

# La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis

Ángela Zuluaga de Cadena

## RESUMEN

**L**a terapia de combinación se define como el uso de 2 ó más agentes terapéuticos, logrando beneficio de ambos, disminuyendo la dosis y a menudo los efectos secundarios. Se hace una revisión de la literatura médica en los últimos cinco años, de estudios multicéntricos controlados o, en su defecto, revisiones importantes de terapias combinadas novedosas en diferentes enfermedades cutáneas.

Psoriasis fue la enfermedad en la que se obtuvo mayor información respecto a esta forma de terapia. El uso tópico combinado de calcipotriol, o el tazaroteno con otras drogas ha sido objeto de muchos estudios. También es frecuente, en esta enfermedad, el uso de dos o más drogas sistémicas, de manera simultánea, secuencial o rotacional.

Dentro del grupo de enfermedades ampollas, principalmente en el pénfigo, se han utilizado diferentes combinaciones con los córticoesteroides, que han aumentado la sobrevida.

Finalmente, otras dermatosis como los linfomas cutáneos, la dermatitis atópica, el vitiligo y el acné, se han beneficiado de la combinación de drogas.

**Palabras clave:** psoriasis, combinación, terapia, pénfigo, dermatitis atópica, vitiligo, linfomas cutáneos.

## INTRODUCCIÓN

La combinación de dos o más drogas es un recurso terapéutico útil en ciertas enfermedades cutáneas de difícil manejo.

**La terapia de combinación** se define como el uso de 2 ó más agentes para obtener beneficio de ambos, disminuyendo la dosis y a menudo los efectos secundarios.

**La terapia rotacional** es el cambio periódico de un agente por otro para prevenir toxicidad acumulativa.

**La terapia secuencial** es el uso de agentes en una secuencia deliberada, moviéndose etapa por etapa de una terapia a otra.<sup>1</sup>

Al hacer una revisión sistemática de la literatura médica en los últimos 5 años, y tratando de extractar estudios multicéntricos, controlados, prospectivos, con un número importante de casos o, en su defecto, revisiones importantes o terapias combinadas novedosas, se encuentra que en lo que más se ha avanzado es en la terapia combinada de la psoriasis. También hay avances importantes en la asociación de drogas para las enfermedades ampollas, principalmente en el pénfigo, en el linfoma cutáneo y, con menor frecuencia, en otras dermatosis.

## PSORIASIS

### Terapia tópica

El ejemplo clásico de la asociación de drogas en psoriasis es el ácido salicílico con los córticoesteroides; aquél, al actuar sobre el cemento intercelular y bajar el pH, disminuye la cohesión celular, hidrata la capa córnea y produce su descamación, aumentando de 2-3 veces la penetración de los esteroides tópicos.<sup>2</sup>

**Ángela Zuluaga de Cadena**, Jefe Dermatología Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín. Correspondencia: carrera 46 No. 2-Sur-45, fase II, consultorio 265, telefax: 312 0146, Medellín, Colombia.

## La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis

En la terapia combinada tópica de la psoriasis, el mayor número de estudios se ha realizado con el calcipotriol, un análogo de la vitamina D y los córticoesteroides tópicos.

Para conocer la compatibilidad del calcipotriol con otras medicaciones tópicas *in vitro*, Patel et al. lo mezclaron con lactato de amonio, hidrocortisona, halobetasol, alquitrán y ácido salicílico, y encontraron que era inestable con casi todas estas sustancias, excepto con el halobetasol y el alquitrán.<sup>3</sup>

Cuando se comparó la monoterapia con calcipotriol ungüento al 0.005%, 2 veces al día, con su combinación con betametasona valerato ungüento al 0.1%, en un estudio multicéntrico, doble ciego, en 169 adultos con psoriasis, después de 8 semanas la terapia combinada fue más efectiva en disminuir el índice de severidad de la psoriasis (PASI) y disminuyó los riesgos y efectos adversos; por esta razón los autores la recomiendan para el tratamiento de la psoriasis, especialmente en pacientes que han tenido pobre respuesta a otros tratamientos.<sup>4</sup>

