

INVESTIGACION ORIGINAL

EVALUACION DEL CALCIPOTRIOL EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS

*Jiménez Tamayo, Sol Beatríz
Cordero Andrade, Carlos N.*

RESUMEN

El calcipotriol, un análogo de la vitamina D3, tiene afinidad por los receptores de ésta y actúa como un potente inhibidor de la proliferación celular. No posee los efectos secundarios de la vitamina D, como son la hipercalcemia o la atrofia de piel, y es cien veces menos potente que la 1.25 dihidroxivitamina D3.

Se estudiaron quince pacientes con psoriasis de grandes y pequeñas placas, así como estadíos eritrodérmicos, a quienes se les administró calcipotriol en ungüento tópico, por un período de ocho semanas.

La respuesta clínica fue muy buena en doce pacientes y buena en los tres restantes. No se observaron efectos colaterales importantes a excepción del prurito y la hipopigmentación.

Esta droga, es una positiva y nueva alternativa para el tratamiento de la psoriasis.

(Palabras clave: Psoriasis, Calcipotriol, Vitamina D3)

INTRODUCCION

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por placas eritemato-escamosas que comprometen especialmente las superficies extensoras de las extremidades y el cuero cabelludo¹. Es enormemente variable en duración, morfología y extensión; tiene una distribución mun-

dial pero es más común en el norte de Europa y América del Norte (2%); así mismo, afecta todas las razas, pero es menos frecuente en la amarilla y la negra. Sin embargo, estas diferencias pueden ser fluctuantes y estar modificadas por factores socio-económicos y culturales. La distribución por sexos es igual, pero las mujeres tienden a desarrollarla más precozmente que los hombres y los pacientes con historia familiar positiva, tienen un inicio más temprano.

Existe una fuerte tendencia a pensar que la psoriasis sea un fenómeno determinado genéticamente y la mayoría de los pacientes (30%) tienen un familiar en primer grado afectado y esta incidencia aumenta a un 72% en gemelos homocigóticos^{1, 2}.

Se han propuesto algunos antígenos de histocompatibilidad asociados con la enfermedad como son el HLA A1, B13, B17, B32, DR7 y esta asociación parece ser en el locus del HLA CW6.

Con base en la descripción anterior Hensler y Christophers han propuesto una nueva clasificación para la psoriasis al dividirla en:

Tipo I: Hereditaria, Autosómica dominante, con un 60% de penetración, una edad de inicio de 16 años para mujeres y 22 años para los hombres y con una fuerte tendencia a seguir un curso irregular, que puede llegar a ser generalizado. El 85% de estos pacientes son HLA CW6 positivos.

Tipo II: Esporádico. Con un pico de incidencia a los 60 años y se asocia con HLA CW6 en un 15%².

El 50% de los pacientes tipo I tienen un familiar afectado, comparado con ninguno en el tipo II.

Histológicamente la psoriasis presenta una hiperproliferación epidérmica al igual que otras enfermedades; sin embargo, evidencias circunstanciales sugieren un papel importante de algunas células inflamatorias, particularmente los linfocitos T, en la patogénesis de la enfermedad², puesto que existe un acúmulo temprano de éstos, especialmente los de memoria,

Sol Beatríz Jiménez Tamayo, MD, Residente III Dermatología
Carlos N. Cordero Andrade MD Dermatólogo, Jefe INDERMA
Instituto de Dermatología (Inderma)
Guatemala, Guatemala
Trabajo presentado en el XIX Congreso Colombiano de Dermatología,
San Andrés (Islas), Septiembre de 1992

en las placas psoriásicas, así como la asociación con los HLA ya mencionados y su rápida respuesta a la ciclosporina-A, la cual inhibe la activación de las células T y la liberación de citocinas.

También se menciona un sinnúmero de factores asociados o desencadenantes, dentro de los que se encuentra: el trauma (dermatitis del área del pañal, erupción por drogas) en pacientes predispuestos; infecciones, especialmente asociadas al estreptococo; factores endocrinos, metabólicos, drogas (antimaláricos), factores psicógenos, etc.

El tratamiento de la psoriasis representa un problema individual y depende de la edad, sexo, ocupación, personalidad y salud general del paciente. La enfermedad no es estática y presenta fluctuaciones estacionales y remisiones espontáneas³.

Existen múltiples tratamientos, tópicos y sistémicos; los tópicos más empleados han sido los corticoesteroides, alquitranes, ditranol, agentes AINE, vitamina D3, terapia intralesional con esteroides, 5 fluoracilo y ciclosporina-A en forma experimental y fototerapia^{1,3}.

Los sistémicos incluyen fotoquimioterapia, Methotrexate®, retinoides, ciclosporina-A y estudios más recientes han utilizado sulfazalazine, así como ácido fumárico, hidroxiúrea, 5 fluoracilo y ketoconazol³.

