

# VITAMINA D3 TOPICA: UNA NUEVA ALTERNATIVA TO PICA NO ESTEROIDEA PARA LOS PACIENTES PSORIATICOS

Eliana B. Sanjuan Lasser\*

Sanjuan L. E. Vitamina D3 t3pica: Una nueva alternativa t3pica no esteroidea para los pacientes psoriaticos. *Derm' Venez.* -1994; 32: 6 9

## RESUMEN

Se expone una alternativa de tratamiento con vitamina D3 t3pica para los pacientes psoriáticos haciendo una revisi3n de la literatura en cuanto a la bioquímica, fisiología, usos terapéuticos, contraindicaciones y efectos secundarios.

## ABSTRACT

A new alternative of topical treatment with vitamin D3 in psoriatics patients is showed, making also a revision of the literature about biochemical, physiology, therapeutics, contraindications and side effects.

## INTRODUCCI3N

Por muchos años, los esteroides, el alquitrán y la antralina han sido los medicamentos t3picos más ampliamente usados en pacientes psoriáticos. Aparece ahora, un nuevo análogo de la vitamina D3 que usado en format3pica brinda una nueva alternativa de tratamiento no esteroidea en pacientes psoriáticos evitando así los efectos secundarios de éstos últimos con su uso prolongado.

La vitamina D es el nombre de dos sustancias afines liposolubles; colecalciferol y calciferol. Esta se sintetiza en la piel y es transportada por vía sanguínea a sitios distantes del orga-

nismo donde luego es activada. Su forma activa afecta entonces tejidos efectores con aumento de la concentración plasmática de calcio. La conversión de la vitamina D a su forma activa es una reacción regulada por el calcio plasmático en un sistema de retroalimentación negativa.

Esta vitamina, como ya es bien conocido, tiene la capacidad de prevenir o curar el raquitismo, agregando aceite de hígado de bacalao o con la exposición solar, observación realizada por vez primera en el año de 1920 por Mellanby y Huldschinsky. Posteriormente, en 1976 De Luca en los Estados Unidos y Kodiceken en Inglaterra observaron que la vitamina D produce metabolitos activos a través de

su activación metabólica dentro del organismo.

## BIOQUIMICA

La fig. 1 representa la activación metabólica de la vitamina D. La principal provitamina hallada en tejidos animales es el 7-dihidrocolesterol que se sintetiza en la piel. La exposición a la luz solar convierte éste último en colecalciferol (vitamina D3). Holick y Clarken 1978, encontraron a lo largo de una minuciosa observación un intermediario en la reacción de fotólisis, la previtamina D3, un 6,7-cis isómero que se acumula en la piel después de la exposición a la luz ultravioleta (LUV). La misma, se convierte en forma espontánea y lenta en vitamina D3 permaneciendo como fuente sosteni-

\* Dermat3logo egresada del Instituto de Biomedicina

da dentro del organismo durante algún tiempo después de la exposición a la LUV. Quizás éste hallazgo sea lo más importante para explicarnos porque es tan efectivo en pacientes psoriáticos.

El ergosterol, que está presente

en levaduras y hongos, es la provitamina de la vitamina D<sub>2</sub> (calciferol), la cual es el componente activo de muchos preparados vitamínicos. El material llamado históricamente vitamina D es el conjunto de las vitaminas D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub> las cuales en el

hombre no tienen diferencia en cuanto a potencia antirraquítica se refiere.

El paso inicial de la activación de la vitamina D<sub>3</sub> se realiza a nivel de los microsomas hepáticos convirtiéndose en calcifediol, siendo su activa

