



9 11212
 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
 DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.

TRATAMIENTO DE PSORIASIS EN
 PLACAS CON CALCIPOTRIOL

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
 ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. MARCELA MACIAS ROARO

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS G. LEON DORANTES
 JEFE DE SERVICIO: DRA. GLADYS G. LEON DORANTES
 JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO:
 DR. AMADO SAUL CANO



MEXICO, D. F.

1995





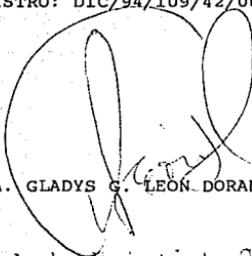
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS QUE FUE REVISADA Y REGISTRADA
EN LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA
REGISTRO: DIC/94/109/42/063

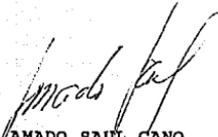
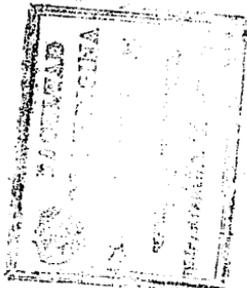


DRA. GLADYS G. LEÓN DORANTES

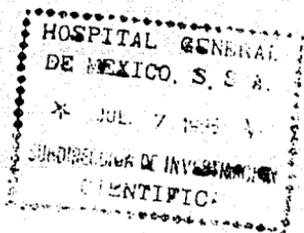
Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U.N.A.M.
HOSPITAL GENERAL DE LA UNAM, S.S.



DRA. GLADYS G. LEON DORANTES
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA
TUTOR DE TESIS



DR. AMADO SAUL CANO
JEFE DEL CURSO DE DERMATOLOGIA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
UNAM.



DEDICATORIA

A MIS PADRES QUE CON SU CARIÑO Y APOYO ME HAN ENSEÑADO EL CAMINO
RECTO Y HONESTO EN LA VIDA.

A MIS HERMANOS POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MI HIJA POR SU ENTUSIASMO Y ALEGRIA

AGRADECIMIENTOS

A MIS MAESTROS

DRA. G. GLADYS LEON DORANTES

DR. AMADO SAUL CANO

DR. JORGE PENICHE ROSADO

DR. RAFAEL ANDRADE M.

"EL SABIO NO ATESORA RIQUEZAS. MIENTRAS MAS DA A LOS
DEMÁS, MAS TIENE PARA SI MISMO".

(Lao-Tsze).

INDICE

	Pag.
PRIMERA PARTE	
INTRODUCCION	1
I .- DEFINICION	2
II .- HISTORIA	3
III.- EPIDEMIOLOGIA	4
IV .- ETIOPATOGENIA	5
BASES CELULARES	6
BASES METABOLICAS	6
BASES INMUNOLOGICAS	9
FACTOR HEREDITARIO	13
FACTORES DESENCADENANTES	16
V .- CUADRO CLINICO	21
TOPOGRAFIA	21
MORFOLOGIA	22
VARIEDADES CLINICAS	22
ARTROPATIA PSORIATICA	29
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES	31
VI .- HISTOPATOLOGIA	32
VII.- TRATAMIENTO	34
TERAPIA TOPICA	34
FOTOTERAPIA Y TERAPIA SISTEMICA	37
METOTREXATE	42
RETINOIDES	45
CICLOSPORINA	47
SULFASALAZINA	50

SEGUNDA PARTE

CALCIPOTRIOL

I .-	INTRODUCCION	52
II .-	ESTRUCTURA DEL CALCIPOTRIOL	53
III.-	MECANISMOS DE ACCION	54
IV .-	FARMACOCINETICA	56
V .-	EFICACIA Y SEGURIDAD DE CALCIPOTRIOL EN PSORIASIS	58
VI .-	VIA DE ADMINISTRACION Y DOSIS	62
VII.-	EFFECTOS SECUNDARIOS	63

