

# Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico. Parte 1: Agentes sistémicos tradicionales

*Psoriasis: current concepts in the systemic treatment.*

Francisco Alejandro Arango<sup>1</sup>, Mario Fernando Franco<sup>2</sup>, Ana María Hoyos<sup>3</sup>

1. Médico residente de dermatología segundo año, Universidad de Caldas.
2. Médico residente de dermatología segundo año, Universidad de Caldas.
3. Médica dermatóloga. Profesora catedrática postgrado dermatología, Universidad de Caldas.

## Resumen

La psoriasis es una dermatosis en la que intervienen múltiples factores patogénicos que interactúan de forma compleja. En la primera parte de este artículo, y a la luz de los conceptos actuales, se revisan los tratamientos sistémicos tradicionales empleados para el manejo de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis, tratamiento con metotrexato, ciclosporina, acitretino, fototerapia.

## Abstract

Psoriasis is a dermatosis in which a multiplicity of ethio-pathogenic factors are involved in a complex way. In the first part of this article and under the scope of current concepts, systemic treatments used for this entity will be reviewed.

**KEY WORDS:** psoriasis, treatment, methotrexate, cyclosporine, acitretin, phototherapy.

### Correspondencia:

Francisco Arango

Email: falejandro.arango@gmail.com

Recibido: 5 de septiembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

## Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica que, por sus características propias, genera dificultad para su abordaje terapéutico y control adecuado. Puede llegar a producir incapacidad y representa un peso psicológico importante para quienes la padecen, produciendo aislamiento social y cambios significativos en sus hábitos. Esta enfermedad afecta, aproximadamente, 0,5% a 4% de la población<sup>1-4</sup>. Actualmente, se considera que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria con mediación inmunológica<sup>4,5</sup>, que comprende una gran cantidad de mediadores celulares y humorales que, a su vez, presentan complejas interacciones, por lo que aún no se entiende totalmente su patogenia.

Con base en lo anterior, se han utilizado múltiples tratamientos tópicos y sistémicos que han ayudado a controlar el proceso. Sin embargo, aún se encuentra lejos el desarrollo de un medicamento que modifique el proceso de la enfermedad de forma total y que no

presente efectos colaterales que obliguen en algún momento a su suspensión<sup>2,4</sup>.

En el presente artículo se hace una breve mención de los conceptos actuales en la fisiopatogenia y, básicamente, se enfoca en el tratamiento sistémico utilizado.

## Patogenia de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad compleja en la que se han identificado 17 diferentes quimiocinas que participan en su proceso patológico, de las 45 descubiertas hasta la actualidad<sup>4,6</sup>.

En su base genética se ha definido como una enfermedad de origen poligenético, en la cual interactúan diferentes factores que cambian la expresión de la enfermedad. Entre los factores hallados se encuentran los llamados *loci* de sensibilidad para psoriasis, de los cuales a la fecha se han hallado nueve diferentes (PSORS1-9) y uno adicional para la artritis psoriásica (PSORAS1)<sup>3,4</sup>. De estos *loci*, el PSORS1 que se encuentra localizado en

6p 21.3, es al que se le ha encontrado mayor relación con la expresión del fenotipo de la psoriasis.

La inmunidad celular también juega un papel importante en la patogenia de la psoriasis y en la respuesta celular se considera de primordial importancia la participación de las células T, específicamente las células T ayudadoras (*helper*) que pueden presentar diferenciación en subgrupos inmunológicos que, a su vez, producen diferentes citocinas.

Estos subgrupos inmunológicos han sido llamados TH1, inducidos por la IL-12, que promueven procesos inflamatorios y que son de gran importancia en la patogenia de la psoriasis, TH2, que promueve procesos atópicos, y TH17, que promueve angiogénesis y quimiotaxis de neutrófilos, y se ha visto que contribuyen de manera diferente a la formación y mantenimiento de las lesiones cutáneas de esta enfermedad<sup>4,7,8</sup>. Varios estudios recientes han reforzado la importancia de la activación de las células TH17, para lo que es indispensable la presencia de IL-23, puesto que estos linfocitos (TH17) inducen la producción del factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento vascular endotelial, inducción del factor angiogénico, generación de péptidos antimicrobianos, producción de IL-8 y liberación local de IL-19, IL-20 e IL-24, todos suficientes para iniciar los procesos de inflamación, angiogénesis, infiltrado neutrofílico e hiperproliferación epidérmica de la psoriasis; además, estos eventos son los mismos que ocurren como respuesta a la infección bacteriana<sup>4,8</sup>.