Tratando de plantear un esquema secuencial, Singh S. et al, en un estudio aleatorio, ciego, experimental, en 25 pacientes con psoriasis usaron betametasona dipropionato en crema al 0.05%, 1 vez al día la primera y la tercera semana, y calcipotriol ungüento al 0.005%, 2 veces al día la segunda y cuarta semana, y lo compararon con 27 personas a quienes sólo se les suministró la betametasona durante 4 semanas. El primer grupo logró mayor porcentaje de disminución del PASI en forma significativa, y a la cuarta semana más pacientes tenían una mejoría >90%.<sup>5</sup>

En un estudio publicado<sup>6</sup> con datos obtenidos de informes de cuidados médicos ambulatorios de los Estados Unidos, entre 1990-1994, de un millón de pacientes que consultaron por psoriasis, el 95% fue atendido por dermatólogos; de éstos, el 50% usó córticoesteroides tópicos como terapia única, 26% eligió la terapia combinada; el calcipotriol fue el agente no esteroideo más comúnmente empleado y su asociación con córticoesteroides aumentó del 17-84%.

Otra droga tópica muy estudiada en la terapia combinada de la psoriasis es el tazaroteno, un retinoide acetilénico sintético. En un estudio publicado<sup>7</sup> se investigó su compatibilidad *in vitro* con la flucinonida, la betametasona, el clobetazol, la difluorasona, el halobetasol, el calcipotriol y la mometasona. Después de 2 semanas permaneció estable, con una degradación inferior al 10%.

Lebwohl M et al.<sup>8</sup> en un estudio aleatorio, multicéntrico, ciego, en 300 adultos con psoriasis con un compromiso <20% de la superficie corporal, compararon la monoterapia con córticoesteroides y la asociación de éstos con el tazaroteno en gel al 0.1%. Después de 4 semanas de tratamiento y otras 4 de seguimiento, concluyeron que la terapia de combinación aumentaba la eficacia y la tolerancia, y disminuía los efectos secundarios.

Cuando se estudiaron las interacciones del tazaroteno con la luz ultravioleta, usando el gel al 0.1%, 3 veces por semana, 2 semanas antes de la radiación ultravioleta se encontró que se logra disminuir la dosis mínima eritema (DEM) para la luz ultravioleta B (UVB), así como la dosis de luz ultravioleta A (UVA), necesaria para producir oscurecimiento inmediato del pigmento. Una capa delgada de tazaroteno, inmediatamente antes de la UVB, no afectaba la DEM, pero una gruesa capa lo aumentaba. El tazaroteno permanecía químicamente estable. Los autores recomiendan disminuir las dosis de UVB 50-75% de la DEM y también la UVA.<sup>9</sup>

En una revisión<sup>10</sup> Guenter L. habla de los tratamientos de combinación en psoriasis y dice que la eficacia y tolerabilidad del tazaroteno puede ser aumentada con el uso concomitante de los esteroides tópicos. Además sostiene que se empieza a ver evidencia de la utilidad del uso combinado del tazaroteno con calcipotriol, UVB de banda estrecha y PUVA en baños. Dicha asociación aumenta la eficacia y la rapidez de acción de la LUV y disminuye sus riesgos.

En otra revisión<sup>11</sup> referente a las estrategias para optimizar el tratamiento de la psoriasis, se muestra que el tazaroteno asociado con los córticoesteroides tópicos aumenta la eficacia y la rapidez de acción, prolonga los beneficios terapéuticos y la duración de la remisión, cuando se usa como mantenimiento, y disminuye la atrofia epidérmica producida por los esteroides (Cuadro 1).

