasa y elastasa.

La eficacia de un corticoide tópico depende directamente de su potencia (tabla IV) y de su capacidad de penetración en la piel. Los corticoides penetran más fácilmente en áreas de piel fina, como los pliegues, y con más dificultad a través de piel gruesa, como palmas y plantas. En cualquier caso, la penetración aumenta si se aplican en cura oclusiva bajo plástico⁴³. Según la mayoría de los expertos, para conseguir el blanqueamiento de la psoriasis se necesitan corticoides tópicos potentes, como el dipropionato de betametasona al 0,05% cada 12 h⁴⁴, o muy potentes, como el propionato de clobetasol al 0,05% una vez al día, con los que se consigue la remisión en cerca del 70% de los pacientes a las 3-4 semanas.

Recientemente se han comercializado corticoides en vehículos que mejoran la aplicación del fármaco y, por lo tanto, la adherencia por parte del paciente: propionato de clobetasol al 0,05% en champú, que se deja actuar durante 15 min^{45,46}, en aerosol⁴⁷ y en espuma, ambos aplicados cada 12 h⁴⁸. Con estas nuevas formulaciones, se han realizado algunos estudios de corta duración (4 semanas), y se comprobó que la placa diana se había blanqueado o casi en el 80% de los casos con el aerosol y en alrededor del 50% de los pacientes con la espuma, con efectos secundarios escasos (intolerancia en menos del 1% de los casos). En la fase de mantenimiento se puede aplicar el corticoide cada 3-4 días o bien los fines de semana, con el fin de conseguir que el paciente permanezca libre de lesiones durante unos meses⁴⁹ y reducir el riesgo de efecto rebote, la recidiva precoz y la taquifilaxia³⁷⁻³⁹.

Hemos de recordar que con el uso tópico de corticoides potentes podemos causar efectos secundarios locales y sistémicos^{38,50-53}. El miedo a ellos puede tener un impacto negativo en el cumplimiento terapéutico⁵⁴. Para

TABLA IV. Clasificación de los corticoides tópicos según su potencia

CLASE	MOLÉCULA DE CORTICOIDE TÓPICO
I (potencia baja)	Dexametasona 0,1-0,2% Fluocortina o fluocortina butilo 0,75% Hidrocortisona acetato 1 o 2,5%
II (potencia media)	Metilprednisolona acetato 0,25% Beclometasona dipropionato 0,025% Betametasona valerato 0,05% Clobetasol butirato 0,05% Desoximetasona 0,05% Fluclorolona acetónido 0,025% Flumetasona pivalato 0,025% Fluocortolona 0,2% Hidrocortisona butirato 0,1% Hidrocortisona aceponato 0,1% Hidrocortisona valerato 0,2%
III (potencia alta)	Diffloasona diacetato 0,05% Halcinónido 0,1% Beclometasona dipropionato 0,025% Betametasona dipropionato 0,05% Budesonida 0,025% Difflocortolona valerato 0,1% Fluocinolona acetónido 0,2% Fluocinónido 0,05% Metilprednisolona aceponato 0,1% Mometasona furoato 0,1% Prednicarato 0,25%
I (potencia muy alta)	Clobetasol propionato 0,05%

reducir el riesgo de efectos secundarios, hemos de procurar no sobrepasar los 45 g semanales ni utilizarlos durante más de 8 semanas seguidas, no prescribirlos a niños ni ancianos^{39,55,56} porque tienen la piel más fina, y no aplicarlos en los pliegues, donde pueden originar estrías, ni en la cara donde pueden causar atrofia, telangiectasias e hipertrichosis, además de poder agravar un acné o una rosácea. Tampoco deben aplicarse en los párpados, ya que pueden ocasionar glaucoma y cataratas⁵⁷. Los efectos secundarios sistémicos son excepcionales, pero pueden producirse si se aplican en más del 10% de la superficie corporal, sobre todo cuando se emplea la cura oclusiva. Entre ellos destaca la supresión del eje hipotálamo-hipofisario⁵⁸, que puede originar insuficiencia suprarrenal⁵⁹, Cushing iatrogénico^{60,61}, alcalosis hipopotasémica con el uso de derivados alfa fluorados⁶² y la disminución del crecimiento de los niños⁶³ por el cierre precoz de las epífisis.

La eficacia de los corticoides tópicos como monoterapia en la psoriasis es incuestionable. De los estudios realizados se deduce que únicamente se consigue el blanqueamiento con los corticoides potentes y ultrapotentes (excepto en la cara y los pliegues, donde es preferible el uso de corticoides de potencia media), pero sólo se debe administrarlos durante períodos cortos (2-4 semanas)^{64,65}. Nosotros creemos que hay que utilizarlos con cautela, sobre todo porque pueden hacer que la psoriasis se haga más resistente si se utilizan durante largos períodos⁶⁶ e inestable, con posibilidad de rebote al suspenderlos⁶⁷⁻⁶⁹. Para evitar estos problemas, una vez conseguido el blanqueamiento, se utilizan tratamientos in-

termitentes, como el de lunes y jueves o el de fin de semana, aplicando el resto de los días otro de los tratamientos tópicos. Por otra parte, es mejor cambiar de tratamiento si el paciente no ha mejorado significativamente al cabo de 6-8 semanas.

ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE LA VITAMINA D

Hace ya 50 años se intentó utilizar vitamina D oral para el tratamiento de la psoriasis. Se creía que la mejoría obtenida con los baños de sol era debida al incremento de la síntesis de vitamina D₃ en la piel⁷⁰. Con los primeros pacientes no se obtuvieron muy buenos resultados y, en algunos casos, se produjo hipercalcemia, por lo que se abandonó su uso. En 1985 se retomó la investigación, al observarse casualmente que un paciente con osteoporosis, tras recibir 1α-hidroxivitamina D₃ (1α-OH-D₃) oral, mejoró simultáneamente de la psoriasis⁷¹. Ello condujo a investigar su mecanismo de acción. Se detectó que existía un receptor específico de la vitamina D en la piel (VDR)⁷², que los queratinocitos epidérmicos producían vitamina D₃ y la metabolizaban a su forma más activa, la 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ [1,25(OH)₂D₃] y que respondían a su estímulo reduciendo la proliferación y aumentando la diferenciación⁷³.

Posteriormente se estudiaron algunos de sus análogos sintéticos. En Europa hasta el momento se han aprobado tres derivados: calcipotriol, tacalcitol y calcitriol. Los análogos de la vitamina D se unen al VDR y, tras formar dímeros con miembros de la superfamilia de receptores nucleares, se unen a elementos de respuesta a vitamina D (VDRE), lo que da lugar a la activación de genes implicados en la proliferación epidérmica, la queratinización y la inflamación.

El primero de los análogos que se comercializó fue el calcipotriol. Se aplica 2 veces al día a una concentración de 50 µg/g y la mejoría se empieza a notar al cabo de 1 semana de tratamiento, aunque el máximo efecto se observa a las 6 semanas. Tiene una potencia antipsoriásica moderada. A los 6 meses se consigue el blanqueamiento del 20% de los pacientes y han mejorado un 60% más⁷⁴⁻⁷⁶. Su eficacia y seguridad han sido confirmadas en un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, lado izquierdo frente a lado derecho, con 2 aplicaciones al día⁷⁶.