También juegan un papel importante las células dendríticas epidérmicas, que son presentadoras de antígenos. Estas células reciben una señal para activar las células T que fueron previamente sensibilizadas contra los antígenos cutáneos, posiblemente por mediación de un proceso infeccioso previo. Aunque la actividad anormal de estas células se considera necesaria para el desarrollo de la enfermedad, también parece claro que no es suficiente para su desarrollo<sup>4,8</sup>.

Como factor adicional se ha encontrado disfunción de las células T reguladoras, cuya función es inhibir la función de las células T citotóxicas, lo que resulta en una actividad no controlada de estas últimas y contribuye a la producción de la psoriasis<sup>4,8,9</sup>. Otros estudios adicionales demuestran que las células constitutivas de la epidermis, incluyendo a los queratinocitos epidérmicos, también contribuyen en la patogénesis de la enfermedad<sup>4,8</sup>.

Hay demostración creciente de que las plaquetas tienen un papel importante en la inflamación psoriásica; existe una correlación significativa entre la gravedad de la enfermedad y la expresión de la selectina P, una molécula de adhesión de las plaquetas.

Las plaquetas activadas también favorecen el desarrollo de la aterosclerosis, hipótesis respaldada por el hallazgo

de aumento de la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con psoriasis<sup>10</sup>.

Además, se han implicado varios factores exógenos y endógenos que exacerbaban la enfermedad, incluidos el etanol<sup>11</sup>, el estrés, las infecciones, las quemaduras solares, el trauma local, los medicamentos, el tratamiento local irritante, el tabaquismo, etc<sup>4</sup>.

## Tratamiento sistémico de la psoriasis

Dada la diversidad de factores relacionados con la patogenia de la enfermedad y su condición multifactorial, no ha sido posible encontrar un medicamento que produzca su control total sin que presente efectos colaterales importantes. Esta condición ha llevado al desarrollo de múltiples medidas terapéuticas, entre las cuales tradicionalmente se ha escogido como de primera línea las que proveen manejo tópico de la enfermedad. Sin embargo, dada la variedad de expresión de la enfermedad, en ocasiones se hace insuficiente el manejo tópico y se debe recurrir al tratamiento sistémico, del cual existe una gran cantidad de opciones disponibles.

En general, la decisión de iniciar el manejo sistémico de la psoriasis debe basarse en múltiples consideraciones, como la zona geográfica donde vive el paciente y la posibilidad de asistencia a los controles, el nivel educativo, los factores relacionados con la enfermedad, la extensión del compromiso cutáneo, la presencia de enfermedades concomitantes, etc. En la figura 1 se muestra una propuesta de árbol de decisiones, con consideraciones eminentemente clínicas<sup>12</sup>.

## Agentes sistémicos tradicionales para el manejo de la psoriasis

### Fototerapia y fotoquimioterapia

La radiación ultravioleta actúa como inmunosupresor local por sus efectos directos en las células de Langerhans y sus efectos indirectos en numerosas citocinas y moléculas de adhesión, lo que lleva a un cambio en el fenotipo de las citocinas, de Th1 a Th2, que ayuda a la mejoría de las lesiones<sup>13</sup>.

### Fototerapia con luz ultravioleta b (UVB) (banda ancha y estrecha)

El tratamiento con UVB de banda estrecha (311 nanómetros) se considera, actualmente, el de elección en la psoriasis moderada. Su ventaja más importante es una mayor eficacia con menor producción de eritema, que permite un tratamiento más agresivo, con menos efectos

