

Nuevos tratamientos para formas resistentes de variantes de liquen plano



Marina Romero Bravo

Residente de segundo año. Servicio de Dermatología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

El liquen plano (LP) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a nivel cutáneo, a las mucosas, y a anejos como las uñas y el pelo. Existen distintas formas clínicas y, aunque algunas de ellas se resuelven por sí solas en meses o pocos años, un porcentaje considerable se cronifica y se hacen refractarias a diversos tratamientos. Algunas variantes, como el LP ungueal, requieren desde el inicio un tratamiento temprano e intensivo para evitar posibles secuelas irreversibles. Así, **el manejo de ciertas formas de liquen plano supone un auténtico reto.**

En los últimos años, han surgido tratamientos novedosos en el campo de la dermatología, como son los fármacos biológicos o las pequeñas moléculas orales, que sirven para tratar una amplia variedad de afecciones cutáneas. Respecto al LP, estos nuevos tratamientos se han dirigido principalmente para tratar las formas de más difícil control, como es el caso del LP oral, genital, ungueal o hipertrófico (fig. 1). En este trabajo, revisaremos estas novedades terapéuticas.

Se ha evaluado el uso de los **inhibidores de JAK** (del inglés, *Janus kinases*) en diferentes formas de LP, ya que parece que la vía JAK/STAT podría tener un papel fundamental en la patogenia de esta enfermedad. Su uso se fundamenta en que la inhibición de esta

vía podría proteger a los queratinocitos de los efectos citotóxicos de los linfocitos CD8+ activados.

Los más usados han sido el tofacitinib, el baricitinib, el ruxolitinib y el upadacitinib¹. Se han utilizado para tratar distintas formas de LP, incluyendo algunas variantes de difícil control como son las formas oral, genital, ungueal o esofágica. Se estima que **el porcentaje de respuesta general (respuesta completa + respuesta parcial) es del 73 %, experimentando la mayoría de pacientes una respuesta clínica parcial¹.**

A pesar de que el fármaco más usado en la literatura ha sido el tofacitinib, los que han presentado mejores resultados han sido el ruxolitinib y el upadacitinib¹. Una limitación a la hora de interpretar estos resultados es el hecho de que hasta la mitad de los pacientes tratados con inhibidores de JAK presentaban, además, tratamiento concomitante con más fármacos sistémicos.

Por otro lado, actualmente, se está evaluando el uso de ruxolitinib tópico en un ensayo clínico en fase 2 en pacientes refractarios a tratamientos sistémicos convencionales como corticoides, acitretina, metotrexato o hidroxicloroquina. Parece que podría ser eficaz, y contaría con un excelente perfil de seguridad.

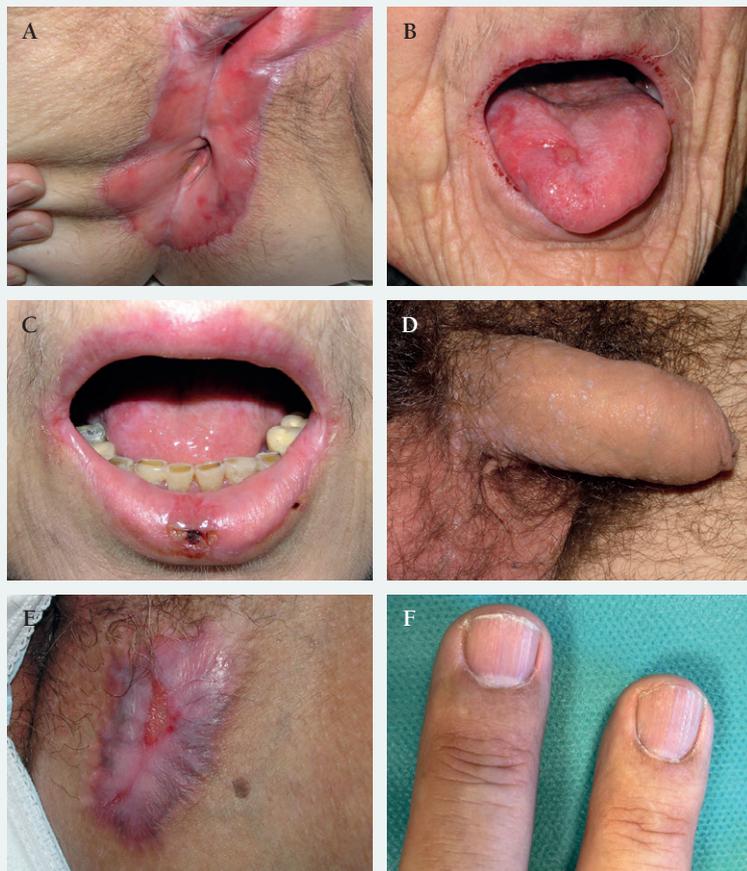


FIGURA 1. Formas de presentación de algunas de las variantes clínicas de liquen plano: **A)** liquen plano erosivo vulvar; **B y C)** liquen plano erosivo oral; **D)** lesiones de liquen plano en el cuerpo del pene; **E)** lesión de liquen plano hipertrófico; **F)** liquen plano ungueal.