TERCERA PARTE

CALCIPOTRIOL EN PSORIASIS EN PLACA

I .-	OBJETIVOS	66
II .-	PROCEDIMIENTOS	66
III .-	CRITERIOS PARA LA SELECCION DE PACIENTES	67
IV .-	HISTORIA CLINICA	69
V .-	MEDICAMENTO EN ESTUDIO	72
VI .-	MONITOREO DE LA ADHERENCIA TERAPEUTICA	74
VII .-	REACCIONES ADVERSAS	75
VIII.-	CRITERIOS PARA EFICACIA Y SEGURIDAD	77
IX .-	ANALISIS ESTADISTICO	78
X .-	CUMPLIMIENTO DE LAS RESPONSABILIDADES ETICAS	79
XI .-	EVALUACION DE RESULTADOS	80
XII .-	CONCLUSIONES	81
XIII.-	FIGURAS Y GRAFICAS	

CALCIPOTRIOL EN PSORIASIS EN PLACAS**PRIMERA PARTE****INTRODUCCION.**

La psoriasis es una enfermedad de la piel, eritematoescamosa crónica y que en nuestro medio queda dentro de las 15 enfermedades dermatológicas más frecuentes. Sin embargo, a pesar de que su diagnóstico es fácil, el tratamiento aún no es del todo satisfactorio; por lo que hasta la fecha se han desarrollado numerosos medicamentos tópicos, fototerapia, medicamentos sistémicos e incluso métodos combinados con fototerapia.

En la continua búsqueda de medicamentos mejor tolerados y más eficaces se desarrolló un análogo de la vitamina D3, conocido como calcipotriol. Demostrada su eficacia en estudios previos, se realizó el siguiente estudio en nuestro medio.

Con el objetivo de comprobar la eficacia y seguridad del calcipotriol en crema, en pacientes mexicanos con psoriasis en placas se realizó como parte de un estudio multicéntrico un estudio abierto prospectivo.

GENERALIDADES DE LA PSORIASIS

I.- DEFINICION

La psoriasis es una enfermedad crónica y recurrente de la piel caracterizada por hiperplasia epidérmica y gran aceleración del intercambio de la epidermis, cuya forma clínica más común es en placa conocida como "psoriasis vulgaris". Está constituida por placas eritematoescamosas y tiene gran variedad de formas clínicas; habitualmente afecta piel cabelluda, superficies de extensión, salientes y uñas aunque puede presentarse en cualquier parte de la superficie cutánea. (1,2,3)

La psoriasis es un padecimiento de curso generalmente benigno pero que puede presentar complicaciones como artropatía psoriática, pustulosis y eritrodermia. (1)

Se considera como una dermatosis de curso inestable ya que puede permanecer localizada, diseminarse, desaparecer o recurrir, y puede ser modificada por factores biológicos, físicos y químicos. (3)

Actualmente se ha establecido el concepto de psoriasis tipo I y psoriasis tipo II. (CHRISTOPHERS) (6)

La psoriasis tipo I, se presenta clínicamente de manera temprana (16 a 22 años de edad); se encuentran antecedentes hereditarios positivos (en un 85% de los casos); con fuerte asociación a HLA Cw6; el cuadro clínico es más severo y refractario a tratamiento.

La psoriasis tipo II, se presenta más tardíamente (57 a 60 años de edad); raramente se encuentran antecedentes familiares (en un 15% de los casos); no hay asociación con HLA y el cuadro clínico es de psoriasis leve o moderada con buena respuesta al tratamiento.

II.- HISTORIA

La primera descripción de la psoriasis fue hecha por Celsus, (25 a.c.), quien le dió el nombre de "Impeto" "impétigo o ataque". Esto originó diferentes nombres que confundían y hacían referencia a diferentes entidades, pero Hipócrates (460 - 375 d.c.) en el documento Corpus Hipocraticum le llamó "Psora" a la erupción escamosa y más tarde Galeno (133-200 d.c.) fue el primero en usar la palabra psoriasis que los griegos usaban para designar lesiones pustulosas y la palabra "lepra" para hacer mención de lesiones escamosas. (3,5)

Robert Willan, médico inglés (1757-1812), identificó la forma de impétigo, descrita por Celsus como psoriasis y en 1808, se aceptó como una entidad con once tipos clínicos en base a la forma, tamaño, evolución y topografía. Además separó a dos enfermedades como entidades psoriasiformes una de ellas "lepra Graecorum" y la otra "Psora leprosa". Estas dos entidades correspondían a variedades de lepra y no fue hasta (1816-1880) en que Ferdinand Von Hebra -con una de las más brillantes descripciones clínicas de la psoriasis- separó a la lepra de la psoriasis y estableció que eran entidades diferentes (4,5).

