

TERAPEUTICA DE LA PSORIASIS

Dra. Tatiana Briceño Ott*

Briceño T. O. Terapéutica de la Psoriasis Derm Venez 1996; 34: 85-99

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad de la piel que está caracterizada por su naturaleza crónica con recaídas y una gran variedad de manifestaciones cutáneas. Afecta aproximadamente entre el 1 y 2% de la población y aparece generalmente en la tercera década de la vida. La patogenia de la enfermedad no se comprende en su totalidad, pero dos mecanismos parecen ser importantes: la proliferación epidérmica y el proceso inflamatorio. Precisamente porque se desconoce la causa, múltiples tratamientos se han propuesto. En este trabajo se realiza una revisión sobre los tratamientos, tanto tópicos como sistémicos, haciendo énfasis en los mecanismos de acción, dosificación, efectos secundarios y las terapias de combinación más efectivas utilizadas para el tratamiento de esta enfermedad.

ABSTRACT

Psoriasis is a disease of skin, characterized by its chronic relapsing nature with variable clinical features. It affects approximately 1 to 2% of the population and its onset is generally in the third decade of life. The pathogenesis of the disease is not fully understood, but two mechanisms seem important: i.e. the epidermal proliferation and an inflammatory process. Precisely because the cause is unknown, multiple therapies have been developed and tried. In this work we review the treatments for psoriasis, topical and systemic; giving emphasis in the mechanism of action, dosage, secondary effects and the combination therapies being used at the present time.

La psoriasis es una enfermedad de la piel que está caracterizada por su naturaleza crónica con recaídas y una gran variedad de manifestaciones cutáneas. Se presenta clínicamente como psoriasis no pustulosa, clasificada en psoriasis vulgar (de comienzo temprano y tardío) y la eritrodermia psoriática; y en la psoriasis pustulosa clasificada en psoriasis pustulosa de Von Zumbusch y la psoriasis pustulosa anular que representan las formas generalizadas; la forma localizada llamada psoriasis pustulosa mixta y la psoriasis pustulosa almoplar^(1,2,3)

La psoriasis vulgar o psoriasis crónica en placas, es la forma clínica más frecuente. Las lesiones se desarrollan lentamente como pápulas asintomáticas, con tendencia a volverse confluentes, formando placas crónicas estables con descamación extensa. Están confinadas a ciertas áreas, como la región lumbar, codos y rodillas, cuero cabelludo y áreas intertriginosas.

La psoriasis eruptivas o guttata se presenta como pápulas eritematosas que tienden a aumentar progresivamente con descamación central. Se localizan predominantemente en el tronco superior y en las extremidades proximales. Esta forma es característica de la psoriasis de comienzo en edades tem-

pranas. Frecuentemente una infección estreptocócica de la garganta precede a la aparición o crisis de la psoriasis guttata.

La eritrodermia psoriática representa la forma generalizada de la enfermedad que afecta todos los sitios corporales, incluyendo la cara, manos, pies, uñas, tronco y extremidades. Frecuentemente se presenta en pacientes que tienen una psoriasis vulgar inestable. La psoriasis pustular puede progresar a una psoriasis pustular generalizada que por ser tan extensa, puede llamarse eritrodérmica.

La psoriasis pustulosa es una forma de psoriasis donde la piel afectada, esta

* Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela. Postgrado de Dermatología

cubierta con pústulas sobre una piel inflamada eritematosa, que con el tiempo se descama a medida que las pústulas se secan. La forma generalizada de psoriasis pustulosa se presenta en los pacientes de edad media o avanzada y comúnmente se desarrolla en los dos primeros años del inicio de la psoriasis. En la variante Von Zumbusch, los pacientes pueden tener una historia de psoriasis vulgar por años y después desarrollan episodios recurrentes de psoriasis pustulosa, caracterizada por eritema, edema y la piel se encuentra cubierta por pústulas. Prácticamente está cubierto todo el cuerpo y se acompaña usualmente de fiebre, malestar general y leucocitosis.

El tipo anular de la psoriasis pustulosa generalizada se presenta con lesiones circinadas, aisladas o anulares y una respuesta sistémica menor.

La forma localizada se refiere a pústulas que aparecen en la superficie de placas de psoriasis vulgar. Además, se observa en ocasiones en pacientes en tratamiento de su psoriasis en placas y puede estar relacionados a la irritación localizada de las placas que causa pústulas.

La psoriasis pustulosa palmo-plantar se puede desarrollar en pacientes con psoriasis pustulosa generalizada o localizada. Un sub tipo de pacientes tienen exclusivamente psoriasis palmoplantar. Típicamente no tienen placas hiperqueratósicas de psoriasis en sus manos y pies, sino que desarrollan pústulas que alcanzan hasta 0,5 cm de diámetro. Ocasionalmente la erupción ocurre unilateralmente, pero en general hay compromiso simétrico, y las palmas y plantas se afectan por igual.

PATOGENIA

Una controversia mayor en la investigación de la enfermedad plantea el

hecho que la psoriasis sea fundamentalmente un desorden inmunológico, o si es el resultado del crecimiento no regulado de los queratinocitos y de su diferenciación; es factible que el defecto resida en el queratinocito mismo. En forma alternativa la superproliferación de queratinocitos puede representar una respuesta secundaria a factores inflamatorios liberados en la epidermis. Otra teoría sobre la etiología de la psoriasis es que la enfermedad sea debida a una anomalía de la respuesta inmunitaria y que los linfocitos T, o sus productos puedan regular la proliferación epidérmica⁽⁴⁾.

El complejo proceso de formación de la lesión psoriática puede ser dividido en múltiples pasos de asociaciones intercelulares e intermoleculares, que están coordinadas por citocinas. Estos pasos serían:

- a) respuesta a la injuria: inducción de factores inflamatorios de fase aguda;
- b) reclutamiento de leucocitos: inducción de citocinas por las moléculas de adhesión;
- c) respuestas regeneradas de la lesión: inducción de factores de crecimiento;
- d) revelación de la mutación psoriática: autoestimulación entre los queratinocitos activados por citocinas y linfocitos T con retorno a la circulación de los linfocitos T autoreactivos;
- e) repetición de las fases «b» a la «d» con propagación de las lesiones tanto en forma local y a sitios distales buscando linfocitos T autoreactivos a la piel⁽⁵⁾.

Consistente con las evidencias de expresión aumentada de IL-1 R, FNT-a e IFN-g en las lesiones psoriáticas fue

la observación de la expresión intensa y diseminada de E selectina y de la molécula de adhesión celular vascular -1 (VCAM-1) por las células endoteliales, y de la molécula de adhesión intercelular -1 (ICAM-1) por los queratinocitos. Es probable que estas moléculas de adhesión involucradas en el tráfico intraepidérmico y la acumulación local de células inflamatorias estén reguladas por citocinas, tales como, IFN- γ y FNT-a. Diversos trabajos han concluido que las placas activas de psoriasis expresan un patrón de citocinas tipo TH1, que la piel libre de lesiones de pacientes psoriáticos no es enteramente normal en la que se observa la expresión aumentada de los RNA mensajeros de IFN- γ y FNT-a e IL-1 R en comparación con individuos normales y en que hay una excelente correlación entre la presencia de varios RNA mensajeros de citocinas con una expresión aberrante de las moléculas de adhesión^(4,6,13).

La activación de los linfocitos T en reposo, usualmente, requiere dos señales distintivas. La primera señal es la interacción del receptor de linfocitos T antígeno específico con el complejo principal de histocompatibilidad II y los péptidos antigénicos, mientras que la segunda señal involucra una coestimulación antigénica, generalmente enviada por las células presentadoras de antígenos de origen hematopoyético. Varias moléculas han sido propuestas para proveer esta señal coestimuladora, de las cuales la mejor caracterizada es la molécula CD28 expresada en los linfocitos T. Varios trabajos han documentado el hecho que virtualmente todos los linfocitos en la dermis y epidermis de las enfermedades cutáneas benignas (psoriasis) expresan la molécula B7-1, que es un ligando para la molécula CD28. Esta expresión de la superficie de las células podría teóricamente permitir

al linfocito T mantener una coestimulación propia vía interacción con la B7-1. Esta participación de moléculas coestimuladoras pudiera contribuir a la proliferación continua que ocurre en la piel de estos pacientes⁽¹⁴⁾.

TRATAMIENTO TOPICO ESTEROIDES Mecanismos de acción.

