
Retinoides en Psoriasis (*)

Dres.: José M. Soto A.
Víctor Jaime Battan
Luis Villalba Pimentel
María Álvarez de Medero
Beatriz Sánchez de Revello

RESUMEN:

Por su efecto en la regulación de la diferenciación epitelial el derivado aromático del ácido retinoico RO-109359 parece ser tratamiento básico de la psoriasis generalizada. Presentamos los resultados preliminares obtenidos a las 16 semanas de tratamiento de 25 casos de Psoriasis severa con este compuesto a la dosis de 1 mg/Kgs. de peso por día. Observamos remisión completa en 7 pacientes (28%), remisión casi total en 1, mejoría marcada en 15 y mejoría mínima en 2

INTRODUCCION

Los retinoides incluyen a la Vitamina A y a sus análogos sintéticos y derivados naturales. Los retinoides naturales son esenciales para diversas funciones fisiológicas como la visión, la reproducción, el crecimiento, el desarrollo óseo y la apropiada diferenciación epitelial.

Numerosos experimentos han demostrado que los retinoides son efectivos en la modulación de la diferenciación epitelial, ellos suprimen la queratinización en la piel de los mamíferos y han demostrado una habilidad en inhibir la transformación neoplásica en varios sistemas experimentales.

El papiloma inducido por agentes químicos en la piel del ratón es un tumor benigno, en el cual se pueden probar las actividades antineoplásicas de diversas substancias. Mas aún, la proliferación, epidérmica aumentada con queratinización exagerada la hace un modelo potencial para probar propiedades antipsoriáticas y antiqueratinizantes. Estos papilomas regresan bajo la in-

* Trabajo presentado en las VII Jornadas Científicas del Hospital Vargas de Caracas. 22 al 26 de Noviembre 1982

** Trabajo realizado en la Sección Clínica del Instituto Nacional de Dermatología. Hospital Vargas. Caracas.

fluencia de los retinoides. Por medio de estos experimentos, en conjunción con otros modelos experimentales, una serie de compuestos fueron descubiertos para ser utilizados en el área de la dermatología y la oncología.

Destacan entre estos nuevos compuestos sintéticos: el Etretinato (RO 109359) (Tigasón) y el 13-cis-retinoic acid (Isotretinoin) (Accutane) que han mostrado resultados promisorios en diferentes estudios clínicos para el tratamiento de varias enfermedades dermatológicas.

Observaciones clínicas controladas por microscopio de luz y microscopio electrónico indican que los retinoides orales tienen un efecto particular en los queratinocitos epidérmicos humanos modulando su diferenciación y conduciendo a descamación. Normaliza los desórdenes de queratinización de diferentes tipos induciendo el crecimiento de una nueva población de queratinocitos de apariencia normal, ejerciendo una influencia estimuladora sobre las células de Langerhans e inhibiendo migración intraepidérmica de los granulocitos.

Estas propiedades tienen una muy especial acción favorable en una enfermedad crónica de la piel que se caracteriza por fenómenos hiperplásticos cutáneos como es la psoriasis.

De los retinoides aromáticos estudiados hasta ahora el RO-109359 (Tigasón) es el que da los mejores resultados en esta enfermedad y su efecto beneficioso consistiría en una inhibición de la migración intraepidérmica de granulocitos durante los 7 primeros días, disminución de la capa córnea en 1 a 2 semanas, normalización de la queratinización (ortoqueratosis) en 3 a 4 semanas y una disminución de la acantosis (grosor epidérmico) en 5 a 6 semanas.

La utilidad clínica del RO-109359 se extiende además de la psoriasis a la enfermedad de Darier, a la eritrodermia ictiosiforme congénita, a la Pityriasis Rubra Pilaris y algunos casos de liquen plano erosivo.

El acné quístico recalcitrante responde en forma consistente y dramática a la administración oral del ácido 13-cis-retinoico aparentemente a través de un efecto frenador o involutivo de las glándulas sebáceas que se mantiene por largo tiempo después de la administración.

Mantenemos una consulta de Psoriasis en el Instituto Nacional de Dermatología y basamos nuestra conducta terapéutica fundamentalmente en Fototerapia UVB bajo el régimen de Goeckerman modificado, tratamiento PUVA y antimetabolitos orales para los casos resistentes. Sin-embargo la toxicidad potencial y/a veces manifiesta del Metotrexate nos mantiene en ocasiones in-

capaces de manejar los casos de Psoriasis aguda severa y las Eritrodermias psoriáticas resistentes a la manipulación terapéutica.

Por eso hemos acogido con entusiasmo la iniciación de un Protocolo especial con el Retinoide aromático RO-109359 (Tigasón) obtenido a través de las gestiones de uno de nosotros (Dr. Luís Villalba P.). Este es un Protocolo con una primera fase de 16 semanas buscando el clareamiento total de la Psoriasis, si ésto se conseguía se pasaba a una 2da. fase doble ciego controlada en que se administraba cápsulas con frascos numerados en que se desconocía si contenía el medicamento activo o el placebo, tratando durante 6 meses de prevenir la recidiva de la psoriasis ya controlada pero con una dosis de mantenimiento menor. Si el paciente presentaba una recurrencia manifiesta se sacaba del estudio pues se supone, se le estaba administrando el placebo.