En estudios comparativos se ha comprobado que el calcipotriol es más efectivo que el placebo, y que su eficacia es similar a la del alquitrán y los corticoides tópicos de potencia media⁷⁷⁻⁷⁹, pero inferior a los de potencia elevada^{77,80,81}. La mayoría de los pacientes lo encuentran más cómodo que los alquitranes y muchos lo prefieren a los corticoides porque tienen menos efectos secundarios. También se ha comparado con antralina en forma de SCT, y se ha observado con el calcipotriol una mayor reducción del índice de gravedad de la psoriasis (PASI)⁸²⁻⁸³ y una mayor adherencia y satisfacción por parte de los pacientes⁸⁴ por ser más cómodo y menos irritante⁸⁵. Ahora bien, en un estudio realizado en un hospital de día, el ditranol a concentraciones crecientes fue superior al calcipotriol. Se trataba de un estudio de 12 sema-

nas de duración, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, en el que se demostró que el calcipotriol no era tan eficaz como el ditanol¹³³. A corto plazo, comparado con otros análogos de la vitamina D, se ha comprobado que el calcipotriol es más efectivo que el calcitriol¹⁸⁶ y que el tacalcitol¹⁸⁷.

El calcipotriol se dispensa actualmente en España en forma de crema y loción. La comercialización de la pomada se suspendió en nuestro país en 2008, tras comprobarse que la crema producía menos irritación⁸⁸, con lo que mejoraba la adherencia. En forma de loción a la dosis de 50 µg/ml se utiliza para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo. Con dos aplicaciones diarias durante 8 semanas se consigue una marcada reducción en la descamación, el grosor de las placas y el eritema, con blanqueamiento completo en el 70% de los pacientes, mientras que en un 10% adicional la mejoría es moderada⁸⁹.

El calcipotriol suele ser bien tolerado. Ahora bien, además de poder causar una dermatitis irritativa cuando se aplica en los pliegues o en la cara, puede producir hipercalcemia si se sobrepasan los 100 g semanales⁹⁰, en especial en caso de insuficiencia renal, ya que los pacientes con nefropatía tienen una menor capacidad para regular la excreción de calcio. Por el mismo motivo tampoco debe usarse en pacientes con historia previa de hipercalcemia o litiasis renal.

Recientemente se ha comercializado un producto que combina calcipotriol 50 µg/g y un corticoide de potencia elevada, el dipropionato de betametasona 0,05 mg/g. Con esta mezcla se han realizado varios estudios, de 4 semanas de duración, la mayoría a doble ciego⁹¹⁻⁹⁶. En ellos se constata que con la combinación, aplicada 1 o 2 veces al día, se obtiene una mejoría del PASI del 65-74,4% en pacientes con un PASI basal medio de 9,5-10,9; es significativamente mejor la combinación que el placebo y que cada uno de sus componentes (calcipotriol o dipropionato de betametasona) por separado. En el 10,6% de los pacientes, se produjo eritema o prurito lesional o perilesional. También se obtuvieron resultados significativamente mejores con la combinación que con el calcipotriol respecto a la mejora en la calidad de vida⁹⁷. La seguridad de la combinación a largo plazo se ha evaluado en un estudio aleatorizado y doble ciego de 52 semanas de duración sobre un total de 634 pacientes. Un grupo recibió la combinación de forma continuada; otro, 4 semanas del producto combinado y 4 semanas de calcipotriol de forma alternativa, y el tercero, 4 semanas de producto combinado seguido de 48 semanas de calcipotriol⁹⁸. En el 4,8% de los pacientes que recibieron la combinación se produjeron reacciones adversas propias del tratamiento con corticoides a largo plazo, en el 2,8% de los que recibieron tratamiento alterno y en el 2,9% de los que recibieron calcipotriol. Su acción sinérgica se debe al efecto en la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos del calcipotriol y el de los corticoides en la inflamación.

Como sucede con el resto de los corticoides potentes, debe evitarse el tratamiento de la cara y los pliegues y

no debe usarse en caso de psoriasis inestable, donde pueden causar aún más inflamación⁹⁹. La combinación también se ha probado en forma de loción para el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, que comparaba la combinación (n = 541) y dipropionato de betametasona 0,05 mg/g (n = 556), calcipotriol 50 µg/g (n = 272) o vehículo (n = 136), aplicados 1 vez al día, se obtuvo el blanqueamiento o psoriasis muy leve al cabo de 8 semanas de tratamiento con el compuesto de 2 fármacos en el 71,2% de los pacientes, comparado con el 64% con el dipropionato de betametasona, el 36,8% con el calcipotriol (p < 0,0001) y el 22,8% con el vehículo (p < 0,0001)¹⁰⁰.

Comentaremos que, aunque la combinación aporta las ventajas de los corticoides potentes, también incluye sus inconvenientes, principalmente desarrollo de resistencias y posibilidad de rebote.

El segundo análogo de la vitamina D comercializado en nuestro país fue el tacalcitol [1,24(OH)₂D₃]¹⁸⁷. Como el calcipotriol, actúa sobre el VDR, modulando la proliferación y diferenciación de los queratinocitos¹⁰¹. En el ratón se ha comprobado que posee, además, un cierto efecto antiinflamatorio¹⁰². En forma de pomada a 4 µg/g parece que es algo menos efectivo que el calcipotriol cada 12 h¹⁰³, pero es menos irritante, por lo que puede ponerse en la cara y los pliegues, y es más cómodo, ya que puede aplicarse cada 24 h¹⁰⁴, aunque disponemos de menos estudios clínicos sobre este fármaco. Los efectos secundarios sistémicos son los mismos que los del calcipotriol, por lo que debe respetarse la norma de no superar un tubo de 50 g a la semana. Se ha comprobado que el tacalcitol 4 µg/g una vez al día es superior a placebo¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. La mejoría obtenida fue mayor con el tacalcitol (44%) que con el vehículo (26%). En un estudio abierto, multicéntrico, de fase IV sobre 157 enfermos con psoriasis en placas que afectaba del 7 al 20% de la superficie corporal, se comprobó que con la pomada de tacalcitol (4 µg/g) una vez al día el PASI se redujo en un 67% y el área corporal afectada en un 33% a los 6 meses de tratamiento. No se produjeron alteraciones en los parámetros del laboratorio, incluyendo la calcemia¹⁰⁸. En otro estudio sobre 197 pacientes se consiguió reducir el PASI medio de 9,5 a 4,6 al tercer mes de tratamiento y al 3,25 al cabo de 18 meses, sin que se apreciaran cambios en la homeostasis del calcio¹⁰⁶. En estudios comparativos se ha comprobado que es menos efectivo que los corticoides potentes^{104,106}. En un estudio abierto se ha demostrado que a largo plazo es un fármaco eficaz y seguro¹⁰⁹. En forma de emulsión el tacalcitol 4 µg/g también es efectivo en el tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo¹¹⁰.

