

# Inhibidores de calcineurina. Nueva opción terapéutica en el manejo tópico de dermatosis inflamatorias

Calcineurin inhibitors. New therapeutic option in the topical treatment of inflammatory skin diseases

MINERVA GÓMEZ DE GARZA

*Profesora. Servicio de dermatología, Hospital Universitario, UANL, Monterrey, Nuevo León*

## RESUMEN

LOS MACROLÁCTAMICOS PIMECROLIMUS Y TACROLIMUS ESTÁN ACTUALMENTE APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO TÓPICO DE LA DERMATITIS ATÓPICA LEVE Y MODERADA. AMBOS INHIBEN LA CALCINEURINA DE LOS LINFOCITOS T ACTIVADOS, IMPIDIENDO QUE SINTETICEN LAS CITOCINAS RESPONSABLES COMO IL-2, IL-3, IL-4 Y FNT- $\alpha$ . TAMBIÉN DISMINUYEN LA ACTIVIDAD DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS Y LA LIBERACIÓN DE HISTAMINA Y TRIPTASA POR LOS BASÓFILOS.

SU APLICACIÓN DOS VECES AL DÍA ES EFECTIVA PARA ALIVIAR EL ECCEMA Y EL PRURITO QUE CARACTERIZA A ESTA ENFERMEDAD, CON LA VENTAJA DE NO CAUSAR ATROFIA CUTÁNEA, COMO PUEDE SUCEDER CON LOS CORTICOSTEROIDES.

EL EFECTO SECUNDARIO MÁS REFERIDO ES LA SENSACIÓN DE ARDOR, QUE RESULTA MENOS FRECUENTE CON EL PIMECROLIMUS (10%) QUE CON EL TACROLIMUS (50%).

DADO SU EFECTO INMUNOMODULADOR, EXISTEN REPORTES DE SU EMPLEO EN OTRAS ENTIDADES COMO LIQUEN PLANO, VITILIGO, PSORIASIS, DERMATITIS SEBORREICA, ALOPECIA AREATA Y DERMATITIS POR CONTACTO.

NUEVOS ESTUDIOS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES CON OTROS AGENTES FARMACOLÓGICOS SERÁN ÚTILES EN EL FUTURO.

**PALABRAS CLAVE:** MACROLÁCTÁMICOS, PIMECROLIMUS, TACROLIMUS, CALCINEURINA, LINFOCITOS T ACTIVADOS, DERMATITIS ATÓPICA.

## ABSTRACT

MACROLACTAM DERIVATIVES PIMECROLIMUS AND TACROLIMUS ARE ACTUALLY APPROVED FOR TOPICAL TREATMENT OF MILD AND MODERATE ATOPIC DERMATITIS. BOTH INHIBIT CALCINEURIN OF T-ACTIVATED LYMPHOCYTES, PREVENTING THEM TO SYNTHESIZE CYTOKINES SUCH AS IL-2, IL-3, IL-4, AND TNF-ALFA. THEY ALSO DIMINISH ACTIVITY FROM LANGERHAN S CELLS AND RELEASE OF HISTAMINE AND TRYPTASE FROM BASOPHILS.

THEIR APPLICATION (TWICE A DAY) IS EFFECTIVE TO ALLEVIATE ECZEMA AND PRURITUS, WITH THE ADVANTAGE OF NOT CAUSING CUTANEOUS ATROPHY AS CAN HAPPEN WITH CORTICOSTEROIDS.

THE MOST REFERRED SECONDARY EFFECT IS A BURNING SENSATION, WHICH RESULTS LESS FREQUENT WITH PIMECROLIMUS (10%) THAN TACROLIMUS (50%).

GIVEN THEIR IMMUNOMODULATORY EFFECT, THERE ARE REPORTS OF THEIR USE IN OTHER SKIN DISEASES SUCH AS LICHEN PLANUS, VITILIGO, PSORIASIS, SEBORRHEIC DERMATITIS, ALOPECIA AREATA, AND CONTACT DERMATITIS.

NEW STUDIES, FORMULATIONS, AND COMBINATIONS WITH OTHER PHARMACOLOGICAL AGENTS WILL BE OF USE IN THE NEAR FUTURE.

**KEYWORDS:** MACROLACTAM DERIVATIVES, PIMECROLIMUS, TACROLIMUS, CALCINEURIN, T-ACTIVATED LYMPHOCYTES, ATOPIC DERMATITIS.

