

DOCUMENTO DE CONSENSO

Revisión actualizada del tratamiento tópico de la psoriasis

J.M. Carrascosa^a, F. Vanaclocha^b, L. Borrego^c, E. Fernández-López^d, A. Fuertes^e,
L. Rodríguez-Fernández-Freire^f, A. Zulaica^g, A. Tuneu^h, G. Caballéⁱ, E. Colomé^j, X. Bordas^k,
J.M. Hernanz^k, C. Brufau^l y E. Herrera^m

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. ^bServicio de Dermatología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ^cHospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas. ^dServicio de Dermatología. Hospital Universitario de Salamanca. ^eServicio de Dermatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. ^fServicio de Dermatología. Hospital Universitario de Sevilla. ^gServicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo. Pontevedra. ^hHospital Donostia. San Sebastian. ⁱLEO Pharma. Barcelona. ^jCiutat Universitaria de Bellvitge. Barcelona. ^kSección de Dermatología. Hospital Infanta Leonor. Madrid. ^lServicio de Dermatología. Hospital General Universitario Reina Sofía. Murcia. ^mServicio de Dermatología. Hospital Clínico. Málaga. España.

Resumen. La terapia tópica sigue representando un pilar fundamental y de actualidad en el manejo de la psoriasis. Los corticoides tópicos y los análogos de la vitamina D son los principios activos de elección durante la fase de inducción, mientras que estos últimos se mantienen como alternativa de elección en el mantenimiento. El tazaroteno y el ditranol resultan alternativas adecuadas en pacientes con determinadas características. Los inhibidores de la calcineurina pueden considerarse tratamientos de segunda línea en la psoriasis de la cara y las flexuras. La eficacia y la seguridad en la fase de inducción de la combinación en dosis fija de betametasona y calcipotriol es superior a la obtenida por ambos principios activos por separado. La combinación de corticoides con ácido salicílico aporta ventajas con respecto a los corticoides en monoterapia. Ninguno de los principios activos evaluados presenta ventajas sobre el resto en todas las situaciones clínicas, por lo que su empleo debe individualizarse para cada paciente y para cada momento evolutivo de la dermatosis.

Palabras clave: psoriasis, tratamiento tópico, terapéutica.

UPDATE OF THE TOPICAL TREATMENT OF PSORIASIS

Abstract. Topical therapy continues to be one of the pillars of psoriasis management. Topical corticosteroids and vitamin D analogs are the drugs of choice during the induction phase, and vitamin D analogs continue to be drugs of choice for maintenance therapy. Tazarotene and dithranol are suitable options in patients with certain, specific characteristics. The calcineurin inhibitors can be considered to be second-line treatment for psoriasis of the face and flexures. The efficacy and safety of the fixed-dose combination of betamethasone and calcipotriol in the induction phase is greater than that of either drug alone. The combination of corticosteroids with salicylic acid achieves better results than corticosteroids in monotherapy. None of the drugs evaluated stands out over the others in all clinical situations, and their use must therefore be individualized in each patient and adjusted according to the course of the disease.

Key words: psoriasis, topical treatment, therapy.

Introducción

La psoriasis, con una prevalencia estimada en España del 1,4%, es uno de los motivos de consulta dermatológica más frecuentes¹. En los últimos años, los descubrimientos

en la patogenia de la enfermedad han condicionado una auténtica revolución desde un punto de vista conceptual, cuyo reflejo más evidente ha sido un salto cualitativo terapéutico, con la irrupción de múltiples moléculas conocidas en su conjunto como fármacos biológicos. Aun a pesar de todo ello, debe recordarse que aproximadamente el 70% de los pacientes –con cierto paralelismo con respecto al grupo de aquellos considerados como portadores de una psoriasis leve-moderada– siguen siendo tratados con terapia tópica como única opción, frente al 30% restante en los que la responsabilidad principal del manejo terapéutico recae en un fármaco sistémico².

Correspondencia:

José Manuel Carrascosa.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.
08916 Badalona. Barcelona. España.
jmcarrascosac@hotmail.com

Aceptado el 30 de octubre de 2008.

Por otro lado, incluso en aquellos pacientes con formas graves de la enfermedad que reciben tratamientos sistémicos es infrecuente la remisión completa, por lo que a menudo los diversos tratamientos tópicos siguen formando parte de la agenda terapéutica como complemento a aquellos.

Todo ello hace de la terapia tópica un pilar fundamental y de actualidad en el manejo de la psoriasis. En este contexto, resulta adecuado disponer de una evaluación crítica de los principios activos disponibles siguiendo criterios de eficiencia, eficacia y seguridad.

Método y objetivos de la guía de consenso

El presente documento tiene como objetivo reunir información actualizada acerca de los principios activos disponibles para el tratamiento tópico de la psoriasis. En la medida de lo posible se ha priorizado aquella información con garantías a partir de los criterios de la medicina basada en la evidencia (anexo 1). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que esto no es siempre accesible, debido en gran medida a razones históricas, en algunos de los principios activos evaluados. De este modo, no puede descartarse que los resultados procedentes de estudios futuros puedan alterar las conclusiones o recomendaciones realizadas en los distintos apartados. Con el objetivo de optimizar los objetivos del documento se han minimizado las aclaraciones acerca de aspectos históricos o referidos al mecanismo de acción para priorizar aquellos terapéuticos.

El texto ha sido elaborado por un panel de dermatólogos pertenecientes a la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) con experiencia en el manejo de la psoriasis, que desarrollan su actividad profesional en distintos ámbitos y comunidades autónomas, estando representadas buena parte de las realidades de la práctica clínica de nuestro país.