Con este estudio se pretende demostrar la eficacia y buena tolerancia del calcipotriol en ungüento tópico como tratamiento de la psoriasis crónica.

MATERIALES Y METODOS

Durante el lapso de Noviembre de 1991 a Abril de 1992, fueron estudiados quince pacientes, en el Instituto de Dermatología (INDERMA) de Guatemala, con psoriasis de grandes y pequeñas placas y un caso en estadio eritrodérmico, con diagnóstico clínico confirmado por histopatología. Se les administró calcipotriol en ungüento en forma tópica, con aplicaciones cada 12 horas en las áreas afectadas, por un periodo de ocho semanas, con controles clínicos a la segunda, cuarta y octava semanas. Previamente se midieron calcio y fósforo séricos, así como sus exámenes de rutina (hematología, citológico de orina, coprológico), antiestrepolisinas, ácido úrico y pruebas de función renal y hepática, pruebas que fueron nuevamente controladas a la cuarta y octava semanas de tratamiento.

Se incluyeron hombres y mujeres, con edades comprendidas entre los 18-70 años, con un compromiso entre el 10-65% del área corporal. Nueve pacientes presentaban afección menor del 50% y seis mayor del 50%.

El grado de severidad fue determinado por el método PASI (Psoriasis Area Severity Index) el cual determina exactamente el porcentaje de área corporal comprometida, basándose en los parámetros de eritema, descamación y grosor de la placa, ejemplificado así:

SEGMENTOS		AREA DE LESION EN RELACION AL SEGMENTO	
CABEZA	10%	PUNTAJE: 0	0
TRONCO	30%	10	1
EXTREMIDADES SUPERIORES	20%	10<30.	2
EXTREMIDADES INFERIORES	40%	30<50	3
		50<70	5
		90<100	6
SIGNOS (Eritema + Descamación)			
	NINGUNA	0	
	LIGERA	1	
	MODERADA	2	
	SEVERA	3	
	MUY SEVERA	4	
FORMULA:			
Cabeza: 0.1 [E + Inf + D] A Cabeza = PC			
Tronco: 0.3 [E + Inf + D] A Tronco = PT			
Extrem. Sup.: 0.2 [E + Inf + D] A Ext. Sup = P Ext. Sup			
Extrem. Inf.: 0.4 [E + Inf + D] A Ext. Inf = P Ext. Inf			
PASI Total: La suma de todos los PASI			

Con esta metodología se efectuaron todos los controles periódicos de los pacientes.

Se excluyeron del estudio a mujeres embarazadas y en período de lactancia, así como personas que estuvieran tomando suplementos de calcio o cualquier otro medicamento que altere el metabolismo de éste; además, a pacientes que hubieran recibido tratamiento sistémico dos meses antes y tópico dos semanas previas al estudio.

RESULTADOS

De los quince pacientes, ocho eran mujeres y siete hombres, con una edad promedio de 35 años (28-37). El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de cinco años (0-9 años).

Once de los 15 pacientes tenían psoriasis de grandes placas y 3 de pequeñas placas. Uno presentaba un estadio eritrodérmico.

A dos de los enfermos se les administró tratamiento concomitante con penicilina benzatínica, por el hallazgo de antiestropolisinas séricas elevadas y alopurinol por hiperuricemia.

Cuatro de los pacientes habían disminuido su PASI en un 50% a la segunda semana y seis se habían limpiado a la cuarta semana. El resultado final fue una curación total de 12 pacientes a la octava semana y el resto sólo mostraban algunas lesiones residuales mínimas, con excepción de un enfermo que sólo disminuyó su PASI en un 10%. El paciente del estadio eritrodérmico, al finalizar su tratamiento, mostraba pequeñas placas diseminadas en tronco y miembros inferiores con un PASI que disminuyó del 65% al 30%.

La evolución de la respuesta clínica se inició primero con la desaparición del grosor de la placa (Fig. Nº 1), la cual aplanó, desapareciendo así mismo la descamación y persistiendo el eritema, el cual fue disminuyendo paulatinamente hasta dejar áreas hipopigmentadas, las cuales fueron repigmentando hasta observarse máculas residuales con hiperpigmentación moderada.

Catorce de los casos presentaron prurito intenso, que ameritó en algunos el uso de clorfeniramina, durante las dos primeras semanas de tratamiento, pero que fue disminuyendo en intensidad al final de la octava semana.

En sólo uno de los pacientes se observó elevación mínima de los niveles séricos de calcio y fósforo a la segunda semana, por aplicación excesiva del medicamento; pero se normalizaron al disminuir la cantidad aplicada y permanecieron estables hasta el final de la octava semana. A pesar de ello el paciente no mostró signos clínicos de hipercalcemia.

El resto de los casos no presentaron variaciones en sus niveles de calcio y fósforo séricos.