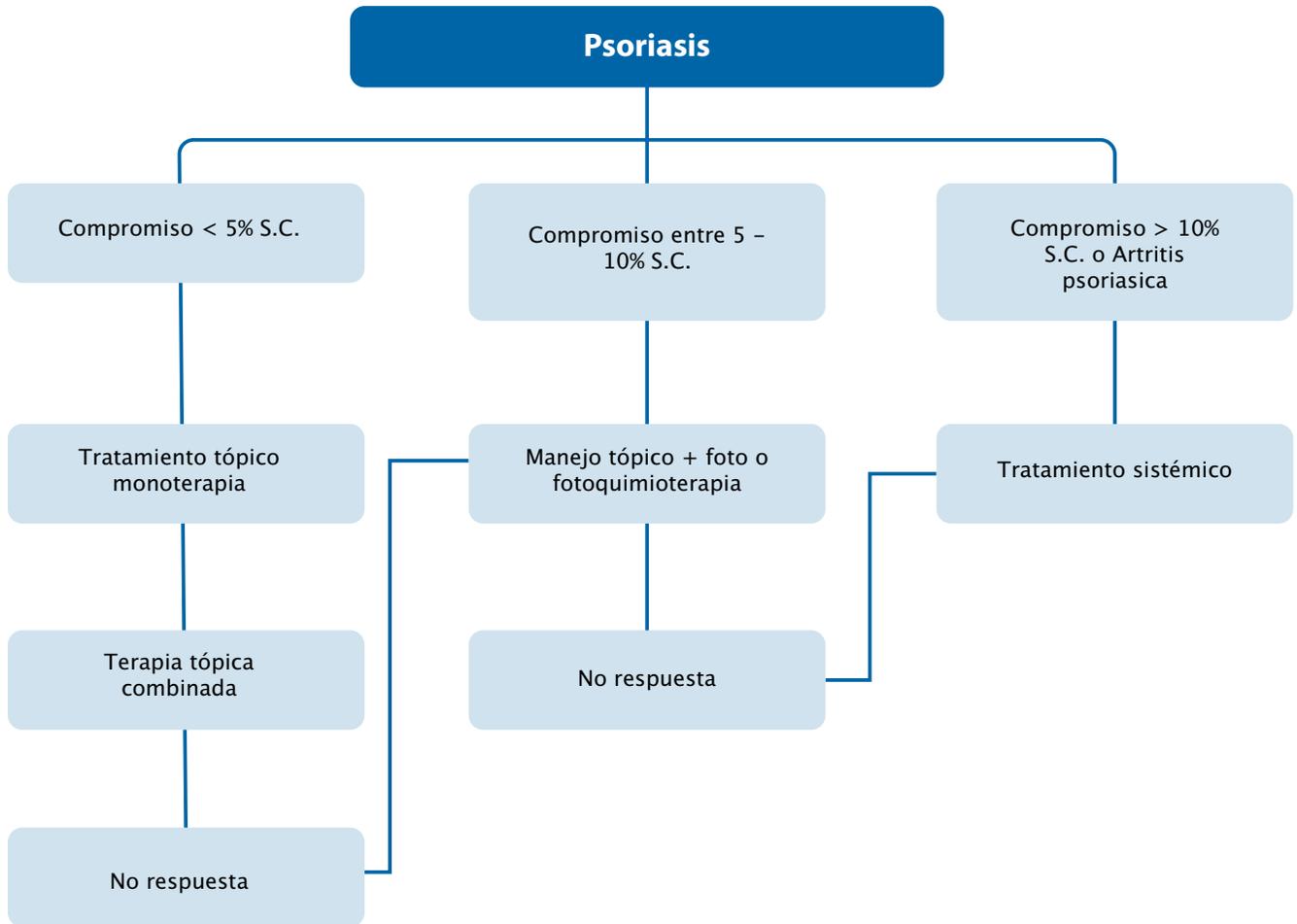


FIGURA 1. Árbol de decisiones para iniciar el tratamiento sistémico de la psoriasis

carcinogénicos. Se indican ambos tipos de tratamiento en la psoriasis generalizada que no mejora con el manejo tópico, incluyendo la forma gutata.

La dosificación para banda ancha debe ajustarse, de acuerdo con el fototipo de la piel, entre 20 y 60 mJ/cm<sup>2</sup> o 50% de la dosis mínima de eritema del paciente con subsecuentes aumentos de 5 a 30 mJ/cm<sup>2</sup> en tres a cinco sesiones por semana. Para banda estrecha, la dosis inicial fluctúa de acuerdo con el fototipo entre 130 y 400 mJ/cm<sup>2</sup> o el 50% de la dosis mínima de eritema, con aumentos posteriores de 15 a 65 mJ/cm<sup>2</sup> o incrementos de 10% de la dosis mínima de eritema.

Durante el tratamiento con UVB de banda ancha, se espera una mejoría inicial dentro de las cuatro primeras semanas, con un promedio de 20 a 25 sesiones para inducir el blanqueamiento del paciente. Con la UVB de banda estrecha, el blanqueamiento se consigue dentro de las primeras 15 a 20 sesiones. En ambos casos el tratamiento de mantenimiento puede prolongar las remisiones.

