

Medicina Cutánea

Ibero-Latino-Americana

Volumen **32**
Volume

Número **2**
Number




Marzo-Abril **2004**
March-April

Artículo:




Novedades en el tratamiento tópico de la psoriasis

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Novedades en el tratamiento tópico de la psoriasis

Psoriasis: News in Topical Treatment

Aurora Guerra Tapia

Sección de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Correspondencia:

Aurora Guerra Tapia
Hospital Universitario 12 de Octubre
Avda. de Córdoba s/n
CP 28041 Madrid. España
e-mail: aguerra.hdoc@salud.madrid.org

Resumen

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y proliferativa de la piel, de etiología desconocida, para la que no se conoce cura definitiva. En el desarrollo del proceso se producen dos hechos fundamentales: hiperproliferación epidérmica y presencia de infiltrado inflamatorio. El arsenal terapéutico para controlar estas alteraciones es amplio, actuando unos medicamentos en contra de la hiperproliferación y otros en la regulación de la alteración inmunológica. Si se tiene en cuenta que el 75% de los pacientes tienen afectado menos del 20% de la superficie corporal, el tratamiento tópico tiene una importancia capital. La combinación de corticosteroides tópicos que actúan fundamentalmente como antiinflamatorios, con fármacos que actúan preferentemente sobre la proliferación, como son los análogos de la vitamina D en una única presentación ha sido una de las opciones más deseadas. Sin embargo la mezcla tenía limitaciones tales como la biodisponibilidad, la estabilidad de los componentes, y la posible existencia de interacciones medicamentosas. Dada la necesidad del calcipotriol de un pH básico, contrario al pH ácido requerido por los corticoides, el uso simultáneo de ambos principios activos era imposible.

Recientemente se ha conseguido un nuevo vehículo en pomada de forma estable, que ha demostrado eficacia, tolerancia y seguridad en diferentes estudios multicéntricos, internacionales, prospectivos y doble ciego, superiores a los de cada uno de los componentes por separado. Con este nuevo avance, la opción terapéutica más recomendable en el tratamiento tópico de la psoriasis consiste en el uso de la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g), para inducir una rápida mejoría, y un mejor cumplimiento por parte del paciente. Posteriormente, el uso de calcipotriol como único principio activo para el control a largo plazo de los síntomas psoriásicos, resulta la pauta más recomendable.

(Guerra Tapia A. Novedades en el tratamiento tópico de la psoriasis. Med Cutan Iber Lat Am 2004; 32(2): 79-89)

Palabras clave: psoriasis, tratamiento tópico, calcipotriol, dipropionato de betametasona.

Summary

Psoriasis is an inflammatory skin illness, of an unknown ethiology without a definitive treatment. Two basic facts take place during the development of psoriasis: epidermal hyperproliferation and inflammatory infiltrate. There are many treatments to control these problems, some of them act against hyperproliferation and others regulate the immunological disorder. The use of an external application treatment is very important because 75% of patients suffer this illness in less than the 20% of their body surface. One of the most successful treatments combines topical corticosteroids, which have an anti-inflammatory effect, with drugs against hyperproliferation, like vitamin D-analogous. However, this mixture had some limitations such as bioavailability, component stability and the possible existence of side effects. Since calcipotriol needed a basic pH, as opposing to the acid pH needed by corticoids, the simultaneous use of both active principles is not impossible.

Recently, a stable external vehicle has been obtained. Many multicentric, international and prospective studies have shown that this is an efficient, tolerant and safety treatment, being better than each one of the components by itself. For this reason, the most recommendable choice is to use calcipotriol (50 µg/g) in combination with dipropionate of betametasona (0,5 mg/g) in order to get a fast improvement. Afterwards, the use of calcipotriol as the only active principle for the control of psoriasis is recommended.

Key words: psoriasis, topical treatment, calcipotriol, dipropionate of betametasona.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria y proliferativa de la piel, de etiología desconocida, para la que no se conoce cura definitiva[1]. Su prevalencia en la raza blanca está en torno al 1,5-3%. En España, un estudio publicado en 1999 realizado por 180 investigadores nacionales sobre 1774 pacientes[2] mostró una prevalencia del 1,5% para la mujer y 1,4% para el hombre. La edad media de comienzo está entre los 20 y los 30 años[3] aunque se han publicado

casos desde el nacimiento hasta los 108 años de edad[4, 5]. La causa de la psoriasis es desconocida. Parece que sobre una cierta predisposición genética, podrían actuar distintos factores exógenos que harían que la enfermedad se manifestase o rebrotara, tales como traumatismos, luz, infecciones, alteraciones endocrinas y metabólicas, alcohol y tabaco, determinados fármacos, y estrés[6].

En el desarrollo de la enfermedad, se producen dos hechos fundamentales: hiperproliferación epidérmica y presencia de infiltrado inflamatorio. La presentación clínica puede ser muy variable. La psoriasis vulgar es la forma más frecuente, alcanzando según algunas estadísticas[3] el 68% de todos los casos, ocupando el segundo lugar la psoriasis en gotas (17%). La evolución es impredecible, siguiendo habitualmente un curso crónico con remisiones espontáneas que varían del 17 al 55% según distintos estudios, pudiendo mantenerse de 1 a 54 años[7]. La psoriasis ocasiona un compromiso importante en la calidad de vida. En una encuesta realizada en EE.UU. el 70 % refieren un impacto negativo en sus vidas y un 40% frustración con la eficacia limitada de los tratamientos[8]. Esta situación emocional dificulta el cumplimiento terapéutico, esto es, la adherencia al régimen de tratamiento propuesto por el dermatólogo[9].

