

## FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

### Tazaroteno: un nuevo retinoide de uso tópico

**Resumen.**—El tazaroteno es un nuevo retinoide acetilénico, de tercera generación, que ha mostrado eficacia en el tratamiento tópico de la psoriasis y del acné, en forma de gel al 0,1% y al 0,05%, con escasos efectos secundarios locales. Numerosos estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos sobre más de 2.000 pacientes, avalan su eficacia y seguridad.

Su selectiva acción retinoide-específica para los receptores nucleares del ácido retinoico (RAR), modulando la inflamación, proliferación y diferenciación queratinocítica, su baja capacidad irritante y su seguridad (no mutagénico, no carcinogénico, no teratogénico, no sensibilizante, no fototóxico, no fotosensibilizante) le colocan en la primera línea de los agentes tópicos en el tratamiento del acné y de la psoriasis.

**Palabras clave:** Retinoide. Tazaroteno. Tratamiento. Acné. Psoriasis.

AURORA GUERRA TAPIA  
Hospital Universitario Doce de Octubre.  
Madrid.

Correspondencia:

AURORA GUERRA TAPIA. Marcelo Usera, 2.  
28026 Madrid.

Aceptado el 14 de diciembre de 1998.

#### INTRODUCCIÓN

El tratamiento del acné y de la psoriasis con los retinoides no es novedoso. Tanto por vía tópica (ácido retinoico, isotretinoína, adapaleno) como por vía sistémica (isotretinoína), ha sido suficientemente probada su eficacia en el acné (1). También los pacientes psoriásicos han conocido los buenos resultados de otro retinoide (etretinato) por vía oral (2), y los menos buenos de la vía tópica (ácido retinoico) (3). Dados los posibles efectos secundarios de los retinoides sistémicos, tales como la teratogenia, elevación de los lípidos sanguíneos, cambios esqueléticos y toxicidad mucocutánea, su uso, en general, ha quedado restringido a casos graves, o recalcitrantes a otras terapéuticas.

La continua investigación intentando obtener nuevas formas de aplicación o nuevas moléculas, ha dado otra vez fruto con el tazaroteno, nuevo retinoide de aplicación tópica, que manifiesta tópicamente importante eficacia en la psoriasis y en el acné, y escasos efectos secundarios.

#### TAZAROTENO

El tazaroteno es un nuevo retinoide de tercera generación, acetilénico (tabla I), cuyo nombre químico

es: etil 6-[2-(4,4-dimetiltiocroman-6-il) etinil] nicotinato (Fig. 1). Su fórmula empírica es: C<sub>21</sub> H<sub>21</sub> O<sub>2</sub> N S, y su peso molecular 351,46.

Los distintos retinoides se obtienen de la manipulación de las tres unidades que conforman la vitamina A: grupo cíclico terminal, cadena lateral de polieno y grupo polar terminal. De dicha manipulación resultan a su vez grupos no aromáticos, monoaromáticos y poliaromáticos. Estos derivados pueden llegar a tener una actividad biológica específica, sin llegar a ser, desde un punto de vista estrictamente químico, análogos de la vitamina A, esto es, sin mostrar «cuatro unidades isoprenoides ligadas cabeza con cola», como define la IUPAC-IUB (*International Union of Pure and Applied Chemistry-International Union of Biochemistry*) (4).

La tercera generación está constituida por análogos con formas diversas de ciclización, que afectan a la cadena lateral de polieno y dan lugar a retinoides poliaromáticos denominados arotinoides. Entre ellos se encuentran el tazaroteno.

El tazaroteno inhibe la proliferación de las células, modula la diferenciación de las mismas y disminuye los marcadores de la inflamación. Todos estos factores se hallan implicados en la génesis de la psoriasis y del acné. Resulta por ello fácilmente comprensible

**TABLA I: GENERACIONES DE RETINOIDES**

- Primera generación: no aromáticos
  - Retinol (vitamina A original)
  - Retinil palmitato
  - Retinil aldehído
  - Tretinoína (ácido retinoico)
  - Isotretinoín (13 CIS retinoico)
  - 9-CIS-retinoico
  - Alfa-14-hidroxi-retro-retinol
  - Fenretinide
  - E-5-166 (ácido poliprenoico)
- Segunda generación: monoaromáticos
  - Etretinato
  - Acitretin
  - Isoacitretin
  - Motretinide
  - Ácido poloprenoico
- Tercera generación: poliaromáticos
  - Arotinoide etil ester
  - Arotinoide ácido carboxílico
  - Arotinoide etil sulfona
  - Arotinoide metil sulfona
  - Tazaroteno
  - Adapaleno
- Nuevos retinoides en estudio
  - LGD-1069
  - CD-1599
  - Tamibarotene
  - CD-437 (AHPN)
  - CD 2398
  - Ro 23-6457
  - Mofarotene

que gracias a este comportamiento pueda resultar útil en el tratamiento de ambas enfermedades (Fig.2). Veamos cómo.

**MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo íntimo de acción de los retinoides tiene aún muchos aspectos desconocidos. Sabemos no obstante, que juegan un papel fundamental como me-

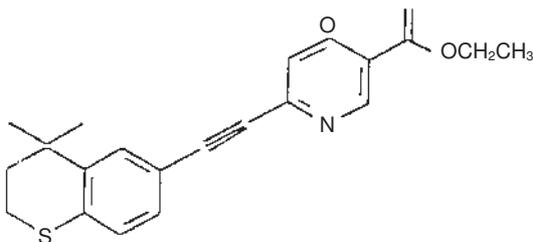


FIG. 1.—Fórmula estructural del Tazaroteno.

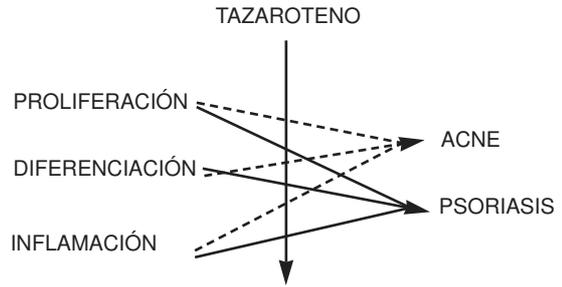
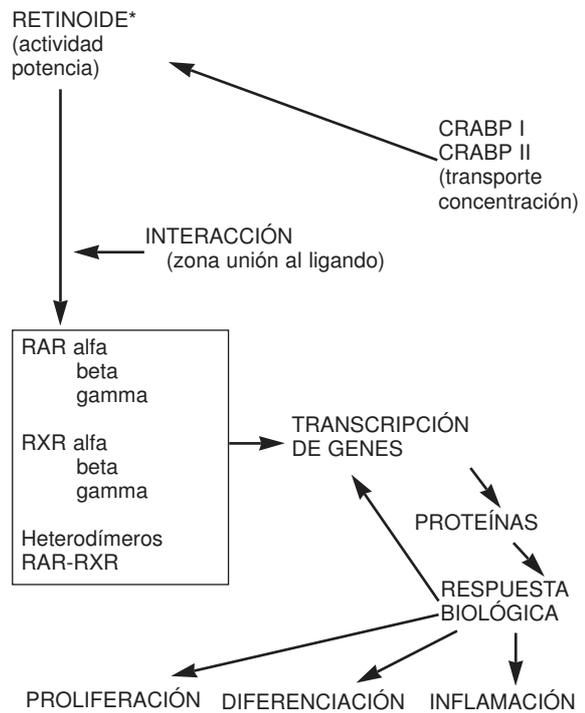


FIG. 2.—El tazaroteno modifica la proliferación, diferenciación celular e inflamación, factores comunes en la patogenia del acné y la psoriasis.

diadores de la diferenciación y proliferación celular y que ejercen sus efectos biológicos a través de dos familias de receptores nucleares: Receptores nucleares del ácido retinoico (RAR) y receptores retinoide específicos X (RXR) (Fig. 3).

Basándose en esta característica Sporn y Roberts (5) propusieron la siguiente definición de retinoides



\* El tazaroteno sólo interactúa con los RAR, y selectivamente con los beta y gamma.  
 RAR: Receptores nucleares del ácido retinoico.  
 RXR: Receptores X retinoides.  
 CRBP: Celular retinol binding protein.  
 CRABP: Celular retinoic acid binding protein.

FIG. 3.—Mecanismo de acción de los retinoides.

de: «Son sustancias que constituyen un grupo de compuestos, capaces de producir respuestas biológicas por conjugación a un determinado tipo de receptores activadores, cuyos ligandos clásicos serían el retinol-vitamina A y/o el ácido retinoico». En la existencia de esos receptores, se basa el mecanismo de acción de los retinoides, que influyen en la expresión de genes al combinarse con ellos.