El calcitriol es el tercer derivado de la vitamina D comercializado en España. En realidad se trata del producto biológico final activo¹¹¹, la 1α,25-(OH)₂-vitamina D₃. Se ha comprobado que la pomada, a dosis de 3 µg/g, aplicada dos veces al día es superior al placebo en el tratamiento de la psoriasis en placas¹¹². En algunos estudios comparativos se ha evidenciado que su eficacia es

similar a la del calcipotriol, con unos índices de blanqueamiento del 48% y una mejoría significativa de otro 41%¹¹². Según un trabajo multicéntrico y aleatorizado, en el que se incluyó a 258 pacientes, con el calcitriol se obtienen resultados similares a los del dipropionato de betametasona al 0,05%¹¹³ (mejoría del 79% con el calcitriol y del 82% con dipropionato de betametasona). Ahora bien, al cabo de 8 semanas de finalizar el tratamiento, tuvo que reiniciarlo un número menor de pacientes del grupo del calcitriol que de los que habían dejado el dipropionato de betametasona. En un estudio abierto en el que se incluyó a 253 pacientes, en que se llegó a tratarlos durante un máximo de 78 semanas, se observó que, en pacientes con psoriasis que afecta del 5 al 35% de la superficie corporal, es un fármaco seguro, sin que se produjeran cambios en la homeostasis del calcio¹¹⁴ y que la tolerancia es buena¹¹⁵.

RETINOIDES TÓPICOS

Los retinoides son vitaminas, porque el retinol (vitamina A) no se sintetiza en el organismo y deriva de la dieta, pero también son hormonas con actividad intracrina, ya que se unen a receptores nucleares y se transforman en moléculas activas que tienen efectos biológicos mediante dos familias de receptores nucleares: los receptores del ácido retinoico (RAR) y los receptores X (RXR), pertenecientes a la superfamilia de receptores de las hormonas tiroideas y esteroideas¹¹⁶. Ahora bien, no pueden usarse indiscriminadamente por el riesgo de efectos secundarios sistémicos, en especial teratogenicidad, dislipemia y alteraciones óseas. Por ello se empezó a investigar los retinoides tópicos en el tratamiento de estas enfermedades.

El tazaroteno fue el primero de una nueva generación de retinoides acetilénicos desarrollado para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas leve o moderada¹¹⁷. Es metabolizado por una esterasa a un ácido libre activo, el ácido tazaroténico, que se elimina rápidamente. Se une específicamente a los receptores RAR- γ y RAR- β , con mayor afinidad que la tretinoína, y sufre transactivación principalmente a través de RAR- γ y RAR- β y menos por RAR- α , pero es inactivo sobre los RXR¹¹⁸. Se ha comprobado que es capaz de aumentar la expresión de tres genes: *TIG-1* (*tazarotene-induced gene-1*), *TIG-2* y *TIG-3*, que probablemente son los causales de su efecto antiproliferativo¹¹⁹. La célula diana del tazaroteno es el queratinocito, ya que es capaz de reducir la expresión de marcadores de diferenciación y de proliferación de éstos, pero también puede modular la inflamación¹¹⁸.

En varios estudios multicéntricos se ha comprobado que el tazaroteno en gel al 0,05% o al 0,1%, aplicado una o dos veces al día, es efectivo como monoterapia de primera línea en el tratamiento de la psoriasis, y que su acción es rápida, ya que se aprecia mejoría al cabo de una semana de tratamiento, y sostenida (la mejoría persiste hasta 12 semanas después de suspenderlo)¹²⁰⁻¹²³. En un estudio sobre 324 enfermos, aleatorizado y a doble ciego, que comparaba tazaroteno al 0,05% o al 0,1% en gel y

el vehículo, aplicados una vez al día durante 12 semanas, se comprobó que el tazaroteno era superior al vehículo ($p < 0,05$) tanto en mejora clínica de las placas diana como en el global de la psoriasis ($> 50\%$)¹²⁴. En otro estudio posterior, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego¹²⁵, se comparó tazaroteno en gel al 0,01, el 0,05 y el 0,1% con su vehículo. Se comprobó que al 0,01% la eficacia era mínima, y que al 0,05 y el 0,1%, se obtenía una mejoría significativa en la primera semana de tratamiento y una reducción de un 75% de la psoriasis inicial en un 45% de los pacientes, frente a un 13% con el vehículo, a las 6 semanas de tratamiento ($p < 0,05$). Dicha respuesta se mantenía a las 8 semanas de finalizado el tratamiento en un 63% de los pacientes. También se ha comparado el tazaroteno al 0,05 y el 0,1% aplicado una vez al día con el fluocinónido al 0,05% dos veces al día; con ambos se obtuvieron resultados similares, aunque la mejoría fue más prolongada con el tazaroteno¹²². Su efectividad y la tolerancia mejoran cuando se combina con un corticoide tópico de potencia media o alta¹²⁶.

En los estudios preclínicos sobre seguridad, se comprobó que a las dosis aplicadas por vía tópica, el tazaroteno no era mutágeno, carcinógeno ni teratogénico¹¹⁸, aunque puede producirse teratogenicidad si se aplica en más del 20% de la superficie corporal. En los ensayos con voluntarios, se demostró que no era sensibilizante ni producía reacciones fototóxicas ni fotoalérgicas. Tampoco se han apreciado efectos adversos sistémicos con el gel de tazaroteno al 0,05% ni al 0,1% en más de 2.000 enfermos al cabo de 1 año de tratamiento. El gel de tazaroteno es cosméticamente aceptable y su absorción sistémica es mínima. Sus efectos adversos se limitan a irritación local leve-moderada, en forma de prurito, eritema, quemazón y descamación, tanto en la placa como en su periferia, que se produce en un número significativo de pacientes^{120,121,127}. La irritación se reduce cuando se aplica una vez al día¹²⁷, o si el tazaroteno se aplica concomitantemente con corticoides tópicos¹²⁸.

Ahora bien, el uso de los retinoides tópicos no se ha extendido como el de los derivados de la vitamina D, probablemente por su capacidad irritativa.

INHIBIDORES TÓPICOS DE LA CALCINEURINA

Los inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC) son macrólidos inmunosupresores, aprobados en Estados Unidos por la FDA, en Europa, Japón y la India para el tratamiento de la dermatitis atópica. Actúan inhibiendo la activación de las células T mediante el bloqueo de la fosforilación del factor NF-AT celular (*nuclear factor of activated T cells*) y, por ende, de la activación transcripcional de varios genes de citocinas. Interfieren además con la función de las células de Langerhans, los basófilos y los mastocitos^{129,130}. El tacrolimus, además, inhibe la hiperproliferación de los queratinocitos y la expresión de HLA-DR en las lesiones de psoriasis¹³⁰.

En España se han comercializado hasta el momento dos ITC, el tacrolimus en pomada al 0,1 y el 0,3%, producido por *Streptomyces tsukubaensis*, y el pimecrolimus en crema al 1%. Por lo general tienen una acción rápida

y son seguros tanto en niños como en adultos. Por su acción inmunosupresora se ha visto que también son efectivos en el tratamiento del eccema seborreico¹³¹, la dermatitis alérgica de contacto y otros eccemas de las manos¹³², el liquen plano, el lupus eritematoso de la cara¹³³, algunas dermatosis ampollas autoinmunitarias, el vitiligo¹³⁴, la alopecia areata y el pioderma gangrenoso¹³⁵.