En México, en la época precolombina se le conocía a la psoriasis con gran diversidad de nombres como "sarna mentagra" según se refiere en el Códice Badiano y en la Historia General de la Nueva

España de Sahagún. Los aztecas empleaban plantas medicinales, baños de vapor, drogas alucinógenas y psicoterapia mencionándose buenos resultados para sorpresa de los conquistadores (4).

Otros autores que han contribuido a la descripción y estudio de la psoriasis han sido: Unna, quien describió la similitud clínica con el eczema seborréico; Brock que aportó como medio diagnóstico el raspado metódico; Alibert que reconoció la asociación entre psoriasis y artritis (1838-1094). Heinrich Koebner describió la reacción isomórfica. La descripción detallada de las alteraciones histológicas en la psoriasis fué hecha por John Cunnings Munro (1858-1910), con la colaboración de Raymond Sabouraud (1864-1937).

Munro describió como dato característico de la enfermedad la presencia de los abscesos en la capa córnea, que actualmente llevan su nombre (5).

III.- EPIDEMIOLOGIA

En México la psoriasis queda dentro de las 15 enfermedades de la piel más frecuentes, pero aun así, no pasa del 2 % de todas las dermatopatías. En cambio en Europa y en Estados Unidos se señala que puede ser tan frecuente como el 2 % de toda la población. Esta entidad afecta ambos sexos por igual y es más frecuente en personas de piel blanca, pues al parecer la presencia de un mayor número de melanocitos y por ende la mayor producción de melanina juega un papel protector en contra de la psoriasis (9). La mayor incidencia se ha reportado en Dinamarca (2.9%). (2,8)

El promedio en el norte de Europa ha sido del 2.0%, y en U.S.A.

de 1.4 %, lo que implica que hay una mayor incidencia en el este que en el oeste. En Africa y en América la incidencia al parecer es baja. Los árabes reportan una incidencia similar a la del norte de Europa. En Asia y China la incidencia es de 0.37%.

Se ha dicho que la enfermedad no existe en indios americanos ni en los aborígenes de las islas Samoa, sin embargo muchos de éstos estudios son cuestionables.

La psoriasis no es congénita, pero puede presentarse muy tempranamente, o bien puede afectar a ancianos, aunque la mayor parte de los casos se presentan entre los 30 y 40 años. (1) En niños la edad promedio de aparición es a los 8 años, y actualmente se sabe que cuando la enfermedad aparece más tempranamente la evolución es más severa, hay pobre respuesta al tratamiento y generalmente hay antecedentes familiares positivos. (7, 8)

IV.- ETIOPATOGENIA

Si bien la etiología de la psoriasis sigue siendo desconocida cada vez se conocen mejor las bases celulares, metabólicas y moleculares de su patogénesis.

Las alteraciones cardinales de la lesión psoriática son:

- 1.- Incremento en la proliferación y disminución en la diferenciación de las células epidérmicas.
- 2.- Infiltrado inflamatorio agudo y crónico en epidermis y en dermis.

Se ha determinado mediante estudios con DNA radioactivo que la

proliferación de queratinocitos esta alterada por: a) Reducción del tiempo de la fase G1 del ciclo celular, en piel normal es de 13 días y en piel con psoriasis es de 1.5 días. b) El tránsito del queratinocito en el estrato de Malpighi en piel normal es de 12 días y en piel con psoriasis es de 2 días. c) En el estrato córneo el queratinocito en piel normal permanece 13 a 14 días y en piel con psoriasis 2 días. Lo anterior provoca la expresión de la proteína celular K167 en la capa basal, capa suprabasal y estrato córneo. En piel sana ésta proteína se expresa sólo ocasionalmente en capa basal. También se ha encontrado presente queratina 16 en estrato córneo de piel con psoriasis y ausente en piel normal. Los dos datos anteriores implican que existe una vía alterna de diferenciación epidérmica que se presenta no solo en lesiones de psoriasis si no también en el proceso de cicatrización de las heridas. Lo anterior apoya la hipótesis de que la psoriasis puede ser una enfermedad primariamente epidérmica y que la activación del queratinocito precede a las otras alteraciones celulares.(11)

En cuanto a las anomalías metabólicas, se han descrito diversas:

Eje Nucleótido Cíclico

El AMPc (3,5,AMP) que participa en la acción de muchas hormonas. Su efecto varía dependiendo del tejido en el que actúa.