En cuanto a la duración de la mejoría, se han encontrado tasas de remisión de 5% después de un año con

UVB de banda ancha y de 38% con UVB de banda estrecha. Este tratamiento está contraindicado en casos de lupus eritematoso sistémico o xeroderma pigmentoso. Debe tenerse precaución en pacientes con fototipos I y II, por su facilidad para quemarse, y en aquellos con historia de consumo de arsenicales o tratamientos previos con radiación ionizante; además, cuando exista antecedente de melanoma o múltiples cánceres de piel no melanoma, o cualquier condición médica que sea grave y que impida que el paciente tolere estar sentado por tiempos prolongados en la cabina.

Los efectos adversos agudos que se reportan son inducción de eritema, prurito y dolor urente, y los crónicos son fotoenvejecimiento, lentigos solares, telangiectasias y el riesgo de fotocarcinogénesis. Se recomienda el uso de lentes protectores y escudos genitales durante los tratamientos. Se debe tener precaución cuando se utilizan concomitantemente medicamentos fotosensibilizadores y si se utiliza con retinoides; en este último caso, se deben disminuir las dosis tanto del retinoide como de la radiación ultravioleta. Antes de iniciar el tratamiento, se re-

comienda un examen minucioso de toda la piel, que debe repetirse de forma periódica para identificar la inducción de los efectos adversos mencionados, incluidas las neoplasias. En general, se considera segura su aplicación durante el embarazo y la lactancia. Se recomienda hacer lo posible para no exponer a la luz ultravioleta a menores de 18 años. Sin embargo, si esto no es posible, se prefiere el uso de UVB de banda estrecha para este grupo de población<sup>13-14</sup>.

### Fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

Consiste en la administración oral de un medicamento fotosensibilizador (psoraleno), con posterior exposición a luz ultravioleta A, lo que aumenta el efecto de la radiación. Es de gran eficacia para el tratamiento de la psoriasis, incluso en la forma extensa, pero se asocia con numerosas desventajas.

Se pueden utilizar diferentes fotosensibilizadores, como el 8-metoxi-psoraleno (8-MOP) a dosis de 0,4 a 0,6 mg/kg, administrados una a dos horas antes de la exposición al PUVA. Otros medicamentos disponibles son el 5-metil-psoraleno (5-MOP) y el tri-metil-psoraleno (TMP).

Se debe usar protección ocular cuando se esté en sitios abiertos, hasta 12 horas después de la ingestión del medicamento. La duración del tratamiento varía entre 2 y 33 semanas, y frecuentemente la mejoría se inicia durante el primer mes. Cada ciclo individual de tratamiento es de 20 a 25 sesiones.

Se reportan resultados de 89% de blanqueamiento total con un promedio de 20 a 25 tratamientos. Una vez se logra éste, es opcional el tratamiento de mantenimiento. Las guías estadounidenses recomiendan el mantenimiento individualizado para UVB de banda ancha y estrecha, dada la mejoría en el porcentaje de remisiones sostenidas a un año. Para tratamiento PUVA no existe consenso. Las guías europeas consideran que no hay pruebas concluyentes sobre la utilidad del tratamiento de mantenimiento. Los periodos de remisión son variables y fluctúan entre 3 y 12 meses.

Está contraindicado en lupus eritematoso, porfiria o xeroderma pigmentoso. Además de los cuidados referidos para las otras modalidades de fototerapia, se deben tener en cuenta los pacientes con tratamiento sistémico previo con metotrexato y ciclosporina, y aquellos con daño hepático crónico, por posible aumento de los niveles del medicamento.

Se ha descrito que puede provocar prurito, náuseas y vómito de forma relativamente común, y, ocasionalmente, se pueden observar mareos y cefalea. En esta modalidad de fototerapia, se aprecia un pico de eritema entre 48 y 96 horas después de la irradiación, y bronceado, una semana después de su inicio, hecho que se debe advertir al paciente. También, se han reportado ampollas, fotooni-

colisis y melanoniquia. El principal efecto crónico es la fotocarcinogénesis, especialmente en caucásicos con fototipos I a III después de 200 tratamientos. Los efectos crónicos más comunes son el fotoenvejecimiento y la inducción de lentigos solares, ambos dependientes de la dosis. Se deben tener en cuenta la ingestión de otros medicamentos fotosensibilizadores y la disminución de la dosis de UVA si se asocia un retinoide.

Se recomienda controlar al paciente con valoración cuidadosa de su piel, en busca de signos de neoplasias, y con examen ocular periódico anual, aunque varios estudios recientes niegan un mayor riesgo de cataratas.