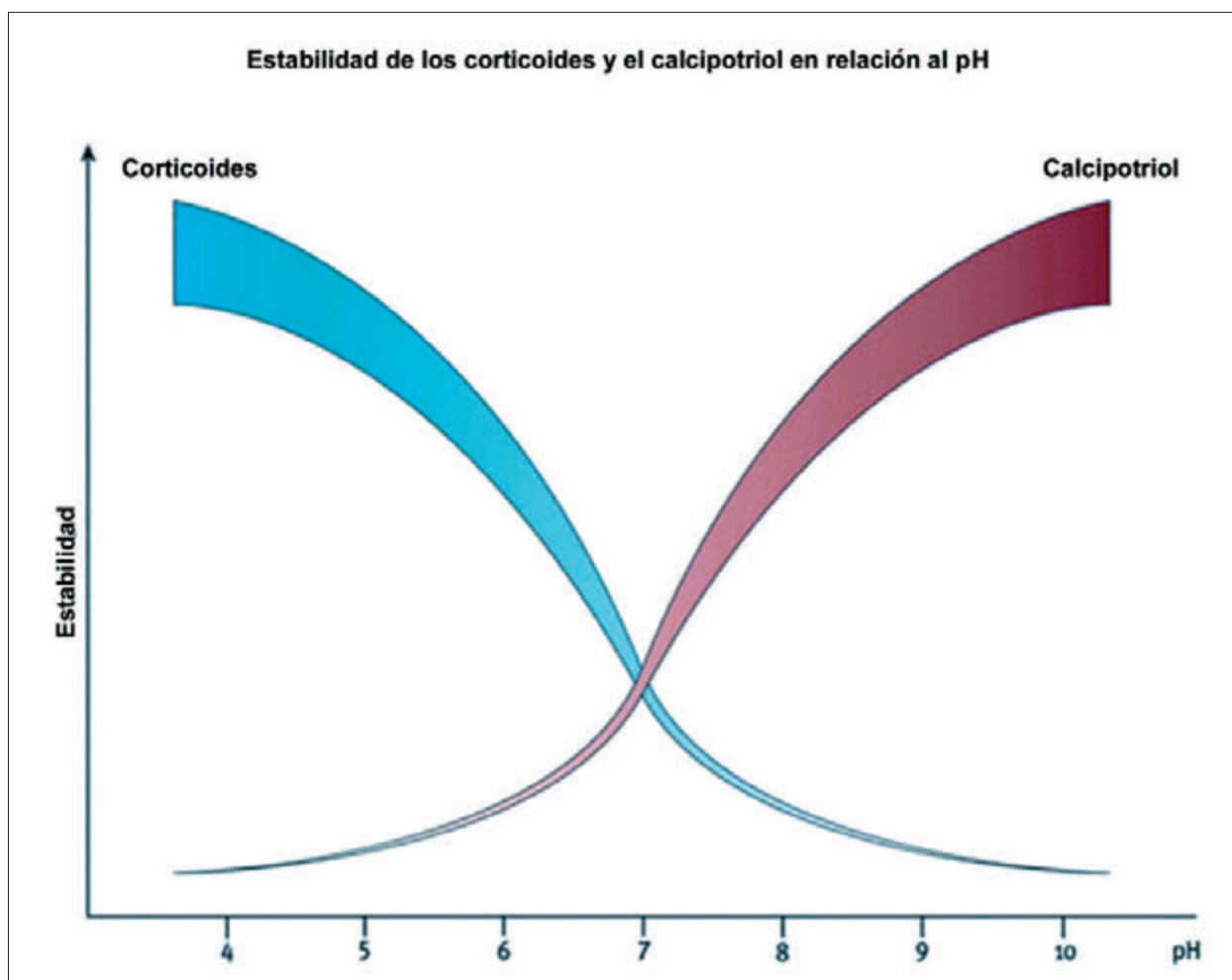


Figura 1. Los corticoides requieren un vehículo ácido, mientras que los análogos de la vitamina D precisan un vehículo alcalino para mantener estabilidad.

Tratamiento de la psoriasis

El tratamiento de la psoriasis es objeto de continuas investigaciones. Sin embargo aún no se ha conseguido una terapia que cure la enfermedad, por lo que los objetivos vigentes son controlar los síntomas, inducir la remisión de las lesiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Muchos tratamientos son capaces de inducir remisiones prolongadas. El arsenal terapéutico para ello es amplio, actuando unos medicamentos en contra de la hiperproliferación y otros en la regulación de la alteración inmunológica[10]. Sin embargo, el carácter crónico de la enfermedad, y por tanto la necesidad de usar terapias durante largo tiempo, obliga a considerar los riesgos a largo plazo de las distintas terapéuticas.

Dado que el 75% de los pacientes tienen afectado menos del 20 % de la superficie corporal, el tratamiento tópico, idóneo en estos casos, tiene una importancia capital[11]. Dentro de la terapéutica tópica, existen dos grupos de tratamiento de especial interés por su eficacia y escasos efectos secundarios, siempre que se manejen adecuadamente: los corticoides y los análogos de la vitamina D.