Aunque el mecanismo exacto de acción de los esteroides en psoriasis no esta claro, estos tienen actividades anti-inflamatorias, antiproliferativas e inmunosupresoras bien establecidas. Los corticoesteroides forman complejos con los receptores proteicos específicos de esteroides en el citosol de la mayoría de las células. Este complejo esteroide receptor atraviesa el citoplasma hasta el núcleo (translocación). En el núcleo, el complejo se une al ADN (cromatina) de genes específicos y modula la transcripción (síntesis del ARNm en un template de ADN) de genes que codifican las proteínas para regular el proceso inflamatorio. Los efectos inducidos por los esteroides incluyen la regulación de la transcripción para los RNAm, la síntesis específica de proteínas, la expresión de citocinas, los factores de crecimiento y la degradación enzimática.

Los esteroides como anti-inflamatorios inhiben el edema dérmico, la dilatación capilar y la movilización de las células inflamatorias en la piel. También interfieren con la función de los leucocitos, células endoteliales y fibroblastos y atenúan el proceso humoral inflamatorio. Los esteroides obstruyen la permeabilidad vascular y el tránsito de los leucocitos a través de las paredes de los vasos al inhibir su adhesión a las células endoteliales y su posterior reclutamiento a los sitios inflamatorios. Además, los esteroides tópicos

inhiben la función inmune, la producción de citocinas y la proliferación celular en la epidermis y dermis.

Los esteroides también producen otros cambios en la piel que incluyen la desaparición de las células de Langerhans de la epidermis, inhibición de la división celular, disminución de los mastocitos, pérdida de la sustancia intercelular y pérdida del colágeno, todos los cuales no son beneficiosos.

Al tratar la psoriasis, el médico debe considerar la potencia del agente a utilizar, la frecuencia de la aplicación, la localización de la lesión y el grado al cual la lesión es esteroideo sensitiva o esteroideo resistente. La efectividad de un esteroide tópico en psoriasis puede ser influenciado por su estructura molecular innata, la biodisponibilidad a través de su vehículo, los factores de oclusión y las influencias circadianas temporales, tales como, el momento del día en el cual es aplicado a la piel. Pershing y colaboradores han publicado trabajos indicando que la actividad máxima del esteroide tópico ocurre a la medianoche, que corresponde al nivel más bajo de cortisol endógeno. Hallaron que la utilización máxima del esteroide tópico ocurre dentro de las dos horas siguientes a la aplicación a la superficie de la piel; sin embargo, la biorespuesta vascular más pronunciada (vasoconstricción o blanqueamiento) ocurre a las seis horas de la aplicación. De esta manera, el momento más apropiado para aplicar una dosis única de un esteroide tópico, puede ser en la tarde.

Excepto por los muy potentes esteroides tópicos, la mayoría de las otras preparaciones tópicas esteroideas no oclusivas solamente mejoran, pero no aclaran la psoriasis en placa, en un número importante de pacientes. Uno

debe utilizar un esteroide tópico muy potente o un producto menos potente con oclusión para detener la actividad de la enfermedad en la psoriasis vulgar tipo placa en la mayoría de los pacientes.

El uso de un esteroide de menor potencia tópica y oclusión, como con el uso de un vendaje hidrocoloide se ha reportado como una manera segura y clínicamente efectiva de aclarar temporalmente o en forma casi completa a la psoriasis vulgar en placas. Los esteroides tópicos de menor potencia que se han reportado como exitosos, usando este régimen, incluyen el acetónido de triamcinolona al 0,1 %, valerato de betametasona 0,1% y la halcinonida al 0,1%^(15,76). La combinación del esteroide tópico y el vendaje hidrocoloide se aplica individualmente y se mantiene por dos días, y después se retira. Aplicaciones repetidas se realizan con intervalos de dos días hasta por tres semanas. Griffiths y colaboradores realizaron un estudio clínico e inmunohistológico con 10 pacientes tratados por una semana con oclusión prolongada concluyendo en que la utilización del ungüento de flucinonida y oclusión produjo una mejoría más significativa que el uso de cada uno en forma individual⁽¹⁷⁾.

Con el tiempo se ha desarrollado un enfoque más científico sobre la dosificación óptima de los esteroides tópicos. Actualmente se utiliza la aplicación diaria o dos veces al día y debido a que el uso diario prolongado de los esteroides tópicos de alta potencia causa efectos secundarios tanto sistémicos como localizados, éstos deben ser usados siguiendo las instrucciones del laboratorio o por un máximo de seis semanas si se utilizan diariamente.

Por lo tanto, se necesita una modificación en la dosificación diaria conti-

nua si los esteroides tópicos son utilizados a largo plazo. En vez de utilizar una aplicación diaria ininterrumpida, una dosis crónica intermitente de mantenimiento debe ser usada. Se ha descrito un tratamiento de mantenimiento crónico episódico intermitente que consiste en tratar a los pacientes con psoriasis vulgar moderada a severa con dos semanas de aplicación continua dos veces al día con ungüento de propionato de clobetasol al 0,05% con descansos de una semana como mínimo y repitiendo hasta tres cursos episódicos.

En contraste, el tratamiento de mantenimiento crónico intermitente establecido usa un período definido de la semana para la aplicación por parte del paciente de un esteroide tópico a sitios de afectación previa de placas psoriáticas. El prerequisite para la aplicación exitosa de este tratamiento de mantenimiento intermitente es que la enfermedad este aclarada o en vías de esto.

En cuanto al tipo de vehículo que se utiliza con el esteroide y la localización en la piel donde se prefiere su uso:

Aerosoles:	piel con pelos y en áreas intertriginosas.
Cremas:	áreas intertriginosas, piel glabra y piel con pelo
Espumas:	áreas intertriginosas y piel con pelo
Geles:	piel con pelos
Adhesivos impregnados:	piel glabra
Lociones:	áreas intertriginosas y piel con pelos
Ungüentos:	piel glabra y piel con pelos cortos y escasos
Polvos:	áreas intertriginosas

Efectos secundarios

Los niños, los ancianos y las personas con psoriasis extensa (10%) tienen una susceptibilidad aumentada tanto a los efectos adversos sistémicos y lo

calizados asociados con el uso de esteroides tópicos.

Efectos secundarios sistémicos.

Si el análogo sistémico entra en el sistema circulatorio, una reacción sistémica se puede presentar. Puede haber una insuficiencia adrenal iatrogénica inducida por el uso del esteroide tópico que se diferencia de la insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison, por la ausencia de la hiperpigmentación, característica de esta última. También se puede presentar o ser agravadas la hiperglicemia, hiperglicosuria e hipertensión.

Efectos secundarios cutáneos

Hay múltiples efectos secundarios. Dentro de los más importantes tenemos:

- **Atrofia cutánea.** Se relaciona en forma directa con su potencia. Esta atrofia cutánea iatrogénica resulta en alteraciones clínicas significativas en la epidermis, dermis y elementos vasculares de la piel, con formación de telangiectasias.
- **Dermatitis de contacto.** Los pacientes con psoriasis que tienen una

exacerbación o una dermatitis superimpuesta deben ser considerados para pruebas de parche.

- **Taquifilaxia.** Representa la ausencia de respuesta o disminución de ésta

al uso continuo, diario del esteroide tópico. El uso del tratamiento de mantenimiento intermitente con los esteroides de alta potencia puede prevenir o inhibir el desarrollo de la taquifilaxia.

- **Fenómeno de rebote.** Originalmente, se refería a la explosiva exacerbación de la psoriasis, incluyendo la precipitación de la psoriasis pustulosa inmediatamente después de cesar el uso de esteroides sistémicos. Esta exacerbación generalmente era más grave y más extensa que la condición original antes del tratamiento. El fenómeno de rebote es una de las principales razones para omitir el uso de esteroides sistémicos en los pacientes con psoriasis vulgar estable. Los esteroides tópicos de alta potencia cuando se utilizan sobre un área extensa, pueden ejercer un efecto sistémico y estar asociados con un fenómeno de rebote.
- Además, se pueden presentar erupciones acneiformes, foliculitis, furunculosis, hipertrichosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, rosácea, estrías, etc., implican una gran importancia en el manejo racional de los esteroides.

ALQUITRAN DE HULLA

Desde la perspectiva clínica, el alquitrán de hulla y la antralina se usan sobre todo para disminuir la dependencia del paciente a los esteroides tópicos superpotentes.

El tipo principal de alquitrán utilizado en el tratamiento de la psoriasis es el de carbón o hulla, que contiene una mezcla de la menos 10.000 componentes, incluyendo hidrocarburos aromáticos, tales como: bencenos, naftalenos, creosoles y fenoles.

Debido a la complejidad del producto y a la incapacidad para aislar frag-

mentos activos tópicamente, permanece tan cierto hoy como hace 50 años que entre más crudo el alquitrán de hulla, más terapéuticamente efectivo.

