

# Tratamiento tópico y cumplimentación en psoriasis vulgaris

Amaro García Díez

Hospital Universitario de la Princesa  
Madrid. España.

El tratamiento de la psoriasis es complejo y aunque no existe un tratamiento definitivo muchos tratamientos son capaces de inducir remisiones que persisten meses o años. Se estima que el 75% de los enfermos con psoriasis tienen afectada menos del 20% de la superficie corporal[1]. Para tales enfermos el tratamiento tópico es habitualmente suficiente[2, 3]. Para aquellos enfermos con más del 20% de afectación o para aquellos otros en los que los tratamientos tópicos son inefectivos se utilizan medicaciones sistémicas o las diversas variedades de fototerapia, pudiendo utilizarse la terapéutica tópica de manera complementaria. En la psoriasis la limpieza del 100% de las lesiones no siempre es un hecho realista para pacientes tratados con medicaciones tópicas. En un estudio que evalúa el nivel de aclaramiento de la psoriasis en ensayos clínicos con distintos medicamentos la limpieza completa varía desde un 2% con tazaroteno al 45% con una combinación de calcipotriol y betametasona[4].

El tipo de tratamiento principalmente depende de la intensidad y del grado de afectación de la enfermedad, pero otros factores tales como preferencias del enfermo, efectos secundarios, lugar anatómico, relación coste efectividad, disponibilidad, etc. son también importantes.

Las medicaciones tópicas más utilizadas son[5, 6]:

## Alquitranes tópicos[7]

Han sido utilizados como un componente esencial de la cura de Goeckermann durante más de cien años. Contienen gran variedad de compuestos orgánicos que pueden variar de una preparación a otra. Su modo de acción, aunque no completamente conocido, parece ser mediante la inhibición de la síntesis de DNA. Aunque son eficaces, su olor y su capacidad de manchar tanto la piel como la ropa, y su controvertido potencial carcinogénico han hecho declinar su uso. Otros efectos secundarios incluyen acné, foliculitis, fotosensibilidad e irritación local.

## Antralina o ditranol[8]

Introducido en terapéutica en 1916, su empleo en Europa ha disminuido desde la introducción de los análogos de la Vitamina D. Originariamente obtenida como crisarrobina de la corteza del árbol araroba, hoy se obtiene sintéticamente y es el 1.8.dihidroxi-9-antrona. Tiene actividad antiproliferativa

y antiinflamatoria, pero su mecanismo de acción es desconocido. El tratamiento clásico lo utiliza en forma de pasta, a la que se añade ácido salicílico para evitar la autooxidación, con una concentración inicial del 0.05-0.1% que va incrementándose paulatinamente hasta alcanzar el 5%. Alternativamente, se utiliza el llamado método de contacto corto a concentraciones entre el 1 y el 5% en vehículos solubles en agua se mantiene aplicada durante 10-20 minutos. Quizás su mayor ventaja sea su carencia de efectos secundarios a largo plazo.

Los efectos secundarios incluyen irritación en el lugar de aplicación y coloración de piel, uñas, pelo y ropa. Existen nuevas formulaciones de antralina en un vehículo sensible a la temperatura que libera la antralina a la temperatura corporal, con menor capacidad de coloración.

## Esteroides locales[9]

Es el tratamiento tópico más ampliamente utilizado en la psoriasis[10]. Cuando el diagnóstico principal es la psoriasis, el dermatólogo prescribe esteroides locales en el 70% de los casos[15]. Generalmente son bien tolerados, preferidos en muchos enfermos, rápidos de acción, fáciles de utilizar, con buenas características cosméticas (falta de olor, color), relativa ausencia de capacidad de sensibilidad, estables y dotados de compatibilidad con otros medicamentos. Tienen propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunosupresoras.

La eficacia clínica de los esteroides tópicos está directamente relacionada con su potencia que viene determinada por su capacidad de producir vasoconstricción. Viene determinada por la molécula activa y por su concentración. Están disponibles numerosas moléculas que de acuerdo con su actividad se clasifican en grupos dependiendo de su potencia. Las clasificaciones varían. En UK y en otros países europeos se distinguen cuatro grupos[11]; algunos autores contemplan cinco grupos[12], otros seis grupos[13] y en América se utiliza una clasificación con siete grupos[14]. Se adjunta la Tabla 1 tomada de un trabajo reciente en el que se dividen en cuatro grupos[17]. En todos ellos se contemplan un grupo de muy baja potencia en la que se incluye la hidrocortisona y otro grupo, los muy potentes, entre los que se incluye el clobetasol.

**Tabla 1.** Potencia relativa de los esteroides tópicos[17].

Clase 1 (muy potentes)	
Clobetasol propionato 0.05	Fluocinolona acetónido 0.2
Diflucortolona valerato 0.3	Halcinónido 0.1
Clase 2 (potentes)	
Amcinónido 0.1	Fluprednidén acetato 0.1
Betametasona valerato 0.1	Flurandrenolona 0.05
Budesonida 0.025	Fluticasona propionato 0.05
Desonida 0.05	Halcinónido 0.01
Desoximetasona 0.25	Hidrocortisona butirato 0.1
Diflorsasona diacetato 0.05	Metilprednisolona aceponato 0.1
Diflucortolona valerato 0.1	Mometasona furoato 0.1
Fluclorolona acetónido 0.025	Prednicarbato 0.25
Fluocinolona acetónido 0.025	Triamcinolona acetónido 0.1
Fluocinónido 0.05	
Clase 3 (moderadamente potentes)	
Alclometasona dipropionato 0.05	Fluocortolona pivalato 0.2
Beclometasona dipropionato 0.025	Flupamerasona 0.3
Beclometasona salicilato 0.025	Flurandrenolona 0.0125
Betametasona benzoato 0.025	Halometasona 0.05
Betametasona dipropionato 0.05	Hidrocortisona butirato 0.1
Betametasona valerato 0.025 y 0.05	Hidrocortisona aceponato 0.1
Clobetasol butirato 0.05	Hidrocortisona valerato 0.2
Desoximetasona 0.05	Triamcinolona acetónido 0.04
Flumetasona pivalato 0.02	
Fluocinolona acetónido 0.00625 y 0.01	
Clase 4 (suaves)	
Dexametasona 0.01-0.1	Hidrocortisona (alcohol o acetato) 0.1-1
Fluocinolona acetónido 0.0025	Metilprednisolona 0.25
Flucortin butil ester 0.75	

Su eficacia clínica varía también de acuerdo con el excipiente utilizado y en general los ungüentos son los excipientes más activos, indicados en las lesiones muy secas, seguidos de cremas y lociones. La oclusión aumenta la penetración y la eficacia.

El empleo de los esteroides locales viene limitado por sus efectos secundarios que son más manifiestos con el uso más prolongado, con esteroides más potentes y con su uso en cura oclusiva y sobre una piel fina. Se contemplan en la Tabla 2. Los efectos sistémicos pueden ocurrir sólo ocasionalmente y muchas veces en condiciones especiales. Más frecuentemente pueden ocasionar efectos secundarios locales. Otro efecto que clásicamente se ha considerado es la llamada taquifilia -disminución de la eficacia a medida que se utilizan-. Este fenómeno descrito ya hace años no ha podido evidenciarse en un estudio reciente con la utilización de dipropionato de betametasona durante doce semanas[15].