Los ITC en cura abierta no son efectivos en la psoriasis vulgar. El tacrolimus únicamente redujo la gravedad de la psoriasis en un 33%, frente al 42,9% de mejoría obtenido con el placebo¹³⁶. Su eficacia aumenta en cura oclusiva o si se combina con sustancias que favorecen su penetración, aunque produciendo una considerable irritación. Bajo oclusión se ha observado que la eficacia del tacrolimus fue superior a la del calcipotriol^{137,138}, y que el pimecrolimus 1% era tan efectivo como el 17-propionato de clobetasol 0,05%¹³⁹. Si a la pomada de tacrolimus 0,1% añadimos un gel de ácido salicílico al 6%, se consigue una marcada mejoría en el 46% de los pacientes, mientras que con el ácido salicílico como monoterapia sólo mejora el 17%¹⁴⁰. También se ha visto que pimecrolimus al 1% asociado con urea 10% es mejor que el vehículo, pero peor que la pomada de calcipotriol^{139,141}.

Ahora bien, en áreas susceptibles a los efectos atrofégenos de los corticoides tópicos, como la cara y los pliegues, los ITC son más selectivos en su modo de acción y no causan atrofia, al no alterar la síntesis de colágeno¹⁴². En varios estudios aleatorizados y a doble ciego, controlados con placebo, se ha comprobado que el tacrolimus y el pimecrolimus son efectivos y bien tolerados en el tratamiento de la psoriasis cuando se localiza en la cara, los pliegues y la área genital. En un estudio frente a placebo, Lebwohl et al¹⁴³ demostraron una marcada mejoría en el 66,7% de los pacientes con psoriasis facial y flexural frente al 36,8% obtenido con el vehículo solo. En otro estudio de similares características, sobre 57 pacientes con psoriasis de los pliegues, la crema de pimecrolimus produjo mejoría en el 71% de los pacientes, mientras que sólo mejoraron el 20,7% de los pacientes que se aplicaron el vehículo¹⁴⁴.

Varios estudios abiertos y de casos clínicos confirman estos resultados. Rallis et al¹⁴⁵ realizaron un estudio sobre 10 pacientes con psoriasis anogenital y facial de larga evolución a los que se aplicó tacrolimus al 0,1% cada 12 h durante 10 días. Se registró la gravedad global de la psoriasis desde 0 (blanqueado), 1-4 (leve), 5-8 (moderada) hasta 9-12 (grave), teniendo en cuenta el grado de eritema, la descamación, la infiltración y la extensión de las lesiones. Todos los pacientes mejoraron ostensiblemente al final de la primera semana sin apenas efectos secundarios. En otro estudio en el que se incluyó a 15 pacientes con psoriasis de la cara y/o de los pliegues, se observó que el tacrolimus 0,1% redujo el eritema, la descamación y la infiltración de las placas diana de forma estadísticamente significativa respecto a los valores basales ($p < 0,001$), lo mismo que el prurito, en los 15 pacientes. El PASI se redujo de una media basal de 12 a 2,2 al final del estudio. Sólo 2 (13%) pacientes mostraron

efectos secundarios (sensación transitoria de calor)¹⁴⁶. En un tercer estudio sobre 12 varones con psoriasis genital, tratados con tacrolimus 0,1% cada 12 h durante 8 semanas, se evaluó su eficacia mediante el PASI genital modificado, y se observó una reducción desde un PASI 15,8 basal a un PASI 1,2 en la semana 8 ($p < 0,001$). La tolerancia del tratamiento fue buena; los pacientes únicamente refirieron prurito leve o quemazón de duración limitada¹⁴⁷. Finalmente, en un estudio sobre 20 pacientes con psoriasis facial, se evidenció que la crema de pimecrolimus al 1%, aplicada 2 veces al día durante 8 semanas, seguidas de 8 semanas de observación, produjo una mejoría significativa a las 8 semanas, que se mantuvo a las 16, respecto al estado basal, sin apenas efectos secundarios¹⁴⁸.

También se ha comprobado la eficacia de la pomada de tacrolimus en el tratamiento de la psoriasis de la cara y de los pliegues en los niños. En un estudio con 11 pacientes de edades comprendidas entre 6 y 15 años, se valoró la gravedad de la psoriasis basal y al cabo de 30 días de tratamiento mediante una escala de 6 puntos que puntuaba el eritema, la infiltración y la descamación y la gravedad total mediante la evaluación global del médico (Physician's Global Assessment, PGA). Se objetivó una mejoría estadísticamente significativa de cada uno de los signos de la enfermedad y, respecto a la PGA, la mayoría de los pacientes se habían blanqueado o casi. El único efecto secundario fue prurito intenso en un paciente¹⁴⁹.

Se han realizado, asimismo, algunos estudios que comparan la eficacia de los ITC y la de otros fármacos antipsoriásicos. En uno de ellos se comparó tacrolimus con calcitriol midiendo la reducción media de la placa diana y el porcentaje de pacientes que alcanzaban una puntuación de 5 (blanqueado) o de 4 (casi blanqueado) según el PGA. Ambos fueron bien tolerados. El calcitriol indujo eritema perilesional en mayor proporción que el tacrolimus (el 55 frente al 16% a las 6 semanas; $p < 0,05$). Al final del estudio el tacrolimus fue significativamente más efectivo que el calcitriol (reducción media de la placa diana del 67 frente al 51%; $p < 0,05$) y un mayor número de pacientes alcanzaron el blanqueamiento o quedaron casi blanqueados según el PGA (el 60 frente al 33%; $p < 0,05$)¹⁵⁰. En otro estudio a doble ciego, de forma aleatoria y controlada, en el que se incluyó a 8 pacientes, se comparó la seguridad y la eficacia de pimecrolimus 1%, calcipotriol 0,005% y valerato de betametasona 0,1%, aplicados una vez al día, con el vehículo, durante 4 semanas. Se midió la reducción media del PASI modificado (M-PASI) a los 28 días de tratamiento. Se observó que a las 4 semanas de tratamiento los 3 compuestos activos y el vehículo produjeron una reducción significativa del (M-PASI) (de media, la betametasona redujo el M-PASI un 86,4%, el calcipotriol un 62,4%, el pimecrolimus un 39,7% y el vehículo un 21,1%), aunque la betametasona fue significativamente más efectiva que el pimecrolimus ($p < 0,05$) y no se observaron diferencias significativas entre el calcipotriol y la betametasona ni entre el calcipotriol y el pimecrolimus¹⁵¹. Los autores proponen para la psoriasis invertida un tratamiento de rescate ocasio-

nal o intermitente con corticoides tópicos durante períodos cortos y el mantenimiento con agentes menos potentes como el pimecrolimus o el calcipotriol, teniendo en cuenta los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides tópicos.