Mecanismos de acción

A pesar que la terapia dermatológica con alquitranes de hulla se ha realizado por muchos años, sus mecanismos de acción no se comprenden claramente. Se ha demostrado que el alquitrán de hulla y sus productos son capaces de suprimir la síntesis del ADN en la epidermis dentro de las primeras horas posterior a su aplicación. Esto implica una acción antiproliferativa directa en la epidermis.

Modalidades de tratamiento con alquitrán de hulla

Los alquitranes de hulla son una terapia útil asociada en pacientes recibiendo tratamiento sistémico para psoriasis; con retinoides, hidroxiurea, ciclosporina o metotrexate. Para la psoriasis palmo-plantar recalcitrante el uso de alquitrán de hulla bajo oclusión es útil en combinación con el uso de esteroides tópicos. También se usa como monoterapia en pacientes con psoriasis leve a moderada. El ácido salicílico es un aditivo valioso especialmente cuando se utilizan como pomada para la psoriasis del cuero cabelludo. El alquitrán de hulla no debe ser utilizado en la psoriasis eritrodérmica o pustulosa.

Régimen de Goeckerman

En este régimen se trataba a los pacientes hospitalizados con una pomada de alquitrán de hulla que contenía alquitrán de hulla crudo de 1 a 5%, óxido de zinc y petrolato. La pomada se mantenía por 24 horas; y el exceso de alquitrán se removía con aceite de

oliva (manteniendo una capa fina de alquitrán). El paciente se exponía a la luz con la finalidad de producir un bronceado progresivo. La fototerapia era seguida por un baño con agua y jabón. Las modificaciones del tratamiento para el paciente ambulatorio incluían la aplicación de la pomada de alquitrán en la noche y su remoción en la mañana antes de la fototerapia.

Los regímenes modificados de Goeckerman utilizando el alquitrán de hulla deben ser parte del tratamiento rotacional, especialmente en pacientes que han alcanzado un máximo de mejoría con los retinoides, pacientes que tienen efectos secundarios o que no son candidatos para el metotrexate, pacientes que no pueden disponer de la terapia con PUVA y para extender las remisiones en pacientes que han sido controlados con ciclosporina.

En conclusión, los alquitranes de hulla son beneficiosos en el tratamiento de la psoriasis ya sea como monoterapia, como un componente de un tratamiento tópico combinado, como adyuvante en la terapia sistémica y en el régimen de Goeckerman cuando se utilizan dosis suberitematogénicas de UVB.

Efectos adversos

Dentro de los problemas asociados con el uso de alquitrán tenemos:

- La aparición de foliculitis especialmente con el uso de ungüentos bajo oclusión, con las concentraciones por encima del 2% y con su uso en la parte dista de las piernas.
- El acné por alquitrán.
- Fototoxicidad.
- Irritación de la piel.
- Dermatitis de contacto alérgica.
- Carcinogenicidad.

* Consideraciones cosméticas: mancha y el paciente debe dejar suficiente tiempo para su absorción.

ANTRALINA

No se ha descubierto un derivado más efectivo de la antrona que la antralina. El ácido crisofánico es un producto natural derivado del polvo de Goa. El polvo de Goa es extraído de la planta suramericana o del sur de Asia «*Vouacopoua araroba*». Después se demostró que el componente antipsoriático activo es un producto del ácido, la crisarobina.

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es desconocido. Puede afectar la síntesis de DNA (probablemente el ADN mitocondrial), que reduce el recambio celular, o varios sistemas enzimáticos incluyendo aquellos de la síntesis de poliaminas y leucotrienos, o de la función respiratoria. Los estudios de los fibroblastos de la piel humana demostraron que la antralina inhibe el uso de la timidina y deoxiuridina por el ADN e inhibe tanto la síntesis del ADN como la proliferación celular. Los estudios recientes demuestran una expresión disminuida del ARNm del factor de crecimiento tumoral alfa y la disminución de la unión del receptor del factor de crecimiento epidérmico en los queratinocitos tratados con antralina. También se ha reportado que inhibe la actividad de la proteína quinasa C⁽¹⁸⁾.

La antralina es oxidada a radicales libres biológicamente activos (que probablemente son los causantes del efecto irritante), y oxidados a antralina y dímeros de antraquinona (que son los responsables del manchado)⁽¹⁹⁾.

Uso clínico de la antralina

El régimen de Ingram consistía en un baño con alquitrán de hulla, la expo

sición a una lámpara de mercurio de luz ultravioleta con dosis a nivel de eritema, aplicación de la antralina en la pasta de Lassar a las lesiones psoriáticas (esta pasta además contenía petrolato, ácido salicílico, óxido de zinc y almidón); seguido de la oclusión de los brazos, tronco y piernas con medias y remoción de la antralina con aceite de oliva después de las 24 horas. El aclaramiento utilizando este régimen promediaba de 1 a 20 días y la antralina se usaba en una concentración del 0,8%.

Posteriormente se realizaron modificaciones al régimen de Ingram que consistieron en disminuir la concentración de antralina y la duración de la aplicación diaria de la misma, manteniendo la eficacia y disminuyendo la irritación y el manchado de la piel. Harris y Ferrington hallaron que los regímenes con pasta con concentraciones bajas de antralina actuaban mejor en la psoriasis guttata aguda, psoriasis en placas en evolución, psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis palmoplantar. Está contraindicada en la eritrodermia, psoriasis pustulosa aguda, lesiones faciales y áreas intertriginosas.

Terapia de contacto corta

El avance de gran importancia y de reciente introducción es la aplicación de regímenes que toman ventaja de la penetración aumentada del medicamento a través de la epidermis enferma y probablemente aumenta la aceptación del paciente al disminuir el tiempo de aplicación y minimiza la irritación y el manchado. Se puede usar tanto en crema como en ungüento. Inicialmente se debe dejar por 15 minutos, pero si es tolerado por el paciente se debe dejar hasta por una hora (promedio 30 minutos). Se han usado concentraciones variables, de 0,1%, 0,3%, 0,5% hasta 2%.

Zvulunov y colaboradores en un estudio de 58 niños con psoriasis usaron la crema de ditranol en concentraciones de 0,1 -2,0% con una aplicación diaria de 30 minutos alcanzando una remisión en el 81 % de los pacientes⁽²⁰⁾.

Terapias de combinación con antralina

- Se ha propuesto el uso de la combinación de UVB con resultados variables en los diferentes estudios; pero aparentemente la adición de la fototerapia no aumenta la efectividad de la antralina.
- Se ha sugerido que el uso de UVA y UVB combinado con antralina en una terapia de tratamiento corta es efectiva para muchos pacientes con psoriasis moderada a severa.
- La combinación de ciclosporina y antralina tópica es efectiva en pacientes que responden lentamente al uso de la ciclosporina sol⁽²²⁾.

Efectos secundarios

Eritema e irritación. El eritema se desarrolla después de las seis horas, alcanza un máximo a las 48 -72 horas y disminuye entre las 96 a 120 horas.

ANALOGOS DE LA VITAMINA D₃

La mayoría, si no todos los efectos del calcipotriol (calcipotrien) son mediados por la unión de receptores intracelulares específicos (RIE). Los RIE han sido detectados en varias células y tejidos no involucrados en la regulación del metabolismo del calcio, tales como queratinocitos epidérmicos humanos, fibroblastos dérmicos, células hematopoyéticas y varias líneas celulares cancerígenas. Los queratinocitos epidérmicos producen la vitamina D₃, la metabolizan a su forma biológica

más activa, el 1,25(OH)₂D₃, y responden a este con una disminución en la proliferación y un aumento en la diferenciación. La habilidad del 1,25(OH)₂D₃ para modular la proliferación de los linfocitos T también puede ser importante para el efecto antipsoriático del 1,25(OH)₂D₃. Hasta la actualidad sólo ha sido identificado un solo receptor para la vitamina D. Las acciones biológicas del complejo ligado al receptor son mediados por la unión a secuencias del ADN con los genes responsables de la vitamina D.

Los análogos de la vitamina D ejercen efectos en las células inmunocompetentes. Estos efectos incluyen:

- a) Inhibición de la proliferación de timocitos inducidos por la IL-1
- b) Reducción de la producción de inmunoglobulinas por interferencia en la función de las células T ayudadoras.
- c) Inhibe la liberación de la IL-6 e IL2 por las células mononucleares activadas.
- d) Inhibe la proliferación de linfocitos en cultivos de células mononucleares humanas y células epidérmicas alogénicas⁽²³⁾.

