

Nuevos medicamentos con aplicación en dermatología

Nuevos medicamentos con aplicación en dermatología

Nancy Castro Salgado

RESUMEN

En el tratamiento de las enfermedades cada día se abren nuevas posibilidades, con la aparición de agentes que tienen alta efectividad y selectividad, con menos efectos adversos.

Este artículo sólo pretende recordar algunos de ellos, unos disponibles en el mercado, otros no, y muchos más aún en etapa de investigación.

Palabras clave: inmunomoduladores, autoinmune, apoptosis.

INTRODUCCIÓN

Con el conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos de las enfermedades, cada día en el mundo terapéutico se desarrollan nuevas posibilidades, que nos permiten hacer tratamientos más acertados con menores efectos secundarios para los pacientes; sin embargo, en este mundo farmacológico es obligatorio tener la certeza de que son las terapias más adecuadas, basándonos siempre en un análisis crítico de la literatura y teniendo presente la medicina basada en la evidencia.

La siguiente revisión es apenas un resumen de los medicamentos con los cuales otras especialidades médicas tienen mayor experiencia pero que, por su efectividad en enfermedades en las que se requiere mirar otras posibilidades, por ejemplo el caso de las enfermedades autoinmunes, ampollas, tenemos la obligación de conocer para lograr, si se requiere, una acertada utilización. El campo de más desarrollo lo constituyen dos grandes grupos: 1. los inmunomodulares y 2. los retinoides; este

último grupo, al contrario del anterior, podemos manejarlo con mayor experiencia.

En el primer grupo, el Tacrolimus o FK506, usado inicialmente en el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos (renal y hepático), en los que, al igual que la ciclosporina en forma sistémica, presentan una alta toxicidad renal. En la piel tópicamente existen los primeros trabajos desde 1987, con una alta efectividad y muy pocos efectos secundarios, ya que solamente una mínima fracción es absorbida en forma sistémica y las aplicaciones frecuentes no tienen efecto acumulativo en la piel ni en otros órganos^{1,2}.

Farmacológicamente es un macrólido inmunosupresor, 100 veces más potente que la ciclosporina, con una inhibición de la actividad de las células T, al igual que de la producción de citoquinas: interleuquina-2 y 8; se ha demostrado que inhibe la degranulación de mastocitos y la expresión de las moléculas de adhesión en los leucocitos por un mecanismo indirecto.

Su indicación primordial (nivel de evidencia II) es en la dermatitis atópica de niños y adultos³, con enfermedad moderada a severa, localizada o generalizada. Se ha usado en la psoriasis en placas moderadas, con efectividad variable, en el pioderma gangrenoso y en la ictiosis linear circunfleja, en informes de casos aislados.

Se presenta en ungüento en una concentración del 0.3% y de 0.5% con aplicaciones 2 veces/día y una respuesta promedio en 2 semanas de aplicación. Sus efectos secundarios más frecuentes son irritación y prurito.

Nancy Castro Salgado, MD, Dermatóloga Sección de Dermatología, Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, Colombia.

Nuevos medicamentos con aplicación en dermatología

Recientemente se complementan estudios del tacrolimus respecto a efectos secundarios. Estudios doble ciego, al azar, revelan que su uso a largo plazo, de manera intermitente o continua, no aumenta el riesgo de infecciones cutáneas.

A este grupo se agrega una sustancia nueva, un derivado macrolactámico, el SDZ ASM 981 (pimecrolimus), con indicaciones específicas como en dermatitis atópica, psoriasis y dermatitis por contacto, puesto que actúa como inhibidor selectivo de citoquinas.

En el grupo de los inmunomodulares, con actividad antiinflamatoria, vale la pena comentar los inhibidores o antagonistas de los receptores de los leucotrienos (zafirlukast, montelukast y pranlukast). El más estudiado es el zafirlukast, que desde el punto de vista farmacológico presenta buena absorción por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas a las 3 horas y con una vida media de 10 horas; su metabolismo es hepático por la enzima citocromo p-450, eliminándose por vía urinaria y materias fecales⁴.

La principal indicación (nivel de evidencia II) es en la dermatitis atópica⁵. Existen informes aislados de su uso en la urticaria crónica idiopática, en el síndrome hiper IgE, en el síndrome hipereosinofílico y en algunas formas de vasculitis^{6,7}.

Dentro de los inmunomoduladores que actúan como inhibidores del DNA y del RNA celular la sustancia más nueva es el mofetil micofenolato⁸, considerado un morfolinoetil éster semisintético del ácido micofenólico, componente aislado desde 1913, pero que por su toxicidad sistémica se dejó de utilizar. El mofetil micofenolato se empezó a emplear como agente inmunosupresor en los años 90, para prevenir el rechazo del trasplante renal y en 1997 se aprobó por la FDA; desde entonces se viene utilizando como agente profiláctico en el trasplante de órganos, usado en conjunto con los corticoesteroides y la ciclosporina⁹. Se absorbe bien por vía oral, con una alta afinidad por varios tipos celulares (linfocitos T y B) en los que, por una

inhibición no competitiva de la síntesis de guanina, frena la proliferación de esta célula. Se ha demostrado que inhibe la degranulación de los mastocitos, de la interleuquina-3 y, en forma indirecta, de algunas moléculas de adhesión¹⁰.