El apremilast y el roflumilast son dos inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (IPDE-4), que actúan favoreciendo la acumulación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) intracelular e inhibiendo en última instancia la producción de citocinas proinflamatorias. Ambos son fármacos bien tolerados y con excelente perfil de seguridad, siendo los síntomas gastrointestinales los efectos secundarios más frecuentes.

Aunque el apremilast se ha usado también para el tratamiento de la forma clásica de LP cutáneo, parece que **los resultados más prometedores los tendría tratando las formas erosivas de LP oral y genital**². Actualmente, la evidencia se basa, fundamentalmente, en series de casos publicados, contando la serie de mayor tamaño con 10 pacientes.

En esta, todos los pacientes tratados consiguieron una mejoría parcial, y hasta un tercio, una mejoría notable².

Respecto al roflumilast, existen únicamente dos casos publicados en la literatura, aunque su uso parece prometedor por distintos motivos. Por un lado, los pacientes tratados presentaron una **resolución completa o casi completa de las lesiones, a pesar de que habían sido ya refractarios a diversos tratamientos sistémicos, entre ellos, el apremilast**³. Por otro lado, su precio es mucho más asequible que el del apremilast, especialmente, en países en los que ya está aprobado el genérico.

Diversos **fármacos biológicos** han sido usados en pacientes con formas refractarias de variantes de LP, como los inhibidores del factor de necrosis tu-

moral alfa (anti-TNF- α ; del inglés, *anti-tumor necrosis factor alpha*), los inhibidores de las interleucinas (IL) anti-IL-17, anti-IL-2/23, anti-IL-23, anti-IL-2 y los anti-CD20. En el LP oral, se han observado **mayores niveles de IL-17 en la saliva de los pacientes con formas erosivas o atróficas** respecto a las formas reticuladas y, en estos últimos, niveles mayores que en pacientes sanos⁴. **También se ha observado una mayor producción de IL-23 por parte de los queratinocitos.** Por ello, en numerosas publicaciones, se ha evaluado el uso de los inhibidores de **IL-17, IL-23 e IL-12/23 para el tratamiento del LP oral, comunicándose casos exitosos con estas tres familias de fármacos**⁴. La principal limitación reside, de nuevo, en que la mayoría de la literatura publicada son comunicaciones de casos aislados. Actualmente, hay ensayos clínicos en curso en los que se está evaluando el uso de guselkumab (anti-IL-23) y secukinumab (anti-IL-17A).

La **terapia fotodinámica** ha sido **utilizada principalmente para las formas orales. Su eficacia parece comparable a la de los corticoides tópicos** en cuanto a disminución de síntomas, aumento de funcionalidad y capacidad curativa⁵. Los fotosensibilizantes usados son, sobre todo, el azul de metileno y el azul de toluidina, y la principal fuente de luz empleada ha sido el láser de diodo rojo, con una longitud de onda entre los 600 y los 650 nm⁵.

Otros tratamientos descritos en la literatura son las inyecciones de plasma rico en plaquetas, el láser de baja potencia, o los suplementos de vitamina D.

Como conclusión, a pesar de la gran variedad de opciones terapéuticas disponibles, el manejo de las diferentes variantes de LP continúa siendo todo un reto. Algunos de los nuevos fármacos revisados se erigen como opciones prometedoras, aunque **actualmente la calidad de la evidencia científica es baja y son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para poder establecer recomendaciones con mayor evidencia científica.** Por otro lado, muchos de los tratamientos revisados solo son parcialmente eficaces y, además, destaca la escasa literatura publicada respecto a nuevos tratamientos en algunas formas clínicas, como es el caso del LP ungueal. Todo esto justifica la búsqueda continua de nuevos tratamientos, aunque se abre una puerta a la esperanza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abduelmula A, Bagit A, Mufti A, Yeung KCY, Yeung J. The use of Janus kinase inhibitors for lichen planus: an evidence-based review. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(3):271-6.
2. Paul J, Foss CE, Hirano SA, Cunningham TD, Pariser DM. An open-label pilot study of apremilast for the treatment of moderate to severe lichen planus: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):255-61.
3. Fage S, Johansen C. Severe and therapeutic challenging oral erosive lichen planus treated with oral roflumilast. *Clin Exp Dermatol.* 2023;48(5):556-7.
4. Agha-Hosseini F, Moosavi MS, Bahrami H. A systematic review of interleukin-17 in oral lichen planus: from etio-pathogenesis to treatment. *Clin Med Res.* 2023;21(4):201-15.
5. Nagi R, Muthukrishnan A, Rakesh N. Effectiveness of photodynamic therapy (PDT) in the management of symptomatic oral lichen planus: a systematic review. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2023;13(2):353-9.