

NUEVAS ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS: CICLOSPORINA Y CALCIPOTRIOL

Flórez Díaz-Granados, Mercedes
Escobar Avila, Margarita

RESUMEN

El tratamiento de la psoriasis incluye una diversidad de medidas, lo que refleja la ineficacia relativa o sus efectos secundarios indeseables. Las alternativas más recientes incluyen a la Ciclosporina A y al Calcipotriol. Se hace un análisis breve de estas dos sustancias y se relata el efecto sobre 10 enfermos tratados con Ciclosporina A en dosis bajas de 2.5-5 mg/K/día, en quienes se lograron resultados calificados como excelentes en 7 casos y buenos en 2.

(Palabras clave: Psoriasis, Ciclosporina, Calcipotriol)

INTRODUCCION

La diversidad de terapias existentes para el control de la psoriasis, refleja el hecho de que la mayoría de los tratamientos actuales carecen de eficacia, presentan efectos secundarios importantes o son difíciles de usar.

Aunque la causa exacta de la psoriasis permanece desconocida, factores genéticos juegan un papel importante en su patogenia.

Cambios característicos de la enfermedad incluyen: Hiperproliferación epidérmica y diferenciación incompleta de los queratinocitos, dilatación y elongación de los capilares de la dermis papilar y migración de linfocitos T y neutrófilos activados a la dermis y epidermis.

Los principales tratamientos antipsoriáticos continúan siendo los corticoesteroides tópicos; preparaciones de alquitranes; antralina; terapia con radiación ultravioleta como el PUVA o con UVB y tratamiento sistémico con Methotrexate® exhiben varios grados de eficacia, pero no son adecuados para su uso en todos los pacientes debido a efectos adversos, aromas desagradables o dificultad en su aplicación, ya que algunos de estos productos pueden manchar la ropa.

Mercedes Flórez Díaz-Granados MD, Dermatóloga, Profesora Asociada Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada. Especialista Hospital Militar Central

Margarita Escobar Avila, MD. Residente III Dermatología. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada
Santafé de Bogotá

Trabajo presentado en el XIX Congreso Colombiano de Dermatología, San Andrés (Islas), Septiembre de 1992.

Desde hace algunos años existen dos alternativas que han demostrado efectividad y seguridad. Los nuevos medicamentos son la ciclosporina en dosis bajas por vía oral, y el calcipotriol, un análogo de la vitamina D3, aplicado tópicamente.

Ciclosporina¹⁻²²

La ciclosporina A (Clp-A) es un undecapéptido altamente lipofílico, producido por el hongo *Tolypocladium inflatum* Gams antiguamente llamado *Trichoderma polysporum* y por el *Cylindrocarpum lucidum*. Fue descubierta en 1970 por Thiele, e indicada inicialmente como antifúngico. En 1971 Haerri y Ruegger aislaron una mezcla de metabolitos e iniciaron los primeros experimentos biológicos. En 1975, Borel y col. realizaron los primeros análisis *in vivo* e *in vitro* que demostraron la actividad inmunosupresora de la Clp-A, que dos años más tarde se comprueba con varios estudios a nivel mundial en trasplante, especialmente renal y en la enfermedad injerto contra huésped.

La primera publicación sobre la eficacia de la Clp-A en el tratamiento de la psoriasis fue un estudio realizado por Müller y col en 1979 para demostrar el efecto de este medicamento en el tratamiento de la artritis. En el trabajo fueron incluidos cuatro pacientes con lesiones cutáneas y artritis psoriásica simultáneamente. Al finalizar la primera semana de tratamiento, la afección de la piel había mejorado notoriamente, tendiendo a desaparecer. Posteriormente se han realizado múltiples estudios abiertos, no controlados y otros doble ciego, controlados con placebo, todos confirmando la eficacia de la Clp-A administrada sistémicamente como tratamiento para la psoriasis en placas, severa y crónica.

El mecanismo de acción de la Clp-A en la psoriasis es motivo de múltiples estudios. Los informes más recientes, de trabajos realizados *in vitro* e *in vivo*, señalan el efecto citostático del medicamento sobre los queratinocitos, además de su acción inmunosupresora (Tabla 1).

Efectos secundarios: A las dosis utilizadas en el tratamiento de la psoriasis, los efectos secundarios de la Clp-A son pocos y reversibles.

El efecto colateral más frecuente es la nefrotoxicidad, con aumento de los niveles de creatinina y nitrógeno uréico. La hipertensión arterial es otra reacción secundaria frecuente, pero es fácilmente controlable con antagonistas del calcio y con el captopril.