En una primera fase los miembros del panel efectuaron, bajo los criterios apuntados con anterioridad, una revisión de los distintos principios activos para el uso tópico en la psoriasis. En una segunda fase, durante una reunión conjunta, se puso en común el resultado de las distintas evaluaciones, consensuándose algunos criterios dirigidos a homogeneizar la estructura del documento y los parámetros evaluables. Asimismo, el panel de expertos acordó opiniones en algunos puntos considerados de utilidad en la práctica clínica, así como en otros en los que la evidencia científica resultaba insuficiente. Las conclusiones adoptadas por consenso en esta reunión aparecerán señaladas en el texto como «opinión del panel de expertos», cuyo nivel de evidencia se clasifica como III, así como en un apartado final de conclusiones y en tablas anexas. El texto, una vez homogeneizado en función de los criterios adoptados, fue revisado por un panel de asesores.

Corticoides tópicos

La eficacia y la rapidez de acción de estos principios activos, justificada en virtud de su acción antiinflamatoria y antiproliferativa, ha hecho de los corticosteroides tópicos los fármacos usados con mayor frecuencia para el tratamiento de la psoriasis leve o moderada³ (tabla 1).

Eficacia

La experiencia clínica y la evidencia científica disponibles permiten recomendar el empleo de corticosteroides potentes o muy potentes durante el periodo inicial de tratamiento, especialmente con propionato de clobetasol o dipropionato de betametasona –fuerza de recomendación A–⁴, con la excepción de localizaciones particulares como la cara y las flexuras, en las que la seguridad es un factor limitante. Se ha calculado que el 75 % de las placas psoriásicas se aclaran tras 4 semanas de tratamiento con propionato de clobetasol aplicado dos veces al día⁵. La eficacia máxima se alcanza a las 2-4 semanas, pudiéndose prolongar la mejoría obtenida con pautas intermitentes o incluso semanales –nivel de evidencia II-ii–^{6,7}. La persistencia de la remisión clínica depende de la potencia del corticoide empleado, siendo máxima con el propionato de clobetasol⁴. De este modo, entre el 20-50 % de las lesiones tratadas que han respondido de forma favorable en 4 semanas no presentarán rebrote en las 4 semanas siguientes aun sin emplear ningún mantenimiento –nivel de evidencia I-ii–.

Seguridad

Los corticosteroides tópicos empleados durante cortos periodos se consideran seguros. Por el contrario, la prolongación de su empleo puede dar lugar a atrofia cutánea, dermatitis perioral, estrías y telangiectasias. Con menor frecuencia este tratamiento se asocia a erupciones acneiformes, hipertrichosis, hipopigmentación, equimosis, empeoramiento de infecciones cutáneas, retraso de curación de las heridas y, cada vez con mayor frecuencia, dermatitis alérgica de contacto. La posibilidad de taquifilaxia secundaria al empleo continuado de corticoides tópicos procede de estudios experimentales y no ha podido ser demostrada en la práctica clínica⁸.

De forma excepcional se han descrito cuadros de Cushing iatrogénico por absorción sistémica. A fin de evitar esta posibilidad se recomienda no sobrepasar los 50 g semanales de corticosteroide tópico muy potente, ni más de 100 g de corticosteroide tópico potente en este mismo periodo. Aunque en el ser humano no se han presentado efectos teratogénicos, se ha demostrado la presencia de al-

Tabla 1. Clasificación de los corticosteroides tópicos

<i>Potencia muy alta</i>
Clobetasol 0,05 % (Decloban [®] , Clovate [®])
Fluocinolona acetónido 0,2 % (Synalar forte [®])
Halcinonida 0,1 % (Halog [®])
Halometasona 0,05 % (Sicorten [®])
<i>Potencia alta</i>
Betametasona valerato ungüento 0,1 % (Betnovate [®] , Celestoderm [®])
Betametasona dipropionato 0,05 % (Diproderm [®])
Beclometasona dipropionato 0,025 % (Menaderm [®])
Beclometasona salicilato 0,025 % (Dereme [®])
Budesonida 0,025 % (Demotest [®] , Olfex [®])
Desoximetasona 0,25 % (Flubason [®])
Diflucortolona valerato 0,05 % (Clara [®])
Fluclorolona acetónido 0,025 % (Cutanit [®])
Fluocinolona acetónido 0,025 % (Synalar [®] , Gelidina [®] , Cortiespec [®] , Fluoderma [®])
Fluocinonida 0,05 % (Cusigel [®] , Novoter [®])
Fluocortolona 0,2 % (Ultralan M [®])
Flupamesona (Flutena [®])
Metilprednisolona aceponato 0,1 % (Adventan [®] , Lexxema [®])
Mometasona furoato 0,1 % ungüento (Elocom ung [®])
Prednicarbato 0,25 % ungüento (Batmen [®] , Peitel [®])
<i>Potencia media</i>
Betametasona valerato 0,1 % crema (Betnovate [®] , Celestoderm [®])
Clobetasol butirato 0,05 % (Emovate [®])
Flumetasona pivalato 0,02 % (Locorten [®])
Fluocinolona acetónido 0,01 % (Synalar capilar [®])
Hidrocortisona butirato propionato 0,1 % (Isdinium [®] , Ceneo [®])
Hidrocortisona aceponato 0,1 % (Suniderma [®])
Mometasona furoato 0,1 % (Elocom crema [®])
Prednicarbato 0,25 % crema (Batmen crema [®] , Peitel crema [®])
<i>Potencia baja</i>
Hidrocortisona 1 %, 2,5 % (Lactisona [®] , Hidrocortisona Isdin [®] , Schericur [®])
Fluocortina 0,75 % (Vaspit [®])

A igualdad de concentración la forma farmacéutica en pomada/ungüento o crema define la potencia de la especialidad farmacéutica. Adaptada de Miller JA et al⁸.

teraciones fetales en animales tratados con corticosteroides orales, por lo que los tópicos se emplearán con precaución y con la mínima dosis posible durante el embarazo⁹.