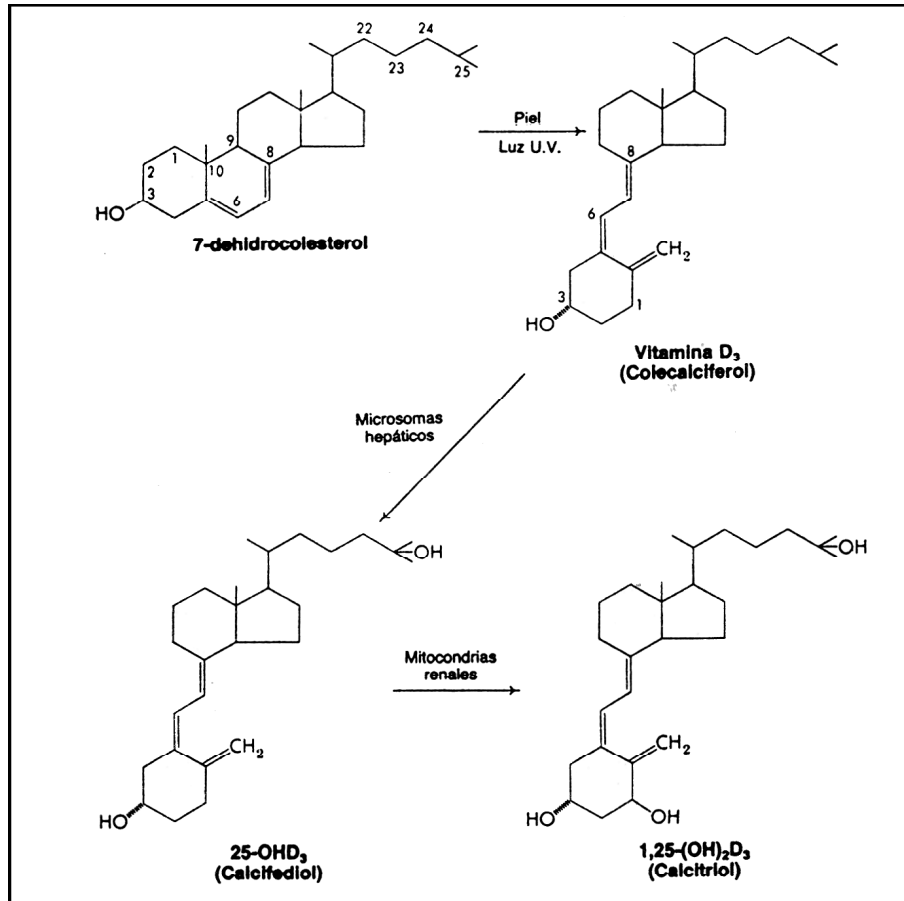


Fig. 1

Activación metabólica de la vitamina D

ción final en el riñón obteniéndose el calcitriol, que es la forma activa de la vitamina D.

### CALCIPOTRIOL

El calcipotriol (CPT), más recientemente llamado calcipotriene, es un análogo de la vitamina D<sub>3</sub> descubierto en 1988 por Kragballe, Becky Sogaard<sup>2</sup> y fue sintetizado por vez primera en Dinamarca. Este compuesto ha ganado rápidamente una gran aceptación a nivel mundial.

Su acción es básicamente inhibir la proliferación de los queratinocitos<sup>3</sup>. Esta acción inhibitoria resulta de su efecto sobre receptores nucleares específicos de la queratinocitos, los cuales aumentan la modulación de la expresión genética, específicamente a nivel de la proliferación celular de la activación oncogénica. No sólo es un inhibidor de la replicación celular sino su gran ventaja es que es 100 veces menos activa que la vitamina D<sub>3</sub>; por tanto, no altera el metabolismo del calcio, en

especial, a nivel de su absorción intestinal, evitando la hipercalcemia. Sin embargo, altas dosis del medicamento, por el contrario si provocan hipercalcemia.

J. F. Bourke y cols<sup>4</sup> en 1993, estudiaron 10 pacientes con placas severas de psoriasis, las cuales fueron tratadas con ungüento de calcipotriol (50 ug/g) 2 veces al día por 2 semanas. La primera semana se aplicaron 200 grs y la segunda 300grs. La medida del Índice de Severidad del

Area Psoriática (PASI) arrojó una mejoría de un 71% a las 2 semanas de tratamiento. No hubo efectos secundarios. Sin embargo se observó un leve pero significativo aumento de las cifras de calcio sérico, así como del calcio en orina de 24 horas, retornando a cifras normalés luego de la suspensión del tratamiento.

Kragballe y cols<sup>5</sup> en 1991, también estudian la eficacia y tolerabilidad del uso del CPT tópico a largo plazo. Se escogieron 15 pacientes con psoriasis de moderada a severa intensidad. Los pacientes se aplicaron el CPT en unguento a una concentración de 50 ug/g, dos veces al día en todas las áreas afectadas sin ocluir, aplicando un máximo de 100 grs por semana. El período total de tratamiento fue de 26 semanas, observándose una mejoría notable a las 6 semanas de tratamiento evidenciada por una disminución del eritema, descamación y grosor de las placas psoriáticas. El 80% de los pacientes tuvo una mejoría moderada. Los efectos secundarios fueron infrecuentes y los niveles séricos de calcio no se modificaron en forma significativa. Concluyen que el CPT en unguento es un seguro y efectivo tratamiento a largo plazo para la psoriasis.