Se han realizado, además, comparaciones entre calcipotriol 0,005% en pomada, tacrolimus 0,3% en gel y tacrolimus 0,5% en crema respecto a la hiperproliferación epidérmica (células Ki67⁺), los cambios sobre la queratinización (porcentaje de células epidérmicas K10⁺) y las modificaciones en el infiltrado dérmico (subtipos de células T CD4, CD8, CD45RO, CD45RA, CD2, CD25, que expresan receptor *natural killer* y HLA-DR), a las 12 semanas de tratamiento. Se observó que el calcipotriol y el tacrolimus gel y crema tuvieron un efecto comparable en la hiperproliferación epidérmica (células Ki67⁺), pero que el calcipotriol era significativamente más efectivo en normalizar la diferenciación (células epidérmicas K10⁺). El calcipotriol y el tacrolimus gel redujeron varios de los subtipos de células T, mientras que el efecto inducido por el tacrolimus fue modesto¹³⁰.

En cuanto a sus efectos secundarios, los ITC causan quemazón y prurito en cerca del 25% de los pacientes, especialmente cuando hay deterioro de la barrera cutánea. Ahora bien, por lo general son de corta duración (30 min) y se resuelven en pocos días. Respecto a otros efectos secundarios, se ha descrito el caso de una mujer de 73 años con liquen escleroso vulvar hipertrófico y psoriasis genital que desarrolló un carcinoma espinocelular rápidamente progresivo al cabo de 1 mes de aplicarse pimecrolimus 1% crema¹⁵².

CONCLUSIONES

Para escoger el tratamiento de un paciente con psoriasis se debería tener en cuenta en primer lugar su gravedad. La medición ideal debería ser simple y holística e incluir, además de una puntuación física como el PASI, una de calidad de vida y una de satisfacción del paciente. También se debería tener en cuenta si las lesiones se localizan en la cara, los pliegues, el cuero cabelludo o las palmas y las plantas, así como la respuesta a los tratamientos previos. Desgraciadamente, existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a los tratamientos y pacientes con idéntica morfología y gravedad global pueden tener respuestas muy diferentes a un mismo medicamento. La farmacogenómica quizá pueda responder a esta incógnita. También se han de considerar factores dependientes del fármaco: capacidad de blanqueamiento, efectos secundarios, duración de las remisiones, coste y aceptación por parte del paciente²⁹. Por otra parte, siempre hemos de tener presente la baja adherencia de los pacientes psoriásicos al tratamiento, en especial cuando es tópico. Cerca del 70% de ellos no sigue adecuadamente las recomendaciones del dermatólogo⁸⁵. El motivo más aducido es que es muy engorroso, lo que hace que un tratamiento considerado efectivo pueda fracasar.

Por otra parte, existen muy pocos estudios controlados con placebo que permitan asegurar qué tratamientos

tópicos son realmente efectivos. Tampoco existen apenas ensayos comparativos entre ellos para recomendar un escalado terapéutico basado en la evidencia, prácticamente son inexistentes los trabajos aleatorizados a largo plazo sobre eficacia y seguridad, ninguno de los ensayos aleatorizados publicados es independiente y no hay estudios sobre la efectividad de combinaciones entre fármacos tópicos ni de la combinación de tópicos y sistémicos. En realidad, muchos de los tratamientos tópicos empleados se basan en la experiencia y se realizan de forma empírica.

En resumen, para el tratamiento de una psoriasis leve-moderada del tronco o de las extremidades podríamos comenzar con un análogo de la vitamina D³⁶ junto con el uso discrecional de cremas hidratantes, ya que poseen un cierto efecto queratolítico y mejoran la elasticidad de la piel^{128,153}. Si la respuesta no es adecuada, podemos pasar a un corticoide de potencia elevada durante un período corto, de 6-8 semanas, que mantendremos posteriormente 2 días a la semana (terapia de fin de semana o bien lunes y jueves), aplicando los demás días otro fármaco tópico (análogos de la vitamina D o A, alquitranes al 1-2%, antralina en terapia de contacto corto al 0,5%). En los casos resistentes podemos ensayar cremas de alquitrán a concentraciones más elevadas o bien antralina al 0,1% en tratamiento durante toda la noche, y seguir una pauta de concentraciones crecientes, entregando al paciente información por escrito. Esta última pauta igualmente pueden realizarla los pacientes con psoriasis moderada, preferiblemente en un hospital de día, añadiendo o no fototerapia UVB, antes de introducir los fármacos sistémicos. Incluso pacientes con psoriasis muy extensa pueden ser tratados efectivamente con un tratamiento tópico, siempre que se les instruya correctamente, para facilitar la adherencia y la aplicación correcta.

Para las lesiones del cuero cabelludo es muy importante el vehículo. Las espumas, los geles y los champús parecen ser los más aceptados. Los fármacos de primera línea serían los análogos de la vitamina D y los corticoides de potencia elevada, aunque en esta localización la antralina en cura de contacto corto en una crema lavable es especialmente efectiva, al igual que los alquitranes. La afectación de palmas y plantas puede causar tal incapacidad que obligue a un tratamiento sistémico. Durante un tiempo se puede ensayar un alquitrán a concentraciones elevadas en pomada o ungüento¹¹, añadiendo los primeros días un queratolítico. Otras zonas de difícil tratamiento son la cara y los pliegues¹⁵⁴. En estas regiones existen evidencias sobre la efectividad de los corticoides tópicos de potencia media y baja, los análogos de la vitamina D^{71,155,156} y los inhibidores de la calcineurina, aunque los corticoides a largo plazo producen efectos secundarios que desaconsejan su uso. En los pliegues pueden causar, además, estrías irreversibles. Los corticoides tópicos sólo pueden aplicarse por períodos cortos (2-4 semanas) y de forma intermitente como tratamiento de inducción o de rescate. Como tratamiento de fondo a largo plazo es preferible el uso de un análogo de la vitamina D o bien un inmunosupresor tópico, pime-