### Cuadro 1

#### Terapia combinada tópica en psoriasis

Ácido salicílico con córticoesteroides  
Calcipotriol con córticoesteroides  
Tazaroteno con córticoesteroides  
Tazaroteno más luz ultravioleta

**La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis**

**Terapia sistémica**

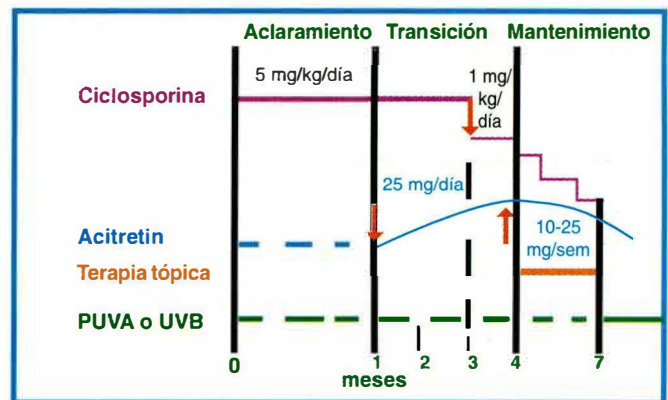
**Terapia combinada con acitretin en psoriasis:** la asociación de retinoides sistémicos y PUVA ha sido extensamente estudiada y se conoce como RePUVA. Se ha visto que se requieren dosis más bajas cuando se utilizan juntas, si se compara con cada una de ellas individualmente. Además, se disminuye el riesgo de cáncer de piel y otros daños asociados con la UVA. Se recomienda dar el acitretin 10-25 mg al día por 10-14 días, e iniciar entonces el PUVA. Esto disminuye 50% la dosis de UVA necesaria para el aclaramiento; está indicado en psoriasis severa, pustulosa palmoplantar y en formas resistentes al PUVA. La asociación de acitretin con UVB la recomiendan para áreas no expuestas al sol.

El acitretin se puede combinar con el metotrexato (MTX), utilizando primero el acitretin, 25-50 mg al día, por 1-2 semanas; si no hay respuesta, se agrega el MTX, 15-25 mg semanales por 2-3 meses. Semanalmente se deben hacer enzimas hepáticas, leucocitos y plaquetas. Esta terapia está indicada en psoriasis pustulosa severa. El acitretin también se ha asociado con la ciclosporina para psoriasis severa generalizada en forma secuencial.<sup>1</sup>

La combinación de acitretin con UVB o UVA en psoriasis disminuye la dosis de ambas y sus efectos secundarios, y acorta el tiempo de aclaramiento. El acitretin, usado a dosis de 50 mg/día, asociado con luz UVB por 12 semanas logró mejoría en el 74% de los casos, mientras que la UVB sola alcanzó a mejorar el 35% y el acitretin sólo el 42%. Cuando se utilizaron 0.34-0.44 mg/kg/día de acitretin en combinación con luz UVB, se obtuvo una respuesta del 89% que contrasta con 62.5% de la UVB sola y el 23% del acitretin solo. Dosis de 10-25 mg diarios de acitretin por 1-2 semanas, previas al inicio del PUVA, lograron remisión del 89% de los pacientes después de 8 semanas y del 94% en 12 semanas vs. 35 y 80% con el PUVA solo, y además se obtuvo una disminución significativa de la dosis de luz ultravioleta (57.8 vs. 97.2 j/cm<sup>2</sup>). En la misma revisión se cita otro estudio administrando acitretin 1 mg/kg/día más PUVA, comparado con el PUVA solo, en el que el 96% de los pacientes en el primer grupo logró marcada mejoría contra el 80% del segundo, y de nuevo se evidenció que el aclaramiento se logró con menor número de exposiciones (15.3 vs. 21.4) y con una disminución del 42% de la dosis de UVA.<sup>12</sup>

Koo J. en 1999<sup>13</sup> propone una terapia sistémica secuencial en psoriasis, como un paradigma para mejorar los resultados terapéuticos en casos de difícil manejo, dividiendo el tratamiento en tres etapas: una etapa de aclaramiento con ciclosporina a dosis de 5 mg/kg/día, una segunda de transición, en que se comienza a disminuir la ciclosporina y se inicia en forma ascendente el acitretin hasta lograr una respuesta estable, para terminar con una fase de mantenimiento con PUVA o UVB. El autor se basa en que las drogas tienen diferentes efectos secundarios, excepto el aumento de los lípidos que comparten la ciclosporina y el acitretin, los cuales deben ser cuidadosamente monitorizados; incluso, menciona un probable beneficio de esta asociación basado en un estudio en transplantados renales en quienes hubo una disminución del cáncer (Figura 1).