DISCUSION

La psoriasis es una enfermedad de difícil tratamiento debido a su larga duración y a sus períodos de exacerbaciones; por lo tanto, se han utilizado una variedad de tratamientos, algunos

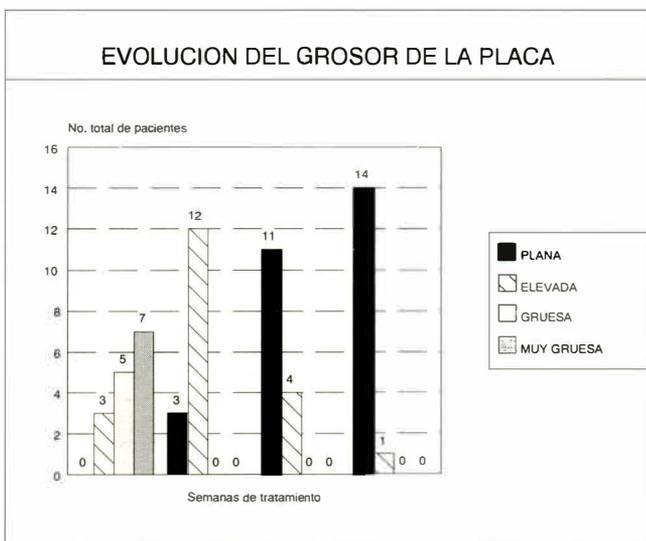


Fig. Nº 1. Muestra la evolución que sigue la placa psoriásica en tiempo, con la aplicación del calcipotriol en los 15 pacientes estudiados.

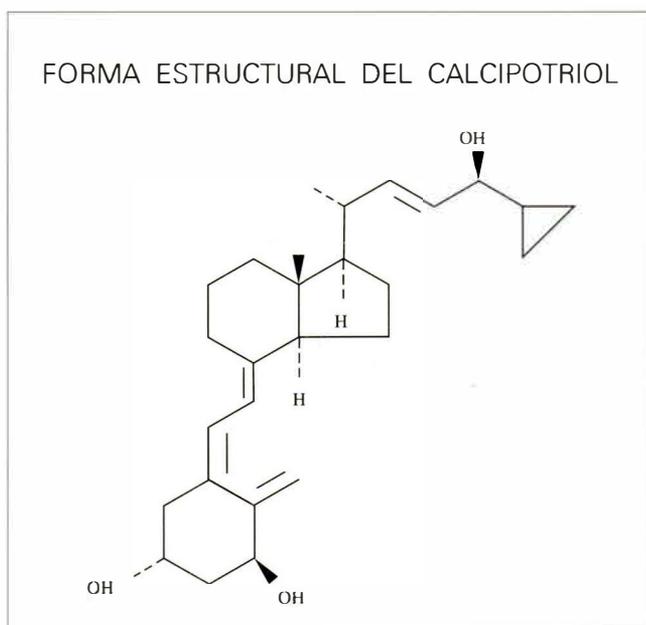


Fig. Nº 2: El calcipotriol es un análogo de la vitamina D, con la fórmula $C_{27}H_{40}O_3$ (Peso molecular 412.62).

de ellos con efectos secundarios bastante indeseables. Aquí se propone una nueva alternativa en el tratamiento de la psoriasis con base en el calcipotriol ungüento, un análogo de la Vitamina D3. (Fig. Nº 2). Anteriormente se había empleado la Vitamina D3 en su forma activa como terapia tópica^{5, 6, 7}; sin embargo, se requerían altas concentraciones y existía un riesgo significativo de alterar el metabolismo del calcio.

El calcipotriol parece ser más efectivo, puesto que actúa como un potente inhibidor de la proliferación celular, e in vitro, inhibe los linfocitos T humanos activados por la interleucina 1. No produce hipercalcemia, ya que su efecto sobre el metabolismo del calcio es cien veces menor que la 1.25-dihidroxi-vitamina D3. Esto debido a que la droga empieza a metabolizarse rápidamente después de la absorción sistémica de sus metabolitos, lo que reduce su actividad biológica⁵.

Parece ser más efectivo que el valerato de betametasona, según estudios realizados comparativamente y, además de ser bien tolerado, está libre de efectos sistémicos. No se han reportado efectos adversos serios; sólo un 5-20% de irritación local y dermatitis facial, la cual puede ser evitada no utilizándolo en esta área. No produce aumento del calcio sérico cuando se administra en dosis de 100 g/sem. Sólo se ha reportado el caso de un paciente, que fue tratado con 400g de la droga por un período de ocho días, pero sus valores se normalizaron al disminuir el medicamento.

El ungüento puede ser combinado con radiación ultravioleta para producir una respuesta más satisfactoria, en pacientes que no logren limpiar por completo.