La *Food and Drug Administration* (FDA) considera este tratamiento como de categoría C: se demostró mayor incidencia de bajo peso en los recién nacidos de mujeres gestantes expuestas al medicamento. Se debe evitar la lactancia durante un periodo de 24 horas después de la ingestión de psoralenos. No se recomienda su uso en menores de 18 años<sup>13-14</sup>.

### Metotrexato

Se cuenta con más de 50 años de experiencia clínica con el metotrexato. Es un medicamento que, tradicionalmente, ha estado indicado como de primera elección en psoriasis grave, recalcitrante, que incapacita y que no mejora con otras formas de tratamiento, principalmente tópico, y en la artritis psoriásica, a pesar de no existir estudios con el poder estadístico suficiente en estas condiciones clínicas.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, con la consecuente disminución en la producción de cofactores del ácido fólico requeridos para la síntesis de los ácidos nucleicos. Por este mecanismo se inhibe la función leucocítica, necesaria para la patogénesis de la psoriasis<sup>15</sup>.

Tiene la gran ventaja de que su dosificación es semanal y se puede administrar por vía oral además de la parenteral. Se recomienda iniciar con una dosis de prueba de 2,5 a 5 mg por vía oral para valorar la tolerancia y la ausencia de efectos secundarios mayores, principalmente hematológicos, e ir aumentando la dosis de acuerdo con sus efectos clínicos y la tolerancia del paciente<sup>16</sup>. No hay datos sobre una dosis máxima, pero se recomienda no exceder los 30 mg semanales y las dosis deben mantenerse en el mínimo semanal requerido para el control clínico de la enfermedad.

El tratamiento puede continuarse durante un tiempo indefinido, siempre y cuando las pruebas de control hematológicas, hepáticas y renales permanezcan dentro de los rangos establecidos (véase más adelante).

Se recomienda administrar un suplemento de 1 a 5 mg diarios de ácido fólico, excepto en el día de la ingestión del metotrexato, para disminuir el riesgo de efectos colaterales<sup>17</sup>. Además, el uso concomitante del ácido fólico

puede hacer más eficaz el control de la enfermedad, debido a la mejoría de una posible deficiencia de folatos, que podría ser un factor agravante de la psoriasis<sup>18-19</sup>.

En cuanto a su eficacia clínica, hay estudios que muestran un logro de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75 en 36 a 60 % de los pacientes tratados. Entre los efectos adversos está la elevación de las enzimas hepáticas; para esto, se hacen las siguientes recomendaciones: si los valores normales se elevan entre dos y tres veces, se debe aumentar la frecuencia de los controles; si se elevan entre tres y cinco veces, se debe considerar reducir la dosis, y si se aumenta más de cinco veces, se debe suspender el medicamento<sup>20</sup>. Otro efecto indeseado es la toxicidad hematológica que se manifiesta con anemia aplásica, leucopenia o trombocitopenia que, en caso de ser graves, deben manejarse con ácido fólico (leucovorin) a dosis de 10 mg por m<sup>2</sup> de superficie corporal<sup>16</sup>. Otro efecto adverso es la neumonitis intersticial que puede producir fibrosis pulmonar, por lo que se recomienda estar atentos a cualquier sintomatología respiratoria que se desarrolle durante el tratamiento con este medicamento.

Los efectos adversos considerados menores son: estomatitis ulcerativa, náuseas, vómito, diarrea, malestar o fatiga, escalofríos y fiebre, mareos, disminución de la resistencia a infecciones, úlcera gástrica y sangrado intestinal; también, se han descrito algunos casos de alopecia<sup>14</sup>. Por sus efectos teratogénicos, tiene contraindicación absoluta durante el embarazo y la lactancia, y debe suspenderse, al menos, durante tres meses antes de la concepción. Debido a sus efectos hepatotóxicos, se encuentra contraindicado en casos de alcoholismo o enfermedad hepática alcohólica o de otra causa. Por sus efectos hematológicos, se contraindica en caso de deficiencias hematológicas, como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, y de síndromes de deficiencia inmunitaria. Otra contraindicación absoluta es la hipersensibilidad al medicamento.

Como contraindicaciones relativas están las anomalías en la función renal o hepática, infecciones activas, obesidad y diabetes mellitus. A pesar de que interactúa con fármacos hepatotóxicos, se ha utilizado con éxito en conjunto con el acitretin. Los medicamentos que interfieren con la secreción renal aumentan sus niveles séricos y su toxicidad (sulfas, AINE y penicilinas); también los aumentan los medicamentos que se unen a proteínas séricas (albúmina), como salicilatos, sulfonamidas, difenilhidantoína y antibióticos como penicilina, minociclina, cloramfenicol y trimetoprim<sup>16</sup>.