Opinión del panel de expertos

Aunque en general en las fichas técnicas se recomiendan dos aplicaciones al día para la mayoría de principios activos, los miembros del panel coinciden con la opinión reflejada en algunos trabajos según la cual la pauta de una única aplicación diaria es tan efectiva como la de dos veces al día, en particular para las moléculas muy potentes^{4,10}. Condicionadas por la presencia de efectos secundarios durante su empleo prolongado, las estrategias de uso en la psoriasis leve o moderada pasan por la aplicación diaria de un preparado potente o muy potente durante pocas semanas, y el mantenimiento con unas pocas aplicaciones semanales intermitentes o acumuladas el fin de semana¹¹.

Derivados de la vitamina D

Los análogos sintéticos de la vitamina D representan una de las alternativas más seguras y eficaces en el tratamiento de la psoriasis leve o moderada –fuerza de recomendación A–. En nuestro país están disponibles calcipotriol, tacalcitol y calcitriol.

Eficacia

En una revisión sistemática cuantitativa de 37 ensayos controlados y aleatorizados, que incluían un total de 6.038 pacientes con psoriasis en placas moderada, se concluyó que calcipotriol presentaba resultados comparables a los asociados con los corticoides de alta potencia después de 8 semanas de tratamiento y resultaba más eficaz que calcitriol, tacalcitol, coaltar y ditranol –nivel de evidencia I–¹². Aunque con diferencias limitadas, diversos estudios en los que se compara calcipotriol frente a calcitriol frente a tacalcitol permiten sugerir una mayor eficacia del primero^{13,14}.

El efecto beneficioso de calcitriol ha demostrado ser más persistente en el tiempo que el proporcionado por dipropionato de betametasona. De este modo, en un estudio multicéntrico y aleatorizado sobre 258 pacientes, el 48 % de los tratados con calcitriol permanecía en remisión a las 8 semanas de la suspensión del tratamiento, frente al 25 % de los tratados con betametasona¹⁵.

Durante la aplicación prolongada, la eficacia de los derivados de la vitamina D se mantiene en el tiempo sin aparición de taquifilaxia¹⁶.

Seguridad

El efecto adverso más frecuente consiste en la irritación lesional y perilesional o en determinadas áreas como la región facial o los pliegues, que ocurrirá en un 10-20% de los casos. La posibilidad de irritación local se ha considerado moderada para calcipotriol, leve con tacalcitol y rara con calcitriol. La posibilidad de efectos secundarios se reduce disminuyendo la frecuencia de aplicación o asociando estos principios activos con corticosteroides tópicos. La hipercalcemia y la hipercalciuria son efectos secundarios posibles pero infrecuentes en la práctica clínica, asociándose con el exceso de la dosis semanal recomendada¹⁷. El riesgo es mayor en la psoriasis pustulosa y eritrodérmica. Aunque su empleo no se recomienda en menores de 6 años, en algunos estudios se ha observado una eficacia y seguridad del calcipotriol en niños similar a la de los adultos –nivel de evidencia II-i–¹⁸.

Asociación de calcipotriol y betametasona

La combinación de calcipotriol y betametasona dipropionato (en adelante referida como combinación) consta de un excipiente en pomada en donde se han incluido las concentraciones de calcipotriol (50 µg/g) y de betametasona dipropionato (0,5 mg/g) autorizadas para ambos productos en monoterapia en Europa y Estados Unidos¹⁹, habiéndose demostrado como un tratamiento eficaz y seguro en la terapia tópica de la psoriasis –fuerza de recomendación A–.

Eficacia

En un total de 7 estudios aleatorizados a doble ciego que incluían más de 6.000 pacientes se comprobó cómo la aplicación de la combinación una o dos veces al día permitía conseguir una reducción media del PASI de entre el 65 y el 74% a las 4 semanas –nivel de evidencia I–. Estos resultados fueron significativamente superiores a los observados mediante tratamiento con betametasona o calcipotriol en monoterapia siguiendo idénticas pautas de forma independiente al excipiente elegido²⁰⁻²⁷.

El inicio de la respuesta ocurre de manera precoz, de forma que cabe esperar una reducción de más del 50% del PASI alcanzado al final del tratamiento después de la primera semana, circunstancia que podría favorecer la adherencia al mismo⁵.

La respuesta observada es independiente con respecto a la gravedad de la psoriasis (evaluada mediante el índice PASI) al inicio del tratamiento y tampoco se ve influenciada por la edad del paciente²⁸.

La aplicación dos veces al día no aporta ventajas en cuanto a eficacia con respecto a una aplicación única diaria, por lo que esta última pauta debe considerarse la de elección.

El efecto máximo de la combinación se obtiene al final de la quinta semana de tratamiento y puede mantenerse hasta la octava semana mediante la aplicación diaria^{29,30}.

En un estudio a largo plazo –52 semanas– cuyo objetivo primario era el de evaluar el perfil de seguridad se comprobó cómo el empleo continuado de la combinación permitía alcanzar una mayor proporción de respuestas satisfactorias, según la Evaluación global de la Gravedad de la Enfermedad por parte del investigador con respecto al empleo de la pomada de calcipotriol una vez al día (84% frente a 70% de respuestas satisfactorias)³¹. En este trabajo el tratamiento se aplicó según su necesidad.

En virtud de la rapidez de la respuesta se ha propuesto su asociación con efalizumab y etanercept con vistas a acelerar la resolución de las lesiones y mejorar la calidad de vida del paciente hasta que el fármaco biológico alcance la máxima eficacia –nivel de evidencia III–^{32,33}.