Los receptores nucleares del ácido retinoico pertenecen a la superfamilia de los receptores de hormonas esteroideas, tiroxina y vitamina D<sub>3</sub>, que actúan sobre los factores que aumentan la transcripción génica, y se caracterizan por tener la misma secuencia de aminoácidos en la zona que se une al DNA.

Los receptores nucleares del ácido retinoico son una familia de más de 20, de los que sólo seis han sido clonados: RAR alfa (confinado a la capa germinativa de la epidermis) (6), RAR beta (7, 8) (inducido por el ácido retinoico, localizado en algunos tejidos entre los que se encuentra la piel) (9), y RAR gamma (10) (que se expresa predominantemente en la epidermis), y los RXR alfa (6), beta (11) y gamma que tienen por ligando endógeno al 9-cis retinoico. El RAR gamma, es de especial interés para los dermatólogos por su expresión, casi exclusivamente cutánea. La actividad y la potencia de los retinoides naturales y sintéticos, está en relación con su afinidad por los receptores nucleares RAR.

El ácido retinoico, u otro retinoide, interacciona con la zona de unión al ligando de los RAR, con lo que induce o suprime la transcripción de genes conteniendo elementos de respuesta al ácido retinoico, reconocidos por la zona de unión al DNA del receptor, conocida como elementos de respuesta retinoide (RAREs y RXREs). El RNA mensajero, transcrito del correspondiente gen, difunde al citoplasma y a nivel ribosómico induce la síntesis de material proteico, que regula la proliferación y diferenciación celular. Alternativamente, esta proteína puede ser un factor de transcripción capaz de modular la expresión de otros genes para generar productos con distinta actividad biológica.

Los RAR reconocen a todos los isómeros naturales del ácido retinoico y sus ligandos. El RAR alfa (confinado a la capa germinativa de la epidermis), puede ser asociado con la proliferación queratinocítica, mientras que RAR gamma (que se expresa predominantemente en la epidermis), puede ser asociado con la diferenciación de los mismos.

En los últimos años, han sido identificados distintos genes que codifican a los RAR alfa, beta y gamma, en los cromosomas 17q21.1, 3p24 y 12q13, respecti-

vamente (12). Cada gen RAR genera múltiples isoformas.

Los RXR, tienen por ligando al 9-cis-retinóico. El papel de los receptores nucleares RXR aún no se conoce con exactitud. La familia de RXR humana, también incluye tres miembros, alfa beta y gamma, cuyos genes están localizados en los cromosomas 9q34.3, 6p21.3 y 1q22-23 respectivamente (11, 13).

Recientemente, se ha demostrado la formación de heterodímeros entre RXR y RAR (14). La variedad de heterodímeros, teniendo cada uno propiedades específicas, puede explicar la diversidad de acción de los retinoides.

Previamente a estos hallazgos las proteínas fijadoras del retinol y del ácido retinoico, CRBP I y II, (*celular retinol binding protein*) y CRABP I y II, (*celular retinoic acid binding protein*), con un peso molecular de 14,6 KD (9) responsables del transporte y concentración libre intracelular, habían sido tomadas como responsables de la actividad retinoide (11). Estas proteínas de unión celular, que en realidad no son receptores *sensu estricto*, se distribuyen de forma variable en diferentes tejidos. Las CRBP I y II, son más abundantes en tejidos del sistema reproductor y del aparato gastrointestinal. La CRABP II, es la forma predominante en la piel y se encuentra tanto en los queratinocitos como en los fibroblastos. La CRABP I está presente solamente en bajas cantidades en la epidermis, posiblemente localizada en los melanocitos y queratinocitos. La expresión de la CRABP II se encuentra regulada por la aplicación tópica de ácido retinoico sirviendo de marcador precoz de la acción de este retinoide en la piel.

El tazaroteno interactúa con los receptores nucleares específicos RAR beta y gamma, pero es inactivo frente a los receptores X (RXR) (tabla II) (15, 16). Actúa sobre la inflamación, proliferación y diferenciación celular, y sobre la hiperqueratinización, regulando la expresión de citocinas y genes.