La dosis recomendada es de 50 µg/g dos veces al día por ocho semanas; se debe evitar su aplicación en la cara y la piel de los pliegues e indicarle al paciente lavar sus manos después de su empleo para no producir irritación en las áreas antes mencionadas.

Los niveles de calcio deben ser vigilados solamente si la aplicación excede los 100 g/sem. Si se desarrolla hipercalcemia se debe suspender el tratamiento y los niveles retornan a lo normal.

El ungüento es seguro para usarse en el embarazo, pero todavía no hay experiencia clínica para su uso en niños.

También puede ser de ayuda en el tratamiento de otras enfermedades de la piel tales como la dermatitis de contacto, cáncer cutáneo o desórdenes inmunes locales⁵.

El calcipotriol produce un reducción significativa de los porcentajes del PASI como son la infiltración, descamación y el eritema, más evidente a partir de la segunda semana. El 74% de los pacientes han limpiado al finalizar la octava semana, según estudios comparativos realizados con placebos los cuales sólo han llegado a curar en un 18%. (Fig. Nº 3 y 4).

Concluimos que los resultados encontrados en este estudio coinciden con las estadísticas reportadas en la literatura mundial.

Debe recalarse pues que el calcipotriol parece ser una alternativa para el tratamiento de la psoriasis dada su actividad, poca toxicidad, cómoda aplicación cosmética (no mancha, es incoloro e inodoro) y con pocos efectos secundarios.

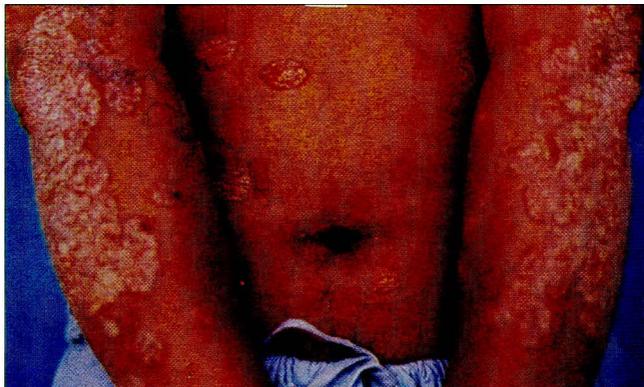


Fig. N° 3. Paciente con psoriasis de grandes placas, previo al inicio del tratamiento.

SUMMARY

Calcipotriol is an analogue of the vitamin D3 that has a potent effect on epidermal proliferation and differentiation but, unlike vitamin D3, does not affect calcium metabolism, hypercalcaemia and atrophy of the skin and it is 100 times less potent than that of 1.25 dihydroxyvitamin D3.

The study included 15 patients suffering psoriasis in large and small plaques and erythrodermic psoriasis and they were treated with Calcipotriol ointment during a period of eight weeks.

The clinic response to the treatment was very good on 12 patients and good on the last 3 patients.

No important colateral effects were detected except itching and hypopigmentation.

This medicine is a positive and innovative alternative to the treatment of psoriasis disease.

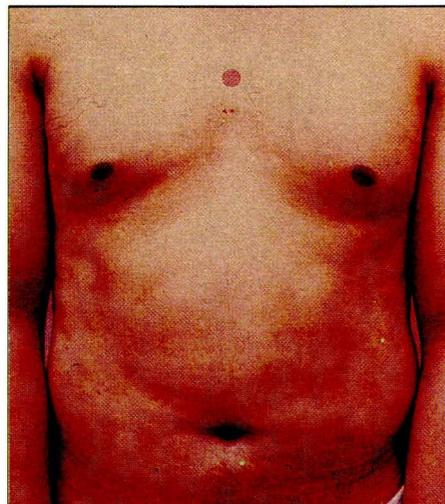


Fig. N° 4. Control a la 8ª semana. Obsérvese que las lesiones han desaparecido por completo, dejando hipopigmentación residual.

BIBLIOGRAFIA

1. Barker JN. The pathophysiology of psoriasis. *Lancet*; 1991 Jul 27; 338(8761): 227-230.
2. Menter A; Barker JN. Psoriasis in practice. *Lancet*; 1991 Jul 27; 338(8761): 231-234.
3. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FSG. *Textbook of Dermatology* 4th Ed. Oxford, Blackwell Scientific Pub. 1989; 1470-1492.
4. Rigby WF; Stacy T; Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest*; 1984 Oct; 74(4): 1451-1455.
5. A Symposium Review. Daivonex. Copenhagen World launch meeting 1991; 1-20.
6. Kragballe K; Gjertsen BT; De Hoop D; Karlsmark T; et al. Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris [published erratum appears in *Lancet* 1991 Apr 20; 337(8747): 988]. *Lancet*; 1991 Jan 26; 337(8735): 193-196.
7. Cordero FA. *Dermatología Médico Quirúrgica*. 1ª Ed. Guatemala 1972; 475-480.