## CORRESPONDENCIA:

Servicio de dermatología, Hospital Universitario José E. González,  
Ave. Madero y Gonzalitos, 64000, Monterrey, NL.  
E-mail: minervagomezmx@yahoo.com.mx

Disponemos desde hace más de cincuenta años de los corticosteroides para el manejo de múltiples enfermedades cutáneas como dermatitis por contacto, psoriasis, dermatitis atópica, vitiligo y muchas otras. Hemos pasado durante este tiempo del recelo al abuso en su manejo, familiarizándonos con el conocimiento de su farmacodinamia, indicaciones y contraindicaciones.

Sus beneficios terapéuticos indiscutibles saltan a la vista, al igual que los efectos secundarios indeseables: atrofia, hirsutismo, acné, infecciones agregadas, además de las consecuencias sistémicas de su absorción percutánea: síndrome de Cushing, hiperglicemia, alteración del crecimiento y otros. Si bien la industria farmacéutica se ha esmerado por proveernos estos medicamentos en diferentes presentaciones, modificando sus moléculas para asegurarnos mejor tolerancia y seguridad, el temor de utilizarlos durante largos periodos ha trascendido del ámbito de la medicina al público, demandando la búsqueda e investigación de alternativas no esteroideas.

Precisamente en esta saga, además de la necesidad de inmunosupresores que eviten el rechazo de trasplantes de órganos, que cada día van en aumento, desde hace varias décadas se utilizan medicamentos como la ciclosporina A, que ha significado un parteaguas en el pronóstico y supervivencia de los pacientes receptores.

Curiosamente, estas sustancias, al igual que muchos antibióticos y antimicóticos, se han encontrado en la naturaleza producidas por bacterias y hongos, participando en el

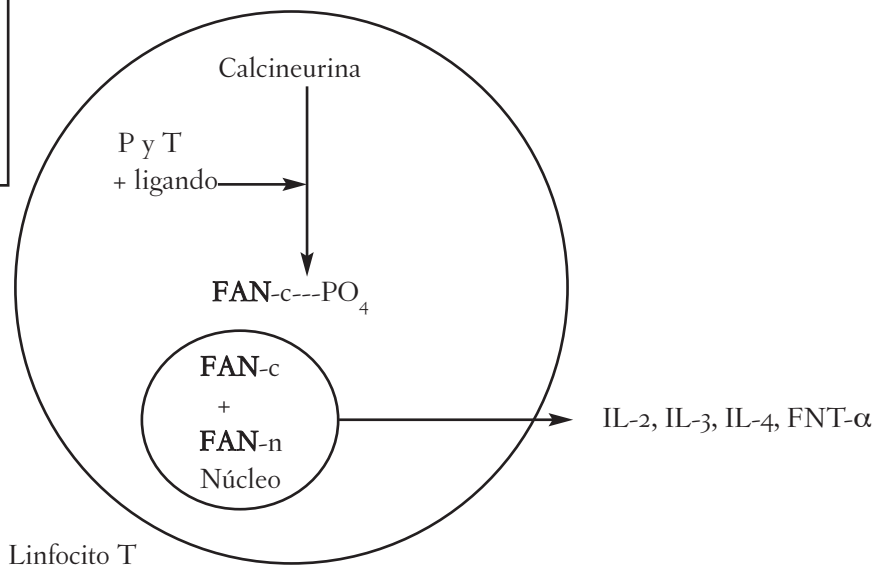
control e interrelaciones que representan el balance y supervivencia de estos microorganismos.

A medida que la medicina se ha vuelto más *molecular* y se conoce con mayor detalle cómo el ensamblaje funcional de los antígenos desencadenadores y sus receptores de membrana, citoplasma o núcleo de linfocitos, queratinocitos o células de Langerhans a través de la expresión de genes, regula la síntesis de gran cantidad de citocinas mediadoras o responsables de los fenómenos inflamatorios, ha sido posible modificar estas respuestas mediante el empleo de agentes farmacológicos que interfieren de forma específica en estos procesos.

Los inmunomoduladores pimecrolimus y tacrolimus son en la actualidad una alternativa probada y aprobada para el tratamiento tópico de dermatitis atópica leve o moderada, la cual tiene un curso crónico, caracterizado por periodos de exacerbaciones durante los cuales los pacientes ven alterada su calidad de vida por la molestia que representan el eczema y su intenso prurito. La población que más se ve afectada es la infantil y sabemos que es el resultado del desbalance inmune entre las subpoblaciones linfocíticas TH-1 / TH-2 y sus citocinas, la hiperestimulación de las células de Langerhans y una sobreproducción de IgE.