En el Reino Unido, Europa y Canadá, CPT está disponible comercialmente para aplicación tópica a concentración de 50 ug/g, es decir al 0.005%. Los autores de su descubrimiento, reconocen que es un potente agente antipsoriático, pero que las lesiones tienden a reaparecer cuando es suspendido el tratamiento. CPT se compara con corticosteroides de la clase II<sup>6</sup>, es decir, de moderada a alta potencia, pero con la gran ventaja de no producir los frecuentes efectos secundarios (atrofia, estrías y lesiones purpúricas) del uso a largo plazo de los esteroides tópicos<sup>7</sup>. En éste particular, es importante resaltar que con éste nuevo medicamento podrán ser tratadas las áreas de pliegues (axilas, regiones inframamarias, inguinal e interglútea) así como la región genital

(vulva, pene y escroto), lo cual había significado hasta ahora un grave problema para los pacientes con placas psoriáticas en esas zonas, en especial en el área anogenital.

Cunliffe y cols<sup>8</sup>, realizan un estudio comparativo entre CPT unguento y 17- valerato de betametasona al 1 % en unguento en pacientes con psoriasis vulgar. Estudia 409 pacientes adultos con psoriasis vulgar en tronco y extremidades. La mitad de los pacientes recibió CPT en unguento, 2 veces al día sin excederse de 100 grs a la semana y sin ocluir, evitando colocar en cara, cuero cabelludo y área genital. La otra mitad recibió esteroides tópicos sobre las lesiones con las mismas precauciones tomadas con CPT. Ambos tratamientos redujeron el PASI en forma significativa con una mejoría evidente a las 6 semanas de tratamiento en el 61 % de pacientes tratados con CPT y en la mitad de los pacientes tratados con esteroides tópicos. Concluyen en su estudio que CPT en unguento probó ser tan efectivo como los esteroides tópicos, siendo ambos bien tolerados.

Además de su uso en pacientes con psoriasis vulgar, también han sido probados en pacientes con psoriasis pustular generalizada. Berth-Jones y cols<sup>9</sup> estudiaron 3 pacientes con psoriasis pustular que afectaba el 45%, 90% y 30% de la superficie corporal respectivamente. Se aplicó CPT dos veces al día, con un total de 300 grs durante su hospitalización. A las 2448 horas las lesiones pustulosas habían desaparecido por completo. Ningún paciente mostró incremento de los valores séricos de calcio. Concluyen que el CPT puede ser un tratamiento efectivo y relativamente seguro en pacientes con psoriasis pustular generalizada.

Este artículo fue duramente criticado por Fitzpatrick. De hecho, nunca debe tratarse una psoriasis generalizada con CPT tópico por su alto riesgo de provocar hipercalcemia. En éste trabajo, los niveles séricos de calcio no fueron reportados, así como tampoco

co el tiempo del uso del CPT. El segundo paciente presentaba una falla renal severa, lo cuales una contradicción para el uso de grandes cantidades de CPT tópico. Tampoco se expresan las razones por las cuales se clasificó a estos pacientes con el diagnóstico de psoriasis de Von Zumbusch como lo son, la presencia de leucocitosis, fiebre alta, debilidad muscular generalizada y la típica diseminación del eritema seguido por la aparición de pústulas, el cual se convierte luego en una eritrodermia. Quizás, los autores no hayan encontrado los valores de calcio sérico elevado de éstos pacientes porque en ellos se produce una hipocalcemia como complicación de la propia enfermedad, sin embargo esto debe ser corroborado por estudios ulteriores.

En otro orden de ideas, se ha planteado el uso de CPT como terapia adyuvante a la fotoquimioterapia, en específico con PUVA, lo que evitaría los efectos indeseables de otros agentes adyuvantes usados con el mismo fin, como son los retinoides y el metotrexate. Claro está, con la confianza que no habrá elevación de los niveles de calcio sérico sólo si el CPT es aplicado 2 veces al día sobre un 20% a un 50% de superficie corporal por 12 semanas con un máximo de 100 grs de unguento por semana. En relación a éstos, recientes investigaciones realizadas por Frappaz y Thivolet, CPT más fotoquimioterapia con PUVA probó ser más efectivo que el uso de CPT en unguento como monoterapia luego de 8 semanas de tratamiento en pacientes psoriáticos. A las 4 semanas de tratamiento (primeras 2 semanas con CPT solo y luego 2 semanas siguientes CPT+ PUVA) se observó una disminución del PASI en un 73% para el grupo de pacientes que recibió la terapia combinada. Dos estudios anteriores realizados por los mismos autores, reportan una mejoría de un 40% a un 52% de acuerdo al PASI luego de 4 semanas de tratamiento usando CPT como monoterapia<sup>10</sup>. Este excelente estudio fue realizado en 21 centros dermatológicos de Francia y Bélgica para lo cual se escogieron 103 pacien-