crolimus o tacrolimus, con el fin de mantener la seguridad del tratamiento¹⁵⁷. Los corticoides tópicos también son el fármaco más efectivo en la reducción del prurito¹⁵¹. En caso de afectación grave de la cara o de los pliegues, podemos utilizar con sumo cuidado concentraciones bajas de alquitranes o antralina o intentar fototerapia o incluso tratamientos sistémicos¹⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. *Dermatologica*. 1974;148:1-18.
- Tan JK. Challenges and solutions in selecting systemic antipsoriatic agents. *J Cutan Med Surg*. 2007;11 Suppl 1:S48-53.
- Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG, Perate M, Dooley LT. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:260-6.
- Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Derm-Sif*. 2009;100:386-413.
- Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156:945-50.
- Pearce DJ, Higgins KB, Stealey KH, Balkrishnan R, Crane MM, Camacho F, et al. Adverse events from systemic therapies for psoriasis are common in clinical practice. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:288-93.
- Gillard SE, Finlay AY. Current management of psoriasis in the United Kingdom: patterns of prescribing and resource use in primary care. *Int J Clin Pract*. 2005;59:1260-7.
- Pearce DJ, Stealey KH, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Psoriasis treatment in the United States at the end of the 20th century. *Int J Dermatol*. 2006;45:370-4.
- Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin*. 1995;13:817-33.
- Schmid MH, Korting HC. Coal tar, pine tar and sulfonated shale oil preparations: comparative activity, efficacy and safety. *Dermatology*. 1996;193:1-5.
- Kumar B, Kumar R, Kaur I. Coal tar therapy in palmoplantar psoriasis: old wine in an old bottle? *Int J Dermatol*. 1997;36:309-12.
- Tham SH, Lun KC, Cheong WK. A comparative study of calcipotriol ointment and tar in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1994;131:673-7.
- Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Comparison of calcipotriol and coal tar in conjunction with sun exposure in chronic plaque psoriasis, a pilot study. *J Dermatol*. 2001;28:448-50.
- Sharma V, Kaur I, Kumar B. Calcipotriol vs coal tar: a prospective randomized study in stable psoriasis. *Int J Dermatol*. 2003;42:834-8.
- Jordan WP, Clarke AM, Hale RK. Long-term modified Goeckerman regimen for psoriasis using an ultraviolet B light source in the home. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:584-91.
- Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:617-32.
- Manghan WZ, Muller SA, Perry HO, Pittelkow MR, O'Brien PC. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis, treated with coal tar. A 25-year follow up study. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3:612-5.
- Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. *Arch Dermatol*. 1981;117:465-8.
- Van Schooten FJ, Godschalk R. Coal tar therapy. Is it carcinogenic? *Drug Saf*. 1996;15:374-7.
- Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol*. 2000;114:587-90.
- Stern RS, Zierler S, Parrish JA. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. *Lancet*. 1980;i:732-5.
- Gerritsen MJP. Dithranol. En: Van de Kerkhof PCM, editor. *Textbook of psoriasis*. 2.^a ed. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 170-90.
- Peus D, Beyerle A, Vasa M, Pott M, Meves A, Pittelkow MR. Antipsoriatic drug anthralin induces EGF receptor phosphorylation in keratinocytes: requirement for H₂O₂ generation. *Exp Dermatol*. 2004;13:78-85.
- Ross JB, Cuptill J. Treatment of psoriasis with the Ingram anthralin paste regimen. *Can Med Assoc J*. 1982;126:496-502.
- Seville RH. Advances in the use of anthralin. *J Am Acad Dermatol*. 1981;5:319-21.
- Runne U, Kunze J. Short duration ("minutes") therapy with dithranol for psoriasis: a new outpatient regimen. *Br J Dermatol*. 1982;106:135-9.
- Hernanz JM, Casanova JM, González-Herrada CM. Resultados del tratamiento "corto" con antralina para el psoriasis en un ambulatorio de la seguridad social. *Actas Derm-Sif*. 1987;78:287-90.
- Prins M, Swinkels OQ, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. The impact of the frequency of short contact dithranol treatment. *Eur J Dermatol*. 2001;11:214-8.
- Swinkels OQ, Prins M, Veenhuijsen RT, De Boo T, Gerritsen MJ, Van Der Wilt GJ, et al. Effectiveness and side effects of UVB-phototherapy, dithranol inpatient therapy and a care instruction program of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2004;14:159-65.
- De Mare S, Calis N, Den Hartog G, Van de Kerkhof PCM. Outpatient treatment with short-contact dithranol: the impact of frequent concentration adjustments. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1989;69:449-51.
- Wulff-Woesten A, Ohlendorf D, Henz BM, Haas N. Dithranol in an emulsifying oil base (bio-wash-oil) for the treatment of psoriasis of the scalp. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004;17:91-7.
- Prins M, Krabbe PF, Swinkels OQ, De Boo T, Van de Kerkhof PC, Van der Valk PG. Health-related quality of life of patients with moderate to severe psoriasis. The effect of short contact dithranol treatment in a care instruction program, UVB phototherapy, and in patient dithranol treatment. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 2005;85:304-10.
- Van de Kerkhof PCM, Van der Valk PGM, Swinkels OQJ, Kucharekova M, De Rie MA, De Vries HJC, et al. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomized controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol*. 2006;155:800-7.
- Paramsothy Y, Lawrence CM. Time course and intensity of anthralin inflammation on involved and uninvolved psoriatic skin. *Br J Dermatol*. 1987;116:517-9.
- Hartman M, Prins M, Swinkels OQ, Severens JL, De Boo T, Van Der Wilt GJ, et al. Cost effectiveness analysis of a psoriasis care instruction programme with dithranol compared with UVB phototherapy and inpatient dithranol treatment. *Br J Dermatol*. 2002;147:538-44.
- Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Haydey RP, et al. A multi-centre, parallel group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127:266-71.
- Katz HI. Topical corticosteroids. *Dermatol Clin*. 1995;13:805-15.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol*. 1996;35:615-9.
- Ribera M, Casanova JM. Actualización sobre corticoterapia tópica en dermatología. *FMC For Med Contin Aten Prim*. 1998;5:258-65.
- Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol*. 2005;141:82-4.
- Casanova JM, Pujol RM, Ribera M. Tratamiento de la psoriasis en placas moderada y grave con fármacos biológicos. *Piel*. 2008;23:479-81.
- Meltzer EO. The pharmacological basis for the treatment of perennial allergic rhinitis and non-allergic rhinitis with topical corticosteroids. *Allergy*. 1997;52 Suppl 36:33-40.
- Van de Kerkhof PC, Chang A, Van der Walle HB, Van Vlijmen Willems I, Boezeman JB, Huigen Tjink R. Weekly treatment of psoriasis with a hydrocolloid dressing in combination with triamcinolone acetonide. A controlled comparative study. *Acta Derm Venereol*. 1994;74:143-6.
- Katz HI, Hien NT, Prawer SE, Scott JC, Grivna EM. Betamethasone dipropionate in optimized vehicle. Intermitent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol*. 1987;123:1308-11.
- Andres P, Poncet M, Farzaneh S, Soto P. Short-term safety assessment of clobetasol propionate 0.05% shampoo: hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression, atrophogenicity, and ocular safety in subjects with scalp psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2006;5:328-32.
- Griffiths CE, Finlay AY, Fleming CJ, Barker JN, Mizzi F, Arsonnaud S. A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:90-5.
- Feldman SR. Effectiveness of clobetasol propionate spray 0.05% added to other stable treatments: add-on therapy in the COBRA trial. *Cutis*. 2007;80 Suppl 5:20-8.
- Mazzotta A, Esposito M, Carboni I, Schipani C, Chimenti S. Clobetasol propionate foam 0.05% as a novel topical formulation for plaque-type and scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:84-7.
- Katz HI, Prawer SE, Medansky RS, Krueger GG, Mooney JJ, Jones ML, et al. 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.
- Katz HI, Hien N, Prawer SE. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris -clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:804-11.
- Hill CJ, Rosenberg A Jr. Adverse effects from topical steroids. *Cutis*. 1978;21:624-8.