Tabla 1.
Posibles mecanismos de la actividad citostática de la Ciclosporina

-Detención en la fase G ₀ /G ₁ del ciclo celular
-Inhibición de la ornitín decarboxilasa y la síntesis de poliaminas
-Inhibición de la unión de la calmodulina y de la cascada enzimática
-Incremento de la adenilato ciclasa beta adrenérgica
-Inhibición de la prolactina, disminución en la expresión de receptores para la transferrina y EGF (Factor de crecimiento epidérmico)
-Inhibición del "factor de elongación 2" de la biosíntesis de proteínas
-Interferencia con la actividad de la fosfolipasa A ₂ y el metabolismo de los eicosanoides
-Inhibición de la transcripción de oncogenes (myc, ras, fos)

En algunos pacientes se ha observado hipertricosis e hiperplasia gingival.

Entre los síntomas subjetivos más comunmente relatados por los pacientes en tratamiento con Clp-A, se encuentran: Mialgias, artralgias, náuseas, fatiga y parestesias.

Interacción con otros medicamentos:

Se produce:

-Aumento de concentración plasmática de ciclosporina con: Eritromicina, norfloxacin, ketoconazol, anticonceptivos orales, esteroides androgénicos, corticoesteroides, cimetidina, bloqueadores de calcio, danazol.

-Disminución de concentración plasmática de ciclosporina con: Difenilhidantonina, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, trimetoprim-sulfa.

-Aumento de la nefrotoxicidad: Antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, aminoglucósidos, cefalosporinas, anfotericina B, melfalán, trimetoprim-sulfa.

-Otras interacciones: El uso concomitante con digoxina aumenta el riesgo de intoxicación digitálica.

Como parte de un estudio multicéntrico se inició el tratamiento con ciclosporina en pacientes con psoriasis severa.

PACIENTES Y METODOS

Pacientes: Se eligieron 10 pacientes con psoriasis severa con PASI(*) mayor de 18, que habían sido tratados previamente con Methotrexate[®], retinoides o PUVA. Se excluyeron individuos con trastornos renales, hepáticos, cardiovasculares, neurológicos, metabólicos o hematológicos o que hubieran recibido alguno de los tratamientos mencionados anteriormente en un período menor de un año para los retinoides, de tres meses para drogas inmunosupresoras o corticoesteroides y de un mes para PUVA.

(*) PASI - PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (Índice de área comprometida y severidad de la psoriasis)

Tratamiento: Todos los pacientes fueron tratados inicialmente con dosis de 2.5 mg/K. de peso por día, durante las primeras seis semanas. Si la reducción de la enfermedad era de más del 33%, la dosis se mantenía igual, pero si esto no sucedía, se incrementaba a 4 mg/K por día por seis semanas más. Al llegar a la semana 12 de tratamiento, si la reducción de la enfermedad no era mayor del 66%, se incrementaba la dosis a 5 mg/K por día, hasta la finalización del estudio en la semana 26.

Métodos: Los pacientes fueron examinados previamente al tratamiento y en las semanas, 2^a, 4^a, 6^a, 8^a, 12^a, 14^a, 16^a, 18^a, 22^a y 26^a. A todos se les practicaron los siguientes exámenes antes de la terapia, para cada control y al final del estudio: Creatinina, Nitrógeno uréico, potasio sérico, bilirrubina, SGOT, fosfatasa alcalina, ácido úrico, hemoglobina. recuento de leucocitos con diferencial, plaquetas, proteinuria y glucosuria. Se realizaron mediciones de concentración de Clp-A en sangre en tres oportunidades.

Al inicio del estudio se determino el PASI, que debería ser mayor de 18. La severidad de la enfermedad y la eficacia del medicamento se median según el PASI en cada control.

También en cada visita se interrogaba a los pacientes sobre efectos secundarios y acerca de síntomas como prurito, artralgias y compromiso de las uñas.

RESULTADOS

La totalidad de los 10 pacientes que participaron en el estudio, terminaron el tratamiento.

Se calificó como resultado excelente una reducción del PASI de más del 85%. Bueno, cuando la disminución era de más del 70% Igual, cuando el PASI era el mismo que al inicio del estudio, a pesar del tratamiento y Peor, si había más lesiones que al comienzo de la terapia. (Tabla N^o 2)

Tabla 2.
Resultados de la Psoriasis severa con Ciclosporina en dosis bajas.

	Número de pacientes
EXCELENTE	7
BUENO	2
IGUAL	1
PEOR	0
TOTAL	10

Con relación a los efectos secundarios, el más frecuentemente observado fue la hipertensión arterial, presente en cuatro pacientes, que se controló con captopril. En segundo lugar, se encuentran las mialgias, artralgias y cefalea, en dos pacientes, respectivamente. (Tabla N^o 3)

Tabla N° 3.
Efectos secundarios - Tratamiento de las
Psoriasis severa con ciclosporina a dosis bajas.