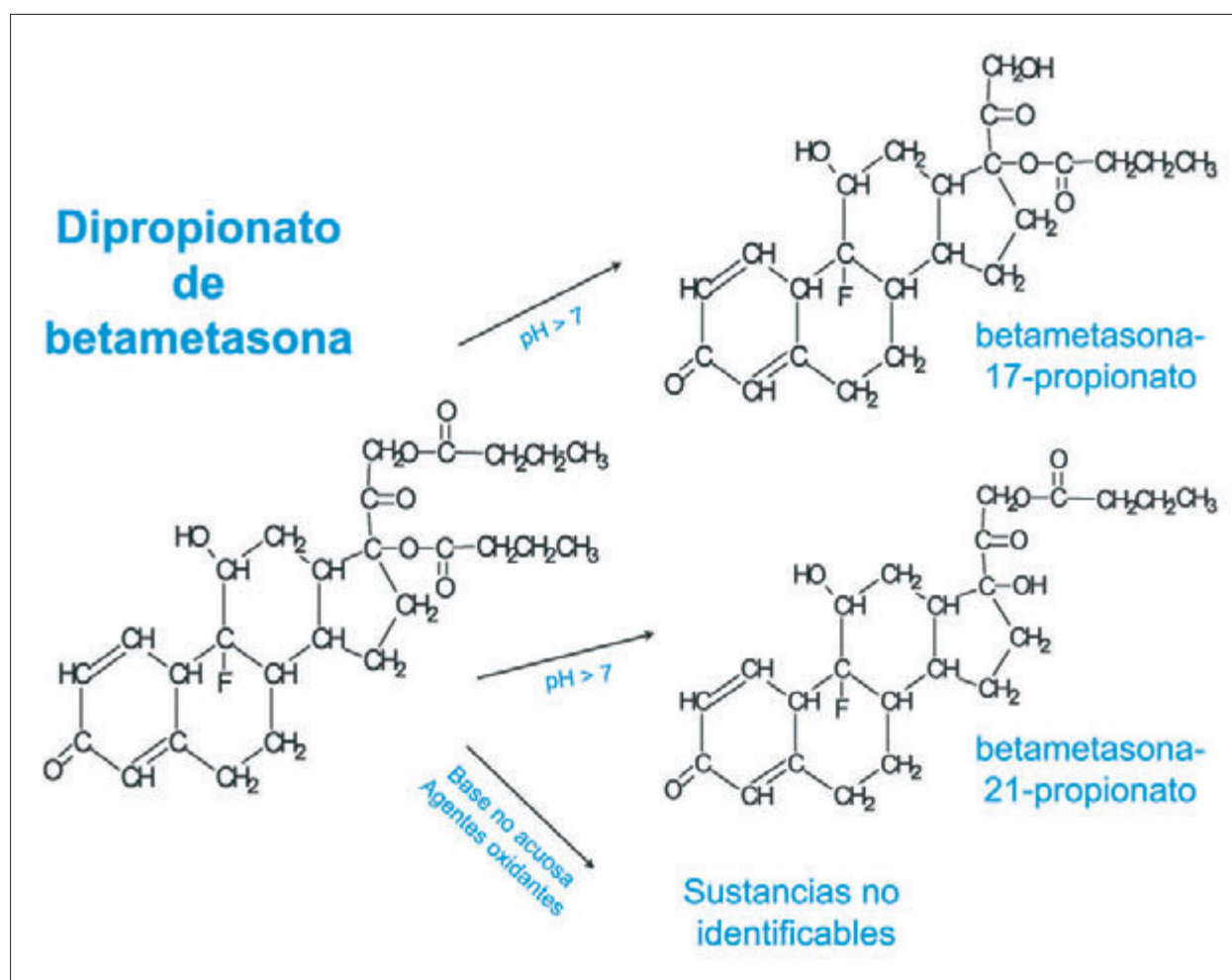


Figura 2. Degradación del dipropionato de betametasona en función de las condiciones a que está expuesto.

Corticoides

Constituyen el grupo terapéutico más utilizado en el tratamiento tópico de la psoriasis[12]. Su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores citoplásmicos específicos. La activación de estos conduce a la regulación de la expresión de diferentes genes, que promueven o reprimen la síntesis de proteínas específicas, que, por ejemplo, reducen la formación de mediadores inflamatorios[13]. Su acción fundamental se basa en la actividad antiinflamatoria, junto a la actividad antiproliferativa e inmunosupresora, en relación con la potencia del corticoide, determinada por la capacidad de producir vasoconstricción. Paralela a esta, se encuentra la incidencia de efectos secundarios. Generalmente los corticoides son bien tolerados, fáciles de usar y con buenas características cosméticas. No obstante el uso prolongado, la alta potencia, la cura oclusiva y la aplicación sobre la piel más fina aumenta los riesgos.

El dipropionato de betametasona es un corticoide con una potencia esteroide clase III[14] o alta según la clasificación de MacKenzie y Stoughton. Tras su aplicación tópica, se degrada en varios productos finales según sean las condiciones a que esta expuesto (Figura 2). A pH superior a 7 se forma betametasona-17-propionato y/o betametasona-21-propionato, mientras que en bases no acuosas se degrada en productos aún no identificados. Tras 24 horas a 25°C se inactiva por completo[15]. Según la clasificación de Coopman y Dooms-Goossens[16] en 4 grupos, en función de las sustituciones del anillo D y la cadena C20-21, las zonas más importantes desde el punto de vista de la formación de epítomos y por tanto de posibles alergias, el valerato o dipropionato de betametasona se encuentra en la clase D, y sus posibilidades de sensibilización son escasas. Por otra parte, la taquifilaxia, esto es, la disminución de la eficacia a medida que se utiliza el corticoide, no se ha podido evidenciar en un estudio reciente con la utilización de dipropionato de betametasona durante 12 semanas[17].

Análogos de la vitamina D

Representan la alternativa más importante frente a los esteroides tópicos en el tratamiento tópico de la psoriasis[18].

La vitamina D actúa sobre el calcio y el metabolismo óseo mediante la interacción del calcitriol (1,25 (OH)₂ D₃) con los receptores intracelulares D. Estos receptores no sólo se encuentran en las células y órganos responsables de la homeostasis del calcio y el metabolismo óseo, sino también en otras muchas células de casi todos los órganos, como los queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos, monocitos, fibroblastos, linfocitos T activados y células endoteliales. Una vez ligadas a su receptor, estas moléculas actúan como factores transcripcionales modulando la expresión de varios genes. En el queratinocito suprimen la proliferación e inducen moléculas de diferenciación como involucrina y transglutaminasa 1. También modulan la expresión de citocinas en linfocitos y células endoteliales, así como la capacidad de presentación antigénica de la célula de Langerhans.

Aunque el calcitriol reduce la proliferación celular de queratinocitos, aumenta su diferenciación y modula la respuesta inmunológica de las células cutáneas de forma equivalente a la de los corticoides de mediana potencia, este metabolito no es adecuado como terapia en el paciente psoriásico debido al riesgo de causar hipercalcemia. En su lugar se usan otros análogos que no presentan efectos secundarios importantes.