52. Bosch J. Efectos indeseables de la corticoterapia tópica. *Piel*. 1987;2:343-6.
53. Fisher DA. Adverse effects of topical corticosteroid use. *West J Med*. 1995;162:123-6.
54. Fouere S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19 Suppl:2-6.
55. Gunther S. Incidence and degree of unwanted adverse effects of corticoids in childhood. Results of dermatological studies in children with chronic diseases in the age group of 1-15 years. *Z Hautkr*. 1976;51:569-79.
56. Queille C, Pommarede R, Saurat JH. Efficacy vs systemic effects of six topical steroids in the treatment of atopic dermatitis of childhood. *Pediatr Dermatol*. 1984;1:246-53.
57. Garrett HM, Walland MJ. Glaucoma from topical corticosteroids to the eyelids. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32:224-6.
58. Taylor KS, Malkinson FD, Gak C. Pituitary-adrenal function following topical triamcinolone acetonide and occlusion. *Arch Dermatol*. 1965;92:174-7.
59. Feiwei M, Kelly WF. Adrenal unresponsiveness associated with clobetasol propionate. *Lancet*. 1974;2:112-3.
60. Ruiz-Maldonado R, Zapata G, Lourdes R, Robles C. Cushing's syndrome after topical application of corticosteroids. *Am J Dis Child*. 1982;136:274-5.
61. Abma EM, Blanken R, De Heide LJ. Cushing's syndrome caused by topical steroid therapy for psoriasis. *Neth J Med*. 2002;60:148-50.
62. Bravo JM, Cortada LM, Casanova JM. Hiperminealcorticismo secundario al uso de corticoides 9- α -fluorados. *Aten Primaria*. 1987;4:68.
63. Bode HH. Dwarfism following long term topical corticosteroid therapy. *J Am Med Assoc*. 1980;244:813-4.
64. Mason JM, Mason AR, Cork M. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systemic review. *Br J Dermatol*. 2002;146:351-64.
65. Mason AR, Cork MJ, Dooley G, Edwards G, Mason JM. Topical treatments for plaque psoriasis (Protocol for a Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4. John Wiley & Sons, Chichester; 2004.
66. Du Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol*. 1975;111:581-3.
67. Champion RH. Treatment of psoriasis. *Br Med J*. 1966;2:993-5.
68. Baker H, Ryan TJ. Generalised pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 1968;80:771-93.
69. Baker H. Corticosteroids and pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 1976;94:83-8.
70. Kragballe K. Vitamin D3 analogues. *Dermatol Clin*. 1995;13:835-9.
71. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 α -hydroxy-vitamin D3. *Med J Osaka Univ*. 1985;13:35-51.
72. DeLuca HF, Kristinger J, Darwish H. The vitamin D system: 1990. *Kidney Int*. 1990;32:52-8.
73. Smith EL, Walworth NC, Holick MF. Effect of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol*. 1986;86:706-16.
74. Kragballe K. Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC903). *Arch Dermatol*. 1989;125:1647-52.
75. Kragballe K, Fogh P. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)*. 1991;71:475-8.
76. Dubertret L, Wallach D, Southeyrand P. Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:983-8.
77. Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D. Double-blind, right-left comparison of calcipotriol and bethametasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet*. 1991;337:193-6.
78. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;320:963-7.
79. Scott LJ, Dunn CJ, Goa KL. Calcipotriol ointment. A review of its use in the management of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2:95-120.
80. Cunliffe WJ, Berth-Jones J, Claudy A, Fairiss G, Goldin D, Gratton D, et al. A multicentre comparative study of calcipotriol (MC 903) ointment and betamethasone 17-valerate in patients with psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:736-43.
81. Lebwohl M, Siskin SB, Epinet W. A multicenter trial of calcipotriol ointment and halobetasol ointment compared with either agent alone for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35:268-9.
82. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA, Ganpule M, Griffiths WA, Hayday RP, et al. A multi-centre, parallel group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol therapy in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127:266-71.
83. Wall AR, Poyner TF, Menday AP. A comparison of treatment with dithranol and calcipotriol on the clinical severity and quality of life in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998;139:1005-11.
84. Poyner TF, Menday AP, Williams ZV. Patient attitudes to topical antipsoriatic treatment with calcipotriol and dithranol. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:153-8.
85. Van de Kerkhof PCM, De Hoop D, De Korte J, Cobelens SA, Kuipers MV. Patient compliance and disease management in the treatment of psoriasis in the Netherlands. *Dermatology*. 2000;200:292-8.
86. Bourke JF, Featherstone S, Iqbal SJ, Hutchinson PE. A double-blind comparison of topical calcitriol (3 μ g/g) and calcipotriol (50 μ g/g) in the treatment of chronic plaque psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 1995;133:17.
87. Veien NK, Bjerke JR, Rossmann Ringdahl I, Jakobsen HB. Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial. *Br J Dermatol*. 1997;137:581-6.
88. Segaut S, Duvold LB. Calcipotriol cream: a review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2006;17:327-37.
89. Duweb G, Alhaddar J, Abuhameda M. Calcipotriol solution in scalp psoriasis. *Int J Tissue React*. 2005;27:163-6.
90. Russell S, Young MJ. Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1994;130:795-6.
91. Guenther L, Van de Kerkhof PC, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, et al. Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol*. 2002;147:316-23.
92. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriene/betamethasone dipropionate formulation (TM) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205:389-93.
93. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation (Daivobet) with rapid onset of action was superior to betamethasone dipropionate (Diprosone) and calcipotriol (Daivonex) in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:131-5.
94. Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:48-54.
95. Fleming C, Lopez Estebaranz JL, Lui H, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Daily treatment regimens with calcipotriene/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriene ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2004;150:1167-73.
96. Ortonne J, Kaufmann R, Lecha M, Seafeld M. Efficacy of the treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate is followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized double blind trial. *Dermatology*. 2004;209:308-13.
97. Van de Kerkhof PCM. The impact of a two compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet/Dovobet) on the quality of life in patients with psoriasis vulgaris: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2004;151:663-8.
98. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, De la Brassinne M, Cambazard F, et al. A 52-week randomized safety study of calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;154:1155-60.
99. Charakida A, Dadzie O, Teixeira F, Charakida M, Evangelou G, Chu AC. Calcipotriol/betamethasone dipropionate for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:597-606.
100. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, Poulin Y, Burden AD, De Unamuno P, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:455-63.
101. Ohta T, Okabe K, Azuma Y, Kiyoki M. In vivo microautoradiography of [3H]1,24(OH)₂D3 (tacalcitol) following topical application to normal rats and in vitro metabolism in human keratinocytes. *Arch Dermatol Res*. 1996;288:188-96.
102. Sato H, Sugimoto I, Matsunaga T, Tsuchimoto M, Ohta T, Uno H, et al. Tacalcitol (1,24(OH)₂D₃, TV-02) inhibits phorbol ester-induced epidermal proliferation and cutaneous inflammation, and induces epidermal differentiation in mice. *Arch Dermatol Res*. 1996;288:656-63.
103. Ribera M, Casanova JM. Tacalcitol. Un nuevo derivado de la vitamina D3 eficaz para el tratamiento de la psoriasis. *Piel*. 1999;14:118-21.
104. Nishimura M, Hori Y, Nishiyama S. Topical 1 α -24(R)-dihydroxy-vitamin D3 for the treatment of psoriasis. Review of the literature. *Eur J Dermatol*. 1993;3:255-61.
105. Baadsgaard O, Traulsen J, Roed-Petersen J, Jakobsen HB. Optimal concentration of tacalcitol in once-daily treatment of psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 1995;6:145-50.
106. Scarpa C. Tacalcitol ointment is an efficacious and well tolerated treatment for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1996;6:142-6.
107. Van de Kerkhof PC, Werfel T, Haustein UF, et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *Br J Dermatol*. 2002;135:758-65.
108. Lambert J, Trompke C. Tacalcitol ointment for long-term control of chronic plaque psoriasis in dermatological practice. *Dermatology*. 2002;204:321-4.
109. Van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CE, Harrison PV, Hönigsmann H, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2002;146:414-22.
110. Ruzicka T, Trompke C. Treatment of scalp psoriasis; an effective and safe tacalcitol emulsion. *Hautarzt*. 2004;55:165-70.
111. Kowalick L. Clinical experience with topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2001;144 Suppl 58:21-5.
112. Langer A, Stapor W, Ambrozziak M. Efficacy and tolerance of topical calcitriol 3 μ g/g in psoriasis treatment: a review of our experience in Poland. *Br J Dermatol*. 2001;144 Suppl 58:11-6.

113. Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betametasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatol Treat.* 2003;14:8-13.
114. Barker JN, Berth-Jones J, Groves R, Omerod AD, Rizova E, Griffiths CE. Calcium homeostasis remains unaffected after 12 weeks' therapy with calcitriol 3 microg/g ointment. *J Dermatol Treat.* 2003;14:14-21.
115. Gerritsen MJ, Van de Kerkhof PCM, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg/g ointment. *Br J Dermatol.* 2001;144 Suppl 58:17-9.
116. Nagpal S, Patel S, Jacobs H, DiSepio D, Ghosn C, Malhotra M, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol.* 1997;109:91-5.
117. Guerra A. Tazaroteno: un nuevo retinoide de uso tópico. *Actas Dermosifiliogr.* 1999;90:71-8.
118. Chandraratna RA. Tazarotene: the first receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:S12-7.
119. Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:S18-24.
120. Weinstein GD. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135:32-6.
121. Weinstein GD. Tazarotene gel: efficacy and safety in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:S33-8.
122. 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.
123. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, et al. Tazarotene Cream Clinical Study Group. 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.
124. Weinstein GD. The management of psoriasis-tazarotene: the bottom line. *Cutis.* 1998;61 Suppl 2:38-9.
125. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, Lowe NJ, Guzzo C, Weinstein GD, et al. The safety and efficacy of tazarotene gel, a topical acetylenic retinoid, in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1998;134:57-60.
126. 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.
127. Marks R. Clinical safety of tazarotene in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:S25-32.
128. Tangheiti EA; Tazarotene Stable Plaque Psoriasis Trial Study Group. An observation study evaluating the treatment of plaque psoriasis with tazarotene gels, alone and with an emollient and/or corticosteroid. *Cutis.* 2000;66 Suppl 6:4-11.
129. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, Roussaki-Schulze A, Koumantaki E, Karpouzis A, et al. Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31:141-5.
130. Vissers WH, Van Vlijmen I, Van Erp PE, De Jong EM, Van de Kerkhof PC. Topical treatment of mild to moderate plaque psoriasis with 0.3% tacrolimus gel and 0.5% tacrolimus cream: the effect on SUM score, epidermal proliferation, keratinization, T-cell subsets and HLA-DR expression. *Br J Dermatol.* 2008;158:705-12.
131. Cook BA, Warshaw EM. Role of topical calcineurin inhibitors in the treatment of seborrheic dermatitis: a review of pathophysiology, safety, and efficacy. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:103-18.
132. Katsarou A, Armenaka M, Vosynioti V, Lagogianni E, Kalogeromitros D, Katsambas A. Tacrolimus ointment 0.1% in the treatment of allergic contact eyelid dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:382-7.
133. Sárdy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2009;301:93-8.
134. Choi CW, Chang SE, Bak H, Choi JH, Park HS, Huh CH, et al. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo. *J Dermatol.* 2008;35:503-7.
135. Sehgal VN, Srivastava G, Dogra S. Tacrolimus in dermatology-pharmacokinetics, mechanism of action, drug interactions, dosages, and side effects: part I. *Skinmed.* 2008;7:27-30.
136. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical Tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1101-2.
137. Rappersberger K, Meingassner JG, Fialla R, Födinger D, Sterniczky B, Rauch S, et al. Clearing of psoriasis by a novel immunosuppressive macrolide. *J Invest Dermatol.* 1996;106:701-10.
138. 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.
139. Mrowietz U, Graeber M, Bräutigam M, Thurston M, Wagenaar A, Weidinger G, et al. novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion. *Br J Dermatol.* 1998;139:992-6.
140. Carrol CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman S. Topical Tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol.* 2005;141:43-6.
141. 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.* 2003;83:351-3.
142. Luger T, Paul C. Potential new indications of topical calcineurin inhibitors. *Dermatology.* 2007;215 Suppl 1:45-54.
143. Lebwohl M, Krupnick Freeman A, Chapman S, Feldman SR, Hartle JE, et al. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:723-30.
144. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M, Pariser D, Draelos Z, Gottlieb AB, et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:731-8.
145. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoukis C, Roussaki-Schulze A, Koumantaki E, Karpouzis A, et al. Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs Exp Clin Res.* 2005;31:141-5.
146. Martín Ezquerro G, Sánchez Regaña M, Herrera Acosta E, Umberto Millet P. Topical tacrolimus for the treatment of psoriasis on the face, genitalia, intertriginous areas and corporal plaques. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:334-6.
147. Bissonnette R, Nigen S, Bolduc C. Efficacy and tolerability of topical tacrolimus ointment for the treatment of male genital psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2008;12:230-4.
148. Jacobi A, Braeutigam M, Mahler V, Schultz E, Hertl M. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of facial psoriasis: a 16-week open-label study. *Dermatology.* 2008;216:133-6.
149. Brune A, Miller DW, Lin P, Cotrim-Russi D, Paller AS. Tacrolimus ointment is effective for psoriasis on the face and intertriginous areas in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:76-80.
150. Liao YH, Chiu HC, Tseng YS, Tsai TF. Comparison of cutaneous tolerance and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and tacrolimus 0.3 mg g(-1) ointment in chronic plaque psoriasis involving facial or genitofemoral areas: a double-blind, randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2007;157:1005-12.
151. Kreuter A, Sommer A, Hyun J, Bräutigam M, Brockmeyer NH, Altmeyer P, et al. 1% pimecrolimus, 0.005% calcipotriol, and 0.1% betamethasone in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomized controlled study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1138-43.
152. Fischer G, Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosis and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. *J Reprod Med.* 2007;52:329-31.
153. Nola I, Kostovic K, Kotrulja L, Lugovic L. The use of emollients as sophisticated therapy in dermatology. *Acta Dermatovenereol Croat.* 2003;11:80-7.
154. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol.* 2008;26:448-59.
155. Kraghalla K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:1001-8.
156. Kienbaum S, Lehmann P, Ruzicka T. Topical calcipotriol in the treatment of intertriginous psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135:647-50.
157. Kalb RE, Bagel J, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Horn EJ, et al; National Psoriasis Foundation. Treatment of intertriginous psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:120-4.
158. Van de Kerkhof PC, Murphy GM, Austad J, Ljungberg A, Cambazard F, Duvold LB. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatol Treat.* 2007;18:351-60.