**Figura 1**  
**Terapia sistémica secuencial en psoriasis:**  
**Un nuevo paradigma para mejorar los resultados terapéuticos**



Para finalizar el tema de terapia combinada en psoriasis, se concluyen los siguientes puntos:

El calcipotriol, combinado con esteroides tópicos potentes, es superior a la monoterapia. La combinación de sustancias como el lactato de amonio, el ácido salicílico o la hidrocortisona valerato pueden inactivarlo. Asociado con la luz UVB, es mejor que el vehículo más UVB. Cuando se usa después del PUVA, la respuesta es más rápida, se requiere menor número de tratamientos y menos dosis acumulativa, pero el calcipotriol se inactiva cuando se usa simultáneamente con la UVA.

## La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis

La asociación de tazaroteno con los corticoesteroides tópicos aumenta la respuesta y disminuye la irritación. Con la luz UVB es mejor que la UVA sola, disminuyendo en una tercera parte la dosis de radiación UV y no se inactiva con la luz ultravioleta A ni B.

El acitretin, a dosis bajas de 10-25 mg/día, disminuye en un 50% la dosis de UVB y UVA, logrando un aclaramiento más rápido.

Los efectos mucocutáneos de los retinoides pueden disminuirse con vitamina E, 800 unidades al día. Es útil la asociación de ciclosporina con metotrexato, ambos a dosis bajas. La toxina diftérica, unida a la interleuquina 2, ataca selectivamente las células T activadas y mejora la psoriasis, pero tiene muchos efectos adversos (Cuadro 2).

### Cuadro 2

#### Terapia combinada sistémica en psoriasis

Acitretin y PUVA (RePUVA)  
Acitretin con UVB  
Acitretin con metotrexato  
Acitretin con ciclosporina

## PÉNFIGO

En un estudio analítico prospectivo, las tetraciclinas fueron usadas como coadyuvante en el tratamiento de 13 pacientes con pénfigo vulgar. Al grupo de estudio se le dieron 2 g diarios de tetraciclina por 4 semanas y luego 1 g/día por otras 4 semanas, asociado con prednisona a dosis de 0.5-1 mg/kg/día. Se usaron controles históricos tratados con azatioprina y prednisona.

Los pacientes tratados con tetraciclinas cesaron de presentar nuevas ampollas en menos tiempo (5.4 vs. 23.71 días con una  $p < 0.0001$ ). El promedio de la dosis de prednisona fue menor en el primer grupo (76.53 vs. 118.57 mg,  $p < 0.014$ ). El promedio de días para comenzar a disminuir la prednisona también fue inferior en este grupo (16.53 vs. 31.28 días  $p < 0.049$ ) así como el total de días de hospitalización: 34.07 vs. 69.71 días,  $p = 0.001$ . La respuesta clínica no se relacionó con la localización ni la severidad.<sup>15</sup>

En un estudio retrospectivo de 12 casos de pénfigo vulgar idiopático oral<sup>16</sup> los autores quisieron revisar su manejo. La población estaba constituida por 9 mujeres y 3 hombres, con un promedio de 42 años; en el 75% de ellos la enfermedad se inició en la boca, afectando principalmente la encía. En todos la terapia inicial fue prednisolona por 2-3 semanas. En uno se administró sola, en 4 con azatioprina, en 4 asociada con azatioprina y levamizol, en un paciente con levamizol, en uno con azatioprina, levamizol, MTX, ciclofosfamida y diamino-difenil-sulfona (DDS) y, finalmente, en uno asociada con corticoesteroides tópicos. En 9 se obtuvo completa remisión y en los restantes hubo una disminución significativa de la severidad y frecuencia de exacerbaciones.