**Tabla 2.** Efectos secundarios de los esteroides tópicos[17].

Efectos sistémicos asociados con esteroides tópicos:	Efectos locales asociados con esteroides tópicos:
Ganancia de peso	Atrofia cutánea
Síndrome de Cushing	Rosácea
Desbalance electrolítico	Dermatitis perioral
Hipertensión	Acné esteroideo
Diabetes mellitus	Dermatitis de contacto
Aldosteronismo pseudoprimario	Hipertricosis
Retraso crecimiento	Hipopigmentación
Osteoporosis	Hipertensión ocular
Úlcera péptica y gastritis	Glaucoma
	Cataratas
	Empeoramiento infecciones

Se utilizan diversos esquemas terapéuticos, pero en general todos incluyen comenzar con esteroides de mediana o gran potencia y disminuir la concentración y la frecuencia de aplicación, o utilizar un esteroide de más baja potencia, de manera paulatina a medida que el cuadro se va controlando.

Un tema debatido es la frecuencia con la que se deben aplicar los esteroides tópicos. Una reciente revisión de la literatura muestra que, al menos con los esteroides superpotentes, no hay diferencias significativas en la respuesta al tratamiento cuando se aplica una o dos veces por día[17].

Últimamente se han introducido en terapéutica nuevas moléculas que manteniendo su potencia tratan de disminuir los efectos secundarios. Entre ellos tenemos la fluticasona, cara y no disponible en España, el prednicarbato, el furoato de mometasona, el aceponato de metiprednisolona y butirato-propionato de hidrocortisona. El prednicarbato tiene una capacidad antiinflamatoria muy alta, pero tiene menor capacidad antiproliferativa al menos *in vitro*. Cuando se compara con el furoato de mometasona, el aceponato de metiprednisolona muestra igual actividad antiinflamatoria, y similar supresión cortical, pero menores efectos secundarios locales. Con el aceponato de metiprednisolona se han descrito algunas sensibilizaciones y muestran reacción cruzada con la budesonida y con el butirato de hidrocortisona[17].

## Análogos de la vitamina D[18, 19]

Quizás sea el descubrimiento más importante en los últimos años como terapéutica tópica de la psoriasis, y hoy representa una alternativa a los esteroides tópicos. Su uso en el tratamiento de la psoriasis comienza en 1985 cuando se observó que un paciente tratado con calcitriol para la osteoporosis, mostró una mejoría muy ostensible de su psoriasis concomitante. Poco después de la introducción del primer análogo de la vitamina D3 en la terapia tópica dermatología, el calcipotriol, fue ampliamente utilizado. Otros análogos que se emplean son el tacalcitol, el calcitriol y el maxicalcitol.

Se conoce como la vitamina D regula la proliferación y diferenciación de los queratinocitos epidérmicos[20]. Sus efectos biológicos son mediados por interacción con un receptor nuclear específico. Una vez ligadas a su receptor, estas moléculas actúan como factores trascipciones modulando la expresión de varios genes. En el queratinocito suprimen la proliferación celular e inducen moléculas de diferenciación tales como la involucrina y trasglutaminasa 1. Tiene también propiedades antiinflamatorias modulando la expresión de citocinas en linfocitos y células endoteliales y también reduce la capacidad de presentación antigénica de la célula de Langerhans.

El más utilizado en nuestro medio es calcipotriol que se utiliza a una concentración de 50 ugr/gr y se presenta en forma de pomada, mas efectivo; en crema, con mejor aceptación para el paciente y solución para la psoriasis de cuero cabelludo[3].

Es más activo cuando se aplica dos veces diarias, y la dosis recomendada no debe de exceder de 100 gr. a la semana para prevenir potenciales efectos sobre el metabolismo cálcico. Aunque su respuesta puede iniciarse a las dos semanas, son precisas seis u ocho semanas para conseguir su mayor efecto. Su eficacia parece semejante o un poco mayor que los esteroides tópicos potentes tales como el valerato de betametasona y el fluocinónido.

Su efecto secundario más marcado es la dermatitis de contacto irritativa, singularmente en cara y áreas intertriginosas, que ocurre entre el 15 y el 20% de los pacientes aun cuando muchos se acostumbran a ella, y solo un 2-3% en los ensayos clínicos han discontinuado la medicación. Existen aislados casos de hipercalcemia en enfermos que utilizan grandes cantidades de producto en grandes superficies. No parecen cambios significativos en pacientes que se aplican menos de cien gramos a la semana.

En algunos trabajos recientes[21, 22] se han evaluado críticamente aquellos estudios publicados comparando los derivados de vitamina D frente a otros tratamientos. Mediante diversos cálculos complejos obtienen unos resultados (Figura 1) que en conjunto advierten como el calcipotriol es un tratamiento efectivo para la psoriasis, superior al calcitriol, tacalcitol, coaltar y terapia de contacto corto con ditranol. Su actividad parece semejante a los esteroides potentes. Aunque el calcipotriol causa mayor irritación que los esteroides, está desprovisto de otros efectos secundarios de los esteroides si se utiliza adecuadamente.

## Tazaroteno[23, 24, 25]

Una de las últimas incorporaciones al arsenal terapéutico. Es un retinóide que se utiliza en forma de gel al 0.05% y el 0.1%.

El tazaroteno se liga específicamente a receptores del ácido retinoico beta y gamma, este de mayor predominio en la epidermis, e induce la transcripción de genes que interfieren en los tres mecanismos de la psoriasis: hiperproliferación y diferenciación del queratinocito e infiltración de células inflamatorias en dermis y epidermis.

Su potencia parece comparable a esteroides potentes (fluocinónido). Esta desprovisto de los efectos secundarios de los esteroides y pero puede ocasionar irritación en los lugares de aplicación en un significativo proporción de los enfermos. La aplicación tópica en el embarazo esta contraindicada a causa de su potencial absorción sistémica y el efecto teratogénico de los retinoides.

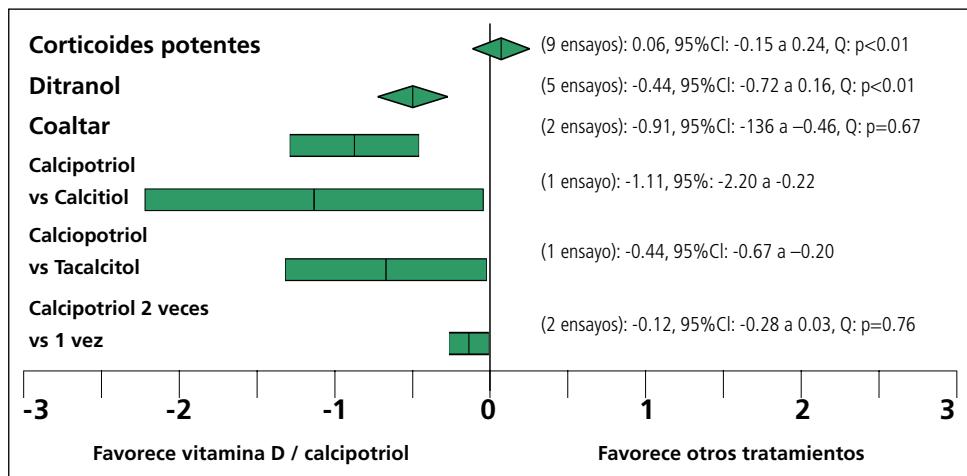
En uno de los trabajos ya citados[21] además de evaluar la eficacia de los derivados de la vitamina D frente a otros tratamientos también evalúa los trabajos publicados con diversos tratamientos tópicos empleados frente a placebo para el tratamiento de la psoriasis (Figura 2). Además de realizar críticas a muchos de ellos por su corta duración, y la dificultad que tienen para su correcta valoración en conjunto por su heterogeneidad, parecería que los tratamientos más eficaces son los esteroides muy potentes, seguidos de los derivados de la vitamina D.