Se conoce que en los enfermos de psoriasis hay disminución del AMPc; lo que se ha podido comprobar con drogas inhibitoras del mismo como el litio o inhibidores de su degradación como la papaverina que exacerban o mejoran la psoriasis respectivamente. En

relación al GMPc que se encuentra aumentado; cuando se administran drogas de tipo beta bloqueador se produce aumento de GMPc y esto provoca exacerbación de la enfermedad. (2,3)

Acido araquidónico

Es un ácido graso esencial, insaturado y precursor de la prostaglandina E2, prostaglandina F2, HETE y leucotrienos principalmente B4. Todos ellos son mediadores inflamatorios y se han encontrado en niveles elevados en las placas de psoriasis. Se propone que funcionan como estimuladores de GMPc e inhibidores de AMPc. Además se sabe que los leucotrienos son potentes factores quimiotácticos para polimorfonucleares. (12)

Proteasas y antiproteasas

El activador de plasminógeno y varias catepsinas y sus antiproteasas inactivadoras como la alfa 1 antitripsina, presentan un desequilibrio a nivel del sistema proteasa antiproteasa, por falta de un inhibidor específico, que podría estar relacionado con el sistema linfocito-célula de Langerhans.

Poliaminas

Los niveles de poliaminas, están aumentados en los procesos hiperproliferativos. En la psoriasis se encuentra aumentada la epidermidina, tanto en piel afectada como en la no afectada. (12)

Las anomalías metabólicas antes mencionadas -incremento en la síntesis de prostaglandinas, incremento de los niveles de ácido araquidónico libre, incremento de poliaminas y activador de

plasminogéno- probablemente sean secundarias al infiltrado inflamatorio en la psoriasis.(12)

Calcitriol

En 1984 Farber y cols. encontraron que el calcitriol, metabolito hormonalmente activo de la vitamina D3, se encontraba en concentraciones bajas cuando había empeoramiento de las lesiones, y que en concentración elevada inhibía la proliferación celular y favorecía su diferenciación, estudio clave para el desarrollo de nuevos tratamientos en la psoriasis.(13,14)

Calcio

Participa también de forma importante en la precipitación de la psoriasis, cuando sus niveles séricos están aumentados.

Esto se demostró al provocar hipercalcemia por paratiroidectomía accidental. Las concentraciones de iones de calcio (Ca^{+2}) presentan diferentes efectos de acuerdo al sitio y concentración en la que se encuentren: a) En estrato basal y espinoso: cuando hay disminución intracelular, aumenta la síntesis de DNA y el número de mitosis provocando hiperproliferación.

Cuando hay disminución del calcio extracelular, se encuentra disminución de los desmosomas y de la adhesividad favoreciendo también hiperproliferación. b) A nivel de estrato granuloso, el aumento de iones de calcio intracelularmente provoca aumento del número de desmosomas.c) A nivel de estrato corneo el aumento de iones de calcio extracelularmente, retiene fosfolípidos y

persistencia de desmosomas provocando paraqueratosis y alteración en la descamación. (15)

Aldosterona

Se reporta que los niveles séricos de aldosterona se encuentran elevados en pacientes con psoriasis (2). Se postula que de alguna forma podría modular la expresión de la enfermedad, sin ser un factor determinante.

Por otro lado, en el desarrollo de los conocimientos de la patogénesis de la psoriasis se han descrito numerosas alteraciones en el aspecto inmunológico, y actualmente se han establecido tres hipótesis que tratan de explicar la relación entre la hiperplasia epidérmica y la activación de inmunocitos.