El más utilizado de ellos en nuestro medio es el calcipotriol que es un análogo de la vitamina D con la misma afinidad por los receptores D que el calcitriol, pero con un efecto sobre el metabolismo del calcio 100 veces menor. Según las condiciones a que es expuesto, se descompone en diferentes productos (Figura 3): A pH 7, (y/o en presencia de oxígeno o luz) se fracciona para formas éter de calcipotriol, trans-calcipotriol y/o 24-epi-calcipotriol, mientras que a pH inferior a 7 (alcohol) se degrada en éter[26]. Se usa a una concentración de 50 µg/g, en forma de pomada, crema y solución[19]. No se debe exceder la dosis de 100 g a la semana para prevenir potenciales efectos sobre el metabolismo del calcio (hipercalcemia). Su efecto secundario más marcado es la dermatitis de contacto irritativa, singularmente en cara y áreas intertriginosas, que aparece en el 15% de los pacientes, aunque la intensidad no suele provocar la interrupción del tratamiento.

La mejoría puede iniciarse en las dos primeras semanas, pero es máxima a las 4-8 semanas. Al suspender el tratamiento la enfermedad recurre lentamente, pero no se han descrito exacerbaciones bruscas o efecto rebrote. Se recomienda su uso frecuente (1 vez al día o cada 2 días) para mantener remisión del brote psoriásico obtenido por cualquier vía[20].

En algunos trabajos recientes se ha considerado al calcipotriol como un tratamiento efectivo y superior en el tratamiento de la psoriasis frente a otros tratamientos como el calcitriol, tacalcitol, coaltar y terapia de contacto corto con ditranol[21].

También se ha demostrado su utilidad en otras alteraciones de la queratinización[22, 23]

Asociación de calcipotriol y dipropionato de betametasona

Dado que no existe ningún tratamiento tópico ideal para la psoriasis[19], la combinación de tratamientos ha sido una práctica habitual intentando por una parte aumentar la eficacia, y por otra reducir los efectos secundarios[24], asociando un tratamiento local con uno sistémico. En los casos en los que la intensidad de la psoriasis aconsejaba el uso de tratamientos tópicos, muchos dermatólogos han venido usando corticoides buscando la rapidez de acción, y análogos de la vitamina D buscando disminuir los efectos secundarios de estos, utilizándolos en pautas alternas, o nocturnas y diurnas[25]. Los corticoides tópicos y los análogos de la vitamina D3 combaten la psoriasis por distintas vías: el corticosteroide es fundamentalmente anti-inflamatorio e inmunosupresor, mientras que el calcipotriol inhibe la proliferación celular y estimula la diferenciación de los queratinocitos.

La combinación de corticoesteroides tópicos que actúan fundamentalmente como antiinflamatorios, con fármacos que actúan preferentemente sobre la proliferación, como son los análogos de la vitamina D en una única presentación ha sido una de las opciones más deseadas. Sin embargo la mezcla tenía limitaciones como la biodisponibilidad, la estabilidad de los componentes, y la posibilidad de interacciones medicamentosas.

El calcipotriol tras su aplicación tópica se descompone en varios productos finales, según sean las condiciones a que es expuesto. Por debajo de un pH 7 (y/o en presencia de oxígeno o luz) se fracciona para formas éter de calcipotriol, trans-calcipotriol y/o 24-epi-calcipotriol, mientras que a pH inferior a 7 (alcohol) se degrada en éter. El propionato de betametasona a pH superior a 7 forma betametasona-17-propionato y /o betametasona-21-propionato, mientras que en bases no acuosas se degrada en productos aún no identificados.

Dada la necesidad del calcipotriol de un pH básico, contrario al pH ácido requerido por los corticoides (Figura 1), el uso simultáneo de ambos principios activos era imposible, usándose en diferentes momentos del día, en diferentes días o incluso en diferentes semanas[27].

Recientemente se ha conseguido un nuevo vehículo con 5% de polioxipropilén-15-estearil éter (Armanol E) con parafina y alfa-tocoferol que permite la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) en pomada de forma estable, en la que ambos ingredientes son biodisponibles, con una vida media de 2 años a temperatura ambiente[28]. El calcipotriol está disuelto en el vehículo no acuoso, en el que está en suspensión micronizada el dipropionato de betametasona. El activador de la penetración (polioxipropilén-15-estearil éter), incrementa la capacidad de penetración cutánea de ambos constituyentes desde el vehículo a la piel.

A esta nueva asociación la avalan diferentes estudios entre los que se encuentran los siguientes.

Estudios clínicos Fase I

Dos estudios en fase I[14, 29] en voluntarios sanos, han determinado si la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) afectaba la absorción de cada uno de los componentes individualmente, la biodisponibilidad o bioequivalencia, y el efecto de atrofia cutánea de la combinación en comparación con los componentes habituales.

En ellos se ha comprobado que la absorción sistémica de la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) es mínima y comparable a la que se produce con la aplicación aislada de calcipotriol o de dipropionato de betametasona, ya que ningún constituyente entorpece la tasa de absorción del otro, por lo que no se influencia la absorción de sus componentes individuales[14].

También se ha demostrado que el adelgazamiento cutáneo provocado por la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) es el mismo que el producido por el tratamiento aislado con dipropionato de betametasona después de cuatro semanas de aplicación. A las dos semanas de interrumpir el tratamiento se recupera el grosor basal de la piel, indicando la recuperación de la normalidad[29] (Figura 4).