Opinión del comité de expertos

Teniendo en cuenta la ausencia de definición acerca de los límites del empleo «según necesidad», el panel de expertos consideró como tal el número de aplicaciones por semana necesario para mantener las lesiones cutáneas bajo un control satisfactorio, con un máximo de una aplicación al día. En buena parte de los pacientes esto podrá conseguirse con una frecuencia de aplicación de tres veces por semana –nivel de evidencia III–.

Seguridad

En los estudios a corto plazo –4 semanas– la aplicación de la combinación una vez al día se asoció con una incidencia de efectos secundarios perilesionales del 3 al 11%, siendo el prurito y los síntomas relacionados con la irritación los más habituales. Esta incidencia no se incrementó de forma significativa después de 8 semanas de tratamiento continuo²⁹.

No se observaron diferencias con respecto al grupo placebo en cuanto a la incidencia de efectos adversos sistémicos, ni elevaciones del calcio sérico en aquellos trabajos en los que se investigó, por lo que no cabe esperar estas alteraciones cuando el producto se emplee dentro de las recomendaciones realizadas de una dosis máxima diaria de 15 g y semanal de 100 g.

En un estudio prospectivo, aleatorizado y a doble ciego en el que se compararon diversas pautas terapéuticas durante 52 semanas, la incidencia de efectos secundarios aso-

ciados al corticoide de la combinación aplicada durante este tiempo fue del 4,8 %, siendo los más frecuentes la atrofia cutánea (1,9%) y la foliculitis (1,2%). No se encontraron diferencias significativas con respecto a los presentados durante su empleo intermitente –4 semanas de la combinación alternadas con 4 semanas de calcipotriol– o tras la aplicación de calcipotriol en monoterapia³¹.

Asociación de corticoides y ácido salicílico

El empleo en asociación de corticoides y ácido salicílico tiene su fundamento en estudios de laboratorio en los que se demostró cómo la penetración de los corticoides tópicos se incrementaba entre dos y tres veces si se administraba conjuntamente con este queratolítico³⁴.

Eficacia

La combinación de betametasona dipropionato 0,05 % y de ácido salicílico al 3 % permitió obtener una respuesta más rápida con respecto al tratamiento con clobetasol 0,05 % y calcipotriol 50 µg/g, aunque sin diferencias significativas en el resultado final. Como observaciones con respecto a estos resultados cabe anotar, sin embargo, lo escaso de las muestras y algunos defectos metodológicos³⁵.

La comparación entre mometasona furoato en monoterapia y la combinación de mometasona furoato y ácido salicílico se ha llevado a cabo en tres ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciego. En las tres semanas durante las que se prolongó el estudio, los resultados mostraron una ventaja de la combinación frente al tratamiento en monoterapia (porcentaje medio de mejoría de la lesión diana de 68 frente al 75 %), con un efecto más rápido en la reducción de la descamación³⁶⁻³⁸. En ninguno de estos trabajos se evaluó el curso de la psoriasis a partir de este periodo de tiempo –fuerza de recomendación B, nivel de evidencia I-ii–.

Seguridad

Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos fueron mayoritariamente de intensidad leve o moderada y limitados a las zonas de aplicación. No se detectó afectación adrenal ni elevación en los niveles plasmáticos de salicilatos durante el tratamiento³⁵⁻³⁸.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron la sensación de quemazón y el prurito. En un 3 % de los pacientes tratados con la combinación se observaron signos leves de atrofia cutánea. La frecuencia de acontecimientos adversos fue superior con la combinación (20 %) con respecto a la mometasona en monoterapia (13 %) en uno de los estudios.

Se ha propuesto evitar la aplicación de la combinación en áreas superiores al 20 % de la superficie corporal para evitar posibles efectos sistémicos secundarios a la absorción del ácido salicílico³⁹, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En el caso de emplear esta combinación de forma conjunta a la fototerapia, deberá utilizarse después de esta ya que el ácido salicílico actúa como fotoprotector en este espectro de radiación.

Derivados de la vitamina A

El tazaroteno es un retinoide acetilénico en presentación galénica de gel en concentraciones de 0,1 % y 0,05 %, que sobre la piel se convierte en ácido tazaroténico, la forma activa.

Eficacia

Los ensayos clínicos de entre 6 y 12 semanas de duración han permitido demostrar que tazaroteno al 0,05 % y al 0,1 %, aplicado una vez al día es efectivo en la mejoría de los signos clínicos y los síntomas de la psoriasis en placas, incluso en lesiones de rodillas y codos –fuerza de recomendación A–⁴⁰. En un estudio aleatorizado sobre 334 pacientes diagnosticados de psoriasis moderada se obtuvo una buena respuesta en el 70 % de los pacientes con tazaroteno al 0,1 %, frente al 59 % del grupo con tazaroteno al 0,05 % y al 35 % en el grupo placebo⁴¹. La eficacia de una sola aplicación diaria de tazaroteno, a cualquiera de las dos concentraciones, resulta similar a la obtenida por una crema de fluocinonida al 0,05 % dos veces al día, si bien el corticoide es más rápido en el control del eritema –nivel de evidencia I-ii–⁴². Aunque el efecto terapéutico es más lento que el observado con corticoides de alta potencia, la respuesta persiste por más tiempo al suspenderlo, con el mantenimiento del 70 % de respuestas a los tres meses⁴³.

Se han descrito efectos terapéuticos del tazaroteno al 0,1 % sobre la onicolisis y las lesiones punteadas en la psoriasis ungueal –nivel de evidencia I-i–⁴⁴.

La utilización de corticoides tópicos, de potencia media o alta, combinados con tazaroteno es una buena alternativa de tratamiento, ya que se acelera la respuesta terapéutica, se minimiza el efecto irritante del tazaroteno, se disminuye la dosis empleada de corticosteroides y se reduce en consecuencia la atrofia cutánea y la formación de estrías de distensión corticoideas –nivel de evidencia I-ii–⁴⁵.