Debido a todos los efectos mencionados, se recomienda el seguimiento continuo con exámenes clínicos completos, pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, albumina), hemogramas completos, creatinina y nitrógeno ureico, basales y a las cuatro semanas de iniciado el

manejo. Si no hay alteraciones mayores, se recomienda repetirlos, aproximadamente, cada tres meses y tomar biopsia hepática al completar dosis acumulativas de 3,5 a 4 g, en pacientes con bajo riesgo de enfermedad hepática, y cada 1,5 g, en aquellos con alto riesgo de enfermedad hepática<sup>20</sup>. En donde está disponible, principalmente Europa, como alternativa a la biopsia se ha propuesto el péptido terminal de procolágeno III como marcador de fibrosis hepática. Se debe, además, considerar la toma de PPD y radiografías de tórax en casos seleccionados con síntomas respiratorios<sup>21</sup>.

El uso de metotrexato en pediatría ha sido aprobado específicamente para artritis reumatoidea; no existe experiencia importante en psoriasis.

## Ciclosporina A

La ciclosporina es un medicamento descubierto en 1970, que inicialmente se usó como inmunosupresor. Su efecto antipsoriásico fue descubierto en 1979. Inhibe la primera fase de la activación de las células T mediante la unión con la ciclofilina e inhibición secundaria de la calcineurina, lo que conlleva a un bloqueo de la vía de transducción de la señal que modula la producción de citocinas activadoras de los linfocitos T (IL-2, interferón  $\gamma$  que, en últimas, evita la activación de estas células<sup>22,23</sup>.

Su indicación principal es en adultos sin compromiso inmunitario, con psoriasis grave, recalcitrante, en quienes otros tratamientos se encuentran contraindicados o no son tolerados. Se ha usado en psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular generalizada y psoriasis palmo-plantar<sup>24</sup>, en dosis que pueden fluctuar entre 2,5 y 5 mg/kg diarios, divididas en dos tomas al inicio, y que pueden reducirse hasta 0,5 a 1 mg/kg diarios al lograrse el control de la enfermedad o si se presentan efectos adversos, como hipertensión o alteración de la función renal<sup>16</sup>.

Lo ideal es administrarla en forma intermitente, como medida de rescate en exacerbaciones importantes de la enfermedad. Sin embargo, se encuentra aprobada por la FDA para uso continuo durante un año y, en algunos otros países diferentes a los Estados Unidos, puede usarse hasta por dos años continuos<sup>25</sup>.

Ha mostrado resultados importantes en el control a corto plazo de la psoriasis, con estudios que reportan PASI 75 de 36% con 3 mg/kg diarios y de 65% con 5 mg/kg diarios a las ocho semanas, y PASI 75 con 50 a 70% entre 8 y 16 semanas; a pesar del excelente resultado, no se recomiendan tratamientos a largo plazo con este medicamento<sup>26-27</sup>.

Los efectos adversos más importantes son la inducción de hipertensión<sup>28</sup> y la toxicidad renal<sup>29</sup>. Además, se mencionan la inducción de neoplasias malignas cutáneas, especialmente carcinoma escamocelular, y de enfermedades linfoproliferativas<sup>30</sup>. Se han considerado como efectos menores, la producción de cefalea, temblor, pares-

tesias, hipertrichosis, hiperplasia gingival, empeoramiento del acné, náuseas, vómito, diarrea, mialgias, síntomas de tipo gripal, letargia, hipertrigliceridemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia, hiperbilirrubinemia y aumento del riesgo de infecciones<sup>31</sup>.

Está contraindicado el uso concomitante de PUVA o UVB de banda estrecha, metotrexato u otros agentes inmunosupresores, el uso de alquitrán de hulla, o con historia de tratamientos mayores de 200 J/cm<sup>2</sup> con PUVA o radioterapia, hipertensión no controlada, neoplasia maligna, hipersensibilidad a la ciclosporina, o el uso simultáneo de vacunas vivas. Se recomienda, además, tener cuidado con la aparición de infecciones y el control de la diabetes<sup>32</sup>.

Uno de los aspectos más complicados de la ciclosporina es su gran cantidad de interacciones con medicamentos y alimentos, por lo que se debe hacer un análisis juicioso e informar bien al paciente sobre los alimentos y medicamentos que debe evitar<sup>16</sup>. En el embarazo, este medicamento se considera de clase C por la FDA y no se recomienda la lactancia materna durante su administración.