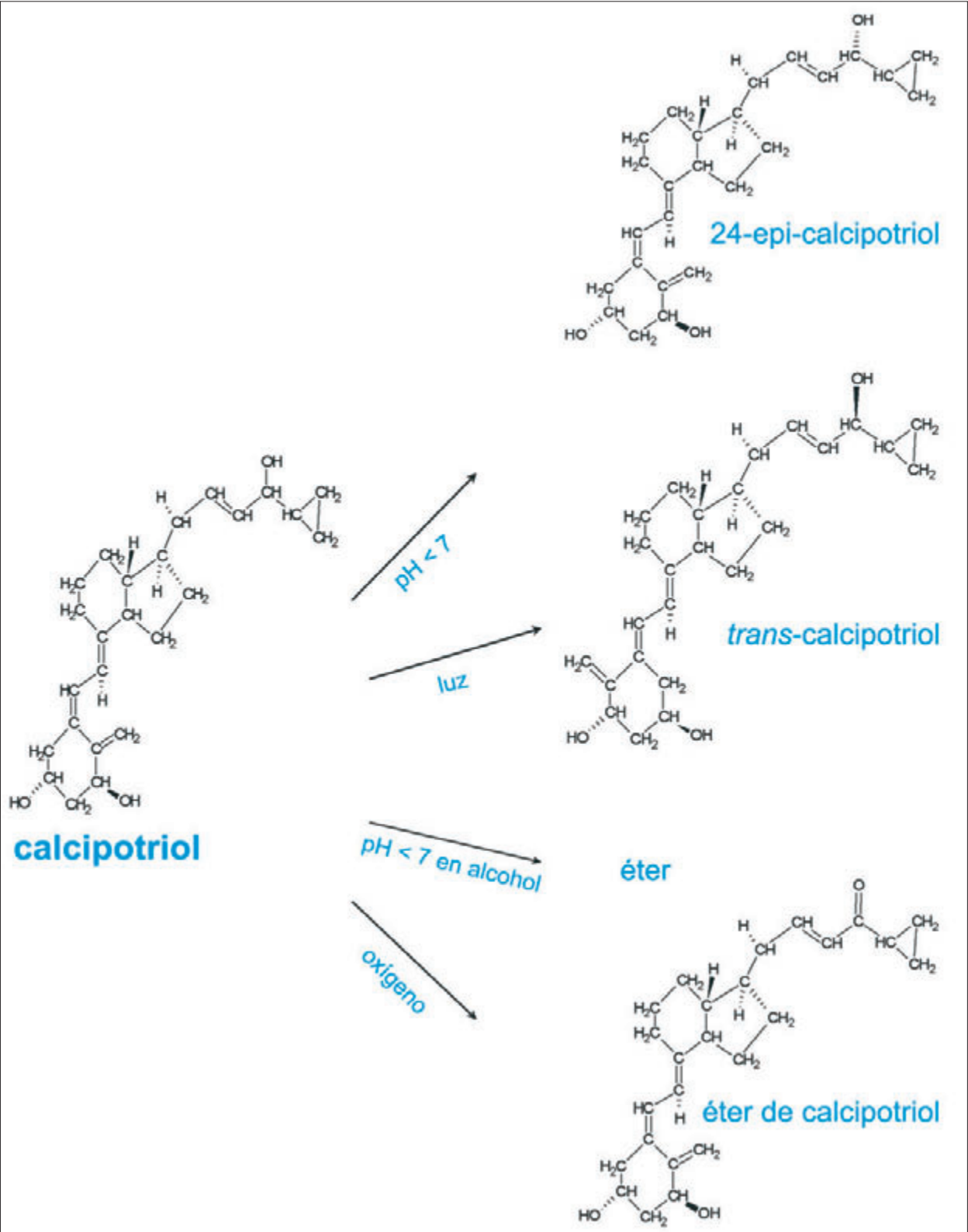


Figura 3. Degradación del calcipotriol en función de las condiciones a que está expuesto.

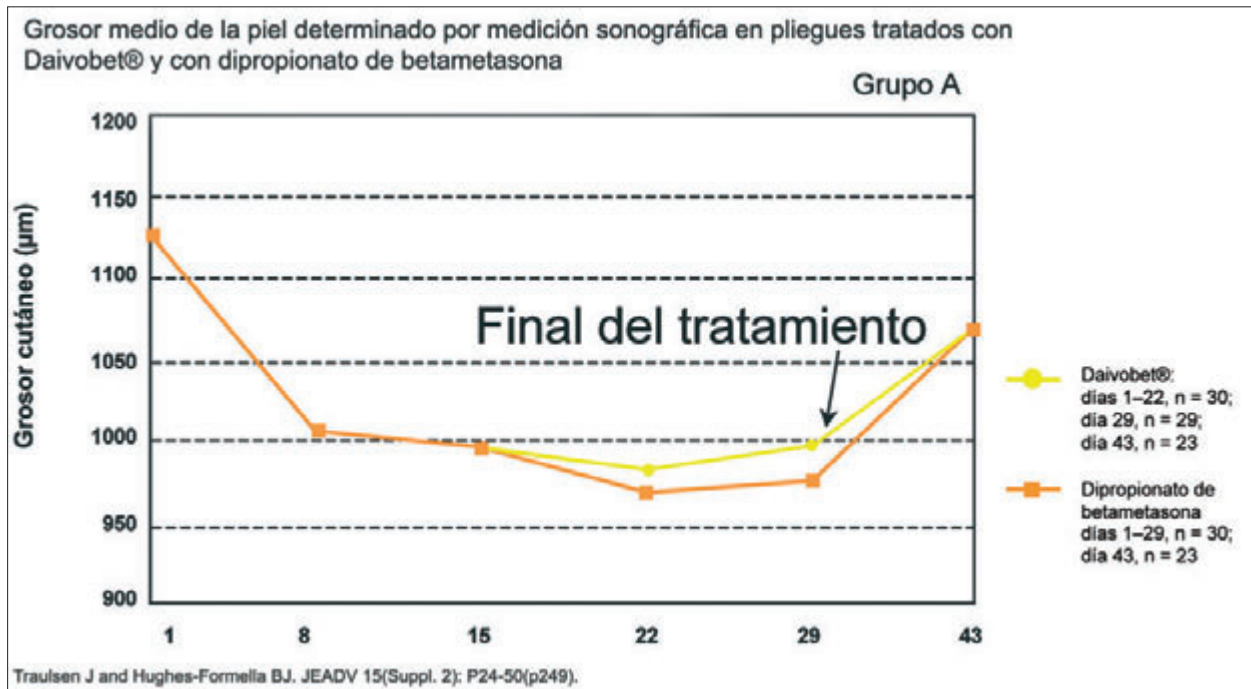


Figura 4. Potencial atrofiogénico de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) y dipropionato de betametasona.