## Otros tratamientos

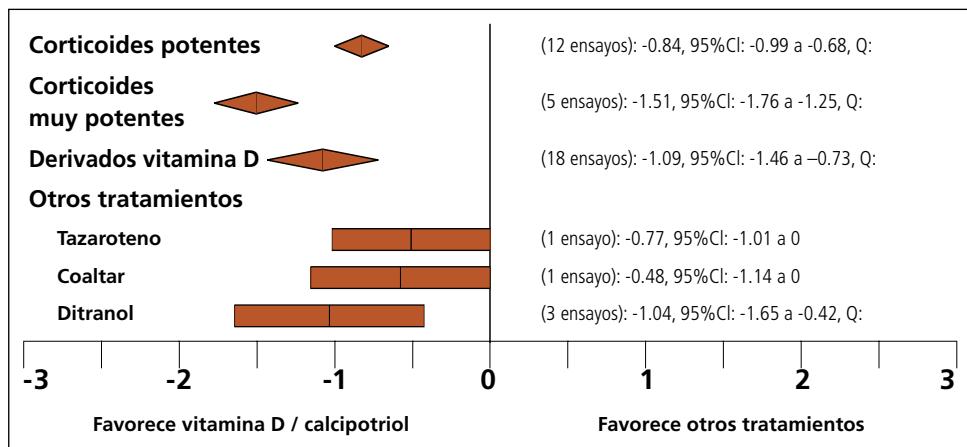
El ácido salicílico ha sido utilizado por sus propiedades queratolíticas para el tratamiento de la psoriasis. Hoy en nuestro país como monoterapia es muy poco utilizado. Se han ensayado inmunomoduladores de la familia de los macrólidos, incluyendo ciclosporina, tacrolimus y rapamicina, cuya acción esta limitada por su pobre absorción percutánea. Existen algunos trabajos preliminares con el micofenolato y el methotrexate tópico entre otros. El Pimecrolimus (SDZ ASM 981) tópico, un derivado de la ascorbicina parece tener un potencial terapéutico para la psoriasis importante y pudiera ser la próxima adquisición en este campo.

## Tratamientos combinados[26]

Ninguna medicación de las hasta aquí consideradas es perfecta para el tratamiento tópico de la psoriasis. Combinando agentes con diferentes mecanismos de acción a menudo se mejoran la eficacia y disminuyen los efectos secundarios. Por ello se han intentado diversas asociaciones, siendo las más utilizadas la de ditranol y esteroides y la corticoides y ácido salicílico. Comienza a utilizarse la combinación de calcipotriol y corticoides que parece ser más activa que los dos componentes por separado. La combinación de dos productos puede tener limitaciones como la biodisponibilidad, la estabilidad de cada uno de los componentes, y la posibilidad de interacciones medicamentosas. Es conocido cómo los alquitranes inactivan la antralina.



**Figura 1.** Derivados vitamina D frente a otros tratamientos. Modificado de Mason et al.[22].



**Figura 2.** Tratamiento tópico de la psoriasis frente a placebo. Modificado de Mason et al.[22].

## Cumplimentación del tratamiento

Con frecuencia se reconoce que los pacientes a menudo no siguen estrictamente las instrucciones para el uso de la medicación. El término cumplimentación del tratamiento se ha utilizado para describir la capacidad del enfermo para adherirse a un determinado régimen terapéutico recomendado. De forma más precisa este término hace alusión a la capacidad de un individuo para seguir las instrucciones sanitarias para medicarse como se le ha indicado, para acudir a la consulta planeada, y para completar las investigaciones solicitadas[27]. Hoy el término cumplimentación está siendo reemplazado por el de adherencia al tratamiento.

La escasa adherencia al tratamiento se ha señalado como una causa común de la no respuesta a la medicación y ello tiene importancia no solo a la hora de valorar la eficacia de un tratamiento, sino también ocasiona gastos innecesarios que sobrecargan mas todavía al presupuesto sanitario. Investigaciones en procesos crónico sugieren que

entre el 30 y el 40% de las indicaciones no se realizan como se prescriben.

En dermatología y referidas únicamente al tratamiento tópico las razones para la no cumplimentación del tratamiento aunque son variadas. Las más frecuentes son: tratamiento es laborioso, consume tiempo, en ocasiones es sucio, huele y puede teñir la piel y la ropa, puede ocasionar irritación, y no infrecuentemente precisa de asistencia para su correcta aplicación. El temor a efectos secundarios es también uno de las razones para no cumplir el tratamiento singularmente en los tratamientos prolongados.

La psoriasis ocasiona un compromiso importante de la calidad de vida. En una encuesta realizada en EE.UU. en un 79% afirman que tiene un impacto negativo en sus vidas, el 40% se sienten frustrados con limitada eficacia del tratamiento, y el 32% afirma que el tratamiento que realizan no es suficientemente agresivo[28]. Numerosos trabajos apoyan este hecho[29].

Aunque son pocos los estudios realizados, los que existen parecen demostrar que, en esta enfermedad, no siempre es adecuada la adherencia al tratamiento. En el Reino Unido el porcentaje de la no cumplimentación alcanza el 39%[30]. Comparados con aquellos que cumplimentan el tratamiento, aquellos que no cumplimentaban eran enfermos más jóvenes, la enfermedad había comenzado más precozmente, percibían que la enfermedad tenía una mayor intensidad subjetiva y con más impacto en su calidad de vida. En otro estudio[31], cumplimentaban el tratamiento el 60.6%, siendo mayor el porcentaje de mujeres que lo

hacían, así como aquellos que iniciaban el tratamiento y aquellos que no tenían efectos secundarios. Las razones para no cumplimentación del tratamiento eran[32] que deseaban una aplicación menos frecuente, el excipiente era demasiado graso, el tratamiento no funcionaba o funcionaba mejor de lo esperado entre otros.

De todo ello podríamos concluir que, contrariamente a lo que pudiera pensarse, el grado de un cumplimentación del tratamiento no es grande, a veces el fallo terapéutico puede ser debido a ello y se deben realizar más estudios que permitan arbitrar medidas para tratar de obviar este problema.

## Bibliografía

1. Bruner CR, Feldman SR, Ventrupragada M, Fleischer AB Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J.* 2003;9:2.
2. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med.* 1999;107:595-605.
3. Witman PM. Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:943-9.
4. Al-Suwaidan SN, Feldman SR. Clearance is not a realistic expectation of psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:796-802.
5. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-98
6. Tremblay JF, Bissonnette R. Topical agents for the treatment of psoriasis, past, present and future. *J Cutan Med Surg.* 2002;6(Suppl 3):8-11.
7. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:99-103.
8. Silverman A, Menter A, Hairston JL. Tars and anthralins. *Dermatol Clin.* 1995;13:817-33.
9. Trozak DJ. Topical corticosteroid therapy in psoriasis vulgaris: update and new strategies. *Cutis.* 1999; 64:315-8.
10. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-204.
11. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical therapy. En *Textbook of Dermatology.* 6<sup>a</sup> Ed. 1998. Ed. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM, Blackwell Science. Oxford. pag. 3552.
12. Anigbogu AN, Maibach HI. Topical Corticosteroid Therapy. En "Drug Therapy in Dermatology. 2000. Ed. Millikan LE. Marcel Dekker Inc. New York. Pag. 1-29.
13. Lee NP, Arriola ER. Topical corticosteroids: back to basics. *West J Med.* 1999;171:351-3.
14. Valencia IC, Kerdell FA. Topical Glucocorticoids. En Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine,* 6<sup>a</sup> ed. 2003. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. Mc Graw-Hill. New York, pag 2324-7.
15. 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.
16. Lagos BR, Maibach HI. Frequency of application of topical corticosteroids: an overview. *Br J Dermatol.* 1998;139:763-6.
17. Brazzini B, Pimpinelli N. New and established topical corticosteroids in dermatology: clinical pharmacology and therapeutic use. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:47-58.
18. Lebwohl M. Vitamin D and topical therapy. *Cutis.* 2002;70:5-8.
19. 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.
20. Bilek DD. Vitamin D: a calcitropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:S42-52.
21. 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.
22. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2002;146:351-64.
23. Menter A. Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:S31-5.
24. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:197-202.
25. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Gibson JR, Walker PS. 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.
26. 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(Suppl 3):12-6.
27. Koehler AM, Maibach HI. Electronic monitoring in medication adherence measurement. Implications for dermatology. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2:7-12.
28. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol.* 2001;137:280-4.
29. Weiss SC, Bergstrom KG, Weiss SA, Kimball AB. Quality of life considerations in psoriasis treatment. *Dermatol Nurs.* 2000;120: 123-7.
30. Richards HL, Fortune DG, O'Sullivan TM, Main CJ, Griffiths CE. Patients with psoriasis and their compliance with medication. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:581-3.
31. Zaghloul SS, Goodfield MJD. Compliance in psoriasis: patients' self reporting and factors affecting medication adherence. *Br J Dermatol.* 147 (Suppl 62): 43-4.
32. van de Kerkhof PC, Steegers-Theunissen RP, Kuipers MV. Evaluation of topical drug treatment in psoriasis. *Dermatology.* 1998;197:31-6.