Existe un estudio<sup>17</sup> que revela la inefectividad de la ciclosporina como coadyuvante de los corticoesteroides en el tratamiento del pénfigo. En un estudio prospectivo controlado al azar a 32 pacientes con pénfigo (29 con pénfigo vulgar y el resto foliáceo) les dieron tratamiento con metilprednisolona, a dosis del equivalente de 1 mg/kg/día de prednisona, le aumentaban el 50% de la dosis cada 5-10 días hasta lograr el control, con una dosis máxima de 240 mg/día, si no se le daban pulsos de 1 g/día intravenoso por 5 días o plasmaféresis. Cuando lograban una mejoría del 80-90% le disminuían 50% de la dosis cada 2 semanas, hasta mantenerlo con el equivalente de 10 mg/día de prednisona por un mes.

Al otro grupo, además de lo anterior, se le adicionaba la ciclosporina, 5 mg/kg/día; cuando había una mejoría del 80-90% se disminuía a 3 mg/kg/día. Se encontró que no hubo diferencias significativas en el promedio de días para lograr un 80% de curación (16.75 vs. 17.15). El seguimiento a los 6 y 12 meses mostró que las remisiones parciales y completas fueron semejantes en ambos grupos. El promedio de la dosis de corticoesteroides fue similar. Seis años después, cinco de cada grupo permanecían en remisión. Se presentaron más efectos adversos en el grupo de la ciclosporina.<sup>17</sup>

En 1996, Carson y colaboradores<sup>19</sup> hicieron una revisión retrospectiva de 77 publicaciones de los últimos 50 años, para evaluar la influencia del tratamiento en el curso clínico del pénfigo vulgar en > 18 años, y encontraron que los corticoesteroides sistémicos disminuyeron significativamente la mortalidad al 21.4%, comparado con la era preesteroidea (1942-1962) con un 70.5% ( $p = 0.001$ ).

## La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis

El uso de terapia coadyuvante con azatioprina, ciclofosfamida, oro y metotrexato, asociada con los córticoesteroides, redujo la mortalidad de forma significativa al 3.7%, comparada con la era esteroidea (1962-1982). Los datos con ciclosporina y plasmaféresis para la época de 1969-1991 fueron insuficientes para el análisis.

Solo el metotrexato no cambió la mortalidad ni el número de pacientes en remisión, y un número importante de personas murieron con la terapia combinada comparada con los córticoesteroides solos.

Como un dato adicional, se encontró que la tasa de mortalidad fue significativamente más alta en los pacientes judíos y que el pronóstico no depende del sitio de inicio.

En una revisión de la terapia coadyuvante en el pénfigo en los últimos 10 años, Bystryn et al<sup>19</sup> afirman que los córticoesteroides siguen siendo la terapia de elección del pénfigo, puesto que han disminuido la mortalidad al 10%, con la desventaja de que las dosis altas están asociadas con el aumento de los efectos secundarios.

La terapia combinada con otras drogas ha disminuido la mortalidad al 5.9%, probablemente relacionada con otros factores como el diagnóstico más temprano, la presencia de formas menos severas y el mejor manejo de las complicaciones. Desafortunadamente, esta mejoría de la sobrevida no es paralela con la disminución de las remisiones, las cuales están en el 50%.

Al analizar la asociación con inmunosupresores como la ciclofosfamida, la azatioprina y la ciclosporina no se encuentran diferencias entre las 2 primeras, con el inconveniente de que la ciclofosfamida es más tóxica. En esta revisión no se encontró que ésta, en pulsos, fuera superior a la vía oral y la ciclosporina fue poco efectiva.