**TABLA II:** PERFIL DE AFINIDAD POR LOS RECEPTORES NUCLEARES DE LOS RETINOIDES TÓPICOS (\*)

	RAR alfa	RAR beta	RAR gamma	RXRs
Tretinoin	+	+	+	-
Isotretinoin	+	+	+	-
Adapaleno	-	+	++	-
Tazaroteno	-	+	++	-

\* Los receptores nucleares RAR alfa se asocian con la proliferación queratinocítica, mientras que los RAR gamma se asocian con la diferenciación de los mismos.

## ACCIÓN DEL TAZAROTENO SOBRE LA INFLAMACIÓN, PROLIFERACIÓN Y DIFERENCIACIÓN CELULAR

### *Estudios in vitro*

El tazaroteno regula tres nuevos genes, TIG-1 (gen inductor de tazaroteno 1) de función desconocida, TIG-2 (gen inductor de tazaroteno 2) y TIG 3 (gen inductor de tazaroteno 3) con un posible efecto anti-proliferativo.

Así, por acción del tazaroteno, a través de los RAR (pero no por los RXR) y el gen TIG-1, Nagpal y cols. (17) han identificado mediante hibridación una secuencia cDNA que codifica una proteína de 228 aminoácidos, con las características de una proteína transmembrana.

De la misma manera, el tazaroteno aumenta la expresión del gen TIG-2 (18) que induce una secuencia de cDNA con 164 aminoácidos y que sólo se expresa cuando queratinocitos y/ o fibroblastos forman un tejido de estructura tridimensional. También los RAR incrementan los niveles de TIG 2. El gen TIG 2 se expresa en niveles bajos en las lesiones de psoriasis, pero mantiene un nivel alto en la piel psoriásica no lesional.

También en la piel psoriásica está sobreexpresado el MRP-8, factor relacionado con la inhibición de la migración neutrofilica y la antileucoproteínasa (SKALP), marcador de la hiperproliferación y diferenciación queratinocítica. Nagpal y cols. (17) encuentran, en cultivo celular y en modelos de piel *in vitro*, que ambos son inhibidos por el tazaroteno a través de los receptores del ácido retinoico (RAR), pero no por los RXR (19, 20). De esta actividad se deduce también su acción sobre la inflamación, proliferación y diferenciación celular.

El efecto directo del tazaroteno sobre estos marcadores y sobre la expresión de los genes, lleva asociado indirectamente la mejoría de la psoriasis (21).

### *Estudios in vivo*

El tazaroteno reduce la actividad de la ornitina decarboxilasa (22). Así, la administración de tazaroteno, bien por vía tópica o sistémica, al ratón de pelo corto, muestra un potente efecto inhibidor de la actividad de la ornitina decarboxilasa, un parámetro clásico en la medida de la actividad antiproliferativa de los retinoides.

Por otra parte, la administración de tazaroteno por vía tópica durante dos semanas, disminuye la adhesión

linfocitaria a la molécula ICAM-1 (22) en la piel psoriásica.

## ACCIÓN DEL TAZAROTENO SOBRE LA HIPERCORNIFICACIÓN

### *Estudios in vitro*

El tazaroteno interrumpe la formación de queratinocitos en cultivos humanos (18).

### *Estudios in vivo*

La administración de tazaroteno por vía tópica al ratón rhino, evita la formación de microcomedones o revierte los ya formados. Del incremento del turnover epitelial y la normalización de la queratinización infrainfundibular, resulta la actividad comedolítica.

El ratón rhino es un modelo útil para estudiar la actividad tópica de los retinoides y predecir su actividad humana en el tratamiento tópico del acné (23). Es un mutante del ratón lampiño de piel lisa. Su piel tiene unas anomalías estructurales, que le dan un aspecto arrugado, plegado, que se acentúa con la edad. Esta cepa presenta en su piel gran número de invaginaciones rellenas de queratina, originadas en las glándulas pilosebáceas, que se parecen a los microcomedones de los seres humanos. Los retinoides con actividad comedolítica conocida en el acné, tienen un efecto similar en las invaginaciones rellenas de material córneo del ratón rhino (24).

El tazaroteno a una concentración del 0,01% por vía tópica, y el ácido tazaroténico, consiguen una reducción del 70% del diámetro de los utrículos, en un período de dos semanas. Este efecto es idéntico al conseguido con el ácido all-trans retinoico al 0,01%, por lo que se puede deducir que inhiben la acumulación de corneocitos con similar eficacia.