# Eficacia clínica de una combinación singular de calcipotriol y dipropionato de betametasona

Francisco Camacho

Hospital Virgen de la Macarena  
Sevilla. España.

No hace mucho que un nuevo producto, el calcipotriol, análogo de la vitamina D, se introdujo en la terapéutica local del psoriasis vulgar, primero en forma de pomada o crema y más adelante en solución para el tratamiento de las zonas pilosas. No obstante, desde que utilizamos este producto tenemos tres claras conclusiones: que es para el tratamiento del psoriasis a largo plazo ya que su forma de actuación es regulando la diferenciación y proliferación de los queratinocitos; que es eficaz y seguro puesto que si no se superan los 100 g/semana los niveles de calcio en suero permanecen normales[1]; y que hay determinadas zonas, como la cara, que no deben ser tratadas con él ya que provoca irritación[2]. Con el fin de lograr mayor rapidez de acción y, mismo tiempo, mejorar la posible irritación, muchos dermatólogos han venido utilizando separadamente el calcipotriol y corticoides de mayor o menor potencia, generalmente del grupo III según la clasificación de la OMS, como es el dipropionato de betametasona. Insisto en lo de separadamente porque no era posible aplicarlos simultáneamente por incompatibilidad, ya que los análogos de la vitamina D requieren formulación alcalina y los corticoides un vehículo ácido. Basándose en los mismos principios que hacía que los dermatólogos usaran esta combinación, se ha conseguido la asociación del calcipotriol a un glucocorticoide, el dipropionato de betametasona, en un vehículo con 5% de polioxipropilén-15-estearil éter (Armanol E), con parafina y  $\alpha$ -tocoferol, que proporciona estabilidad a esta asociación y hace que su penetración sea mayor que cuando se emplean como terapéuticas aisladas.

Pero lógicamente, antes de recomendar su empleo se han efectuado diversos estudios en fase III para probar su eficacia y seguridad. A ellos vamos a referirnos:

## Ensayos para determinar eficacia y seguridad

El primer ensayo que se realizó en fase I fue para demostrar que la presencia del corticoide en la combinación no afectaba la biodisponibilidad del calcipotriol. Para ello se deter-

minó la absorción de calcipotriol-H3 en la pomada primitiva (Daivonex®) y en la fórmula de combinación de calcipotriol y dipropionato de betametasona, en 24 voluntarios sanos comprobándose que la presencia del dipropionato de betametasona no tenía influencia, o era mínima, para la absorción de calcipotriol ya que no se observaron diferencias en su excreción por orina. Y en un ensayo similar se determinó lo contrario, si la biodisponibilidad del dipropionato de betametasona podía verse afectada por la presencia del calcipotriol. Para ello se compararon Diproderm® y la fórmula de combinación, midiendo el efecto vasoconstrictor de ambas. No hubo diferencias. También se comprobó en 45 voluntarios, durante 4 semanas, el potencial atrofogénico y la tolerancia dérmica de esta combinación frente al Diproderm®, comprobándose que al final del estudio un 15,6% de los controles tenían la piel más delgada que al principio del estudio pero que se recuperaba en unas dos semanas[3].

Después se han realizado varios ensayos en fase III donde se han estudiado más de 2500 pacientes con psoriasis. El ensayo más amplio efectuado ha sido internacional y multicéntrico ya que se efectuó en 75 centros de 11 países europeos y Canadá. Este estudio ha sido prospectivo, doble-ciego, al azar, con grupos paralelos de cuatro brazos, con control del vehículo. Los 4 brazos de estudios han sido una crema de calcipotriol y dipropionato de betametasona en el nuevo vehículo, calcipotriol sólo en el nuevo vehículo, dipropionato de betametasona en el nuevo vehículo y el nuevo vehículo, aplicados 2 veces al día[2].

Los objetivos fueron demostrar la eficacia, seguridad y velocidad de respuesta del nuevo producto comparado con cada componente activo y el vehículo.

Se incluyeron en este estudio pacientes de ambos性es de más de 18 años con al menos un 10% de extensión de su enfermedad. Se excluyeron los que tenían historia de hipercalcemia, diagnóstico de psoriasis en gotas, eritrodérmico o pustuloso, pacientes con dermatitis atópica, seborreica y otras dermatosis inflamatorias, embarazadas y lactantes, pacientes que hubieran recibido tratamiento antipsoriásico sistémico o fototerapia las seis semanas previas, y los que

recibieron tratamiento tópico antipsoriásico las dos semanas previas e incluso los que usaron tratamiento corticoideo de los grupo III o IV OMS, excepto el valerato de betametasona, para tratamiento de psoriasis facial o de cuero cabelludo.

Los grupos al azar se dividieron en la relación 3:3:3:1 siendo el último de 108 pacientes que se trataron con el vehículo exclusivamente y los tres primeros de 304 con la combinación de 50 µg/g de hidrato de calcipotriol y 0,5 mg/g de dipropionato de betametasona, 308 con 50 µg/g de calcipotriol en el vehículo y 313 con 0,5 mg/g de dipropionato de betametasona en el vehículo, siendo el total de 1033 pacientes. Como en todos estos estudios los pacientes se identificaron por un número codificado que se asignó en orden cronológico a cada centro, siendo 14 el número medio de pacientes por centro[2].

Se efectuaron controles al comienzo y después de una, dos y cuatro semanas de tratamiento determinando en cada visita el PASI (Psoriasis Area Severity Index). Para evitar variaciones de graduación entre los investigadores clínicos se efectuaron controles fotográficos y se graduó de 0 a 9 el enrojecimiento, el grosor y las escamas de las placas. El control de mejoría se graduó en seis puntos: empeoramiento, sin cambios, discreta mejoría (25%), moderada mejoría (50%), evidente mejoría (75%) y curación o blanqueamiento. En la primera visita y al final de tratamiento se midieron los niveles de calcio sérico y cualquier efecto secundario hubo de ser notificado en cuanto apareciera. Por supuesto, todos los pacientes se acogieron a la normativa de los comités éticos y de las autoridades sanitarias de cada país y firmaron el consentimiento informado.

Se aplicó el test t de dos grupos con un nivel de significancia de 0,05. ANOVA (Analysis of variance) fue utilizada para analizar los cambios de porcentaje en el PASI desde el comienzo al final del tratamiento. El valor de P para la interacción fue de 0,39. Las pérdidas de seguimiento fueron de 2% para la primera semana, 4% a la segunda y 6% a la cuarta.