El principal mecanismo de acción se ejerce mediante la inhibición de la calcineurina presente en los linfocitos T responsables de la síntesis de citocinas inflamatorias como IL-2, IL-3, IL-4 (potente estimulador de eosinófilos) y FNT- $\alpha$ .<sup>1</sup>

P: Pimecrolimus  
 T: Tacrolimus  
 FAN-c---PO<sub>4</sub>: Fracción citoplásmica fosforilada del Factor Activador Nuclear  
 FAN-n: Fracción nuclear del Factor Activador Nuclear



CUADRO I

Microorganismo		Molécula
* <i>Beauveria nivea</i>	-	Ciclosporina A
* <i>Streptomyces tsukubaensis</i>	-	Tacrolimus
* <i>Streptomyces hygroscopicus</i>	-	Pimecrolimus
* <i>Streptomyces diastotochromogenes</i>	-	Dunaimycinas

La calcineurina es una fosfatasa intracelular activada por calmodulina y calcio que existe en varios tejidos, donde participa en función renal, aprendizaje y memoria, además por supuesto de ser clave en la respuesta inmune.

Es maravilloso conocer lo bien protegidos que nos tiene nuestro sistema inmunológico y sus candados y engranes que echa a andar selectivamente antes de montar una respuesta inflamatoria.

Para que el DNA del núcleo del linfocito T ordene la síntesis de las citocinas inflamatorias ya señaladas, deben integrarse en el núcleo las subunidades nuclear y citoplásmica del factor activador (un candado). A su vez, la fracción citoplásmica normalmente se encuentra inactivada por su unión a un grupo fosfato (otro candado), la cual rompe la calcineurina una vez que se ha activado el linfocito (engranaje). Este paso es precisamente el que el pimecrolimus y el tacrolimus bloquean, luego de unirse a sus ligandos proteicos intracelulares (otro candado más).

La ciclosporina A, el pimecrolimus y el tacrolimus son sintetizados por bacterias procarióticas del suelo, que en su lucha por sobrevivir frente a sus contrapartes fúngicas han *aprendido* a producirlas inhibiéndoles la calcineurina que ellas no poseen (Cuadro I).

En las células humanas la calcineurina es muy ubicua, regula la respuesta al estrés y participa en el control de la división celular. El no ser necesaria para la síntesis de colágena representa una ventaja sobre los glucocorticoides, que pueden ocasionar atrofia.<sup>2</sup>

La ciclosporina y el tacrolimus se han empleado por vía sistémica en casos severos y recalcitrantes seleccionados de psoriasis, dermatitis atópica, enfermedad de Behçet, pioderma gangrenoso, alopecia areata y síndrome de Sézary, reportándose numerosos efectos secundarios como hipertensión, nefro

y neurotoxicidad, hiperlipidemias e inmunosupresión, por lo que se reservan como opción sólo para esas situaciones excepcionales.

A pesar de su excelente efecto inmunosupresor por vía oral, la ciclosporina A no se absorbe por vía percutánea, por lo que no se dispone de ella para uso local.

Por fortuna, la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica se presentan a consultar con formas leves o moderadas, y nuestro deber es tratar de que no avancen en severidad, evitando el uso inadecuado de esteroides tópicos o sistémicos.

El pimecrolimus y el tacrolimus son dos compuestos macrolactámicos relacionados por sus efectos inhibitorios sobre la calcineurina de los linfocitos T estimulados por diferentes antígenos, y cuya activación resulta en la síntesis de citocinas inflamatorias como IL-2, IL-3, IL-4 y FNT- $\alpha$ .<sup>3</sup> También inhiben la liberación de histamina y triptasa por los basófilos y disminuyen la activación de las células de Langerhans.

Alrededor de 13 mil pacientes con dermatitis atópica han participado en estudios clínicos de tacrolimus tópico desde 1994, demostrándose en éstos su eficacia terapéutica.<sup>4</sup>

El pimecrolimus es un nuevo derivado del tacrolimus que ha sido evaluado en más de tres mil casos y aprobado en la actualidad para uso tópico en niños y adultos con dermatitis atópica leve y moderada.<sup>5</sup>

Nuestro servicio participó recientemente en uno de estos estudios, y hemos comprobado que su aplicación cutánea dos veces al día, por periodos de seis semanas, disminuye significativamente los parámetros de actividad clínica, mejorando el bienestar del paciente y sus familiares (Fotos 1 y 2).