Cuando se revisaron los antiinflamatorios se observó que el oro fue semejante a los inmunosupresores y los córticoesteroides, y que la dapsona era buena para formas no severas de pénfigo. Los antimaláricos se han usado, así como la nicotinamida asociada con las tetraciclina.

Finalmente los inmunomoduladores como la fotoféresis y la plasmaféresis; ésta última la consideran mejor asociada con inmunosupresores, y la recomiendan con seguimiento de títulos de anticuerpos.

Las recomendaciones de los autores son:

- La plasmaféresis y los pulsos de córticoesteroides son útiles para el control rápido del pénfigo activo, que no responde a altas dosis de córticoesteroides como monoterapia.
- La dapsona es usada como terapia coadyuvante en pacientes con pénfigo superficial e, incluso, como monoterapia en aquellos con enfermedad leve.
- La triamcinolona intralesional sirve en lesiones individuales.
- En quienes presenten contraindicaciones a los córticoesteroides, o recaídas al intentar suspenderlos, están indicados los inmunosupresores o el oro.
- Se deben evitar los inmunosupresores en pacientes jóvenes, por el peligro de infertilidad y el aumento de la frecuencia del cáncer. En estos casos es recomendable el oro y es mejor por vía parenteral.

Una revisión<sup>20</sup> respecto a las terapias nuevas y emergentes en el tratamiento de las enfermedades ampollasas refiere que, asociados con los córticoesteroides, se han usado dapsona, tetraciclina y niacinamida, plaquinol, oro, ciclosporina y mofetilmicofenolato. La dapsona y el oro son de elección en pacientes jóvenes con pénfigo vulgar. El seguimiento con anticuerpos a la inmunofluorescencia indirecta, para pacientes con pénfigo tratados con córticoesteroides y ciclofosfamida o azatioprina, muestran que el 80% de ellos permanece libre de enfermedad a los 5 años, cuando se usan hasta que los títulos se hacen negativos (Cuadro 3).

Se han asociado pulsos de esteroides, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas, fotoféresis extracorpórea y pulsos de ciclofosfamida.

### Cuadro 3

#### Terapia combinada sistémica en pénfigo

- Tetraciclina más prednisona
- Esteroides más azatioprina
- Esteroides más plasmaféresis
- Esteroides más ciclofosfamida
- Esteroides más sales de oro, o diaminodifenilsulfona
- Esteroides más antimaláricos
- Tetraciclina asociadas con nicotinamida

## La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis

### LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T

En un estudio prospectivo, aleatorio, multicéntrico, se comparó el uso del interferon (IFN) alfa-2a asociado con el acitretin en 42 pacientes con linfoma cutáneo de células T en estadio I y II, combinado con PUVA en 40 personas. A ambos grupos se les administró el IFN, 9 millones de unidades subcutáneas, 3 veces por semana, por 48 semanas. A los primeros se les agregó el acitretin, 25 mg/día por una semana y luego 50 mg/día. A los otros se les hizo tratamiento con PUVA, 5 veces por semana el primer mes, 3 veces semanales, de la semana 5ª. a la 23, y finalmente 2 veces hasta completar las 48 semanas. El 70% de los casos tratados con IFN y PUVA logró una completa remisión de la enfermedad vs. 38.1% de los tratados con IFN más acitretin. El tiempo para lograr la respuesta fue significativamente menor en el grupo del PUVA. En cuanto a los efectos secundarios, no hubo diferencias importantes entre los 2 grupos.<sup>21</sup>

En un análisis retrospectivo entre 1994-1997, de la experiencia en 44 pacientes en fase eritrodérmica (T4) de micosis fungoides con terapia de irradiación total de piel, con haz de electrones (TSEB) de 32-40 Gy en 21 de ellos en combinación con la fotoféresis extracorpórea (ECP), 2 días al mes por 6 meses, se encontró que a los 3 años el 81% de los pacientes, en quienes se hizo terapia combinada, estaban libres de enfermedad vs. el 49% de los que sólo habían sido irradiados ( $p$  0.024). También fue significativa la diferencia de la combinación en cuanto a la supervivencia libre de progresión.<sup>22</sup> (Cuadro 4).