Dada la cantidad de efectos secundarios y su amplia gama de interacciones, su uso debe controlarse de forma estrecha, con los siguientes parámetros. Inicialmente, se debe hacer una historia clínica y un examen físico completo, con toma cuidadosa de la tensión arterial. Los exámenes paraclínicos deben incluir creatinina, nitrógeno ureico, parcial de orina, pruebas de función hepática, hemograma completo, perfil lipídico, y niveles séricos de magnesio, ácido úrico y potasio. Se debe considerar seriamente la solicitud del PPD y hacer la prueba de embarazo. El control de posibles efectos adversos se debe hacer cada 15 días durante los primeros tres meses y luego mensualmente, y debe incluir la medición de la tensión arterial, el nitrógeno ureico y la creatinina. Cada mes se debe hacer un hemograma completo, pruebas de función hepática, perfil lipídico, y valores séricos de magnesio, ácido úrico y potasio<sup>26,27,31</sup>.

Puede considerarse el uso de la ciclosporina en población pediátrica con psoriasis grave.

## Acitretino

El acitretino es un retinoide sintético obtenido por la monoaromatización de la molécula de la vitamina A, que fue descubierto en 1988 y reemplazó a su antecesor, el etretinato, por tener un perfil farmacodinámico más favorable, pues, a diferencia de este último, es una molécula polar, mucho menos lipofílica, con una vida media de dos días.

Puede convertirse a etretinato en presencia de etanol, por lo que se prohíbe su consumo durante el uso de este medicamento. Se debe recomendar la anticoncepción durante todo el tratamiento y dos meses después de su suspensión en mujeres en edad fértil, con firma del

consentimiento informado y con el compromiso de total abstinencia de alcohol. Si no se firma este documento, se debe recomendar la anticoncepción durante tres años.

Su mecanismo de acción no es conocido completamente. Sin embargo, se sabe que modula la proliferación y diferenciación epidérmica, y tiene efectos inmunomoduladores y actividad antiinflamatoria<sup>33</sup>.

Se indica en casos de psoriasis en placas extensa, en una dosis diaria de 10 a 50 mg (0,2 a 0,6 mg/kg al día), utilizando la dosis más baja que el paciente requiera para el control de su enfermedad. Los estudios han demostrado su eficacia en el control de la enfermedad, con tasas importantes de mejoría en el PASI. Sin embargo, para obtener estos efectos, usualmente se necesitan tiempos largos de tratamiento, entre 8 y 12 semanas, y dosis altas, 50 mg en promedio y hasta 70 mg diarios<sup>34-35</sup>.

Este medicamento ha sido reconocido como muy efectivo en el tratamiento de todos los tipos de psoriasis pustular y se considera de elección en pacientes con psoriasis grave e infección asociada por VIH<sup>36,37</sup>. No es de utilidad en la artritis psoriásica. Su efectividad aumenta cuando se combina con fototerapia (REPUVA, REUVB) y, en caso de iniciar el medicamento en pacientes que vienen recibiendo fototerapia, se debe disminuir la dosis de luz en 30 a 50%.

Sus efectos adversos pueden ser numerosos e incluyen: queilitis, alopecia, xerosis grave, xeroftalmia, prurito, ceguera nocturna, boca seca, paroniquia, parestias, cefalea, pseudotumor cerebral, náuseas, dolor abdominal, dolor articular, mialgias, hipertrigliceridemia y disfunción hepática. Por lo anterior, se contraindica en pacientes con función hepática y renal gravemente comprometidas, dislipidemias graves crónicas, embarazo y lactancia<sup>33, 38</sup>.

Las interacciones medicamentosas del acitretino están demostradas. Cuando se combina con etanol, puede convertirse en etretinato y, junto con las implicaciones mencionadas en la anticoncepción, aumentar la toxicidad hepática. Puede potenciar el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida, interferir con el efecto de los anticonceptivos en microdosis y potenciar el efecto de producción de pseudotumor cerebral de las tetraciclinas, por lo que no deben usarse en conjunto. Aumenta el efecto hepatotóxico del metotrexato, por lo que debe evitarse su uso concomitante y, en caso de ser imperativa su combinación, debe hacerse con mucha precaución. Aumenta los niveles séricos de fenitoína al interferir con su unión a las proteínas plasmáticas<sup>16, 33, 39</sup>.