	Número de pacientes
Hipertensión arterial	4
Mialgias	2
Artralgias	2
Cefalea	2
Aumento de potasio	1
Aumento de fosfatasa alcalina	2
	N = 10

Los pacientes fueron evaluados un mes luego de terminado el estudio. Para este momento, dos de ellos habían recaído el 100%, es decir, presentaban un PASI igual al inicial; otros tres habían recaído el 80% comparado con el PASI inicial; tres el 50% y dos, menos del 50%. Ninguno de los enfermos presentó "fenómeno de rebote".

CONCLUSIONES

La ciclosporina ha demostrado ser un medicamento eficaz en el tratamiento de la psoriasis severa con dosis bajas, disminuyendo así el riesgo de nefrotoxicidad y de hipertensión arterial. Los pacientes del estudio respondieron mejor con esta droga que con PUVA, Methotrexate® o etretinato y con menos efectos colaterales.

Aunque hubo recaídas, como era de esperarse, no se presentó el "fenómeno de rebote", tan frecuentemente observado en las varias formas de tratamiento de la psoriasis.

Concluimos que a las dosis utilizadas, 2.5 mg a 5 mg por K/día y controlando permanentemente la presión arterial y la función renal, la Clp-A es un medicamento eficaz y seguro en el tratamiento de la psoriasis severa. Se requiere de estudios futuros para determinar una dosis menor, de "mantenimiento" que permita ser suministrada a los pacientes por largos períodos de tiempo.



Fig N° 1 (A). Psoriasis pretratamiento con ciclosporina A.



Fig N° 1 (B). Post tratamiento



Fig N° 2 (A). Psoriasis pretratamiento con ciclosporina A.



Fig N° 2 (B). Post tratamiento

Calcipotriol²³⁻³⁹

Este es un medicamento relativamente nuevo, análogo de la 1.25 dihidroxivitamina D3, el metabolito biológicamente activo de la vitamina D. Posee receptores de unión similares a los de la 1.25 dihidroxivitamina D3 (Calcitriol) en los queratinocitos cultivados y muestra efectos comparables con los de este sobre la inhibición de la proliferación celular y el estímulo de la diferenciación. Con relación al metabolismo del calcio es 100 veces menos potente que el calcitriol en animales.

Varios estudios han demostrado su efectividad, por vía tópica, en el tratamiento de la psoriasis. Se presenta en unguento de 50 µg/g.

En la psoriasis los queratinocitos siguen un patrón de maduración alterno, hiperproliferando pero sin completar su maduración terminal. Las queratinas 1 y 2 (marcadores de diferenciación) se encuentran disminuidas y las queratinas 6 y 16 (marcadores de hiperproliferación) están aumentadas. El calcipotriol reduce las cantidades de queratina 16 y 18 y aumenta las queratinas 1 y 2. La disminución en los niveles de queratina 16 sugiere que la terapia con este medicamento inhibe la proliferación de queratina, mientras que el estímulo de la producción de queratina 1 y 2 indica que ocurre un retorno a la maduración normal de los queratinocitos.

Además de la acción sobre los queratinocitos, la aplicación tópica del calcipotriol disminuye significativamente la concentración de polimorfonucleares y linfocitos T y puede incrementar las células de Langerhans.

Los efectos secundarios del calcipotriol son mínimos. Se ha apreciado una discreta reacción de tipo irritativo localmente. El efecto sobre el metabolismo del calcio no es apreciable clínicamente ya que habitualmente no se producen hipercalcemia o calciuria, lo que hace a este medicamento una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la psoriasis.

Actualmente estamos realizando un estudio sobre 20 pacientes con psoriasis en placas, cuyo PASI sea mayor de 15 y el compromiso de la enfermedad no supere al 40% del área corporal, a quienes se les está aplicando calcipotriol en unguento 50 µg/g, dos veces al día, por 8 semanas. Los resultados hasta el momento son buenos pero serán publicados en su totalidad en un futuro.

SUMMARY

Treatment of psoriasis includes multiple approaches, suggesting the lackness of complete efficacy or undesirable side effects of present medications. More recent alternatives are Cyclosporin A and Calcipotriol. A short review about these drugs is made. We report on the therapeutic effect in 10 cases treated with Cyclosporin A (2.5-5 mg/K/day). An excellent response in 7 cases was observed and good results in 2 more was also seen.

(Key words: Psoriasis, Ciclosporina, Calcipotriol).