#### Cuadro 4

#### Terapia combinada en linfoma cutáneo

Interferón más PUVA  
Irradiación con haz de electrones asociada  
con plasmaféresis

### OTRAS DERMATOSIS

En un estudio en el que se revisaron las historias de 274 pacientes con **lupus eritematoso**, entre 1994-1998, en busca de la relación entre la respuesta al tratamiento con los antimaláricos y el hábito de fumar, de 61 personas que cumplían los criterios de inclusión establecido por los investigadores, 47 tenían lupus eritematoso discoide, de

éstos 32 eran fumadores y 14 padecían lupus sistémico y 8 eran fumadores. Del grupo de no fumadores, 19 tuvieron respuesta a los antimaláricos y 2 no respondieron, mientras que en el grupo de los fumadores 16 respondían (40%) y 24 no (90%). En los pacientes con lupus cutáneo esta diferencia fue significativa con  $p < 0.0002$ . Ellos concluyen que fumar interfiere con la eficacia de los antimaláricos, probablemente por alteración de las membranas lisosomales y por interferencia con el metabolismo de la droga.<sup>23</sup>

En 349 adultos con **dermatitis atópica**, en un estudio multicéntrico, doble ciego, la adición de doxepina al 5% tópicamente, 4 veces al día, a la córticoterapia con hidrocortisona o triamcinolona por 8 días, tenía un efecto sinérgico en la mejoría del prurito. La respuesta clínica y los efectos secundarios fueron semejantes.<sup>24</sup>

Se realizó un estudio comparativo izquierda-derecha de la combinación de fluticasona propionato (FP) más UVA vs. FP o UVA sola para el tratamiento del **vitiligo**, en 135 pacientes adultos, con mínimo 2 lesiones iguales y simétricas en tronco y extremidades, no acrales. A 44 personas se les suministró FP al 0.05% en crema, una vez al día a un lado, y la asociación de FP más UVA al otro. A 52 se les aplicó UVA a dosis de 10 j/cm<sup>2</sup> dos veces por semana a un lado, y UVA más FP al otro, durante 9 meses.

La combinación de FP y UVA fue en promedio tres veces más efectiva que cada una sola; no se presentó atrofia por el esteroide.<sup>25</sup>

En un simposio sobre aproximaciones terapéuticas en **verrugas genitales** se habla de la terapia combinada del IFN con crioterapia, láser, podofilina y 5 fluorouracilo (5FU), sin que parezca aumentar los beneficios terapéuticos ni disminuir las recurrencias. Se habla de las bondades de la asociación del 5FU con la epinefrina en gel inyectable, una vez por semana por 6 semanas, en 401 pacientes, con una respuesta en 61% vs. 43% del 5FU solo y 5% con el placebo. Se presentaron recurrencias en 39%.<sup>26</sup>

Para finalizar, se presenta la revisión de la terapia de combinación con ácido azelaico para el **acné vulgar**. En un estudio multicéntrico en 273 pacientes se comparó la monoterapia con la combinación con benzoil peróxido al 4%, clindamicina al 1%, tretinoína al 0.025% y la asociación de eritromicina al 3% más benzoil peróxido al 5% por 12

## La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis

semanas. La combinación del ácido azelaico con benzoil peróxido/eritromicina fue mejor para reducir las lesiones inflamatorias a las 4 semanas. Para las lesiones no inflamatorias, la más efectiva fue el ácido azelaico más benzoilperóxido, seguida de la tretinoína más el ácido azelaico. La que tuvo menos efectos secundarios estuvo asociada con la clindamicina.<sup>27</sup>

### SUMMARY

Combination therapy is defined as the use of 2 or more therapeutic agents, obtaining benefit from all of them, reducing the dose and even minimizing adverse effects. What follows is a literature review of controlled multicentric studies and pertinent review articles dealing with combined therapy in various cutaneous diseases, published during the last 5 years.