El control del tratamiento con acitretino debe iniciarse desde la primera consulta, en la que debe hacerse un examen físico y una historia clínica completa, y solicitar perfil lipídico, hemograma completo y pruebas de función hepática y de función renal. No hay que olvidar la

prueba de embarazo en las mujeres en edad fértil. Para el seguimiento posterior, se recomiendan las pruebas de función hepática y el perfil lipídico cada 15 días, durante las primeras ocho semanas, y luego cada tres meses, junto con hemograma completo y pruebas de función renal.

No existe experiencia importante sobre el uso de este medicamento en pediatría, como tratamiento para la psoriasis. Sin embargo, de acuerdo con los estudios sobre su administración en trastornos congénitos de la queratinización, parece ser seguro, con reportes aislados de osificación de tejidos blandos y cierre prematuro de epífisis óseas<sup>40-41</sup>.

## Conclusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, con múltiples factores patogénicos. En la actualidad, se cuenta con un importante arsenal terapéutico que debe utilizarse de forma individualizada y escalonada, teniendo en cuenta las indicaciones y las contraindicaciones específicas de cada medicamento.

## Referencias

- De Jager ME, De Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-30.
- Ferrándiz C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:81-7.
- Hüffmeier U, Laszcz J, Becker T, Schürmeier-Horst F, Magener A, Ekici AB, *et al.* Characterization of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1. *J Med Genet.* 2009;46:736-44.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- Mrowietz U, Reich K. Psoriasis –new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:11-8.
- Homey B, Meller S. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris. *Clin Dermatol.* 2008;26:539-45.
- Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1064-7.
- Kimball AB, Kupper TS. Future perspectives/quo vadis psoriasis treatment? Immunology, pharmacogenomics, and epidemiology. *Clin Dermatol.* 2008;26:554-61.
- Woodley DT, Kim GH. Potential new insight into the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2009;145:713-4.
- Henning W, Kaufman R. Fisiopatología de la psoriasis. En: Henning W, Kaufman R. Tratamiento de la psoriasis basado en la evidencia: centrado en los biológicos. 1 edición. Dinamarca: Uni-Med Science; 2009. p. 25-38.
- Farkas A, Kemény L. Psoriasis and alcohol: Is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol.* 2010;162:711-6.
- Lebwohl M, van de Kerkhof P. Psoriasis. En: Lebwohl M, Heymann W, Jones J, Coulson I. Treatment of skin disease. Third edition.: Saunders-Elsevier; 2010. p. 626-36.
- Menter A, Korman NJ, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114
- Matz H. Phototherapy for psoriasis. What to choose and how to use: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:73-80
- Jeffes EW III, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G, *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;104:183-8..
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, *et al.* Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-85.
- Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:652-9.
- Heydenael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, *et al.* Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:658-65.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, *et al.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab *Vs.* methotrexate *Vs.* placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-37.
- Cohn DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, Gordin FM, Hershfield E, Horsburgh RC, *et al.* Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Fecha de consulta: 18 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm>.
- Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, *et al.* Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis *in vivo*: Combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol.* 1992;98:302-9.
- Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, Hooft-Benne K, Ysselmuiden OE, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:947-53.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, *et al.* German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-38.

25. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporin FDA package insert. Fecha de consulta: 18 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CYCLOSPORINE>.
  26. Mrowietz U, Farber L, Henneicke-von Zepelin HH, Bachmann H, Welzel D, Christophers E. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and post-treatment survey in severe psoriasis: Results of a multicenter study; German multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:470-5.
  27. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:258-77.
  28. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, Johnson K, Kunkel R, Bainbridge C, *et al.* Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:710-9.
  29. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin induced hypertension: Incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf.* 1999;20:437-49.
  30. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: Nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
  31. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:258-77.
  32. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, *et al.* Cyclosporine consensus conference: With emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:464-75.
  33. Fernández JM, Armario JC. Retinoides en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003;31:271-94.
  34. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:655-62.
  35. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2003;8:1-7.
  36. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, *et al.* Treatments of generalized pustular psoriasis: A multicenter study in Japan. *J Dermatol* 1999;26:141-9.
  37. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1997;133:711-5.
  38. David M, Hodak E, Lowe NJ. Adverse effects of retinoids. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3:273-88.
  39. Berbis P, Bun H, Geiger JM, Roguin C, Durand A, Serradimigni A, *et al.* Acitretin (RO10-1670) and oral contraceptives: Interaction study. *Arch Dermatol Res.* 1988;280:388-9.
  40. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:221-8.
  41. Katugampola RP, Finlay AY. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: Single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J of Dermatol.* 2006;154:267-76.
- 
-