10.- Hipótesis:

Las citoquinas derivadas de queratinocitos epidérmicos, desencadenan la activación de linfocitos T en las lesiones de psoriasis. De acuerdo a esta hipótesis los queratinocitos inactivados, cambian a queratinocitos activados, probablemente por daño físico, químico o por daño por luz ultravioleta. El queratinocito activado entonces sintetiza y libera cantidades elevadas de citoquinas (IL 6, IL 3, IL 8 y factor estimulador de colonias de macrófagos) que activan los linfocitos T. Este proceso de activación de células T iniciaría la elaboración adicional de citoquinas (gamainterferón, IL2 e IL6) y algunos de éstos factores activarían queratinocitos y amplificarían su proliferación y

activación de células T por inducción de expresión de HLA-DR e ICAM-1 (moléculas de adhesión celular en los queratinocitos.

(Fig.1) (A)

2o.-Hipótesis:

La liberación de citoquinas se produciría por la activación de células T por una reacción antígeno dependiente.

En ésta hipótesis las células presentadoras de antígeno (células de Langerhans), interactuarían con los linfocitos CD4, y el proceso de presentación de antígeno, provocaría elaboración de citoquinas como interferón gama e IL6, lo cual activaría a queratinocitos inactivos. Citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa contribuirían a la activación de células T y a la activación de queratinocitos. A su vez éstos últimos expresarían en su superficie celular HLA DR e ICAM-1 que amplificaría la activación de células T. (Fig.1) (B)

3o.-Hipótesis:

En esta hipótesis los linfocitos T CD8+ "killer" serían reactivos en contra de los queratinocitos, y la activación epidérmica se explicaría como secundaria a un proceso autoinmune. Los linfocitos CD8+ serían generados localmente en la piel o

sistémicamente. Estas células T autoreactivas, también reaccionarían con células epiteliales de otros sitios, como el epitelio sinovial de las articulaciones, produciendo artritis psoriática. Fig.(1) (C)

Todavía es necesario más trabajo clínico y de laboratorio para decidir cual de éstas alternativas es más probable.(11)

Los estudios más recientes de los efectos de los mediadores inmunológicos que intervienen en la aparición de las lesiones de psoriasis se mencionan a continuación:

Interleucina I: se le han descrito dos tipos: interleucina I alfa e interleucina I beta. La interleucina I alfa se encuentra normalmente presente y en niveles elevados en piel normal; en piel con lesiones de psoriasis la interleucina I alfa está disminuida y la interleucina I beta está aumentada pero es biológicamente inactiva. Por otro lado en la psoriasis los receptores de los queratinocitos para la interleucina I están aumentados y las moléculas de adhesividad intercelular tipo 1 (ICAM 1) y la interleucina 8 también se encuentran incrementadas.

Por último cuando se aplica interleucina I en piel normal, ésta es capaz de producir inflamación.

Interleucina II: su liberación es el evento central para la activación de células T. Sus niveles están incrementados en la psoriasis, y la aplicación de la misma en piel de enfermos con psoriasis puede exacerbar las lesiones.

Interleucina III: es pluripotencial, capaz de estimular células madre hematopoiéticas y estimular su diferenciación.

Interleucina IV y V: activan células T CD4 y también ejercen regulación importante en la producción de inmunoglobulinas de los linfocitos B.

Actualmente se conoce poco el rol de las interleucinas III, IV y V en la psoriasis.

Interleucina VI: es una citoquina multifuncional, se ha propuesto como un mitógeno autócrino, y en las lesiones de psoriasis se ha encontrado presente en las células mononucleares dérmicas, que están cerca del plexo vascular. Se ha visto en cultivo de queratinocitos que al contacto directo de éstos con linfocitos T activados se induce liberación de interleucina 6, sin embargo el efecto de la interleucina 6 en la psoriasis se encuentra en el terreno de la especulación.

Interferón gama: Aunque tiene efecto inhibitor de la proliferación en queratinocitos "in vitro", "in vivo" parece que su efecto es contrario. También se encuentra incrementado en las lesiones de psoriasis principalmente en la capa basal y en la dermis, pero se considera improbable que actúe de forma directa produciendo hiperplasia epidérmica.