Psoriasis was the disease from which we obtained the most information about the use of combined therapy. The combined use of topical calcipotriene or tazarotene with other medications has been the subject of many studies. It is also frequent in this disease the use of 2 or more systemic drugs, either simultaneously, sequentially or in a rotational manner.

In the group of ampulous diseases, mainly in pemphigus, different combinations with corticosteroids have been made and have been shown to increase survival.

Finally, other dermatoses such as cutaneous lymphomas, atopic dermatitis, vitiligo and acne, have shown to benefit from combined therapy.

**Key words:** psoriasis, combination therapy, pemphigus, atopic, dermatitis, vitiligo, cutaneous lymphomas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Roenigk HH. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999; 4:S18-21.
2. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermat* 1999; 38:1624.
3. Patel B, Siskin S, Krazmien R, et al. Compatibility of calcipotriene with other topical medications. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:1010-1011.
4. Ruzicka T, Lorenz B. Comparison of calcipotriol monotherapy and a combination of calcipotriol and betamethasone valerate after 2 weeks' treatment with calcipotriol in the topical therapy of psoriasis vulgaris: a multicentre, double-blind, randomized study. *Br J Dermatol* 1998; 138:254-258.
5. Singh S, Shekhar Reddy DC, Pandey SS. Topical therapy for psoriasis with the use of augmented betamethasone and calcipotriene on alternate weeks. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:61-65.
6. Feldman SR, Fleischer AB, Cooper JZ. New topical treatments change the pattern of treatment of psoriasis: dermatologist remain the primary providers of this care. *Int J Dermat* 2000; 39:41-44.
7. Hecker D, Worsley J, Yueh G. In vitro compatibility of tazarotene with other topical treatments of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:1008-1011.
8. Lebwohl M, Breneman DL, Goffe BS, et al. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:590-596.
9. Hecker D, Worsley J, Yueh G, et al. Interactions between tazarotene and ultraviolet light. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:927-930.
10. Guenther L. Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S36-42.
11. Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with corticosteroid. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S43-46.
12. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:S22-24.
13. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: A new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:S25-28.
14. Lebwohl M. Advances in psoriasis Therapy. *Dermatol Clinics* 2000; 18:13-19.
15. Calebotta A, Sáenz AM, González F, et al. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients. *Int J Dermat* 1999; 38:217-221.

***La terapia de combinación: un recurso para diferentes dermatosis***

16. Robinson JC, Lozada-Nur F, Frieden I, et al. Oral pemphigus vulgaris. A review of the literature and a report on the management of 12 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997; 84:349-355.
17. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of Cyclosporine as an adjuvant to Corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136:868-872.
18. Carson PJ, Hameed A, Ahmed R. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:645-652.
19. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update adjuvant to Corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermat* 1996; 132:203-212.
20. Korman NJ. New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases. *Dermatol Clinics* 2000; 18:127-137.
21. Stadler R, Otte HG, Luger T, et al. Prospective randomized multicenter clinical trial on the use of interferon alfa 2a plus acitretin versus interferon alfa 2a plus PUVA in patients with cutaneous T-cell lymphomas stages I and II. *Blood* 1998; 92:3578-3581.
22. Wilson LD, Jones GW, Kim D, et al. Experience with total skin electron beam therapy in combination with extracorporeal photopheresis in the mangement of patients with erythrodermic (T4) mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:54-60.
23. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:983-987.
24. Berberian BJ, Breneman DL, Drake LA, et al. The addition of topical doxepin to corticosteroid therapy: an improved treatment regimen for atopic dermatitis. *Int J Dermatol* 1999; 38:145-148.
25. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova L, Mulder PGH, et al. Left-right comparison study of the combination of fluticasone and UV-A vs. either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999; 135:1061-1066.
26. Beutner KR, Ferenczy A. Therapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102:28-37.
27. Webster G. Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:S47-50.