El siguiente ensayo al que vamos a referirnos, internacional, se efectuó en 1106 psoriásicos y en él se compararon la eficacia y rapidez de inicio de acción en un estudio doble ciego, con grupos paralelos de tres brazos, entre la crema combinada, ya comercializada como Daivobet®, la de calcipotriol (Daivonex®) y la de dipropionato de betametasona (Diproderm®) aplicadas dos veces al día durante 4 semanas. Se siguieron los mismos controles y estadísticas que para el ensayo anterior[4].

Otro ensayo que mencionaremos fue también internacional, parcialmente doble-ciego, de grupos paralelos comparativos frente a vehículo. Se realizó en 828 psoriásicos que se distribuyeron de forma aleatoria en los cuatro grupos siguientes: 1. Daivobet® una vez al día, mas vehículo una vez

al día, 2. Daivobet® dos veces al día, 3. Daivonex® dos veces al día, 4. Nuevo vehículo en pomada dos veces al día[5].

Y el último ensayo al que haremos referencia, igualmente internacional, se realizó en 1603 pacientes mediante estudio al azar, doble ciego, con grupo paralelo y controlado frente a vehículo, comparando la aplicación una sola vez al día de la fórmula combinada, frente a calcipotriol en vehículo, dipropionato de betametasona en vehículo y el nuevo vehículo[6].

## Resultados

### Biodisponibilidad

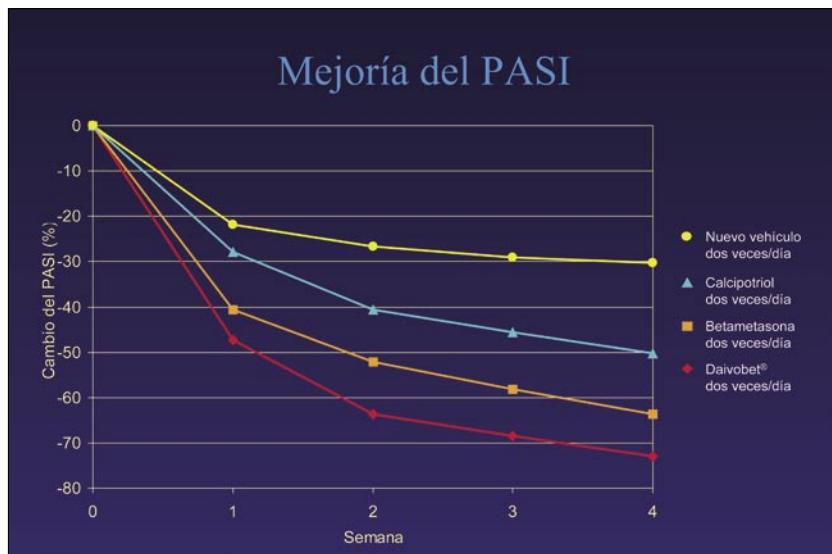
Ninguno de los componentes de la combinación entorpece la tasa de absorción del otro ni sus efectos secundarios, especialmente sobre el adelgazamiento cutáneo, son superiores a los de un corticoide de grupo III. La combinación posee un perfil de seguridad equivalente al de las dos sustancias cuando se utilizan como monoterapia[3].

### Velocidad de acción de la fórmula combinada respecto a los componentes como monoterapia y al vehículo

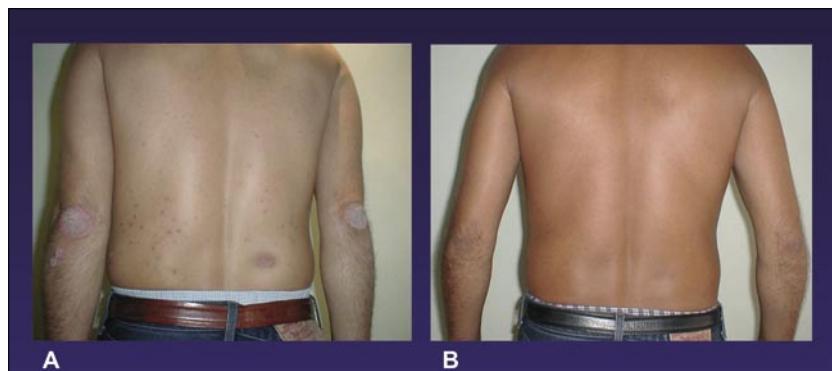
En el amplio estudio sobre 1033 pacientes, se comprobó la velocidad de actuación mediante el cambio de porcentaje del PASI en la primera semana de tratamiento. El porcentaje medio de la reducción del PASI en la primera semana fue del 48,1% en el grupo combinado, del 28,4% para el grupo de calcipotriol, del 41,4% para el grupo de dipropionato de betametasona, y del 21,5% para el grupo de vehículo (Figura 1). La diferencia comparando los tres grupos (combinación vs calcipotriol, combinación vs dipropionato de betametasona y combinación vs vehículo) fue de  $P < 0,001$ , es decir estadísticamente significativa para los tres. La diferencia en la reducción media, con un intervalo de confianza (CI) del 95%, fue de 19,8%; 16,4% a 23,2%; 6,7%; 3,3% a 10,1%; y 26,7%; 22,0% a 31,5%; lo que indica que el tratamiento combinado tuvo un más rápido comienzo de acción que los tratamientos individuales.

### Porcentaje de reducción del grosor de la piel con la fórmula combinada frente a los componentes y vehículo como monoterapia

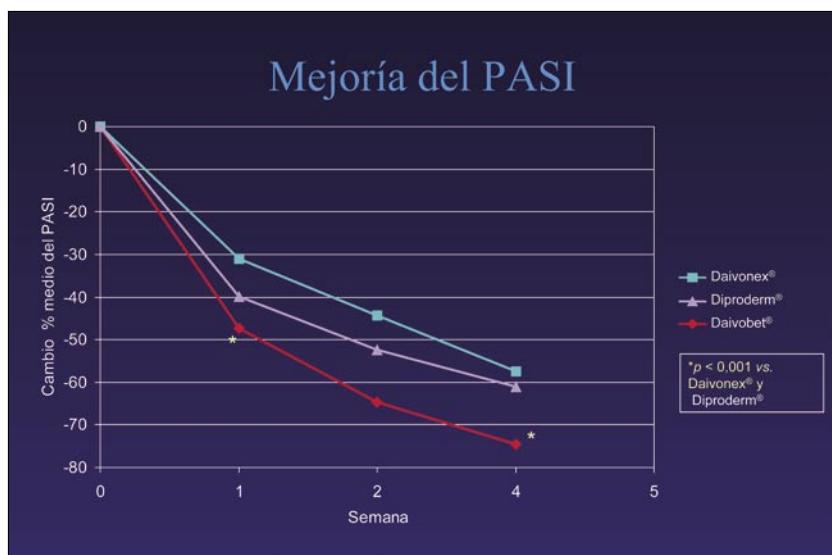
La combinación redujo el grosor en el 79,0%, el calcipotriol en el 53,8%, el dipropionato de betametasona en el 67,1% y el vehículo en el 26,8%. La diferencia entre el grupo del combinado y los otros fue estadísticamente significativa ( $P < 0,001$ ) y el CI de 25,1 (20,1-30,1); 11,8 (6,9-16,8) y 52 (45,3-59,2) para cada comparación quedando claro que la mayor diferencia se producía frente al vehículo y la menor



**Figura 1.** Cambio porcentual del PASI en los cuatro grupos tratados dos veces al día durante 4 semanas. Tomada de Papp et al.[2].