Efecto clínico

El ungüento de calcipotriol (calcipotrien), 50 pg/g se utiliza para la psoriasis en placas. Se ha demostrado que es una droga antipsoriática efectiva en pacientes con enfermedad moderada a severa. En la mayoría de los pacientes tratados con calcipotriol ungüento la mejoría es observada en dos semanas y es máxima después de cuatro a ocho semanas. La exacerbación no ha sido observada al suspender la terapia⁽²⁴⁾.

Con la dosis de hasta 100 g/semana, con una aplicación diaria no se han

detectado cambios en el metabolismo del calcio aunque se administre a un área corporal extensa⁽²⁵⁾. Aunque hay otros estudios donde se demuestra un efecto dosis dependiente en el metabolismo del calcio⁽²⁶⁾.

Se ha demostrado su superioridad con respecto al alquitrán de hulla⁽²⁷⁾. Su asociación con la ciclosporina a dosis subterapéuticas (2mg/Kg) ha demostrado ser sinérgica⁽²⁸⁾. Bruce y colaboradores demostraron que es superior a la flucinonida en el tratamiento de la psoriasis en placas⁽²⁹⁾.

También se ha investigado su asociación con UVB y PUVA y aparentemente aumenta la respuesta a ambas. Se debe aplicar posterior a la exposición a la UVB.

En la actualidad se están realizando estudios con el tacalcitol que tiene una afinidad aumentada hacia el receptor y aparentemente tiene menos efectos en el metabolismo del calcio que el calcitriol. El otro análogo de la vitamina D₃ es el KH1060 que ha demostrado in vitro ser más potente que el 1,25(OH)₂D₃ en regular el crecimiento celular y la respuesta inmune mediada por los linfocitos T, manteniendo una actividad calcémica similar in vitro⁽³⁰⁾.

Reacciones adversas.

La irritación de la piel es el único efecto local importante que se observa con el tratamiento con calcipotriol. No se ha reportado atrofia de la piel ni fotosensibilización.

FOTOTERAPIA

La fototerapia puede ser definida como el uso de fotones para el tratamiento de la enfermedad sin la adición de fotosensibilizante exógeno. La radiación ultravioleta que no estimula los fotoreceptores del ojo, se subdivide en UVA, UVB y UVC por sus pro-

iedades físicas y fotobiológicas. La UVC también llamada radiación germinal, no llega a la superficie de la tierra por la capa de ozono. La UVB de 280 a 320 nm es el espectro eritemogénico o de quemadura. La UVA es de 1 /100 a 1 /1.000 veces menos eritematogénica que la UVB. Los fotobiólogos la dividen aún más en UVAII (320 - 240 nm) y UVA-I (340 - 400 nm) a base de su diferente potencial eritemogénico y melanogénico.

La eficacia de la UVB en psoriasis ha sido atribuido a su interferencia con el ADN, ARN y síntesis de proteínas en la epidermis psoriática hiperproliferativa.

El efecto eritemogénico de la UV se mide por la dosis de eritema mínimo (MED), que es la dosis más baja de UV que resulta en un eritema detectable en 24 horas para una fuente de irradiación UV definida.

FOTOTERAPIA EN PSORIASIS

Una completa evaluación del paciente y de su enfermedad es el primer paso esencial para el inicio del tratamiento. El paciente debe estar significativamente afectado por la enfermedad para comenzar la terapia. Las indicaciones principales para la fototerapia son la falta de respuesta a la terapia tópica, debido usualmente a extensión progresiva de la enfermedad. Una segunda indicación es el comienzo súbito de psoriasis extensa; el ejemplo clásico es la psoriasis guttata aguda iniciada por una afección del tracto respiratorio superior (estreptococos o virus). Finalmente, la fototerapia con UVB está indicada en algunos pacientes que están dejando algún tratamiento sistémico o PUVA, generalmente debido a efectos secundarios producidos por los mismos⁽³¹⁾.

Las contraindicaciones absolutas para su uso son el xeroderma pigmentosum y el lupus eritematoso; las relativas son el pénfigo y el penfigoide, historia personal o familia de melanoma y la historia de cáncer de piel no melanoma y daño solar extenso.

La frecuencia de la terapia con UVB varía de exposiciones diarias en pacientes hospitalizados a la aplicación de tres a cinco veces a la semana en los pacientes ambulatorios. En promedio, 02 a 30 tratamientos son necesarios para aclarar la psoriasis.

Ultravioleta de alta dosis vs baja dosis o suberitematogénicas

En la eritemogénica se determina la dosis de eritema mínimo y se aplica petrolato blanco u otro ungüento, dos veces al día e inmediatamente antes de la irradiación. Se expone el cuerpo a 80% de la dosis de eritema mínimo como dosis inicial. Se aumenta la dosis en 17% si no hay eritema; no se aumenta si hay trazas de eritema y se omite el tratamiento si hay eritema sintomático. Es efectiva en aclarar el 90% de los pacientes con psoriasis.

La dosis suberitemogénica está designada para usar la dosis más baja de UVB que produce mejoría. La dosis inicial de UVB es 50% de la dosis de eritema mínimo y se aumenta 50% con cada tratamiento.

El mantenimiento se ha investigado en varios estudios. En uno de los estudios, los pacientes comenzaron una terapia de mantenimiento de disminución progresiva dos veces a la semana por 4 a 8 semanas y semanalmente hasta por 4 meses. Fototerapia selectiva

Este concepto utilizando longitudes de onda de radiación superiores a 300 nm, ha sido revisado con el desarro-

detectado cambios en el metabolismo del calcio aunque se administre a un área corporal extensa⁽²⁵⁾. Aunque hay otros estudios donde se demuestra un efecto dosis dependiente en el metabolismo del calcio⁽²⁶⁾.

Se ha demostrado su superioridad con respecto al alquitrán de hulla⁽²⁷⁾. Su asociación con la ciclosporina a dosis subterapéuticas (2mg/Kg) ha demostrado ser sinérgica⁽²⁸⁾. Bruce y colaboradores demostraron que es superior a la flucinonida en el tratamiento de la psoriasis en placas⁽²⁹⁾.

También se ha investigado su asociación con UVB y PUVA y aparentemente aumenta la respuesta a ambas. Se debe aplicar posterior a la exposición a la UVB.

En la actualidad se están realizando estudios con el tacalcitol que tiene una afinidad aumentada hacia el receptor y aparentemente tiene menos efectos en el metabolismo del calcio que el calcitriol. El otro análogo de la vitamina D₃ es el KH1060 que ha demostrado in vitro ser más potente que el 1,25(OH)₂D₃ en regular el crecimiento celular y la respuesta inmune mediada por los linfocitos T, manteniendo una actividad calcéica similar in vitro⁽³⁰⁾.

Reacciones adversas.

La irritación de la piel es el único efecto local importante que se observa con el tratamiento con calcipotriol. No se ha reportado atrofia de la piel ni fotosensibilización.

FOTOTERAPIA

La fototerapia puede ser definida como el uso de fotones para el tratamiento de la enfermedad sin la adición de fotosensibilizante exógeno. La radiación ultravioleta que no estimula los fotoreceptores del ojo, se subdivide en UVA, UVB y UVC por sus pro-

iedades físicas y fotobiológicas. La UVC también llamada radiación germinal, no llega a la superficie de la tierra por la capa de ozono. La UVB de 280 a 320 nm es el espectro eritemogénico o de quemadura. La UVA es de 1 /100 a 1 /1.000 veces menos eritematogénica que la UVB. Los fotobiólogos la dividen aún más en UVAII (320 - 240 nm) y UVA-I (340 - 400 nm) a base de su diferente potencial eritemogénico y melanogénico.

La eficacia de la UVB en psoriasis ha sido atribuido a su interferencia con el ADN, ARN y síntesis de proteínas en la epidermis psoriática hiperproliferativa.

El efecto eritemogénico de la UV es medida por la dosis de eritema mínimo (MED), que es la dosis más baja de UV que resulta en un eritema detectable en 24 horas para una fuente de irradiación UV definida.

FOTOTERAPIA EN PSORIASIS

Una completa evaluación del paciente y de su enfermedad es el primer paso esencial para el inicio del tratamiento. El paciente debe estar significativamente afectado por la enfermedad para comenzar la terapia. Las indicaciones principales para la fototerapia son la falta de la respuesta a la terapia tópica, debido usualmente a extensión progresiva de la enfermedad. Una segunda indicación es el comienzo súbito de psoriasis extensa; el ejemplo clásico es la psoriasis guttata aguda iniciada por una afección del tracto respiratorio superior (estreptococos o virus). Finalmente, la fototerapia con UVB está indicada en algunos pacientes que están dejando algún tratamiento sistémico o PUVA, generalmente debido a efectos secundarios producidos por los mismos⁽³¹⁾.