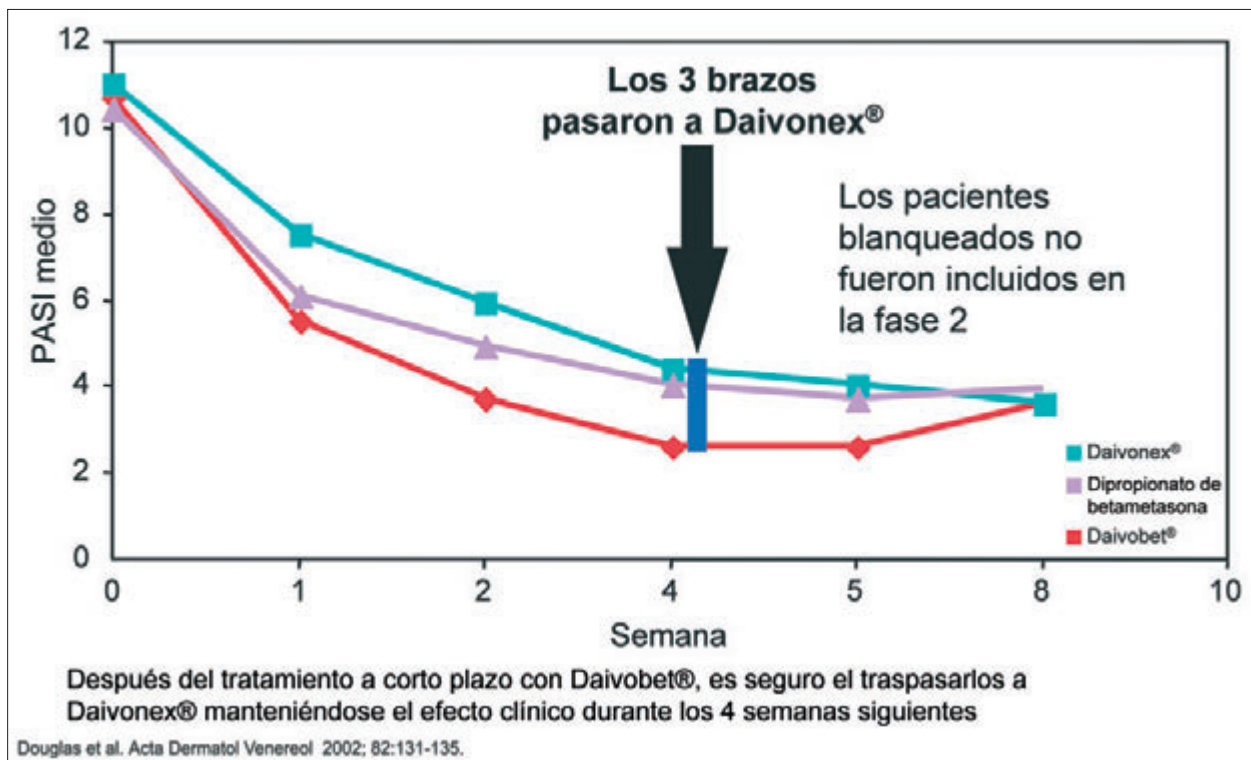


Figura 5. Cambio porcentual medio del PASI después de una semana de tratamiento. Rapidez de respuesta.

De los estudios de fase I se concluye que la absorción de calcipotriol en la combinación de calcipotriol-dipropionato de betametasona es similar a la de la aplicación aislada, y que la potencia esteroidea de la betametasona dipropionato es equivalente en la combinación de calcipotriol-dipropionato de betametasona a la de la aplicación aislada.

Estudios clínicos Fase III

Se han completado varios estudios clínicos en fase III, multicéntricos, prospectivos, randomizados y doble ciego (parcialmente doble ciego uno de ellos) en los que se han tratado más de 2.500 pacientes con pautas de aplicación de una a dos veces al día durante 8 semanas, con el objetivo de determinar la eficacia, tolerancia y seguridad de la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g)[30-34].

Eficacia

Se ha demostrado que la eficacia de la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) es superior a la de los preparados utilizados de forma aislada[15, 16].

Por ejemplo el trabajo de Guenther et al.[32], un estudio multicéntrico, internacional, prospectivo, doble ciego en el que se valoró la eficacia y seguridad de una pomada de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g), estudia a cuatro grupos de pacientes afectados de psoriasis en placas, que recibieron durante cuatro semanas la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) una vez a día, la misma combinación dos veces al día, calcipotriol dos veces al día o sólo el excipiente dos veces al día. En los dos grupos de pacientes que se trataron con la combinación citada, la disminución del PASI no fue estadísticamente significativa (reducción del 68,6% en los que lo aplicaron una vez al día, y del 73,8% en los que lo aplicaron dos veces al día). Sin embargo fue claramente superior a los que se trataron únicamente con calcipotriol (58,8%) o con el vehículo (26,6%) (Figura 5).

Otra referencia de la eficacia de la combinación del calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona, es el estudio de Papp et al.[30], multicéntrico, internacional en 75 centros de 11 países europeos y Canadá, doble ciego con 4 grupos de pacientes con psoriasis, que se trataron durante 4 semanas respectivamente, con la combinación de calcipotriol 50 microgramos/g y betametasona 0,5mg/g (304 pacientes), calcipotriol en el mismo vehículo (308 pacientes), betametasona en el mismo vehículo (313 pacientes) y el vehículo solo (108 pacientes). Al término de las cuatro semanas la mejoría fue superior en los tratados con la combinación de principios activos (reducción del PASI 73,2%) que en el resto de los grupos (reducción del PASI 48,8% con calcipotriol y 61,1% con betametasona). Estas diferencias resultaron evidentes desde la primera semana del tratamiento.