tes por encima de 18 años con psoriasis extensa de un 20% hasta un 50% de superficie corporal afectada, piel tipo II o III y sin historia de disfunción renal. El total de semanas de tratamiento fue de 14 semanas, el cual se dividió en tres fases. La fase I fue de 2 semanas donde todos los pacientes recibieron una crema emoliente. La fase II consistió en un estudio randomizado doble ciego con CPT ó placebo por dos semanas más, y la fase III también fue un estudio doble ciego donde la mitad de los pacientes recibió CPT + PUVA y la otra mitad placebo + PUVA, con 10 sesiones de PUVA para el primer grupo y 15 sesiones para el segundo, siendo las sesiones de PUVA estadísticamente diferentes entre ambos grupos. El único efecto secundario encontrado con la administración de CPT tópico fue la dermatitis facial.

Este estudio comprobó que el tratamiento previo con CPT y su posterior combinación con PUVA reduce significativamente la dosis acumulativa de PUVA necesaria para conseguir una disminución del PASI de más de un 75%. Estos resultados fueron similares a aquellos reportados con el uso de retinoides como terapia adyuvante a PUVA, también llamados Re-Puva, en los cuales los retinoides son usados pre-PUVA y luego simultáneamente con PUVA hasta conseguir la mejoría deseada. No hubo cambios en los parámetros de laboratorio, aunque tres pacientes tuvieron el calcio sérico elevado en una ocasión durante el estudio.

### CONCLUSIONES

- 1.- Calcipotriol es una nueva alternativa de tratamiento tópico en pacientes psoriáticos que ha probado ser seguro y efectivo.
- 2.- El CPT es comparable a los esteroides de la clase II, con la ventaja que puede usarse sin pre-ocupación en zonas de pliegues y anogenital ya que no provoca atrofia de piel.

- 3.- Debe ser usado en ungüento en pacientes adultos mayores de 18 años a una concentración del 0.005% dos veces al día en no más de un 50% de la superficie corporal. La cantidad aplicada por semana se sugiere de no pasar de 100 grs semanal y el período de aplicaciones continuas no mayor de 14-16 semanas, aunque en algunos estudios han llegado a 26 semanas a dosis bajas.
- 4.- Debe evitarse su uso en la cara puesto que causa irritación importante.
- 5.- Está contraindicado en pacientes con alteraciones renales así como en todo paciente con hipercalcemia. Tampoco está indicado en pacientes con psoriasis extensa, por el riesgo a provocar hipercalcemia.
- 6.- Es imperativo la medición del calcio sérico previo al tratamiento y posteriormente una medición mensual.
- 7.- Es considerado una excelente alternativa de tratamiento como terapia adyuvante a la fotoquimioterapia (PUVA ó UVB), en especial en combinación con PUVA.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Goodman, A., Goodman, L.S., Gilman, A.: Vitamina D. 6 ª edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina. pp. 1498-1505. 1982.
- 2.- Kragballe, K., et al.: Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analog (MC 903) in a double-blind study. Br.J. Dermatol. 1988; 119: 223-230.
- 3.- Binderup, L., Bramme, E.: Effects of a novel vitamin D analog MC 903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. Biochem. Pharmacol. 1988; 37: 889-95.
- 4.- Bourke, J.F., et al.: High-dose topical calcipotriol in the treatment of extensive psoriasis vulgaris. Br. J. Dermatol. 1993; 129: 74-76.
- 5.- Kragballe, K. et al.: Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis: Results of an open study. Acta Derm. Venereol. 1991; 71: 475-478.
- 6.- Kragballe, K., et al.: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. Lancet. 1991; 337: 193-196.
- 7.- Stoughton, R.B., Cornell, R.C.: Corticosteroides. In: Dermatology in General Medicine, 4th ed, edited by TB Fitzpatrick et al. New York, McGrawHill. pp 2846-2850. 1993.
- 8.- Cunliffe, W.J., et al.: Comparative study of calcipotriol (MC903) ointment and betamethasone 17valerate ointment in patient with psoriasis vulgaris. J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 26:736-743.
- 9.- Berth-Jones, J., et al.: Generalized pustular psoriasis: Response to topical calcipotriol BMJ. 1992; 305:868-869.
- 10.- Frappaz, A., Thivolet, J.: Calcipotriol in combination with PUVA: A randomized double-blind placebo study in severe psoriasis. Eur. J. Dermatol. 1993; 3:351-354.
- 11.- Fritsch, P.O., et al.: Augmentation of oral methoxsalen photochemotherapy with an oral retinoic acid derivative. J. Invest. Dermatol. 1978; 70: 178-182.
- 12.- Parker, S., et al.: A randomized double blind comparison of PUVA etretinate and PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. Br. J. Dermatol. 1984; 110:215-220.