El objeto del presente reporte es informar los resultados obtenidos en 25 pacientes tratados con el RO-109359 durante 16 semanas constituyendo un informe preliminar, el cual será seguido del informe completo al concluir el estudio de la 2.da. fase o sea la de prevención de recurrencias.

MATERIAL Y METODOS

Los pacientes que se seleccionaban para ser incluidos en el Protocolo de Retinoides generalmente habían tenido respuesta pobre o nula a los otros enfoques terapéuticos (régimen de Goeckerman, PUVA, Metotrexate) y en especial los casos muy extensos en su compromiso cutáneo y por una razón especial no podían recibir antimetabolitos o sus ocupaciones a pesar de la gravedad de su afección les impedía concurrir 3 a 4 veces semanales a la Consulta Externa. Las mujeres incluidas en el estudio debían tener un método anticonceptivo vigilado por un ginecólogo competente y se les advertía que si quedaban embarazadas durante el estudio ó 12 meses posterior al mismo debían someterse a un aborto terapéutico.

Se practicaban exámenes de laboratorio previo al inicio del estudio y repetidos a las 4, 12 y 16 semanas y luego posteriormente cada 2 meses que consistían en Hematología completa. Reticulocitos, Urianálisis, Urea, Creatinina, Glicemia, Bilirrubina, SGOT, SGPT, LDH y fosfatasa alcalina.

Se calculaba el % de la superficie corporal comprometida con la psoriasis y los parámetros de eritema, descamación e infiltración, se graduaban en una escala de 0 a 4 +

Como coadyuvante sólo se permitió baños de remojos o de inmersiones frecuentes y lubricación con emolientes para ablandar y desprender las escamocostras.

La fase de inducción terapéutica o de ataque con el Etreinato (RO-109359) se mantenía por 6 semanas a razón de 1 mg. por kgs. de peso sin exceder una dosis máxima de 75 mgs. De allí en adelante se reducía la dosis a 0.5 mgs. kgs. de peso hasta cumplir las 16 semanas en que se cerraba la primera fase del estudio. La dosis de mantenimiento a largo plazo se hacía a razón de 0.33 mgs. kgs. de peso. En todo caso es necesario hacer una adaptación individual de la dosis.

El medicamento Tigasón (RO-109359) fue gentilmente cedido por Laboratorio Roche de Venezuela a través de las gestiones del Director Médico de dicho Laboratorio en Venezuela (Dr. Luís Villalba P.).

Aunque las estipulaciones del estudio indicaban una frecuencia mensual de las visitas médicas, nosotros observamos a nuestros pacientes en forma quincenal para mantener una mejor vigilancia y atendiendo a nuestra especial psicología que hace dificultosa una observación meticulosa a largo plazo.

Aunque mantuvimos un seguimiento fotográfico de la mejoría clínica, no hicimos lo mismo desde el punto de vista microscópico por no estar contemplado en el protocolo.

La evaluación a las 16 semanas la dividimos en la siguiente forma: Remisión completa: ausencia total de lesiones. Casi total remisión: sólo quedaron algunas muy pequeñas placas. Mejoría marcada: mejoría mayor global de más de un 75%. Mejoría mínima: persistencia de las lesiones con menor descamación e infiltración.

RESULTADOS

En la fase de inducción los efectos secundarios eran frecuentes y molestos, pero mejoraban con el transcurso del tiempo y la disminución de la dosis que se realizaba a la 6ta. semana.

Estos efectos secundarios consistían en sequedad de labios, boca y nariz, ragades, quelitis y conjuntivitis. Pérdida de pelo. Descamación de piel sana, en especial en pies y manos; otros efectos tales como: fragilidad cutánea, paroniquia, prurito intenso, edema, etc. se presentaban con menor frecuencia.

La tolerancia general del RO-109359 en estos 25 pacientes fue:

Muy buena (sin efectos).....	en 6
Buena (efectos soportables)	en 15
Moderada (reducción dosis)	en 4
Pobre (interrupción tratamiento)	0

El resultado general con el RO-109359 en estos 25 pacientes Psoriáticos a las 16 semanas fue

Remisión completa.....	7	(28%)
Casi total remisión.....	1	
Mejoría marcada	15	
Mejoría mínima.....	2	

Creemos que el obtener una remisión completa en cerca de un tercio de los casos estudiados, es un resultado muy bueno y en casi todos los casos se obtuvo un beneficio importante de la administración del medicamento.

La observación de la evolución de estos pacientes bajo tratamiento con retinoides nos confirma en la idea de que ningún tratamiento es uniformemente efectivo en la psoriasis y también el hecho observado por otros autores del excelente resultado que se obtiene usando este producto en los casos de Psoriasis pustulosa y eritrodermia psoriática y la respuesta moderada de la psoriasis en placas que amerita un tratamiento complementario para llegar al clareamiento total. También que el poner un límite arbitrario para la evaluación (16 semanas) es inadecuado, pues la respuesta al tratamiento es variable de un paciente a otro y hemos observado que al continuar la administración del retinoide en forma sostenida se obtiene una remisión completa que no se observaba a las 16 semanas.