Interleucina 8 y MGSA/gro: son péptidos que en las lesiones de psoriasis presentan niveles biológicamente activos muy altos. También es conocido que éstos péptidos agravan las lesiones de psoriasis.

Otros factores como son el factor de necrosis tumoral alfa y beta, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento parecido a la

insulina y factor de crecimiento derivado de plaquetas, se encuentran en estudio de sus efectos sobre las lesiones de psoriasis.(16)

FACTOR HEREDITARIO

Existe evidencia determinante del factor genético, ya que su prevalencia es mayor en familiares, y se ha observado que hasta el 30% de los pacientes tiene un familiar en primer grado afectado. Se ha conocido por muchos años que la psoriasis tiene un importante factor hereditario; observación que está apoyada en estudios familiares.

El primero de estos estudios se llevó a cabo en una pequeña comunidad en Alemania, y se realizó en un periodo de 30 años. El primer dato que se encontró es que el 34% de los pacientes tenían historia familiar positiva para psoriasis, y 5 años más tarde el número había incrementado a 39%, al final de 30 años el porcentaje fue de 56%.

Algunos estudios de familias con psoriasis durante 3 o 4 generaciones apoyan el concepto de herencia mendeliana, con factor dominante e incompleta penetración. En otros estudios, también llevados a cabo por 3 o 4 generaciones se observó que no aparecía clínicamente la enfermedad en el porcentaje previsto, por lo que se dedujo la existencia de portadores asintomáticos.

Esto llevó a la conclusión de que existe un factor hereditario

autosómico dominante con 60 % de penetración.(17)

En el estudio de la psoriasis existen dos reportes clásicos de censos: Uno llevado a cabo en las Islas Faroe, en las cuales se encontraron hasta 30 000 individuos afectados y otro llevado a cabo en Suecia que cubría 40 000. En éste último se reportó que el 6.4% de los familiares de pacientes con psoriasis estaban afectados, en comparación con el 1.96% de la población en general. En el estudio de las Islas Faroe el 91% de los pacientes con psoriasis tenían historia familiar positiva, lo cual probablemente se deba a circunstancias especiales de la comunidad.

El análisis de éstos datos, apoya el concepto de que la psoriasis tiene un factor hereditario multifactorial, más que un factor hereditario de tipo monogénico simple como antes se creía.(18)

Actualmente hay evidencia de lesión en el locus del brazo largo del cromosoma 17.(19)

Los estudios en gemelos, apoyan fuertemente el rol hereditario en psoriasis, puesto que se presenta 65 a 70% en gemelos monocigotos, y 15 a 20% en gemelos dicigotos, éstos estudios también ayudaron a estudiar el tipo clínico de psoriasis, la edad de aparición, el curso y severidad de las lesiones que probablemente están también determinadas por factores genéticos.(20)

Los estudios iniciales de Antígeno Leucocito Humano han demostrado asociación con B13 y B17, sin embargo más tarde se demostró que éstos antígenos, también tenían relación con otras

enfermedades, como dermatitis herpetiforme, diabetes insulino dependiente o espondilitis anquilosante. En estudios subsecuentes se ha encontrado asociación más convincente a antígenos clase I Cw6 y a clase II DR7. Ahora es conocido que la asociación primaria antes mencionada con B13 y B17 es un desequilibrio entre éstos antígenos y que la alteración básica es porque existen dos genes que son susceptibles de determinar psoriasis: uno en la región C (Cw6) y otro en la región DR (DR7) sin embargo no todos los pacientes tienen éstos marcadores, y existen variaciones genéticas entre la población de los pacientes con psoriasis. (21 y 22)

También se conoce que existen asociaciones de HLA y características clínica de pacientes con psoriasis. (23,24,25,26,27,28,29 y 30). Lo anterior se empezó a reconocer por los siguientes puntos:

- A) HLA B17, se presenta en psoriasis de inicio temprano, con afección más extensa de la superficie corporal y poca respuesta al tratamiento.
- B) HLA B27 se presenta frecuentemente en psoriasis pustulosa generalizada.
- C) HLA A2 , A28, B13, y B17 en psoriasis eritrodérmica.
- D) HLA Cw6 y B17, B13 en psoriasis gutata.
- E) HLA Aw 19 y Bw 35 en psoriasis pustulosa localizada.
- F) HLA D3 en psoriasis y artritis erosiva
- G) En pacientes con psoriasis invertida no se presenta asociación con HLA.