A estas acciones antiacnéicas, se podría añadir una acción antiseborreica, que sólo se manifiesta cuando se administra por vía sistémica, al inhibir la secreción de sebo en ratas inmaduras o castradas, tratadas con testosterona.

## FARMACOCINÉTICA

La penetración es vehículo-dependiente (25) y ocurre, tanto en el estrato córneo como a nivel de los poro-

pios folículos pilosos (transfolicular, transepidérmica). El inicio de la difusión en el estrato córneo es rápido, estableciéndose una especie de reservorio en pocos minutos; posteriormente la difusión hacia el resto de la epidermis y dermis, es más lenta.

Tras su aplicación tópica se convierte en ácido tazaroténico, su metabolito activo al que llega mediante hidrólisis gracias a esterasas hepáticas y sanguíneas (26). El tazaroteno se puede considerar por tanto una prodroga del ácido tazaroténico. Tiene escasa absorción y rápida eliminación (vida media de 1-2 horas), sin acumulación significativa (27), con lo que sus efectos sistémicos son prácticamente inexistentes.

## EFICACIA CLÍNICA

Diferentes estudios clínicos han confirmado su eficacia en la psoriasis y el acné.

### En psoriasis

#### a) Frente a placebo

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, sobre 324 pacientes con placas bilaterales de psoriasis en tronco, piernas o brazos, a los que se trató con tazaroteno gel al 0,01% y 0,05% frente a placebo, una vez al día durante 12 semanas. El seguimiento se prolongó 12 semanas después del fin del tratamiento.

Los resultados mostraron que el tratamiento con tazaroteno era superior al placebo, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). La mejoría, precoz, era importante en la primera semana, disminuyendo la elevación de la placa, la descamación, el eritema y el tamaño de lesión calculado en tantos por ciento. El efecto terapéutico se mantuvo 12 semanas después del tratamiento (28).

#### b) Con diferentes concentraciones

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego se trató a 153 pacientes con placas bilaterales de psoriasis en tronco, piernas o brazos, según dos pautas diferentes: 45 pacientes (estudio A) recibieron tazaroteno gel al 0,01% y 0,05% dos veces al día durante ocho semanas. Un segundo grupo de 108 pacientes (estudio B) se aplicaron tazaroteno gel al 0,1% durante el mismo tiempo.

La mejoría fue significativamente superior en el grupo tratado con la concentración más alta. Los efectos secundarios de irritación local fueron leves y pasajeros (29).

#### c) Frente a corticoide tópico

El estudio comparativo entre la aplicación de tazaroteno gel 0,05% y 0,1% una vez al día, y fluocinónido 0,05% dos veces al día, mostró una mejoría similar en ambos grupos, que ya se manifestaba importante en la primera semana (28). Tras la supresión del tratamiento la mejoría se mantuvo durante más tiempo en el grupo tratado con tazaroteno.

#### d) Frente a corticoides tópicos y placebo

Trescientos pacientes con psoriasis en placas participaron en un estudio multicéntrico comparativo entre tazaroteno gel al 0,1% y un corticoide, y tazaroteno gel al 0,1% y una crema placebo, randomizándose en cuatro grupos:

1. Tazaroteno gel al 0,1% y un corticoide de baja potencia (acetónido de fluocinolona al 0,01%).

2. Tazaroteno gel al 0,1% y un corticoide de media potencia (furoato de mometasona al 0,1%).

3. Tazaroteno gel al 0,1% y un corticoide de alta potencia (fluocinónido al 0,05%).

4. Tazaroteno gel al 0,1% y crema placebo. El tratamiento se aplicaba noche (tazaroteno gel al 0,1) y mañana (el corticoide o el placebo). La evaluación tras 12 semanas de tratamiento y a las cuatro después del tratamiento, mostró que la combinación de tazaroteno gel al 0,1% y corticoide mejora los resultados terapéuticos en la psoriasis en placas (30).