Las contraindicaciones absolutas para su uso son el xeroderma pigmentosum y el lupus eritematoso; las relativas son el pénfigo y el penfigoide, historia personal o familia de melanoma y la historia de cáncer de piel no melanoma y daño solar extenso.

La frecuencia de la terapia con UVB varía de exposiciones diarias en pacientes hospitalizados a la aplicación de tres a cinco veces a la semana en los pacientes ambulatorios. En promedio, 02 a 30 tratamientos son necesarios para aclarar la psoriasis.

Ultravioleta de alta dosis vs baja dosis o suberitematogénicas

En la eritemogénica se determina la dosis de eritema mínimo y se aplica petrolato blanco u otro ungüento, dos veces al día e inmediatamente antes de la irradiación. Se expone el cuerpo a 80% de la dosis de eritema mínimo como dosis inicial. Se aumenta la dosis en 17% si no hay eritema; no se aumenta si hay trazas de eritema y se omite el tratamiento si hay eritema sintomático. Es efectiva en aclarar el 90% de los pacientes con psoriasis.

La dosis suberitemogénica está designada para usar la dosis más baja de UVB que produce mejoría. La dosis inicial de UVB es 50% de la dosis de eritema mínimo y se aumenta 50% con cada tratamiento.

El mantenimiento se ha investigado en varios estudios. En uno de los estudios, los pacientes comenzaron una terapia de mantenimiento de disminución progresiva dos veces a la semana por 4 a 8 semanas y semanalmente hasta por 4 meses. Fototerapia selectiva

Este concepto utilizando longitudes de onda de radiación superiores a 300 nm, ha sido revisado con el desarro-

meses después de terminar el tratamiento. Fischer refiere que la terapia de mantenimiento debe ser reservada para los pacientes que no presentan aclaramiento de su enfermedad en regímenes de UVB o con tratamientos tópicos⁽³⁵⁾

PUVA en forma tópica.

Varios reportes han confirmado la efectividad de PUVA en forma tópica con el trisoralen y el 8-MOP. El baño con PUVA permanece como la forma más común de PUVA tópico, aunque se han usado emulsiones, aceites y ungüentos aplicados directamente a las lesiones. El trisoralen es un agente fotosensibilizante más potente tópicamente que el 8-MOP y es más efectivo para el PUVA tópico. Las concentraciones del trisoralen y el 8-MOP para los baños son de 0,3 mg/L y 0,6 mg/L, respectivamente. La exposición a la luz debe ocurrir en los primeros 15 minutos porque la fotosensibilidad baja a 25% del valor máximo a la hora y no es demostrable después de las 24 horas. Calzavara plantea el uso de un régimen agresivo de cuatro baños por semana, ameritando menor número de exposiciones y menor número de dosis acumulativas de UVA⁽³⁶⁾. De-Rie en un estudio utiliza el psoraleno en gel acuoso con resultados satisfactorios para PUVA en forma tópica⁽³¹⁾.

Efectos secundarios agudos

Gastrointestinales. Náuseas, vómitos.

Se puede presentar letargia, cefalea e hipertrichosis en la cara.

Se puede presentar reacciones fototóxicas que se manifiestan como quemaduras en la piel expuesta que se diferencian de la del UVB porque aparece más tarde, dura más y general

mente requiere discontinuar la terapia hasta que mejore.

Obviamente los pacientes con dermatosis fotosensibles pueden presentar reactivación de su enfermedad, y es importante obtener los datos de la misma, sobre todo en el caso del lupus eritematoso.

Se han observado dos formas de prurito en las terapias con PUVA. El más común es el generalizado, que está asociado con la asteatosis producida por la radiación y que mejora con la lubricación. La segunda es rara e impredecible, localizada en la región lumbar, severa y resistente a la terapia convencional.

Efectos secundarios a largo plazo

- Oftalmológicos. Ya que es preferentemente absorbida por el cristalino, hecho que aumenta con la edad, se prefiere el uso de la protección ocular. Esta se debe mantener por 12 horas después de la ingestión del 8-MOP
- Cambios inmunológicos. Tiene un efecto supresor de las células T, tanto ayudadoras como supresoras. Suprime el número y función de los PM N, monocitos, macrófagos y células de Langerhans.
- Cambios neoplásicos. Los cambios neoplásicos, específicamente los cánceres de piel no melanoma son un efecto secundario a largo plazo y dependen de la dosis acumulada de UVA. El cáncer que más se presenta es el carcinoma de células escamosas. En un estudio por Stern el carcinoma de células escamosas se presentó en más de la cuarta parte de los pacientes que estuvieron expuestos a dosis altas de PUVA. Un factor de riesgo independiente fue el uso del metotrexate⁽³⁸⁾.

Modalidades de tratamiento

El objetivo de modificar y combinar el PUVA con otros tratamientos es para aumentar su eficacia, reducirlos efectos a corto y largo plazo y reducir los costos del tratamiento.

- Esteroides tópicos y PUVA. Los estudios han demostrado que existe un aclaramiento más rápido con la combinación, observándose una reducción en la dosis acumulada de UVA.
- Metotrexate y PUVA. La combinación ha sido exitosa en pacientes con psoriasis pustular generalizada y en la eritrodermia psoriática. Se comienza el esquema con metotrexate a la dosis de 5 mg cada 12 horas por tres dosis. Después de tres ciclos de metotrexate se inicia PUVA. Después de dos semanas de tratamiento, si el paciente se ha aclarado, se baja el metotrexate a 7,5 mg por semana por dos ciclos más. Se hace el mantenimiento con PUVA.
- PUVA y retinoides. Usualmente el retinoide (etretinato) se da 5 a 14 días antes de la terapia con PUVA a una dosis de 1 mg/Kg de peso corporal y se continúa hasta el aclaramiento completo. Después de esto se mantiene la terapia con PUVA sin el retinoide. Este régimen disminuye el número de tratamientos con PUVA a un tercio y la dosis total de PUVA en un 50% comparado con el tratamiento convencional. Green y colaboradores realizaron un estudio comparando tres grupos de pacientes con tratamiento a base de fototerapia selectiva, terapia con re-TL-01 y re-PUVA. Re-PUVA fue la más efectiva con un 100% de aclaramiento en los 15 pacientes tratados⁽³⁹⁾.

* PUVA y ciclosporina. No se recomienda esta combinación.

METOTREXATE Y OTROS AGENTES QUIMIOTERAPEUTICOS USADOS PARA TRATAR LA PSORIASIS

Gubner después que la aminopterina fue introducida en el mercado, examinó a este antagonista del ácido fólico y observó que mejoraba la psoriasis. El mecanismo por el cual estos agentes quimioterapéuticos citotóxicos antiproliferativos mejoran la psoriasis, es desconocido. Aunque un efecto directo de estos agentes sobre los queratinocitos ocurre, estos medicamentos no mejoran la psoriasis exclusivamente al matar las células epidérmicas hiperproliferativas. Estudios más recientes han sugerido que el MTX puede matar a las células linfoides activadas en estado proliferativo y disminuir la producción de citoquinas que perpetúan la psoriasis.

El MTX inhibe a la reductasa celular del ácido dihidrofólico y depleta a la célula de los folatos reducidos. La disminución leve de estos folatos a concentraciones bajas de MTX resultan en la inhibición de la síntesis de piridimina e inhibición de la síntesis de ADN. Con concentraciones mayores, se puede inhibir la síntesis de purinas y la síntesis de proteínas.

La droga es bien absorbida y alcanza los niveles picos en la sangre a las 1,5 horas. Es eliminado principalmente por los riñones y tiene una vida media de eliminación de 4,5 horas.

El MTX está indicado en el tratamiento de pacientes con psoriasis moderada a severa que no responden a los tratamientos convencionales. Las indicaciones para el uso de MTX son las siguientes: psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustulosa, psoriasis extensa

en placas (que no responden a los tratamientos), la artritis psoriática y en los pacientes cuya enfermedad interfiere significativamente con su vida.

Las contraindicaciones para su uso son:

- Embarazo (contraindicación absoluta)
- Paciente femenino o masculino tratando de concebir un hijo (contra indicación absoluta)
- Enfermedad renal: disminución del funcionalismo renal.
- Enfermedad hepática: función hepática anormal, cirrosis, hepatitis reciente o activa, consumo excesivo de alcohol.
- Anomalías hematológicas: leucopenia, anemia o trombocitopenia.
- Enfermedades infecciosas (activa): TBC, HIV, etc.
- Úlcera péptica activa.
- Inmunodeficiencia.
- Alcoholismo.
- Paciente no confiable.