Foto 1. Pretratamiento.



Foto 2. Postratamiento.

CUADRO 2

Pimecrolimus	Tacrolimus
PM 810 KD	PM 804 KD
↓ Citocinas TH1: IL-2, IFN $\alpha$	↓ IL-4, IL-5, IL-8
↓ Citocinas TH2: IL-4, IL-10	↓ activación células de Langerhans
Mastocitos: ↓ histamina, triptasa, TNF $\alpha$	↓ RNA de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , GM-CSF, TNF $\alpha$ , MIP2, IFN $\alpha$

Las diferencias entre estos dos macrolactámicos se están estableciendo; la principal es el ardor que produce su aplicación, menos frecuente con el pimecrolimus (10%) que con el tacrolimus, pues es una molestia referida en más del 50% de los pacientes que lo emplean. Esta sensación por lo general es leve o moderada y puede durar de cinco minutos a tres horas. Además, el pimecrolimus no inhibe la respuesta inmune primaria en la dermatitis por contacto alérgica, aunque sí evita la reacción eczematosa en la reexposición,<sup>6,7</sup> y por ser más lipofílico se concentra mayormente en la epidermis. Se pueden señalar algunas diferencias en su efecto inmunomodulador (Cuadro 2). Otros efectos adversos que se reportan con menor frecuencia (3-10%) son foliculitis, acné y piodermatitis. No se ha observado que causen fototoxicidad o fotoalergia; sin embargo, se recomienda evitar la exposición solar intensa y prolongada para evitar el riesgo de fotocarcinogénesis.

La absorción percutánea de estos medicamentos es insignificante y los niveles séricos detectables no causan inmunosupresión sistémica, salvo en casos raros de trastornos de la queratinización como el síndrome de Netherton, en que sí puede haberla y alcanzar altas concentraciones plasmáticas.<sup>8</sup>

Seguramente basados en su mecanismo de acción, estos fármacos serán utilizados en otros padecimientos inflamatorios mediados por células T.<sup>9</sup> De hecho ya aparecen en la literatura resultados prometedores en psoriasis, alopecia areata, vitiligo, lupus eritematoso, liquen plano, reacción injerto contra huésped, dermatitis alérgica de contacto y rosácea. Otras aplicaciones posibles y en estudio incluyen entidades frecuentes como dermatitis seborreica, eccema de manos y dishidrosis, así como otras no tan frecuentes: ictiosis lineal circunfleja y úlceras de piernas asociadas a artritis reumatoidea.

En resumen, podemos concluir que estos medicamentos nos colocan en una nueva época para el tratamiento de una gran cantidad de dermatosis inflamatorias con las que

nos enfrentamos cotidianamente, pues parece que en el balance beneficios/efectos colaterales sobresalen los primeros.

En el futuro se deben continuar estos estudios y, con seguridad, nuevas formulaciones y combinaciones con esteroides y otros inmunomoduladores nos ayudarán a resolver y controlar un gran número de enfermedades de la piel. ■

REFERENCIAS

1. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. *Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2002; 46: 228-241
2. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L et al. *The new topical ascomycin derivate SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study.* Br J Dermatol 2001; 144: 507-513
3. Bornhövd E, Burgdorf WH, Wollengberg A. *Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases.* J Am Acad Dermatol 2001; 45: 736-743
4. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E et al. *A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis.* European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 816-821
5. Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M et al. *Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents.* J Am Acad Dermatol 2002; 46: 495-504
6. Meingassner J, Fahrngruber H, Bavandi A. *SDZ ASM 981, in contrast to CyA and FK 506, does not suppress the primary immune response in murine allergic contact dermatitis.* J Invest Dermatol 2000; 114: 832
7. Meingassner JG, Hiestand P, Bigout M et al. *SDZ ASM 981 is highly effective in animal models of skin inflammation, but has only low activity in models indicating immunosuppressive potential.* J Invest Dermatol 2001; 117: 532
8. Allen A, Siegfried E, Silverman R et al. *Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patient with Netherton syndrome.* Arch Dermatol 2001; 137: 747-750
9. Ruzicka T, Assmann T, Homey B. *Tacrolimus, the drug for the turn of the Millenium.* Arch Dermatol 1999; 135: 574-580