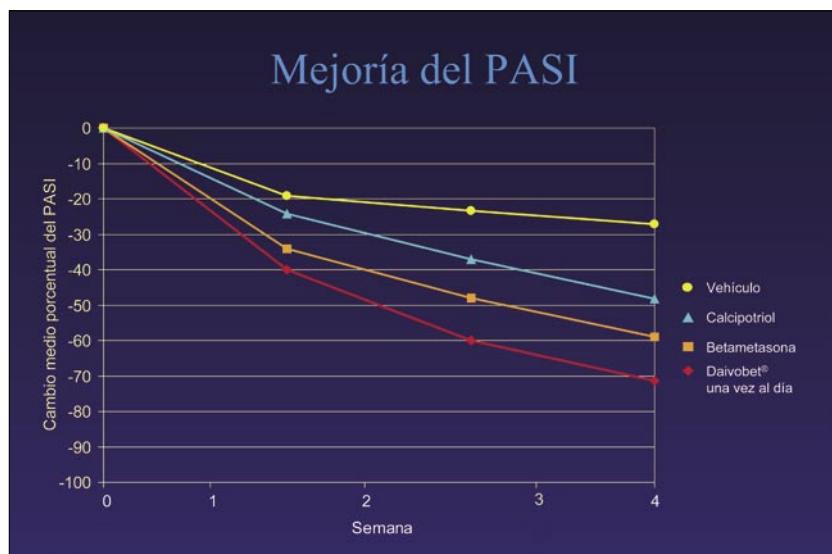
**Figura 2.** Paciente con psoriasis en codos y tronco antes del tratamiento (A) y 4 semanas después del tratamiento (B).



**Figura 3.** Cambio porcentual del PASI en los tres grupos tratados durante 4 semanas, con aplicación dos veces al día. Tomada de Douglas et al.[4].



**Figura 4.** Cambio porcentual del PASI en los cuatro grupos tratados durante 4 semanas, con aplicación dos veces al día del vehículo y calcipotriol, y una o dos veces al día de la combinación. Tomada de Guenther et al.[5].



**Figura 5.** Cambio porcentual del PASI en los cuatro grupos tratados durante 4 semanas, con aplicación una vez al día. Tomada de Kaufmann et al.[6].

frente al dipropionato de betametasona. Los cambios de eritema y escamas se consideraron en el porcentaje de cambios de grosor.

### Índice de mejoría según los investigadores entre la fórmula combinada, los ingredientes como monoterapia y el vehículo

Considerando sólo los de evidente mejoría y blanqueamiento, fueron catalogados como buenos respondedores el 76,1% de los que usaron la combinación (229/301) (Figuras 2a y 2b), 33,4% de los que utilizaron calcipotriol (103/308),

55,8% de los que emplearon el dipropionato de betametasona (174/312) y 7,5% de los que se aplicaron sólo el vehículo (8/107). La odds ratio comparando los grupos de respondedores de la combinación frente a calcipotriol fue de 0,14 (95% CI, 0,10-0,20), frente a betametasona de 0,37 (95% CI, 0,26-0,53) y frente al vehículo 0,02 (95% CI, 0,01-0,04) siendo la  $P < 0,001$  para cada comparación[2].

### Eficacia, seguridad y rapidez de acción de Daivobet® frente a Daivonex® y Diproderm®

El porcentaje medio de la reducción del PASI al final del estudio doble ciego fue de -74,4% para la combinación, de -61,3% para el grupo de Diproderm® y de -55,3% para el de

Daivonex® (Figura 3). Las diferencias medias entre Daivobet® y Diproderm®, con un CI del 95%, fue de -13,1% (-16,9% a -9,3;  $P < 0,001$ ) y entre Daivobet® y Daivonex® de -19,0% (-22,8% a -15,2%;  $P < 0,001$ ). Las diferencias en el PASI también fueron estadísticamente significativas después de la primera semana de tratamiento: 47%, 40% y 30% respectivamente. Por tanto, la aplicación de Daivobet®, dos veces al día durante 4 semanas, fue más eficaz, de más rápido comienzo de acción que los tratamientos con monoterapia. Su tolerancia es similar a la de Diproderm®. Después de 4 semanas de tratamiento se puede mantener la respuesta clínica aplicando Daivonex®[4].

### **Eficacia, seguridad y rapidez de acción entre Daivobet®, una o dos veces al día, y Davionex® o el vehículo dos veces al día**

El porcentaje medio de la reducción del PASI al final del estudio doble ciego, empleando Daivobet® una o dos veces al día no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $P = 0,052$ ). Sin embargo sí que se encontraron en su comparación entre Daivobet® aplicado una vez al día (68,6%) o dos veces al día (73,8%) y Daivonex® dos veces al día (58,8%) y el vehículo dos veces al día (26,6%), lo que supone una  $P$  en ambos  $< 0,001$  (Figura 4). La velocidad de respuesta a la semana fue mayor en el grupo de la pomada combinada (45,5% una vez al día, y 47,6% dos veces al día) que con Daivonex® que fue de 33,6% ( $P < 0,001$ ) o el vehículo que fue del 20% ( $P < 0,001$ ). En cuanto a seguridad, sólo se encontraron reacciones adversas lesionales y perilesionales, siendo menores en los que usaron la terapia combinada, tanto una como dos veces al día (odds ratio 0,45;  $P = 0,01$ ), que en los que usaron Daivonex®, dos veces al día durante 4 semanas (odds ratio 0,48;  $P < 0,01$ ). Del mismo modo la media de efectos secundarios en los pacientes que usaron Daivobet® o el vehículo fueron menores que los que utilizaron Daivonex®[5].

### **Eficacia, seguridad y rapidez de acción entre la fórmula combinada, aplicada una vez al día, y la de calcipotriol, dipropionato de betametasona y vehículo exclusivo, también aplicados una vez al día**

El porcentaje medio de la reducción del PASI al final del tratamiento fue de -71,3% para el Daivobet® aplicado una vez al día, de -57,2% para el dipropionato de betametasona, de -46,1% para el calcipotriol y de -22,7% para el vehículo. La diferencia media enfrentando Daivobet® y dipropionato de betametasona fue de -14,2% (95% CI: -17,6 a -10,8,  $P < 0,001$ ), de Daivobet® menos la de calcipotriol de -25,3%

(95% CI: -28,7 a -21,9,  $P < 0,001$ ) y de Daivobet® menos la del vehículo de -48,3% (95% CI: -53,2 a -43,4,  $P < 0,001$ ) (Figura 5).

### **Contraindicaciones y efectos secundarios**

En el ensayo de Papp et al.[2] se comprobaron efectos secundarios en el 29,4% (90/304) que utilizaron la combinación, en el 38,8% (118/308) de los que usaron calcipotriol, 28,8% (90/313) de los que emplearon dipropionato de betametasona y 31,5% (34/108) de los que se aplicaron el vehículo. En este caso se comprobó que la proporción de efectos secundarios era similar en los que emplearon la combinación y el dipropionato de betametasona. Las reacciones lesionales y perilesionales se comprobaron en el 9,9% (30/304) de los que usaron la combinación, en el 17,2% (53/308) de los que utilizaron calcipotriol, 8,6% (27/313) de los que emplearon dipropionato de betametasona y en 15,7% (17/108) de los que se aplicaron el vehículo. Los efectos secundarios fueron menores en el grupo de la combinación con una  $P = 0,008$ , odds ratio 0,45 (95% CI, 0,33-0,85) y en el del dipropionato de betametasona con una  $P = 0,001$ , odds ratio 0,45 (95% CI, 0,28-0,75). La dermatitis facial se comprobó en un paciente de la combinación, 6 de calcipotriol (2%) y 1 de vehículo. El prurito se comprobó en 4,9% (15/304) de los que usaron la combinación, 14,3% (44/308) de los que emplearon calcipotriol, 5,4% (17/313) de los que utilizaron dipropionato de betametasona y 9,3% (10/108) de los que se aplicaron el vehículo. Sólo un investigador señaló 3 casos de atrofia cutánea reversible en región pretibial a las 4 semanas de aplicación, 2 en el grupo del dipropionato de betametasona y uno en el de la combinación. Nunca se comprobaron modificaciones en el calcio sérico.