Seguridad

Un 20-40 % de los pacientes tratados con tazaroteno presentará efectos secundarios derivados de la irritación cutánea: eritema, inflamación, sensación de quemazón y

prurito, siendo más frecuentes con la concentración al 0,1 %. Estos efectos secundarios condicionarán la suspensión del tratamiento en el 10 % de los pacientes.

Ditranol

El ditranol o antralina es un derivado desmetilado de la crisarrobina empleado en el tratamiento de la psoriasis desde hace más de 100 años. Se considera un tratamiento eficaz y seguro en la psoriasis en placas. Sin embargo, la mayor parte de los trabajos realizados en referencia al ditranol presentan notables carencias metodológicas, presumiblemente por razones históricas –fuerza de recomendación B, nivel de evidencia I-ii–⁴⁶.

Eficacia

La llamada pauta de contacto corto –de 15 a 45 minutos– en pacientes con psoriasis moderada-grave permitió conseguir una mejoría superior al 75 % del PASI inicial en el 66 % de los pacientes a las 12 semanas después de una media de 72 días⁴⁷. Los resultados clínicos obtenidos con ditranol resultan comparables a los descritos para calcipotriol en unidades especializadas con un seguimiento estricto de las recomendaciones^{48,49}.

El efecto terapéutico de ditranol podría verse incrementado cuando se emplea junto a otros fármacos antipsoriásicos debido a la acción sinérgica de distintos mecanismos de acción. De este modo, se han obtenido buenos resultados tanto en cuanto a eficacia como en relación a la duración de la remisión de las lesiones en asociación con fototerapia UVB, con corticoides muy potentes y con análogos de la vitamina D⁵⁰⁻⁵². En todos los casos, sin embargo, se trata de estudios con un número escaso de pacientes, circunstancia que impide extraer conclusiones de significación estadística.

Seguridad

La molécula de ditranol apenas atraviesa la epidermis, por lo que la toxicidad sistémica es escasa³. Los principales inconvenientes asociados con su empleo son la irritación local descrita hasta en el 72 % de los casos en algunas series y la pigmentación que produce en las prendas de vestir o en el mobiliario, que pueden ser permanentes.

Opinión del comité de expertos

Si bien el ditranol es un fármaco eficaz, su manejo y los efectos secundarios que ocasiona limitan la adherencia del enfermo al tratamiento y por tanto su utilidad clínica.

Debe recordarse que en la actualidad y en nuestro medio no existen preparados comerciales que incluyan ditranol, por lo que para su prescripción debe recurrirse a la formulación magistral.

Inhibidores de la calcineurina

Tacrolimus y pimecrolimus son inmunomoduladores no esteroideos clasificados dentro del grupo de los inhibidores de la calcineurina. Teniendo como fundamento el mecanismo de acción de estos principios activos, se han empleado con éxito en determinadas variantes y localizaciones de la psoriasis, si bien debe recordarse que no se encuentran, hoy por hoy, aprobados para esta indicación (fuerza de recomendación B).

Eficacia

El tamaño molecular de tacrolimus y pimecrolimus y su escasa capacidad de penetración en la piel limitan sus efectos terapéuticos en la psoriasis^{53,54}, por lo que las expectativas quedan restringidas a las formas de psoriasis facial e invertida –nivel de evidencia II-i–.

En el trabajo con mayor número de pacientes (167) reflejado en la bibliografía, controlado con placebo, se describe una mejoría en los parámetros evaluados del 62 % en el grupo de tacrolimus frente al 31,5 % en el grupo del vehículo después de 8 semanas de tratamiento⁵⁵.

Respecto a pimecrolimus, también se han obtenido buenos resultados en psoriasis invertida en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado que incluyó 57 pacientes⁵⁶.

Seguridad

Cabe esperar efectos secundarios asociados al tratamiento en alrededor del 15 % de los pacientes, consistentes en prurito, escozor y eritema en la zona de aplicación⁵³⁻⁵⁶.

Combinaciones terapéuticas

Además de las descritas en los apartados referidos a los distintos principios activos, la utilidad de distintas combinaciones terapéuticas de las que forman parte los tratamientos tópicos de la psoriasis aparece resumida en la tabla 2⁵⁷⁻⁶².

Conclusiones del panel de expertos

A partir de la información aportada por los integrantes del panel y tras la reunión de consenso, se propusieron diversas consideraciones en cuanto a las expectativas de eficacia y

Tabla 2. Propuesta de terapias combinadas

	<i>Principio activo</i>	<i>Efecto sinérgico</i>
Combinaciones tópicas	Tazaroteno y corticoides	Sí
	Calcipotriol y tazaroteno	Sí
	Calcipotriol y ácido salicílico	No. Se inactiva el calcipotriol
	Derivados de la vitamina D y corticoides*	Sí
	Ácido salicílico y corticoides	Sí
Medicación tópica y fototerapia	Emolientes	
	Ácido oleico	Sí
	Aceite de coco	No
	Vaselina capa gruesa	Contraindicada
	Vaselina salicilada	Contraindicada
	Derivados de la vitamina D	
	Calcipotriol y PUVA	Sí**
	Calcipotriol y UVB	Sí**
	Tazaroteno	
	Tazaroteno y PUVA	Sí***
	Tazaroteno y UVB	Sí***
	Antralina	
	Antralina y UVB	Sí. Sin significación estadística
	Antralina y PUVA	Sí****
	Corticoides	
Corticoides y UVB	No	
Corticoides y PUVA	Sí. Sin significación estadística	
Agentes tópicos y sistémicos	Calcipotriol y acitretino	Sí
	Calcipotriol y ciclosporina	Sí. Sin significación estadística

*De forma alterna o derivados de la vitamina D entre semana y corticoides el fin de semana.