No produce nefrotoxicidad ni hepatotoxicidad; se pueden presentar efectos adversos gastrointestinales como náuseas, diarrea, dolores abdominales, vómito y deposiciones frecuentes; anemia, leucopenia y trombocitopenia, efectos todos dosis-dependientes que ceden una vez se suspende la medicación.

Está indicado (nivel de evidencia II) en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa, en las enfermedades ampollasas: pénfigo vulgar y pénfigoide ampolloso. Aisladamente se ha utilizado en algunos casos de paniculitis, pioderma gangrenoso y eczema dishidrótico.

A este grupo se pueden agregar los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que sabemos es un polipéptido con una función dual: proinflamatoria y antiinflamatoria. Juega un papel importante en la fisiopatogenia de enfermedades como la artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico y cutáneo subagudo, al igual que en la psoriasis y la artritis psoriática. Dentro de ellos, un inhibidor directo de los receptores del TNF: etanercept, y un anticuerpo monoclonal: el infliximab, los cuales, al parecer, con pocos estudios hasta el momento, se podrán utilizar en los pacientes con psoriasis en placas, en estado moderado a severo.

Del grupo de los retinoides sabemos que son sustancias con una alta variabilidad biológica, que los hace fundamentales en funciones como la respuesta inmune, la formación ósea, la proliferación y diferenciación celular, los mecanismos inflamatorios y de cicatrización, la muerte celular programada (apoptosis), la angiogénesis y la carcinogénesis. De esta forma, las investigaciones han llevado a la síntesis de sustancias que actúan con una alta selectividad sobre cada uno de los receptores celulares de los retinoides, disminuyendo, por lo tanto, los efectos secundarios de estos medicamentos.

Nuevos medicamentos con aplicación en dermatología

El tazaroteno es un nuevo retinoide tópico de la clase de los retinoides acetilénicos, cuyo metabolito principal es el ácido tazaroténico, que tiene alta afinidad en su orden por los receptores RAR β , RAR γ y RAR α .^{11,12} Aplicado tópicamente se convierte rápidamente en una forma ácida que no se acumula ni se deposita en los tejidos. Su mecanismo de acción es disminuyendo los marcadores de la diferenciación celular (Tgase K, filagrina K16 e involucrina) y marcadores de la proliferación celular (EGF-R); reduce el número de células que expresan marcadores de la inflamación (ICAM-I y HLA-DR). Está indicado (nivel de evidencia II) en la psoriasis, en placas localizadas o generalizadas.¹³ Así mismo, se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento del acné juvenil.

El bexaroteno, retinoide de alta selectividad por los receptores RxR beta y gama, y con posibilidad de formar dímeros con otros receptores de la vitamina D, con receptores de tiroides y del peroxisome proliferador (PPARS), regula así los genes que controlan la diferen-

ciación y proliferación celular, inhibiendo in vitro algunas líneas tumorales de origen hematopoyético y escamoso. Su mayor indicación es el linfoma cutáneo de células T de manera tópica, en gel al 1% para los estadios Ia y Ib, y en forma oral en estadios tempranos y tardíos que no han respondido a ninguna terapia previa.

SUMMARY

Today, there are many drugs which can be used for the treatment of many diseases; however, these drugs should have high level of sensibility and specificity but low incidence of side effects. This is a summary, there are some drugs available, but there are many agents under investigation.

Key words: immunomodulators, autoimmune, apoptosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruzicka T, Bieber T, Schöff E, et al. A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 1997; 337:816-821.
2. Nakagawa H, Eton T, Ishibashi Y. Tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *Lancet* 1994; 344:883.
3. Alaiti S, Kang S, Fiedler Y, et al. Tacrolimus (FK-506) ointment for atopic dermatitis: A phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 30:69-76.
4. Chu TJ, Waren MS. Zafirlukast (accolate) in the treatment of chronic idiopathic urticaria. A case series. *J Allerg Immunol* 1998; 101:S155, Abs. 641.
5. Carruci JA, Washenik K, Weinstein A, et al. The leukotriene antagonist zafirlukast as a therapeutic agent for atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1998; 134:785-786.
6. López AL, López G, Orozco S, et al. Zafirlukast in case of severe eczema with hyper-IgE. *Ann Allerg Asthma Immunol* 1999; 82:82.
7. Spector S. Antileukotrienes in chronic urticaria (letter). *J Allerg Immunol* 1998; 101:572.
8. Silverman-Kitchin J, Keltz PM, Pak G, et al. Rediscovering mycophenolic acid: A review of its mechanism, side effects and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:445-449.
9. Gray DW. Mycophenolato Mofetil for transplantation: New drug old problems? *Lancet* 1996; 346:390.
10. Lipsky JJ. Mycophenolato mofetil. *Lancet* 1996; 348:1357-1359.
11. Weinstein GD et al. Tazarotene gel, a new retinoid for topical therapy of psoriasis: vehicle controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:82-85.

12. Chandraratna RAS. Tazarotene: First a new generation of receptor selective retinoid. Br J Dermatol 1996; 135:18-25.

13. Roshantha AS et al. Tazarotene. The first receptor selective topical retinoid for treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37:S12-17.