Un fenómeno interesante observado en un paciente, fue una quemadura solar o reacción fototóxica observada en las zonas expuestas del cuerpo: cara, cuello, esternal, nuca y antebrazos, lo cual podría ser explicado por la reducción del grosor epidérmico y de la estabilidad y permeabilidad de las membranas celulares producidas por el retinoide que facilitarían la penetración de los rayos solares a través de la epidermis.

COMENTARIOS

Los resultados obtenidos en el tratamiento de estos 25 pacientes con el uso del Etretinato (RO-109359) (Tigasón Roche) confirma la eficacia terapéutica de este medicamento en la Psoriasis. Sobre todo si tomamos en consideración el hecho de que se trataba de Psoriasis extensa, severa y generalmente resistente a las otras manipulaciones terapéuticas.

La explicación del efecto terapéutico de estos compuestos en la Psoriasis aún no está bien determinado pero uno de los dos siguientes razonamientos los dos conjugados ofrecían una explicación racional: (1) Los niveles de poliaminas en las lesiones psoriáticas originalmente elevados son reducidos al ad-

ministrar el etretinato a los pacientes. (2) La superficie de las células epidérmicas normales, generalmente son muy ricas en glucoconjugados, pero están disminuidas en las células psoriáticas que pudiera conducir a una pérdida de la propiedad de inhibición por contacto, que es un factor de regulación del crecimiento epidérmico y que por lo tanto al disminuir, conduciría a una proliferación epidérmica aumentada, que es característica de la psoriasis. Los Retinoides restauran los niveles de Glucoconjugados en la membrana celular.

Aunque los efectos secundarios son a veces molestos, no revisten carácter de gravedad y raramente obligan a la suspensión total del tratamiento. La disminución de la dosis generalmente es suficiente; hemos observado elevación de los niveles de triglicéridos séricos lo cual constituye una de las preocupaciones para el tratamiento a largo plazo con estos compuestos.

Preconizamos como otros autores el tratamiento intermitente para vaciar los depósitos de la droga de vez en cuando y a los pacientes los rotamos por diversas formas de tratamiento para evitar los efectos acumulativos de los mismos.

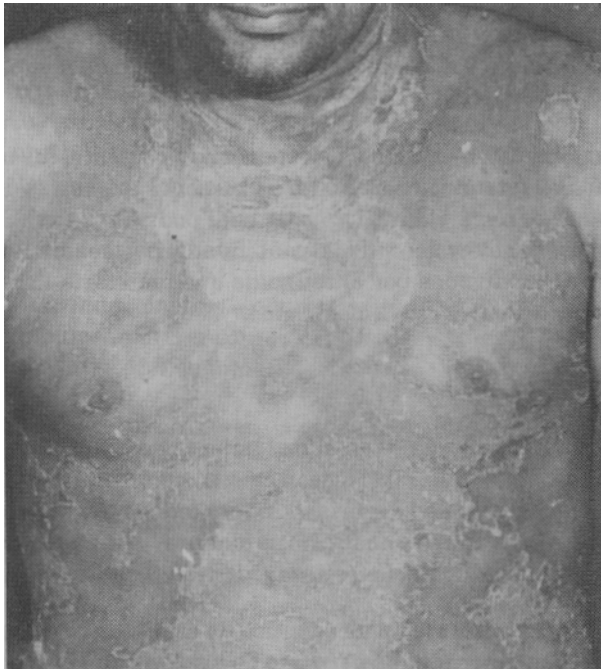


FIGURA N° 1. Grave caso de Psoriasis Pustulosa con mal estado general antes de recibir ETRINATO ORAL.



Figura N° 2. Regresión total del cuadro de Psoriasis Pustulosa a las cuatro semanas de ETRETINATO ORAL a dosis de 1 mg. por kg. de peso.

BIBLIOGRAFIA.

1. Peck, G. L.: Retinoids in Dermatology. Editorial. Arch. Dermatol. 116: 283-284, 1980.
2. Voorhees, J. J. , et al.: Oral retinoids. Arch. Dermatol. 117: 418-421, 1981.
3. Elias, P. M., et al.: Retinoids, Cancer and the skin. Arch. Dermatol. 117: 160-175, 1981.
4. Williams, M. L., et al.: Nature of skin fragility in patients receiving retinoids for systemic effect. Arch. Dermatol. 117: 611-619, 1981.
5. Lauharanta, J.: Ultrastructural and biochemical effects of an aromatic retinoid (Etretinate) on Psoriasis and Darier's disease. Acta Dermato Vener. Supplementum. 101, Helsinki. 1982.
6. Retinoids: Advances in basic research and therapy. International Dermatology Simposium. October, 13-15, 1980. Berlin.