En conclusión, los diferentes estudios clínicos en la psoriasis, han demostrado que el tazaroteno obtiene buenos resultados en el blanqueamiento de las lesiones psoriásicas, más intenso y precoz a concentración del 0,1%. La mejoría es rápida, generalmente en la primera semana, y con una única aplicación al día (31). La combinación de tazaroteno con corticoides de moderada potencia, puede incrementar la acción terapéutica, reducir la irritación local y reducir la atrofia cutánea inducida por éstos (32). Una de las ventajas más llamativas de esta nueva medicación, es la duración de los efectos terapéuticos. Según Greaves y cols. (33), en una comparación del tazaroteno con otras terapéuticas tópicas antipsoriáticas (emolientes, queratolíticos, alquitrán, antralina, corticoides y calcipotriol), la mayor eficacia corresponde al tazaroteno, los corticoides y el calcipotriol. Los mayores efectos secundarios son los de los corticoides, y la menor tasa de recaída la del tazaroteno.

### En acné

#### a) Frente a placebo

En un estudio clínico para valorar eficacia, 96 pacientes con acné leve y moderado, fueron tratados con tazaroteno.

teno gel al 0,05% y 0,01% frente a placebo (34). Los resultados mostraron una reducción en el número de comedones del 47% para la concentración del 0,05, del 28% para la concentración del 0,01 y del 19% para el placebo. No hubo abandonos por efectos secundarios.

#### b) Con diferentes concentraciones

Otro estudio similar trató 446 pacientes con tazaroteno gel al 0,1 y 0,05 comparando con placebo una vez al día. La mayor eficacia se encontró en la concentración más alta (0,1%). Los efectos adversos locales (escozor, descamación y sequedad) fueron más frecuentes a más altas concentraciones (35% al 0,1; 25% al 0,05 y 7% en el tratamiento con placebo). La intensidad de estos efectos hizo abandonar el estudio a 13, 12 y 2 pacientes respectivamente.

#### c) Valorando efectos secundarios

En otro estudio amplio, se trataron 447 pacientes con tazaroteno gel al 0,1 y 0,05 comparando con placebo una vez al día. Los efectos adversos locales (escozor, descamación y sequedad) fueron más frecuentes a más altas concentraciones (58% al 0,1; 58% al 0,05 y 23% en el tratamiento con placebo). La intensidad de estos efectos hizo abandonar el estudio a 9, 10 y 2 pacientes respectivamente.

En conclusión, los diferentes estudios clínicos con tazaroteno en el tratamiento del acné, han demostrado su eficacia. La presentación en gel acuoso al 0,1% parece ser la más adecuada y cosméticamente aceptable (35). Una aplicación al día, preferiblemente por la noche, durante tres-cuatro semanas, es la pauta habitual, consiguiendo una importante reducción en el número de lesiones, sin llamativos efectos secundarios locales (36, 37, 38). La combinación con otros tratamientos (39) favorece los resultados.

## SEGURIDAD

Los estudios preclínicos han demostrado que la aplicación tópica de tazaroteno gel produce una absorción sistémica mínima. Es rápidamente transformado en su metabolito libre activo, ácido tazaroténico gracias a la acción de las esterasas, y su eliminación es rápida, teniendo una vida media de una-dos horas sin acumulación significativa (27). No es mutagénico, carcinogénico ni teratogénico. Los estudios en humanos han mostrado que no es sensibilizante, fototóxico o fotosensibilizante.

Los ensayos clínicos sobre más de 2.000 pacientes tratados con tazaroteno gel al 0,1% o 0,05% durante

períodos de más de un año, a los que se les practicó repetidamente analítica de sangre y orina, no han demostrado efectos secundarios salvo irritación local totalmente manejable (40, 41).

Pese a que el riesgo de alteración fetal es casi inexistente debido a su baja absorción y corta vida, no se recomienda su uso en mujeres embarazadas. La prudencia aconseja como en el caso de otros retinoides, que tampoco sea usado por mujeres que estén planeando su maternidad.

## EPÍLOGO

El arsenal terapéutico dermatológico se ha visto enriquecido en las últimas décadas con nuevos medicamentos, que han revolucionado el tratamiento de muchas dermatosis. De todos ellos, los retinoides han sido los que han supuesto un mayor avance considerado por muchos como espectacular. Los retinoides son un amplio grupo de medicamentos con importante actividad en diferentes campos de la medicina. Uno de los más favorecidos con su introducción en la terapéutica es el de la dermatología que ha encontrado en ellos remedio para procesos hasta ahora intratables o, en otros casos, mejora de las posibilidades de tratamiento, con mayor selectividad, especificidad y cada vez menores efectos secundarios. Su uso se ha ido incrementando en los tratamientos tópicos y sistémicos de psoriasis y otros trastornos hiperqueratósicos y paraqueratósicos, genodermatosis, acné y procesos relacionados, así como en el tratamiento y prevención de cáncer de piel, linfoma cutáneo de células T, y otras neoplasias como la leucemia promielocítica.