En el ensayo de Douglas et al.[4] se comprobó eritema y prurito lesional y perilesional en el 8,1% de los pacientes que usaron la terapia combinada, mientras que sólo un 4,7% de los que se aplicaron Diproderm® los presentaron y el 12,0% de los que utilizaron Daivonex®.

Y en el ensayo de Guenther et al.[5] no hubo de eliminar del protocolo a ninguno de los que usaron la combinación, mientras que 1,8% del grupo de calcipotriol y 1% del grupo que usó el vehículo tuvieron efectos adversos inaceptables. Ninguno de los grupos mostró alteraciones séricas de albúmina o calcio. Hubo tres casos de discreta atrofia, uno en cada uno de los grupos, incluyendo el vehículo, aunque el más importante fue el del grupo del calcipotriol.

Y en el ensayo de Kaufmann et al.[6], hubo que eliminar del protocolo, en los cuatro brazos, demasiados pacientes por encontrar reacciones adversas: 0,6% (3 pacientes) del grupo del Daivobet®, 1,1% (5 pacientes) en el grupo

de la betametasona, 3,1% (15 pacientes) en el grupo del calcipotriol y 7,6% (12 pacientes) en el grupo tratado con el vehículo. Considerando todo tipo de reacciones adversas se observaron en el 24,3% (118 pacientes) de los tratados con Daivobet®, frente al 24,7% (117 pacientes) del grupo de la betametasona, 33,1% (157 pacientes) del grupo calcipotriol y 34,4% (53 pacientes) del grupo del vehículo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron lesionales y perilesionales, siendo la más constante el prurito. En el grupo de la terapia combinada se comprobó 6,0% (29 pacientes) con estas reacciones, 4,9% (23 pacientes) en el de la betametasona, 11,4% (54 pacientes) en el del calcipotriol y 13,6% (21 pacientes en el del vehículo). La odds ratio de la fórmula combinada en comparación con el grupo de betametasona fue de 1,24 (95% CI: 0,71 – 2,18, P = 0,45), en comparación con el calcipotriol fue de 0,49 (95% CI: 0,31 – 0,79, P = 0,003) y en comparación con el vehículo de 0,40 (95% CI: 0,22 – 0,73, P = 0,002)[6].

Además, en general, está contraindicado cuando hay alergia a alguno de los componentes, infección cutánea o alteración del metabolismo del calcio.

No hay experiencia en embarazadas ni en niños por lo que no debe usarse en ellos.

## Conclusiones

**Seguridad:** Causa menos irritación que el calcipotriol y el riesgo de efectos secundarios corticoideos es similar al del dipropionato de betametasona. No es de extrañar que la fórmula combinada tenga menos efectos secundarios que el calcipotriol puesto que los efectos irritativos los controla el corticoide, y en el periodo de 4 semanas no se afecta la homeostasis del calcio[2, 3].

**Eficacia:** La asociación de calcipotriol y dipropionato de betametasona es más eficaz que cuando se emplean aislados, especialmente porque la actividad comienza antes y el grado de mejoría alcanzado a las 4 semanas es superior[4]. Además, su comienzo de acción es también más rápido que cuando se emplean solos. Su aplicación una o dos veces al día mejora los resultados de la aplicación dos veces al día de los productos separados[5]. La aplicación una vez al día también es superior con la formulación combinada que con la individualizada[6].

**Eficacia/seguridad:** La combinación de 50 µg/g de calcipotriol con 0,5 mg/g de dipropionato de betametasona es muy superior en eficacia, rapidez de actuación y seguridad que los otros tratamientos actuales, especialmente en monoterapia de sus principios activos[3-5]. El empleo de esta fórmula una vez al día tiene menos riesgos que los productos activos y el vehículo en monoterapia[6].

## Bibliografía

1. Cullen SI. Long term effectiveness and safety of topical calcipotriene for psoriasis. *South Med J* 1996; 89:1053-6.
2. Papp KA, Guenther L, Boyden B, Larsen FG, Harvima RJ, Guilhou JJ, Kaufmann R, Rogers S, Van de Kerkhof PCM, Hanssen LI, Tegner E, Burg G, Talbot D, Chu A and the Study Group. 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.
3. Traulsen J. Bioavailability of betamethasone dipropionate when combined with calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Supp.2):24-52.
4. Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, Ortonne JP, Mrowietz U, Gulliver W, Krogstad AL, Larsen FG, Iglesias L, Buckley C, Bibby AJ. 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.
5. Guenther L, Cambazard F, Van de Kerkhof PCM, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, García-Díez A, Springborg J. 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.
6. Kaufmann R, Viví AJ, Bissonnette R, Cambazard F, Chu AC, Decroix J, Douglas WS, Lowson D, Mascaró JM, Murphy GM, Stymne B. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205:389-93.

# Pautas de tratamiento de los brotes en psoriasis vulgaris y pauta de mantenimiento

Jordi Peyri

Hospital Universitario Príncipes de España  
L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona. España.

La psoriasis es una enfermedad crónica y recidivante que en ocasiones por su carácter recalcitrante origina importantes problemas socioeconómicos en un gran número de pacientes.

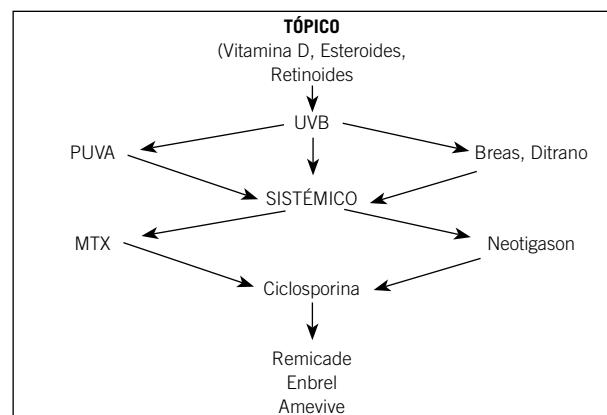
Las alternativas terapéuticas irán dirigidas a reducir la intensidad y extensión de las lesiones en vista de mejorar la calidad de vida.

Estas terapéuticas pueden ser tópicas o sistémicas, en la Figura 1 podemos ver el esquema de los diferentes tratamientos que, como podemos apreciar, se agrupan en dos modalidades: tópica y sistémica. Los tratamientos tópicos permiten el control de las formas leves y moderadas de psoriasis que afortunadamente son las más frecuentes, especialmente la modalidad en placas o de localización especial como el cuero cabelludo, uñas, o las diferentes formas palmoplantares. En los pacientes con psoriasis más extensa y mayor gravedad recurrimos a las terapias sistémicas con metotrexato, actitetrina y ciclosporinas, con unos resultados generalmente satisfactorios en lo concerniente a la fase de aclaramiento de los grandes brotes y con más problemas en las fases de transición y mantenimiento. Todos conocemos los efectos secundarios de cada una de las terapias que sobre todo limitan su uso, sobretodo, de la fase de mantenimiento.

Un segundo pilar de la terapia psoriasica es la fototerapia en sus modalidades de PUVA, UVB, banda estrecha, helioterapia o láser. También son modalidades con considerable potencial de efectos secundarios como para seguirlas a largo plazo. Frecuentemente se asocian a tratamientos sistémicos.

En este artículo consideraremos el tratamiento tópico de la psoriasis en placas, con afectación leve o moderada y su eficacia a largo plazo.