Igualmente en el estudio de Douglas[31] sobre 1.106 pacientes, se obtuvieron resultados superiores en la aplicación de la combinación de calcipotriol-dipropionato de betametasona frente a la aplicación de cada uno de sus componentes activos, en aplicación en todos los casos dos veces al día. La mejoría (PASI, eritema, grosor de la placa, descamación) se hizo evidente en la primera semana del tratamiento.

Son varios los estudios que indican que no existen diferencias de eficacia significativas, cuando se aplica una o dos veces al día[32]. Una única aplicación mantiene la eficacia del tratamiento y asegura un mejor cumplimiento por parte del paciente[34].

Biodisponibilidad

Ningún componente de la combinación entorpece la tasa de absorción de otro, manteniendo un perfil de seguridad equivalente al de las dos sustancias cuando se utilizan en monoterapia.

Tolerancia

El grado de tolerancia cutánea observado en el estudio Guenther et al.[32] fue bueno, observándose con la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) irritación lesional y perilesional en un 9,9% ó 10,6% según se aplicase una o dos veces a día, mientras que los pacientes tratados con calcipotriol como único tratamiento mostraron una irritación del 19,8%, y del 12,5% los tratados solo con el excipiente.

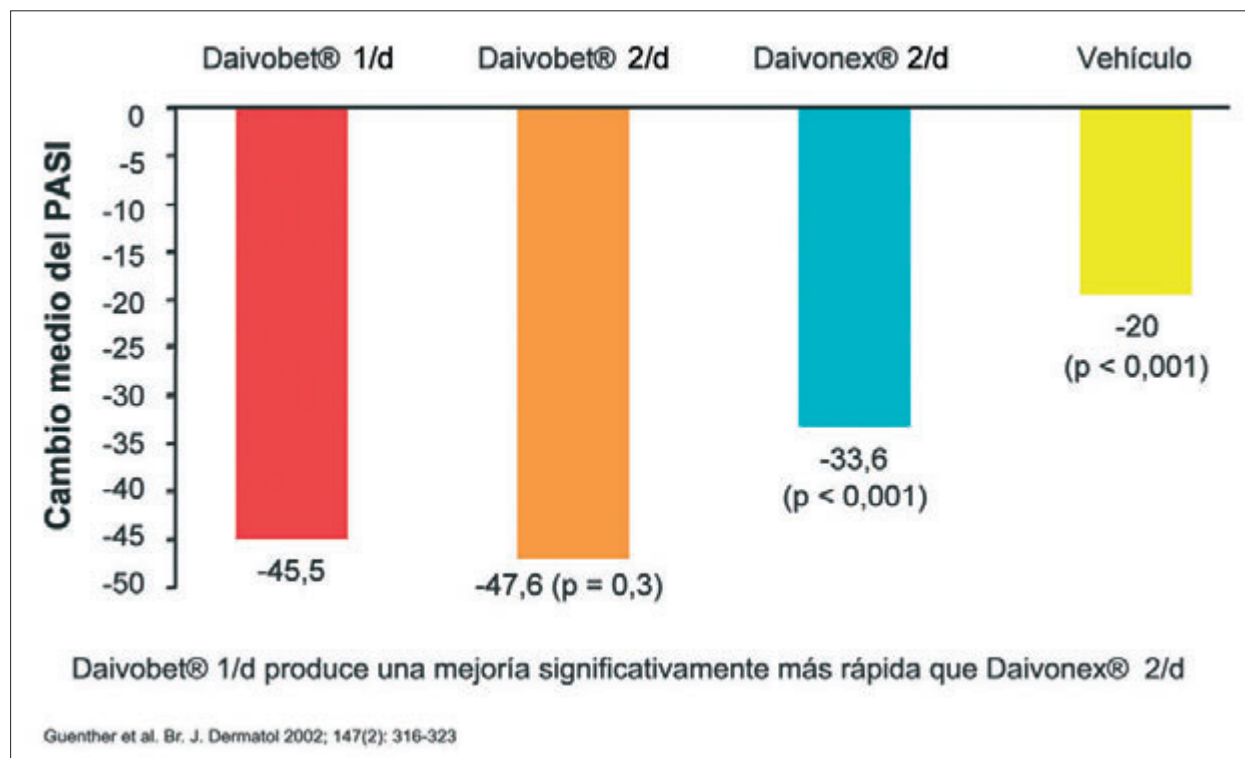


Figura 6. Efecto clínico mantenido del tratamiento con calcipotriol después del tratamiento con calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g).

En el estudio de Papp[30] la tolerancia y los efectos adversos cutáneos fueron equiparables en los grupos que usaron la combinación de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g), y algo inferiores a los de los tratados con calcipotriol solo.

En el estudio de Douglas[31] las reacciones adversas fueron del 8,1% en el grupo tratado con la de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g), del 12% en el grupo con solo calcipotriol, y del 4,7% en los tratados con betametasona únicamente. Consistieron en eritema, prurito lesional y perilesional.

Estos datos vienen a confirmar las conclusiones del trabajo de revisión de Bruner[35] acerca de los efectos adversos asociados a los tratamientos tópicos de la psoriasis, en la que se concluye que “en los estudios con tratamiento combinados el porcentaje de efectos adversos fue mayor que en los estudios sobre monoterapia, con la excepción de un corticoide tópico y calcipotriol, en la que disminuye el efecto irritativo.”

Pautas terapéuticas

La opción terapéutica mas recomendable en el tratamiento de la psoriasis consiste en el uso de la de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) para inducir una rápida mejoría, y posteriormente, mantener los resultados con el uso de calcipotriol como único principio activo[31] (Figuras 7-10).