Evaluación pretratamiento para metotrexate

- Historia clínica con antecedentes renales, hematológicos, hepáticos.
- Examen físico.
- Pruebas de función hepática (AST, ALT, bilirrubina total, FA).
- Pruebas de función renal (creatinina, BUN, examen de orina, depuración de creatinina).
- Hematología completa y plaquetas.
- Prueba de embarazo.
- Rx de tórax (opcional).
- Biopsia hepática (antes o al comienzo del tratamiento con MTX). Aúncuando el ciclo de tratamiento seacorto, se debe realizar inicialmente.

Dosificación y esquema de administración

Se utilizan dos esquemas de administración para la terapia con MTX en la actualidad:

- a. Dosis única semanal (oral o IM), o
- b. Régimen de triple dosis con intervalos de 12 horas entre cada una (oral).

El esquema de tres dosis se comienza con una de 5 mg MTX (2,5 mg seguida a las 24 horas con 2,5 mg). Esto se hace para observar reacciones idiosincráticas al MTX. Si la hematología completa es normal, a la semana se aumenta a 7,5 mg, es decir 1 tableta cada 12 horas hasta completar a 7,5 mg. En las semanas siguientes la dosis es aumentada en 2,5 mg cada 2 a 3 semanas hasta llegar a los 15 mg.

La terapia de dosis única comienza con una dosis prueba de 5 mg. Se aumenta a razón de 2,5 mg semanales.

Control y evaluación de la terapia

Esto implica el seguimiento de los efectos del MTX en el sistema hematopoyético e hígado. La depresión máxima en la cuenta blanca y plaquetas ocurre en los 7 a 10 días después de la administración del MTX. La reducción de la dosis o su interrupción es necesaria cuando éstas bajan por debajo de los normales.

Las pruebas de la función hepática se deben pedir cada 3 a 4 meses durante el tratamiento. Para ser útiles, deben ser obtenidas justo antes de la siguiente dosis. Si las enzimas hepáticas están significativamente elevadas antes de la siguiente dosis, el tratamiento debe ser interrumpido por 1 ó 2 semanas y repetirse. En la mayoría de los casos regresan a un nivel normal y se puede continuar el tratamiento.

La biopsia hepática se recomienda para cada dosis acumulada de 1,5 g sin trastornos de las enzimas hepáticas. Se recomienda su realización con

HIDROXIUREA

cada gramo de dosis acumulada si hay alteraciones en las enzimas hepáticas. Estas deben ser realizadas 2 semanas después de la última dosis de MTX.

Representa un grupo de compuestos que tienen como sitio primario de acción la enzima difosfato ribonucleó-

GRADO BIOPSIA	PATOLOGIA	RECOMENDACIONES
I	Normal o infiltración grasa mínima, inflamación del tracto portal	Seguir terapia
II	Infiltración grasa moderada a severa, inflamación del tracto portal.	Seguir terapia
III-A	Fibrosis leve	Repetir biopsia a los seis meses
111-B	Fibrosis moderada a severa	Suspender terapia
IV	Cirrosis	Suspender terapia

Efectos secundarios

- Náuseas, anorexia y fatiga.
- Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia y raramente anemia.
- Toxicidad hepática. Está significativamente asociada con la dosis acumulada de MTX.
- Abortivo y posiblemente teratogénico.

Terapia de rescate con leucovorina para la sobredosis con MTX. Dosis inicial: 20 mg parenteralmente con dosis orales o parenterales cada 6 horas.

Terapias de combinación

- MTX y etretinato. Su uso combinado en la psoriasis pustulosa severa ha sido beneficioso.
- MTX y ciclosporina. El riesgo aumentado de toxicidad sugiere que no debe ser utilizada.
- MTX y flurouracilo. MTX en forma intravenosa, seguida de 5-flurouracilo (170 - 562 mg/m² IV) 1 hora después en un plan semanal fue beneficioso en pacientes con psoriasis.

sido reductasa. Esta enzima es un paso fundamental en la velocidad de biosíntesis del ADN. El fármaco es específico para la fase S del ciclo celular y hace que las células permanezcan en la interfase G1-S. No inhibe la síntesis del ARN o de las proteínas.

Indicaciones para su uso actual en psoriasis

La hidroxíurea se puede usar en pacientes que no responden al tratamiento convencional o en los pacientes que no son candidatos para otros tratamientos sistémicos como PUVA, MTX, etretinato o ciclosporina. La dosis en psoriasis desde 500 mg dos veces al día, con una dosis máxima de 1,5 g/día. El tratamiento se suspendería si hubiera falta de respuesta a las 8 semanas de tratamiento, disminución de la Hb en 3 g/dl o más, CB menor de 5.000/mm³, plaquetas por debajo de 150.000/mm³ o infección concomitante.

Efectos secundarios

- * Hematológicos: supresión de la médula ósea.

- * Gastrointestinales: estomatitis, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, distensión abdominal, rectorragia. No se han reportado casos de toxicidad hepática.

- Neurológicos: cefalea, mareos, vértigos, desorientación, alucinaciones, convulsiones.
- Renales: elevación temporal de BUN y creatinina, disuria, hematuria.
- Dermatológicos: erupción fija medicamentosa, poiquilodermia sugestiva de dermatomiositis, fotosensibilización, úlceras en las piernas, vasculitis cutánea, ulceraciones orales.
- Misceláneos: Es potencialmente teratogénico.

Retinoides sistémicos para psoriasis

El etretinato y el acitretino se conocen como retinoides de segunda generación, retinoides aromáticos sintéticos. El acitretino es el principal metabolito de etretinato.

Mecanismo de acción:

No es claro. Los posibles mecanismos incluyen la biosíntesis reducida de la poliamina epidérmica. Se ha sugerido un efecto inmunomodulador. Otros mecanismos incluyen la modulación del ácido araquidónico.

Dosis y esquema de administración:

Es el medicamento de elección para hombres y mujeres que no estén en edad fértil. Cuando se utiliza como monoterapia para la psoriasis pustulosa generalizada la dosis inicial es de 1 mg/Kg. Las pústulas desaparecen rápidamente, usualmente dentro de los 10 días posteriores al inicio del tratamiento. Si se desarrolla una psoria

sis en placas, se debe considerar combinarlo con fototerapia⁽⁴²⁾.

El acitretino, con una vida media más corta (de 50 a 60 horas) en comparación con el etretinato (120 días), se elimina más rápidamente y por ser menos lipofílico que el etretinato, no se deposita en los tejidos grasos profundos⁽⁴³⁾. Su uso es similar al del etretinato, pero a dosis más bajas, de 0,5 - 0,6 mg/Kg/día. Se puede usar en combinación para la psoriasis severa en placas y en la eritrodermia psoriática.

La psoriasis pustulosa palmo-plantar, una forma localizada de la psoriasis pustulosa generalizada, puede ser efectivamente tratada con retinoides más UVB o retinoides con PUVA.

• Psoriasis eritrodérmica

El etretinato es usado a una dosis de 0,5 - 1,0 mg/Kg/día. El tratamiento combinado es mejor, con la aplicación frecuente de emolientes y esteroides tópicos de mediana a fuerte potencia. Para la enfermedad severa, la combinación de etretinato-metotrexate puede ser usada. Otra opción para estos pacientes es la ciclosporina para inducir un aclaramiento rápido, y posteriormente se baja la dosis y se agrega el etretinato a una dosis de 0,25 - 0,50 mg/Kg/día.

• Psoriasis en placas

Para la monoterapia de esta forma de psoriasis, la dosis debe ser alta (0,75 - 1,2 mg/Kg/día) por mayores períodos de tiempo. Es generalmente considerado como menos efectivo que el metotrexate o la ciclosporina como monoterapia para esta forma de psoriasis.

Efectos secundarios

1. Toxicidad mucocutánea. Sequedad de mucosas, descamación de

la piel, alopecia difusa, distrofia ungueal, empegostamiento de la piel, pérdida del vello corporal y cambios en el olor del cuerpo. Se puede bajar la dosis rápidamente para minimizar los efectos secundarios o se puede comenzar con una dosis baja y aumentarla progresivamente.

2. Toxicidad hepática., Aproximadamente 20% de los pacientes presentan elevación de las enzimas hepáticas.
3. Se observa elevación de los triglicéridos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad, en el 25-50% de los pacientes.
4. Trastornos musculoesqueléticos. Mialgias con o sin elevación de la creatinfosfoquinasa. Los cambios esqueléticos incluyen calcificación de huesos y ligamentos. Además se puede observar hipercalcemia.
5. Se ha reportado ceguera nocturna y trastornos de adaptación a la oscuridad.
6. Teratogenicidad. Todos son potentes teratógenos. En vista de la posible conversión del acitretino a etretinato en la presencia de alcohol se debe evitar por 2 años la concepción posterior a la finalización del tratamiento.