Los retinoides tópicos son un importante recurso terapéutico con grandes ventajas sobre los compuestos de administración sistémica desde el punto de vista toxicológico. Después de la aplicación tópica, la carga corporal y toxicidad sistémica resultantes son mínimas pero se mantiene la eficacia local y es posible aumentar la concentración local del fármaco actuando sobre el crecimiento y diferenciación epidérmica, sobre la actividad de la glándula sebácea, y comportándose como inmunomoduladores y antiinflamatorios.

Pero la investigación no cesa, y surgen nuevos preparados de uso tópico con más especificidad y mejor tolerancia, e incluso con nuevas indicaciones, que revalorizan la terapéutica dermatológica, y que estimulan al dermatólogo a un mayor conocimiento y aplicación de todas las posibilidades que la farmacopea le ofrece.

El tazaroteno, parece cumplir la condiciones previas. Su selectiva acción retinoide-específica, su baja capacidad irritante, y su seguridad, (no mutagénico, no carcinogénico, no teratogénico, no sensibilizante, no fototóxico) le colocan en la primera línea de los agentes tópicos en el tratamiento del acné y la psoriasis.

**Abstract.**—Tazarotene is a new acetilenic retinoid of third generation. It is effective in the topical treatment of psoriasis en plaques and of acne vulgaris, 0.1% and 0.05% in gel. It has been widely used with low incidence of treatment-related adverse reactions.

Its retinoid-specific selective action for retinoic acid nuclear receptors (RAR) modulating inflammation, proliferation and keratinocytic differentiation, its low irritating power, and its safety (non-mutagenic, non-carcinogenic, non-sensitizing, non-phototoxic, non-phosensitizing) make it a first-line topical agent in the treatment of acne and psoriasis.

*Guerra Tapia A. Tazarotene: a new topical retinoid. Actas Dermosifiliogr 1999;90:71-78.*

**Key words:** Retinoid. Tazarotene. Treatment. Acne. Psoriasis.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guerra Tapia A. Los retinoides tópicos y sus aplicaciones. Madrid: Editorial Aula Médica, 1997.
- Ortiz Romero PL, Iglesias L, Ortiz de Frutos J, Guerra Tapia A. Psoriasis. En: Iglesia L. Dermatología Geriátrica. Editorial Aula Médica. 1997;105-28.
- Fredriksson T. Antipsoriatic activity of retinoic acid (vitamin A acid). *Dermatológica* 1971;142:133-6.
- IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature. *Eur J Biochem* 1982;129:1-5.
- Sporn MB, Roberts AB. What is retinoid? En: Retinoids. Differentiation and disease. Ciba Foundation Symposium N113. Londres: Pitman; 1985:1-5.
- Chytil F, Stump DG. Cellular retinoic acid and retinol binding proteins. En Saurat JH (ed): Retinoids: 10 years on. Basel: Karger 1991:38.
- Benbrook D, Lernhardt E, Pfahl M. A new retinoic acid receptor identified from hepatocellular carcinoma. *Nature* 1988;333:669-73.
- Brand NJ, Petrovich M, Krust A. Identificaton of a second human retinoic acid receptor. *Nature* 1988;332:850-3.
- De Thé H, Dejean A. The retinoic acid receptors. En Saurat JH (ed): Retinoids: 10 years on. Basel: Karger 1991:2.
- Zelent A, Krust A, Petkovich M. Cloning of a murine alfa and beta retinoic acid receptor and a novel receptor gamma predominantly expressed in skin. *Nature* 1989;339:714-7.
- Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA. Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 1990;345:224-6.
- Krust A, Kastner P, Petrovich M. A third human retinoic acid receptor hRAR-gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5310-4.
- Mangeldsdorf DJ, Burgmeyer U, Heyman RA. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. *Genes Dev* 1992;6:329-44.
- Leid M, Kastner P, Lyons R. Purification, cloning and RXR identity of the HeLa cell factor with which RAR or TR heterodimerizes to bind target sequences efficiently. *Cell* 1992;68:377-95.
- Chandraratna RA. Tazarotene: the first receptor-selective topical retinoid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S12-S7.
- Ortonne JP, Marks R. Tazarotene: a new topical receptor-selective retinoid. *JEADV* 1997;9(Supp.1):S114.
- Nagpal, Krueger GG, Lowe NJ. Tazarotene gel, a new retinoid for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy and duration of therapeutic effect. *J AM Acad Dermatol* 1997;37:85-92.
- Nagpal S, Patel S, Asano AT, Jonhson AT, Duvic M, Chandraratna RA. Tazarotene induced gene 1 (TIG-1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 1996;106:269-74.
- Nagpal S, Patel S, Jacobe H, Disepio D, Ghosn C, Malhota M et al. Tazarotene induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid responsive gene in skin. *J INvest Dermatol* 1997;109:91-5.
- Nagpal S, Tacher SM, Patel S, Friant S, Malhotra M, Shafer J y cols. Negative regulation of two hyperproliferative keratinocyte differentiation markers by a retinoic acid receptor-specific retinoid: insight into the mechanism of retinoid action in psoriasis. *Cell Growth Differ* 1996;7:1783-91.
- Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S18-24.
- Esgleyes Ribot T, Chandraratna RA, Lew-Kaya DA. Response of psoriasis to a new topical retinoid AGN 190168. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:581-90.
- Bouclier M, Chatelus A, Ferracin J. Quantification of epidermal histological changes induced by topical retinoids and CD271 in the rhino mouse model using a standardized image anlysis technique. *Skin Pharmacol* 1991;4:65-9.
- Bernard F, Ortonne JP, Boucliler M. The rhino mouse model: the effects of topically applied all-trans retinoic acid and CD271 on the fine structure of the epidermis and utricule wall of pseudocomedones. *Arch Derm Res* 1991;283:100-7.
- Schafer-Korting M, Korting HC, Ponce-Poschl E. Liposomal tretinoin for uncomplicated acne vulgaris. *Clin Invest* 1994;72:1086-91.
- Madhu C, Duff S, Baumgarten V, Rix P, Small D, Tang-Liu D. Metabolic desesterification of tazarotene in human blood and rat and human liver microsomes. *J Pharm Sci* 1997;86:972-4.
- Chandraratna RA. Tazarotene, first of a new generation of receptor selective retinoids. *Br J Dermatol* 1996;135 (suppl 49):18-25.