**Se debe aplicar después de las sesiones o dos horas antes para evitar la inactivación del producto y la aparición de sensación urente.

***Se deben reducir las dosis de UVB y UVA para evitar quemaduras.

****Mal aceptado por los pacientes (olor desagradable, decoloración de piel y ropa).

seguridad tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento, así como recomendaciones acerca de la dosis máxima semanal, las pautas de inducción y mantenimiento, y el tratamiento tópico en localizaciones especiales, reflejadas en las tablas 3 a 5. En el anexo 2 se adjunta una sinopsis referida al mecanismo de acción, el inicio de la respuesta y los efectos secundarios frecuentes de los distintos tratamientos tópicos de la psoriasis.

A modo de conclusión podemos resumir los siguientes puntos:

1. Los corticoides tópicos y los análogos de la vitamina D, tanto en monoterapia como en combinación, son los principios activos de elección en el manejo de la psoriasis vulgar leve o moderada durante la fase de inducción, habiéndose contrastado su eficacia y perfil de seguridad en numerosos ensayos clínicos (A-I-i).
2. Los análogos de la vitamina D son el tratamiento de elección para la terapia de mantenimiento de la psoriasis vulgar leve o moderada (A-I-i). La aplicación tópica de tazaroteno está recomendada para el tratamiento de la psoriasis leve o moderada. Su aplicación junto con corticoides reduce la irritación, incrementa la eficacia y prolonga el tiempo de remisión (B-I-i).
3. El tratamiento en pauta de contacto corto con ditranol en monoterapia para pacientes con psoriasis leve-moderada está recomendado en la inducción del tratamiento en centros especializados siguiendo instrucciones precisas y una evaluación continua (B-I-ii).
4. La eficacia y seguridad en la fase de inducción de la combinación en dosis fija de betametasona y calcipotriol es superior a los medicamentos por separado y reduce la cantidad de aplicación de corticoide (A-I-i). La terapia de mantenimiento con la combinación es más efectiva y tan segura como con los análogos de la vitamina D (B-I-ii).
5. La eficacia y seguridad en la fase aguda de la combinación de corticoides y salicilatos es superior a los medicamentos por separado (B-I-ii).

Tabla 3. Consideraciones y recomendaciones en referencia a expectativas de eficacia, seguridad y comodidad

<i>Tratamiento</i>	<i>Eficacia en fase aguda</i>	<i>Eficacia en fase mantenimiento</i>	<i>Seguridad en fase aguda</i>	<i>Seguridad en fase mantenimiento</i>	<i>Comodidad del paciente</i>
Corticoides potentes	++/+++	+	+++	-/+	++
Análogos de la vitamina D	++	+++	++	+++	++
Retinoides tópicos	+	+	+	++	+
Combinación betametasona/calcipotriol	+++	+++	+++	++	+++
Combinación corticoides/salicilatos	+++	-	++	Sin datos	++
Ditranol	++	++	+	Sin datos	-
Inhibidores de la calcineurina	+	-	++	Sin datos	++

Tabla 4. Dosis máxima semanal y pautas de inducción y mantenimiento

<i>Principio activo</i>	<i>Dosis máxima semanal</i>	<i>Inducción</i>	<i>Mantenimiento</i>	<i>Preferencia</i>	<i>Comentario</i>
Ditranol	Sin límite	Escalonamiento (4 semanas)	ND	Inducción	Preferencia en hospital de día
Corticoides tópicos	100 g (clase 1)	1-2 a/día durante 2-4 semanas	2-3 a/semana	Inducción/ mantenimiento	Valorar topografía/ potencia
Derivados de la vitamina D ₃	100 g calcipotriol, 210 g calcitriol, 35 g tacalcitol	1-2 a/día (según principio activo) 6-8 semanas	1-2 a/día	Mantenimiento	
Combinación en dosis fijas de calcipotriol y corticoides	100 g	1 a/día, 4 semanas	De 2-3 a/semana a 1 a/día	Inducción Mantenimiento	
Combinación de corticoides y ácido salicílico	100 g	1-2 a/día, 2-4 semanas	ND	Inducción	Lesiones localizadas hiperqueratósicas
Tazaroteno	100 g	1a/día, 6-12 semanas	ND	Inducción	Combinación con corticoides tópicos reduce la irritación

a/día: aplicaciones diarias; a/semana: aplicaciones semanales; ND: no determinada.

Tabla 5. Tratamiento tópico en localizaciones especiales

<i>Localización psoriasis</i>	<i>Primera elección</i>	<i>Segunda elección</i>
Cuero cabelludo	Corticoides tópicos con o sin ácido salicílico	Calcipotriol
Cara	Corticoides tópicos de baja potencia	Inhibidores tópicos de la calcineurina
Flexural	Agudo: corticoides tópicos de baja potencia. Crónico: tacalcitol, calcitriol	Inhibidores tópicos de la calcineurina
Palmo-plantar	Corticoides tópicos de alta potencia con o sin ácido salicílico	-

6. Los inhibidores de la calcineurina pueden considerarse tratamientos de segunda línea en la psoriasis de la cara, las áreas intertriginosas y la región perianal (B-III).

En el momento de interpretar esta revisión debe tenerse en cuenta que ninguno de los principios activos evaluados presenta ventajas sobre el resto en todas las situaciones clí-

nicas. Por otro lado, además de la eficacia, en la elección deben considerarse factores tales como la seguridad, la comodidad y los posibles efectos sinérgicos con otros tratamientos tópicos y sistémicos, así como la disminución de las expectativas terapéuticas secundaria a la falta de adherencia al tratamiento. En el documento no se han evaluado, por sus peculiaridades terapéuticas, el tratamiento de la psoriasis ungueal ni la del cuero cabelludo.