CICLOSPORINA

La ciclosporina A es un agente inmunosupresor cuya efectividad en el tratamiento de la psoriasis se descubrió en 1979.

Mecanismo de acción:

La ciclosporina actúa principalmente sobre los linfocitos T inhibiendo la producción de IL-2 por estas células. Esta producción defectuosa de la IL-2

lleva a un descenso en el número de los linfocitos CD4 y CD8 en la epidermis. Además inhibe la secreción por las células T de citoquina-a, que promueve la liberación de citoquinas pro-inflamatorias por los queratinocitos; y de esta manera afectan la infiltración e inflamación.

Farmacocinética

La ciclosporina es metabolizada por el sistema hepático enzimático del citocromo P450. La vida media en el plasma es de 19 horas. Es excretada primariamente en la bilis.

Dosificación:

Actualmente hay dos modalidades de tratamiento: una que utiliza una dosis inicial alta, con una transición gradual a una dosis menor; y la otra, que sugiere una dosis inicial baja que se va subiendo según la indicación. La dosis más alta que se utiliza en la actualidad para dermatología es de 5 mg/Kg/día administrada una o dos veces al día. Esta dosificación inicial depende mucho del estado clínico del paciente. La dosis se debe calcular con el peso corporal ideal en vez del peso corporal actual. Una vez que el paciente ha obtenido una gran mejoría en su estado clínico, la dosis de ciclosporina debe ser disminuida por 0,5 a 1,0 mg/Kg/día hasta que la dosis más baja para mantenimiento se alcance o ésta se omite, o se agreguen otras modalidades terapéuticas.

Ellis y colaboradores compararon el uso de dosis bajas (1,5 vs 3,0 mg/Kg/ día) en pacientes que ya habían sido tratados para la fase inicial. Hallaron que los factores asociados con remisiones más largas fueron: a) menor extensión de la psoriasis al inicio del mantenimiento; b) menor dosificación de la ciclosporina en la fase inicial de aclaramiento; c) dosis más al-

tas de mantenimiento; y, d) una menor diferencia entre la dosis inicial y la de mantenimiento⁽⁴⁴⁾

Efectos secundarios:

1. Nefrotoxicidad e hipertensión. Son dosis dependientes. Los nefrólogos aceptan que el uso de la ciclosporina puede llevar a una disminución de la filtración glomerular, que puede persistir, pero generalmente se observa al inicio del tratamiento^(46,47). La incidencia de hipertensión es aproximadamente de un 10%. En muchos casos se piensa que es debido al efecto vasoconstrictor directo de la ciclosporina, pero también pudiera ser secundario a la disfunción renal.
2. Trastornos electrolíticos: hipercalemia e hipermagnesemia.
3. Hiperuricemia.
4. Parestesias, disestesias, hiperestesias y cefaleas.
5. Hiperplasia gingival: usualmente reversible al terminar el tratamiento.
6. Gastrointestinales: náuseas, diarreas, anorexia.
7. Misceláneos: hipertricosis, hiperlipidemia.

Usos de la ciclosporina:

La indicación mayor para el uso de la ciclosporina es la psoriasis extensa en los pacientes que han fallado con otros tratamientos como esteroides tópicos, Goeckerman modificado o PUVA. Las excepciones a esto incluyen aquellos pacientes con psoriasis extensa, excesivamente inflamatoria o en la psoriasis eritrodérmica donde es un medicamento de primera elección. Una vez que la inflamación extensa está bajo control, el paciente puede

ser iniciado con fototerapia ya sea UVB o PUVA. Aunque no se recomienda usualmente administrar fototerapia y ciclosporina simultáneamente por temor a aumentar el riesgo de neoplasias cutáneas, en la práctica real siempre habrá un período de cabalgamiento.

Los criterios de exclusión son inmunosupresión, daño hepático o renal preexistente (que incluye a pacientes tratados con metotrexate), pacientes con medicamentos citotóxicos o nefrotóxicos, una historia de neoplasias internas o múltiples neoplasias cutáneas, hipertensión no controlada y la presencia de infecciones latentes o activas (TBC). También se deben excluir a los pacientes no confiables o que no comprenden la complejidad del tratamiento.

TRATAMIENTO FUTURO DE LA PSORIASIS

A pesar de los múltiples tratamientos existentes, siempre se están haciendo intentos para mejorar la respuesta de los pacientes y reducir los efectos secundarios de los medicamentos.

Dentro de los nuevos tratamientos con luz actualmente se está investigando el uso de la terapia fotodinámica

que consiste en la combinación de fotosensibilizadores que absorben la luz principalmente en el espectro de la luz roja y la irradiación con longitudes de onda correspondientes. De los fotosensibilizadores utilizados el derivado de la hematoporfirina (HPD) ha demostrado ser eficaz^(47,48).

Como conclusión es importante conocer bien estos medicamentos y sus indicaciones. Weinstein y White proponen que los pacientes reciban cada tratamiento por uno o dos años y después pasarlos a otra terapia. La rotación de los tratamientos para la psoriasis severa a moderada puede disminuir la toxicidad a largo plazo y permitir que los tratamientos sean mantenidos por muchos años.

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN CUERO CABELLUDO

- Champúes: alquitranes, piritionato de zinc, ketoconazol, ácido salicílico y sulfuro de selenio.
- Esteroides: lociones, soluciones, geles
- Antralina.
- Preparaciones queratolíticas tópicas.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE ACUERDO AL TIPO DE TRATAMIENTO

	GUTTATA	PSORIASIS CRÓNICA EN PLACAS	PUSTULOSA Y ERITRODÉRMICA
TOPICO	UVB BAÑO DE SAL + UVB BAÑO DE PUVA ESTEROIDES DERIVADO DE VITAMINA D	ANTRALINA PUVA TRATAMIENTOS COMBINADOS	
SISTEMICO		METOTREXATE CICLOSPORINA	RETINOIDES METOTREXATE CICLOSPORINA

- Solución de calcipotriol.
- Aceite de oliva, debridamiento de las escamas.
- Esteroides intralesionales.
- Terapia sistémica: metotrexate, ciclosporina.
- Radioterapia superficial.

TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS UNGUEAL

- Esteroides: tópicos potentes, oclusión.
- Esteroides intralesionales.
- 5 - FU tópico.
- Metotrexate y otras terapias sistémicas.
- PUVA
- Radioterapia superficial.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Christophers, E., Sterry, W.: Disorder of Cell Kinetics and Differentiation: In Fitzpatrick et al. *Dermatology in General Medicine*. Fourth Edition, U.S.A.: McGraw-Hill, Inc, 1993; 11:399-514.
2. Christophers, E., Kiene, P.: Guttate and Plague Psoriasis. In *Dermatologic Clinics*. USA. W.B. Saunders Company, 1995; 13(4):751-756.
3. Hill, J.H., Cohen P.: Pustular and Erythrodermic psoriasis. In *Dermatologic Clinics*. USA. W.B. Saunders Company, 1995; 13(4):757-770.
4. Nikacin, A., Phillips, C., Gilbert, S., Savino, O., Silverman, A. Stone, M., Menter A.: Characterization of Skin-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Psoriasis. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1991; 96(1):3-9.
5. Nickoloff, B.: The Cytokine Network in Psoriasis. *Arch Dermatol*, 1991; 127:871-884.
6. Lowe, P.M., Lee, M-L., Jackson, C.J., T. To, Cooper, A.J., Schrieber, L.: 1995. The endothelium in Psoriasis.
7. Uyemura, K., Yamamura, M., Fivenson, D., Modlin, R., Nickoloff, B.: The Cytokine Network in lesiona; an Lesion-Free Psoriatic Skin is characterized by a t-helper type Cell Mediated Response. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1993; 5:701705.
8. Barker, J.N.W.N., Groves, R.W., Allen, M.H., Macdonald, D.M.: Preferential adherence of T lymphocytes and neutrophils to psoriatic eidermis. *British Journal of Dermatology*. 1992; 127:205-211.
9. Veale D., Rogers, S., Fitzgerald, O.: Immunolocalization of adhesion molecules in psoriatic arthritis, psoriatic and normal skin. *British Journal of Dermatology* 1995; 132:32-38.
10. Wakita, H., Takigawa, M.: E-Selectin and vascular cell adhesion molecule -1 are critica) for initialtrafficking of helper - inducer memory T cells in psoriatic plaques. *Arch Dermatol*. 1994; 130:457-463.
11. Griffiths, C.E.M., Voorheers, J.J.: Immunological mechanisms involved in psoriasis. Springer Semin Immunopathology. 1992; 13:441-454.
12. Petzelbaver, P., Pober, J., Keh, A., Braverman, 1.: Inducibility and expression of microvascular endothelial. Ahesion molecules in lesiona; perilesional, and on involved skin of psoriatic patients. *The journal of Investigative Dermatology*. 1994; 103(3):300-305.
13. Schlaak, J.F., Buslau, M., jochum, W., Hermann, E., Girnd, M., Gallati, H., Meyer Zum Buschenfelde, K-H., Fleischev, B.: T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the TH1 Subset. *The journal of Investigative Dermatology*, 1994; 102:145-149.
14. Nickoloff, B., Nestle, F., Zheng, X-C., Turka, L.: Lymphocytes in skin lesions of psoriasis and mycoses fungoides express B71 a ligand for CD28 Blood. 1994; 83(9):2580-2586.
15. Irvingkatkz, H., Topical Corticosteroids. In *Dermatologic Clinics*. USA. W.B. Saunders Company. 1995; 13(4) 805-815.
16. Van de Kerknof P.C., Chang A., Van der Walle Hb, et al.: Weekly treatment of psoriasis with a hydrocolloid of dressing in combination with triamcinolone acetoni-de. *Act. Derm. Venereol*, 1994; 74(2):143146.
17. Griffiths C.E., Tranfaglia M.G., Kang S.: Prolonged occlusion in the treatment of psoriasis: a clinical and immunohistologic study. *J. Am. Acad Dermatol*, 1995; 32(4):618-622.
18. Mahrle G., Bonnekon B., Wevers A., Hegemann L.: Anthralin: how does it act and are there more favorable derivatives? *Acta Derm, Venereol. Suppl. Stockn*. 1994; 186:84-84.
19. Wiegrebe W., Muller K.: Treatment of psoriasis with anthrones-cyhemical principles, biochemical aspects and approaches to the design of novel derivatives. *Skin Pharmacol*. 1995; 8(1-2):1-24.
20. Zvulunov A., Anisfeld A., Metzker A.: Efficacy of short-contact therapy with dithranol in childhood psoriasis. *Int. J. Dermatol*. 1994; 33(11):808-810.
21. Swinehart J.M., Lowe N.J., UVABA therapy for psoriasis. Efficacy with shortened treatment times with the combined use of coal tar, anthralin and metal halide ultraviolet machines. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1991; 24(4):594-597.
22. Gottlieb S.L., Heftler N.S., Gilleaudeau P., Johnson R.et al: Short-contact anthralin treatment augments therapeutic efficacy of cyclosporine in psoriasis: a clinical and pathologic study. *J. Am. Acad.Dermatol* 1995; 33(4):637-645.
23. Van de Kerkhof P.C.: Biological activity of vitamin D analogues in the skin, with special reference to antipsoriatic mechanisms. *Br. J. Dermatol*. 1995; 132(5):675-682.
24. Hifhton A., Queji J.: Calcipotriene ointment 0,005% for psoriasis: a safety and efficacy study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1995; 32(1):62-72.
25. Gumowski Sunek D., Rizzoli R., Sauratj.H.: Oral calcium tolerance test in extensive psoriasis treated with topical calcipotriol. *Dermatology*. 1995; 190(1):43-47.
26. Bourke J.F., Berth iones J., Mumford R., Igbal S.J., Hutchinson P.E.: High dose topical calcipotriol consistently reduces serum parathyroid hormone levels. *Clin. Endocrinol. Oxf*. 1994; 41(3):295-297.
27. Tham S.N., Lun K.C., Cheong WK.: Acomparative study of calcipotriol ointment and tar in chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol*. 1994; 131(5):673-667.
28. Bagot M., Grossman R., Pamphite R., Binderup L. et al.: Additive effects of calcipotriol and cyclosporine A: from in vitro experimeents to in vivo applications in the treatment of severe psoriasis. *C.R. Acad. Sci. Ill*. 1994; 31 7(3):282-286.
29. Bruce S., Epinette W.W., Funicella T., Ison A. et al.: Comparative Study of calcipotriene (MC903) ointment and fluciconide ointment in the treatment of psoriasis. *J.Am. Acad. Dermatol*. 1

30. Kragballe K., Dam T.N., Hansen E.R., Baadsgaard O. et al.: Efficacy and safety of the 20-epi-vitamin D, analogue KH1060 in the topical therapy of psoriasis: results of a dose ranging study. *Acta. Derm. Venereol.* 1994; 74(5):398-402.
31. Morinson, Warwick L.: Phototherapy. *Current problems in Dermatology.* 1994; 6(4):125-156.
32. Picot E., Picot Debeze M.C., Meunier L., Peyron J.L., Meynadier J.: La phototherapie UVB a spectre etroit (lampes Philips TLO1) dans le psoriasis. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1992; 119(9):639-642.
33. Ortel B., Perl S., Kinacian T., Calzavara-Pinton et al.: Comparison of narrow band (311 nm) UVB and broad band UVA after oral or bath water 8-methoxypsoralen in the treatment of psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29(5 Pt 1): 736-740.
34. El Mofty A. M., El Sawalhy H., El Mofty M.: Clinical study of a preparation of 8-methoxypsoralen in photochemotherapy. *Int. J. Dermatol.* 1994; 33(8):588-592.
35. Fischer T. PUVA: how to use it for maintenance. *Semin. Dermatol.* 1992; 11 (4):287-290.
36. Calzavara-Pinton P.G. et al.: Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath-PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermatology.* 1994; 189(3):256-259.
37. De Rie M.A. et al.: A new psoralen containing gel for topical PUVA therapy: development and treatment result in patients with palmoplantar and plaque type psoriasis, and hyperkeratotic eczema. *Br. J. Dermatol.* 1995; 132(6):964-969.
38. Stern R.S., Laird N.: The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy follow up study cancer.* 1004; 73(11):2759-2764.
39. Green C. et al.: A comparison of the efficacy and relapses rates of narrow-band UVB (TL-01) monotherapy vs etretinate (re-TL-01) vs etretinate-PUVA (re-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br. J. Dermatol.* 1992; 127(1): 5-9.
40. Jeffes E.W. 3rd. et al.: Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth inhibitory effects of methotrexate. *J. Invest. Dermatol.* 1995; 104(2):183-188.
41. Dolan O.M., Burrows D., Irvine A., Walsh M.: The value of a baseline liver biopsy prior to methotrexate treatment. *Br. J. Dermatol.* 1994; 131 (6):891 -894.
42. Shahidullah M., Tham S.N., Goh C.L.: Etretinate therapy for psoriasis and other keratinizing disorders: a 10 year retrospective study in Singapore. *Int. J. Dermatol.* 1993; 32(9):686-689.
43. Pilkington T., Brogden R.N.: Acitretin. A review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs.* 1992; 43(4): 597-627.
44. Ellis C.N. et al.: Duration of remission during maintenance cyclosporine therapy for psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1995; 131(7): 791-795.
45. Zachariae H., Steen-Olsen T.: Efficacy of cyclosporine A (CyA) in psoriasis: an overview of dose/response, indications, contraindications and side effects. *Clin. Nephrol.* 1995; 43(3): 154-158.
46. Messana J.M., Johnson K.J., Mihatsch M.H., Renal Structure and function effects after low dose cyclosporin in psoriasis patients: a preliminary report. *Clin. Nephrol.* 1995; 43(3):150-153.
47. Lui H.: Photodynamic therapy in dermatology with porphyrin sodium and benzoporphyrin derivative: an update. *Semin. Oncol.* 1994; 21 (6 suppl 15): 11-14.
48. Lewis H.M.: Therapeutic progress II. Treatment of psoriasis. *J. clin. Pharm. Ther.* 1994; 19(4): 223-232.
49. Weinstein G.D., White G.M.: An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J. Am Acad. Dermatol.* 1993; 28(3): 454-459.

Huang W, Rothe M; Grant-Kels J.
The burning mouth syndrome
J. Dermatol. 1996; 34: 91-8

THE BURNING MOUTH SYNDROME

El síndrome de la boca ardiente está caracterizado por sensaciones de ardor y calor en la boca en ausencia de anomalías mucosas significativas. Para pacientes en quienes ningún factor causal puede ser identificado, terapia empírica antimicótica, nutricional y de reemplazo estrogénico pueden ser iniciados. Si estos fallan, tratamiento prolongado con antidepresivos, benzodiazepinas y clonazepam puede ser considerado. Capsaicina tópica y terapia con láser han sido reportados beneficiosos en pocos pacientes.

Dra. Elisa Goncalvez Freitas