28. Weinstein GD. Tazarotene gel: efficacy and safety in plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S33-S8.
29. Krueger GG, Drake LA, Elias PM, Lowe NJ, Guzzo C, Weinstein GD y cols. The safety and efficacy of tazaroteno gel, a topical acetylenic retinoid in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1998;134:57-60.
30. Sefton J, Lew-Kaya DA, Mierzwa M. Tazarotene 0.1% gel plus corticosteroid cream in the treatment of plaque psoriasis. *JEADV* 1997;9(Suppl. 1):S124.
31. Marks R. Early clinical development of tazarotene. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl. 49):26-31.
32. McClelland PB. New treatment options for psoriasis. *Dermatol Nurs* 1997;9:295-304.
33. Greaves MW, Weinstein GD. Psoriasis Treatment. *New Engl J Med* 1995;332:581-8.
34. Shalita A, Chalker D, Griffith R: Double blind study of AGN 190168, a new retinoid gel, in the topical treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1993;100:542-7.
35. Weinstein GD. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;135(Suppl. 49):32-6.
36. Gibson JR. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris. *Cutis* 1996;57(Suppl 1):13-29.
37. Leyden JJ. Topical treatment of acne vulgaris: retinoids and cutaneous irritation. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S1-S4.
38. Thiboutot DM. Acne. An overview of clinical research findings. *Dermatol Clin* 1997;15:97-109.
39. Weiss JS. Current options for the topical treatment of acne vulgaris. *Pediatr Dermatol* 1997;14:480-8.
40. Marks R. New topical retinoids for disorders of keratinization. *JEADV* 1997;9(Suppl. 1):S35.
41. Marks R. Clinical safety of tazarotene in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:S25-S2

Respuestas correctas a las preguntas correspondientes a las preguntas correspondientes a la Revisión de Formación Médica Continuada del número 1-2, Enero-Febrero, 1999

Barrio J, López-Longo FJ, Hernanz JM. Autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:1-7.

1d	8b	15c
2c	9e	16b
3e	10d	17a
4b	11d	18d
5b	12c	19a
6a	13d	20a
7e	14b	