La mejoría obtenida con el tratamiento con la de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) se mantiene continuando el tratamiento con calcipotriol como única terapia en las cuatro semanas siguientes según el estudio de Douglas[31] (Figura 6). Este estudio sustenta las recomendaciones del tratamiento con la de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) para la rápida eliminación de síntomas, y a continuación con calcipotriol para el control a largo plazo de los síntomas psoriásicos.



Figura 7. Psoriasis en placas antes del tratamiento con Daivobet®. (Imagen cedida por Leo-Pharma).



Figura 8. Mejoría visible del grosor, eritema y escamación a las dos semanas del tratamiento con Daivobet®. (Imagen cedida por Leo-Pharma).



Figura 9. Paciente de 63 años con psoriasis de larga evolución, limitada a codos y rodillas. Nunca se ha sometido a tratamiento sistémico. (Imagen cedida por Farmacusi).



Figura 10. Mismo paciente a los 24 días de tratamiento con Daivobet®. (Imagen cedida por Farmacusi).

La rapidez de acción de la de calcipotriol (50 µg/g) asociado a dipropionato de betametasona (0,5 mg/g) le confiere además ventajas económicas frente a otros tratamientos tópicos[36] (Figuras 7-10).

Conclusiones

La asociación calcipotriol-betametasona en un vehículo específico, proporciona una excelente biodisponibilidad de ambos principios activos, con mínima absorción sistémica de cada uno de ellos.

Igualmente ha demostrado ser más eficaz y actuar más rápidamente que la aplicación de sus dos componentes por separado.

La ausencia de interacciones, la tolerancia y efectos secundarios semejantes a los de sus componentes por separado, y el mayor cumplimiento terapéutico del paciente, convierte a esta nueva preparación tópica en un tratamiento de primera línea para la psoriasis vulgar. Conseguida la mejoría, la continuación de la terapia con calcipotriol tópico, mantiene ésta de forma prolongada y sin riesgos a corto o largo plazo.

Bibliografía

- Guerra Tapia A. Manejo de la Psoriasis. Grupo Aula Médica S.L. (editores). Madrid 2003; 9.
- Ferrandiz C, Bordas X, García Patos V, et al. Prevalence of psoriasis in Spain. (Epiderma Project: phase I). JEADV 2001; 15: 20-3.
- Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
- Buntin DM, Skinner RB, Rosenberg EW. Onset of Psoriasis at age 108. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 276-7.
- Lerner MR, Lerner AB. Congenital psoriasis. Report of three cases. *Arch Dermatol* 1972; 105: 598-601.
- Barker J. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatology* 2001; 4: 321-5.
- Powell F, Young M, Barner J. Psoriasis in Ireland. *Irish J Med Sci* 1982; 151: 109-13.
- Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-4.
- García Díez A. Tratamiento topico y cumplimentación en psoriasis vulgaris. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003; 31: 323-36.
- De Pablo P, Guerra Tapia A. Tratamiento de la psoriasis en pacientes ambulatorios. *Piel* 1993; 8: 388-96.
- Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-204.
- Ponec M. Glucocorticoid receptors. En: Korting HC, Maibach HI (Eds). *Topical glucocorticoid with increased benefit/risk ratio*. *Curr Probl Dermatol* 1993; 21: 20-8.
- Traulsen J. Bioavailability of betamethasone dipropionate when combined with Calcipotriol. *JEADV* 2001; 15 (suppl. 2): 250.
- Hughes J, Rustin MHA. Corticosteroids. En: Van der Kerkhof PCM. *Textbook of Psoriasis*. Oxford Blackwell Science Ltd. 1999; 148-59.
- Coopman S, Doooms-Goossens A. Cross reactions in topical corticosteroids contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 145-6.
- Miller JJ, Roling D, Margolis D, et al. Failure to demonstrate therapeutic tachyphylaxis to topically applied steroids in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 546-9.
- Lebwohl M. Vitamin D and topical therapy. *Cutis* 2002; 70: 5-8.
- Witman PM. Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 943-9.
- Kragballe K. Vitamin D and derivatives. In: Dubertret L, ed. *Psoriasis*. ISED. Brescia 1994: 123-34.
- Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, et al. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000; 320: 963-7.
- Bayamguriel D, Apaydin R, Bilen N. Limited benefit of topical calcipotriol in lichen planus treatment: a preliminary study. *J Dermatol Treat* 2002; 13: 129-32.
- Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2002; 145: 476-9.
- Menter A, See JA, Amend W, et al. proceeding of the psoriasis combination and rotation therapy conference. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 315-21.
- Kragballe K, Bernes L, Hamberg KJ, et al. Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis; tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 1998; 139: 649-54.
- Patel B, Siskin S, Krazmien R, et al. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1010-1.
- Singh S, Reddy DC, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternate weeks. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 61-5.
- Poulin Y. Calcipotriol and betamethasone dipropionate (Dovobet, Daivobet) a new formulation for the treatment of psoriasis. *Skin therapy Letter* 2002; 7: 6.
- Traulsen J, Hughes-Formella BJ. The atrophogenic potential and dermal tolerance of Daivobet ointment compared to Diprosone® ointment. *JEADV* 2001; 15 (suppl): 249.
- Papp KA, Guenther L, Boyden B, et al. Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 48-54.
- Douglas WS, Poulin Y, Decroix J, 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.
- Guenther I, Cambazard F, Van de Kerkhof PCM, 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 study. *Br J Dermatol* 2002; 147: 316-23.
- Bibby AJ. A new calcipotriol/betamethasone formulation (Daivobet®) is a highly effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *WCD World Congress of Dermatology*. Paris 2002.
- Kaufman R, Bibby AJ, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol / betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389-93.
- Bruner CR, Feldman SR, Ventrappagada M et al. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003; 9: 2.
- Sitbon R, Natta P, Rasmussen J. Economic evaluation of Daivobet®, a new two-compound product, vs. tacalcitol in once daily treatment of psoriasis vulgaris in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 27-48.