Las recomendaciones desarrolladas deben contrastarse e individualizarse para cada paciente y para cada momento evolutivo de la dermatosis tomando para ello como referencia los antecedentes patológicos y las características clínicas de la psoriasis, sin menospreciar la experiencia previa y condicionantes personales del paciente, con el objetivo de optimizar el potencial terapéutico de los distintos principios activos y minimizar sus inconvenientes.

Conflicto de intereses

J.M. Carrascosa declara haber participado en ponencias remuneradas para Merck-Serono y Leo Pharma, ser consultor de Wyeth y Shering-Plough y haber recibido becas o apoyo a investigaciones propias de Merck-Serono.

F. Vanaclocha declara haber participado en ponencias remuneradas para Shering-Plough, Abbott y Leo Pharma y ser consultor de Janssen-Cilag.

G. Caballé y E. Colomé trabajan para Leo Pharma.

L. Borrego y L. Rodríguez Fernández-Fernández Freire declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandiá A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
- Carrascosa JM, Pujol R, Daudén E, Hernanz-Hermosa JM, Bordas X, Smandiá JA, et al. A prospective evaluation of the cost of psoriasis in Spain (EPIDERMA project: phase II). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:840-5.
- Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003;16:69-83.
- Liden S. Optimal efficacy of topical corticoids in psoriasis. *Sem Dermatol*. 1992;11:275-7.
- Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146:351-64.
- Svartholm H, Larsson B, Frederiksen B. Intermittent topical treatment of psoriasis with clobetasol propionate. *Curr Med Res Opin*. 1982;8:154-7.
- Lowe N, Feldman SR, Sherer D, Weiss J, Shavin JS, Lin LY, et al. Clobetasol propionate lotion, an efficient and safe alternative to clobetasol emollient cream in subjects with moderate to severe plaque-type psoriasis. *J Dermatol Treatment*. 2005;6:158-64.
- Miller JJ, Roling D, Margolis D, Guzzo C. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:546-9.
- Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg*. 2002;6:561-70.
- Lagos BR, Maibach AI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol*. 1998;139:763-6.
- Kirkland R, Pearce DJ, Feldman SR. Critical factors determining the potency of topical corticosteroids. *J Dermatol Treatment*. 2006;17:133-5.
- Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;320:963-97.
- Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE. A randomized double-blind comparison of the effects on systemic calcium homeostasis of topical calcitriol (3 micrograms/g) and calcipotriol (50 micrograms/g) in the treatment of chronic plaque psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 1997;77:228-30.
- 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.
- Camarasa JM, Ortonne JP, Dubertret L. Calcitriol shows greater persistence of treatment effect than betamethasone dipropionate in topical psoriasis therapy. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:8-13.
- Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G, Cunliffe WJ, Dubertret L, van de Kerkhof PC, et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology*. 1994;189:260-4.
- Berth-Jones J, Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE. Urine calcium excretion during treatment of psoriasis with topical calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1993;129:411-4.
- Darley CR, Cunliffe WJ, Green CM, Hutchinson PE, Klaber MR, Downes N. Safety and efficacy of calcipotriol ointment (Dovonex) in treating children with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 1996;135:390-3.
- Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F. A 52-week randomized safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Dovobet/Daivobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006;154:1155-60.
- Kragballe K, Gjertsen BT, De Hoop D, Karlsmark T, van de Kerkhof PC, Larko O, et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet*. 1991;337:193-6.
- Kragballe K, van de Kerkhof PC. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:39-44.
- Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002;205:389-93.
- 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.
- Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guillohou JJ, et al. Early onset of action and efficacy of a com-

- combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:48-54.
25. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, et al. A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 2002;82:131-5.
 26. Kragballe K, Noerrelund K, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2004;150:1167-73.
 27. Ortonne JP, Kaufmann R, Lecha M, Goodfield M. Efficacy of treatment with calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by calcipotriol alone compared with tacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, double blind trial. *Dermatology.* 2004;209:308-13.
 28. White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert JM, Foster R, et al. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex). A randomized, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7:177-84.
 29. Anstey AV, Kragballe K. Retrospective assessment of PASI 50 and PASI 75 attainment with a calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment. *Int J Dermatol.* 2006;45: 970-5.
 30. Kragballe K, Noerrelund K, Lui H, Ortonne JP, Wozel G, Uurasmaa T, et al. Efficacy of once daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2004;150:1167-73.
 31. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, de la Brassinne M, Cambazard F. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet/Dovobet/Taclonex) in the treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology.* 2006;213:319-26.
 32. Herrera E, Habicheyn S, Mendiola Fernández MV, Barrera Vigo MV, Tejera A. Therapeutic response of psoriasis to calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment combined with biologics therapy (poster). 15th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. Rhodes-Greece, October 4-8, 2006.
 33. Gamo R, López-Esteban JL. Terapia biológica y psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:1-17.
 34. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol.* 1999;38:16-24.
 35. Guenther LC. Fixed-dose combination therapy for psoriasis. *Am J Dermatol.* 2004;5:71-7.
 36. Koo J, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1% / salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther.* 1998;20:283-91.
 37. Medansky RS, Cuffie CA, Tanner DJ. Mometasone furoate 0.1% / salicylic acid 5% ointment twice daily versus flucinonide 0.05% ointment twice daily in the management of patients with psoriasis. *Clin Ther.* 1997;19:701-9.
 38. Katz HI, Tanner DJ, Cuffie CA. A comparison of the efficacy and safety of the combination Mometasone furoate 0.1% / salicylic acid 5% ointment with each of its component in psoriasis. *J Dermatol Treat.* 1998;9:151-6.
 39. Endzweig-Gribetz CH, Brady C, Lynde C, Sibbald D, Lebwohl M. Drug interactions in psoriasis: the pros and cons of combining topical psoriasis therapies. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(3 Suppl):12-6.
 40. Weinstein GD. Safety, efficacy, and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135 Suppl 49:32-6.
 41. Weinstein GD, Jeffes E, Duvic M. Tazarotene gel for the treatment of plaque psoriasis: A double-blind clinical study. Vancouver 1996. *Clin Dermatol.* 2000; abstract 351.
 42. Lebwohl M, Ast E, Callen JP, Cullen SI, Hong SR, Kulp-Shorten CL, et al. Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:705-11.
 43. Koo JY, Martin D. Investigator-masked comparison of tazarotene gel q.d. plus mometasone furoate cream q.d. vs. mometasone furoate cream b.i.d. in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol.* 2001;40:210-2.
 44. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis.* 2001;68:355-8.
 45. Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;140 Suppl 54:18-23.
 46. Naldi L, Carrel CF. Development of anthralin short-contact therapy in psoriasis: survey of published clinical trials. *Int J Dermatol.* 1992;31:126-30.
 47. Sminkels 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 programme of short contact dithranol in moderate to severe psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2004;14: 159-65.
 48. Berth-Jones J, Chu AC, Dodd WA. A multicentre, parallel group comparison of calcipotriol ointment and short-contact dithranol treatment in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1992;127:266-71.
 49. Van de Kerkhof PC, van der Valk PG, Swinkels OQ, Kucharekova M, de Rie MA, de Vries HJ. A comparison of twice-daily calcipotriol ointment with once-daily short-contact dithranol cream therapy: a randomised controlled trial of supervised treatment of psoriasis vulgaris in a day-care setting. *Br J Dermatol.* 2006;155:800-7.
 50. McBride SR, Walter P, Reynolds NJ. Optimizing the frequency of outpatient short contact dithranol treatment used in combination with broadband ultraviolet B for psoriasis: a randomised, within-patient controlled trial. *Br J Dermatol.* 2003;149:1259-65.
 51. Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M, de Boo T, Gerritsen MJ, van der Valk PG, et al. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol.* 2002;146:621-6.
 52. Monastirli A, Georgiou S, Pasmatzis E. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15:246-51.
 53. Zonneveld IM, Rubins A, Jablonska S, Dobozy A, Ruzicka T, Kind P, et al. Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol.* 1998;134: 1101-2.
 54. Yamamoto T, Nishioka K. Topical tacrolimus: an effective therapy for facial psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2003;13:471-3.

55. 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.
56. 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.
57. Bowman PH, Maloney JE, Koo JY. Combination of calcipotriene (Dovonex) ointment and tazarotene in the treatment of plaque psoriasis: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:907-13.
58. Brualla DA, Sánchez-Regaña M, Massana J. Optimización de la fototerapia UVB 311 nm con ácido oleico. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94 Supl 1:66-7.
59. Carrascosa JM, Gardeazábal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M, et al. Grupo Español de Fotobiología. Documento de consenso en fototerapia: terapia PUVA y terapia UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:635-58.
60. Rim JH, Park JY, Choe YB. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis. Comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:507-10.
61. Lamba S, Lebwohl M. Combination therapy with vitamin D analogues. *Br J Dermatol.* 2001;144:27-32.
62. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31:68-74.

Anexo 1. Criterios empleados para la evaluación de la fuerza de recomendación y nivel o calidad de evidencia

Grado A. Existen evidencias sólidas que respaldan el uso del medicamento.

Grado B. Existen evidencias aceptables/favorables que respaldan el uso del medicamento.

Grado C. Poca evidencia para el uso del medicamento.

Grado D. Existen bastantes evidencias para rechazar la utilización del medicamento.

Grado E. Existen evidencias sólidas para rechazar el uso del medicamento.

A cada grado de recomendación se le añade la calidad de los estudios según la siguiente clasificación:

I-i. Evidencia obtenida de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado sin limitaciones importantes.

I-ii. Evidencia obtenida de ensayos clínicos con limitaciones.

II-i. Evidencia obtenida de ensayos clínicos controlados sin aleatorización.

II-ii. Sin ensayos clínicos, pero los resultados pueden ser extrapolados claramente de estudios observacionales caso-control o cohortes.

II-iii. Evidencia obtenida de series de casos con o sin intervención.

III. Opinión de expertos basada en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

IV. Evidencia inadecuada debido a problemas metodológicos.

Anexo 2. Mecanismo de acción, inicio de respuesta y efectos secundarios frecuentes de los tratamientos tópicos de la psoriasis

<i>Principio activo</i>	<i>Mecanismo de acción</i>	<i>Inicio de respuesta al tratamiento</i>	<i>Efectos secundarios frecuentes</i>
Corticosteroides tópicos potentes o muy potentes (por ejemplo, betametasona, mometasona, clobetasol)	Control de la inflamación	Después de 1-2 semanas	Hipopigmentación, atrofia cutánea, estrías
Derivados de la vitamina D	Normaliza la proliferación y diferenciación de los queratinocitos	Después de 2 semanas	Irritación, prurito, quemazón, hipercalcemia
Combinación betametasona/calcipotriol	Control de la inflamación. Normaliza la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos	Después de 1 semana	Irritación, prurito
Combinación corticoides/ácido salicílico	Control de la inflamación/aumenta la penetración de los corticoides	Después de 1-2 semanas	Irritación, prurito, quemazón, signos de atrofia cutánea
Retinoides tópicos	Normaliza la proliferación y la diferenciación de los queratinocitos	Después de 2 semanas	Irritación, prurito, quemazón, escozor, eritema, descamación
Ditranol	Efecto antiproliferativo sobre queratinocitos epidérmicos	Después de 2-3 semanas	Irritación, eritema, pigmentación de la piel y ropas, mal olor
Inhibidores de la calcineurina	Inhibición de los linfocitos T activados	Después de 2 semanas	Quemazón/escozor, prurito