BIBLIOGRAFIA

Ciclosporina:

1. Gillman AG, Goodman LS, Rall TW, et al Eds. The pharmacologic basis of therapeutics, 7 ed. New York: Macmillan, 1985.

2. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin for psoriasis. *N Engl J Med* 1979; 301:555.
3. Harper JL, Keat ACS, Staughton RCD. Cyclosporin for psoriasis. *Lancet* 1984; II: 981-2.
4. Van Joost TH, Heule F, Stolz E et al. Short-term use of cyclosporin A in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1986; 114: 615-20.
5. Griffiths CEM, Powles AV, Leonard JN, et al. Clearance of psoriasis with low doses cyclosporin. *Br Med J*. 1986; 293: 731-2.
6. Marks JM. Cyclosporin A treatment for severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 745-6.
7. Brooks DB. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J* 1986; 293 :1098-9.
8. Wentzell JM, Baughman RD, O'Connor GT, et al. Cyclosporin in the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 163-5.
9. Picascia DD, Garden JM, Freinkel RK et al. Treatment of resistant severe psoriasis with systemic cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 408-14.
10. Sasaki T, Ikezawa A, Nakajima H. Treatment of severe psoriasis with low dose cyclosporin A and the effect on the helper-suppressor T cell ratio in peripheral blood. *J Dermatol* 1988; 15: 460-86.
11. Finzi AF, Mozzanica N, Cattaneo A et al. Effectiveness of cyclosporine treatment in severe psoriasis: a clinical and immunologic study. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 91-7.
12. Van Joost TH, Bos JD, Heule F, et al. Low-dose cyclosporine A in severe psoriasis: a double-blind study. *Br J Dermatol* 1988; 118: 183-90.
13. Griffiths CEM, Powles AV, McFadden J, et al. Long-term cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 253-60.
14. Monk BE. Cyclosporin A and psoriasis. *Br J Dermatol* 1986; 115: 249-50.
15. Higgins E, Monroe C, Marks J y cols. Relapse rates in moderately severe chronic psoriasis treated with cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1989; 121: 71-4.
16. Kanitakis J, Thivolet J. Ciclosporina: Un inmunosupresor que afecta a la proliferación celular epitelial. *Arch Dermatol (Ed. Esp)* vol 1, num. 3, 1991.
17. Christopher EM, Griffiths CEM. Systemic and local administration of cyclosporine in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1242-7.
18. Fraddin M, Ellis Ch, Voorhees J. Management of patients and side effects during cyclosporines therapy for cutaneous disorders. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1265-75.
19. Valdimarsson H. Immunity during cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1294-1300.
20. Baadsgaard O, Fisher G, Voorhees J, Cooper K. Interactions of epidermal cells and T cells in inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1312-7.
21. Cooper K, Voorhees J, Fisher G, Chan L et al. Effects of cyclosporine on immunologic mechanisms in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1318-28.
22. Fairley JA. Intracellular targets of cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1329-34.

Calcipotriol:

23. Binderup L, Bramm E. Effects of a novel vitamin D analogue MC 903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Bioch Pharm* 1988; 37(5): 889-895.
24. Fairley J. Calcium metabolism and the pathogenesis of dermatologic disease. *Seminars in Dermatol*. 1991; 10: 225-231.
25. Gumowski-Sunek D, Rizzoli R, Saurat JH. Treatment of plaque-type psoriasis by calcipotriol (MC 903): Therapeutic efficacy and systemic effect on calcium metabolism. *Dermatologica* 1990; 181(2): 176.
26. Holland BD, Roberts SG, Russel A, Cunliffe W. Changes in epidermal keratin levels during treatment of psoriasis with topical vitamin D3 analogue MC 903. *Br J Dermatol* 1990; 122(2): 284.
27. De Jong EM, Van de Kerkhof PC. Simultaneous assesment of inflammation and epidermal proliferation in psoriatic plaques during long-term treatment with the vitamin D3 analogue MC 903: modulations and interrelations. *Br J Dermatol* 1991; 124: 221-229.
28. Kragballe K, Fogh K, Sogaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in Psoriasis. *Act.Derm.Venereol (Stockh)* 1991; 71: 475-478.
29. Kragballe K. Treatment of Psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 1989; 125: 1647-1653.
30. Milde P, Hauser U, Simon T, et al. Expression of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in Normal and Psoriatic Skin. *J Invest Dermatol* 1991; 97: 230-239.
31. Muller K, Heilmann C, Poulse LK, Barington T, Bendtzen K. The role of monocytes and T cells in 1,25-dihydroxyvitamin D3 mediated inhibition of B cell function in vitro. *Immunopharmacology* 1991; 21: 121-128.
32. Murdoch D, Clissold S. Calcipotriol A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Psoriasis Vulgaris. *Drugs* 1992; 43: 415-429.
33. Nieboer C, Verburgh CA. Psoriasis treatment with vitamin D3 analogue MC 903 (letter). *Br J Dermatol* 1992; 126: 302-303.
34. Phillips TJ, Dover JS. Recent Advances in Dermatology. *New Engl J Med* 1992; 326: 167-17.