Hay varios factores importantes que determinan la estrategia terapéutica individual. El primero es la variedad de respuestas individuales a la misma terapéutica tópica, la edad del paciente, la experiencia con otros tratamientos y el grado de cumplimiento que va asociado en gran parte a la comodidad o cosmeticidad del tratamiento. Las breas y ditranol son altamente efectivas pero inaceptables para la



**Figura 1.** Tratamiento de la psoriasis.

mayoría de los enfermos. Los excipientes grasos conducen a un abandono del tratamiento.

Varios ensayos clínicos han demostrado que el uso de calcipotriol pomada 50 µg/g, dos veces al día reduce la intensidad del psoriasis en un gran porcentaje de pacientes con psoriasis leve o moderado y con una superioridad a tratamientos con valerato de betametasona, ditranol o dipropionato de betametasona con ácido salicílico.

Lo más importante del calcipotriol es que los beneficios obtenidos en la fase de brote siguen en las fases de transición y mantenimiento.

También se ha demostrado la capacidad del calcipotriol de reducir los efectos secundarios de los tratamientos sistémicos cuando se asocian a ellos. Esta terapia combinada es útil en muchas situaciones.

Una nueva aportación a la terapia combinada tópica es la presentación de calcipotriol más dipropionato de betametasona.

Un resumen comparativo de este nuevo tratamiento y las alternativas lo vemos reflejado en los resultados de K. A. Paep y L. Guenther en las Tablas 1 y 2, podemos ver que la eficacia terapéutica es superior con Daivobet. En los resultados expuestos por Guenther comprobamos que la eficacia de la pauta de Daivobet 2 veces al día es muy parecida a la de una vez al día

**Tabla 1.** K. A. Papp 2003 (J. Am. Acad. Dermatol.)**Calcipotriol + Betametasona (304)**

Reducción PASI = 73,2%

**Calcipotriol + Vehículo (308)**

Reducción PASI = 48,8%

**Betametasona + Vehículo (313)**

Reducción PASI = 63,1%

**Tabla 2.** L. Guenther 2002 (Br. J. Dermatol.)**Calcipotriol + Betametasona 1 x día**

Reducción PASI = 68,6%

**Calcipotriol + Betametasona 2 x día**

Reducción PASI = 73,8%

**Calcipotriol 2 x día**

Reducción PASI = 58,8%

**Excipiente**

Reducción PASI = 26,6%

Al comentar la efectividad de los diferentes tratamientos del psoriasis hemos considerado sus efectos en diferentes fases de la terapéutica, algunos autores como Koo utilizan en la práctica clínica la llamada terapia secuencial para aprovechar al máximo los recursos terapéuticos a largo plazo. Esta estrategia terapéutica consta de tres fases:

- Una primera fase de aclaramiento en la que se hacen servir tratamientos más potentes que no se utilizarán a largo plazo.
- Fase de transición donde un tratamiento permitirá la transición gradual previniendo la recurrencia.
- En la fase de mantenimiento se usan tratamientos que no den efectos secundarios a largo plazo.

Calcipotriol es el claro ejemplo de este tipo de terapia considerando que el uso de la asociación con dipropionato de betametasona ha incrementado su efectividad.

En la fase de aclaramiento el uso de Daivobet, 1-2 veces al día, durante 4 semanas, permite el control del brote. Seguido por calcipotriol pomada 1-2 veces al día durante la semana y daivobet dos veces al día durante el fin de semana (pulso terapia o terapias de fin de semana), durante un mes (fase de transición); acabando en un mantenimiento de calcipotriol, 2 veces al día, tiempo prolongado (Tabla 3)

**Tabla 3.** Estrategia del tratamiento típico de la psoriasis.

Fase	Tratamiento
Introducción	Daivobet® 1-2 veces / día
Estabilización	Fin semana: Daivobet® 1-2 veces / día Entre semana: Daivonex® 1-2 veces / día
Mantenimiento	Daivonex® 1-2 veces / día

Aunque no se han publicado estudios en individuos siguiendo las tres fases, sí que se ha demostrado una efectividad en cada una de las fases.

Ya hemos visto los resultados de la asociación calcipotriol y betametasona en los brotes psoriasis.

Varios trabajos han evaluado la eficacia a lo largo de 1 año de calcipotriol. Al final del tratamiento han experimentado una mejoría de > 75%.

En un ensayo clínico randomizado y doble ciego los pacientes que durante 6 meses siguieron la pulsoterapia (calcipotriol entre semana y halobetasol los fines de semana) tuvieron una remisión del 76%, mientras los pacientes que habían seguido halobetasol los fines de semana y placebo entre semana conseguían un 40%.

En nuestro departamento se está a punto de concluir un estudio que dirigido por los Drs. Xavier Bordas y Anna Jucglá, tiene por objetivo el analizar la eficacia y seguridad de Daivobet y Daivonex a largo plazo. En el estudio doble ciego, se han incluido 10 pacientes distribuidos en cada uno de los 2 grupos; los 2 grupos hicieron una primera terapia de control del brote con Daivobet durante 4 semanas, posteriormente se randomizaron en 2 grupos, uno con Daivobet 11 meses y otro grupo con Daivonex durante 11 meses. Al no haber finalizado el trabajo no se pueden dar resultados definitivos, pero las impresiones recogidas se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Daivobet versus Daivonex. Estudio de eficacia y seguridad a largo plazo.

- Mejoría muy notable en todos los pacientes de la primera fase.
- Eficacia muy superior a la de los pacientes previamente tratados con Calcipotriol alternando con un corticoide.
- Empeoramiento discreto en algunos pacientes de la segunda fase.
- Control adecuado de las lesiones en la mayoría de pacientes (Daivonex®).
- Desaparición de lesiones en bastantes pacientes (Daivobet®).
- **Ausencia de efectos indeseables.**

Como en todos los ensayos clínicos recogido en la bibliografía, nuestros enfermos de la primera fase muestran una mejoría notable y con una eficacia muy superior a la de los pacientes previamente tratados con calcipotriol combinado con un corticoide en la terapia alterna al día. En la segunda fase, que como hemos dicho tiene dos ramas, hay, en conjunto un empeoramiento discreto, con un control adecuado de las lesiones en los pacientes que al parecer se tratan con Daivonex, y desaparición de las lesiones en los que supuestamente siguen Daivobet.

Esperando que pronto aparezcan trabajos definitivos de los resultados de la terapia secuencial tenemos las esperanzadoras perspectivas de una estrategia terapéutica, a largo plazo, sumamente eficaz y segura.

## Bibliografía

1. Kragballe K, Fogh K, Sogaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1991;71: 475-8.
2. Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G, Cunliffe WJ, Dubertret L, Van de Kerkhof PCM, Menne T, Wegman E. Use of long-term calcipotriene in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994;189:260-4.
3. Ellis JP, Griffiths WAD, Klaber MR. Long-term treatment of chronic plaque psoriasis with calcipotriol ointment in patients unresponsive to short- contact dithranol. *Eur J of Clinical Research* 1995; 7:247-57.
4. Cullen S. Long-term effectiveness and safety of topical calcipotriene for psoriasis. *South Med J* 1996; 89: 1053-6.
5. Guenther L, Cambazard F, Kerkhof PCM van de, Snellman E, Kragballe K, Chu AC, Tegner E, Garcia-Diez A, Sprinborg J. 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 randomised, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 316-23.
6. Papp KA. 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.
7. Koo J. How and why to use sequential therapy of psoriasis. *Skin Aging* 1998; 6: 42-6.
8. Koo JY. Current consensus and update on psoriasis therapy: a prospective from the US. *J Dermatol* 1999; 26:723-33.
9. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term of psoriasis: Effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:447-50.
10. Kragballe K, Noerrelund KL. A highly effective once-daily treatment with a new calcipotriol / betamethasone ointment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1073-4.