Esto apoya el concepto de que los patrones clínicos de psoriasis están predeterminados genéticamente. (31 a 32)

Es difícil por lo tanto predecir el riesgo de aparición, en una consulta de asesoramiento genético. Sin embargo de acuerdo a la tabla de porcentaje de riesgo estimado de aparición de psoriasis, calculada por Ter Haar B. en 1986 se determinó lo siguiente:

- 1.- Cuando ambos padres están afectados existe un 50% de riesgo de presentar psoriasis.
- 2.- Cuando un hermano está enfermo existe el 7 % de riesgo.
- 3.- Cuando un padre y un hermano están enfermos existe el 16% de riesgo.
- 4.- Cuando un familiar de 2o grado está enfermo existe un 4% de riesgo.
- 5.- Cuando un familiar de 3o grado está enfermo existe un 1 a 2% de riesgo. (33).

En conclusión, el factor hereditario es predisponente en el desarrollo de la enfermedad pero existen factores ambientales desencadenantes que determinan la expresión de la enfermedad, por lo que ésta puede estar ausente durante varias generaciones.

MECANISMOS DESENCADENANTES

Fenómeno de Koebner

En aproximadamente un tercio de los pacientes con psoriasis se

presentan lesiones secundarias a traumatismo. Este fenómeno fue notado por Koebner en 1872. El fenómeno de Koebner es del todo o nada, por lo tanto, los pacientes que son Koebner positivos presentan lesiones en cualquier parte de piel que sea dañada por traumatismo y en los pacientes Koebner negativos, hay ausencia de respuesta en todos los sitios. Esto implica que posiblemente hay un factor central que influye en el desarrollo de la psoriasis. Sin embargo se conoce que puede haber transformación de Koebner negativo a Koebner positivo y viceversa, por lo que el factor central puede ser variable.

Existe también un fenómeno llamado Koebner inverso, en el que al existir un trauma, por ejemplo rasurado de la lesión de psoriasis, se presenta secundariamente mejoría de la misma. Este fenómeno no se presenta en pacientes con Koebner positivo (34,35,36,37)

Estrés

No hay duda de que en aquellos pacientes con una predisposición genética el estrés podría precipitar la psoriasis o agravar el cuadro existente. Sin embargo el concepto ampliamente difundido entre los pacientes de que la psoriasis se debe a alteración nerviosa, no es correcto.

La proporción de pacientes con la enfermedad en quienes el

estrés tiene un papel importante es muy difícil de establecer, por las dificultades que existen para determinar el grado de estrés.

Los estudios sobre el grado de neurosis en pacientes con psoriasis no demostraron diferencias cuando se compararon con un grupo control. Aunque se sabe que el estrés tiene efecto sobre las hormonas, el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune, no se sabe aún como induce o como agrava la psoriasis.

Fármacos

Algunos fármacos, en especial el litio, los betabloqueadores, los antipalúdicos (cloroquina, hidroxicloroquina y quinacrina) y los antiinflamatorios no esteroides pueden agravar la psoriasis. Es difícil explicar como estas drogas, que tienen diferentes estructuras químicas, pueden tener los mismos efectos; por lo que se especula que pueden actuar en diferentes pasos pero en el mismo sentido. Los fármacos de uso tópico pueden causar fenómeno isomórfico por irritación, fototoxicidad y/o hipersensibilidad (38).

Infecciones

El microorganismo más frecuentemente asociado a psoriasis es el estreptococo B hemolítico.

Las observaciones originales fueron hechas desde hace 50 años, cuando se notó que una amigdalitis precedía con frecuencia a la

primera aparición de psoriasis. Más tarde se verificó un incremento significativo en la tasa de incidencia de positividad en las pruebas de aglutinación estreptocócica comparada con la de pacientes con otras enfermedades dermatológicas. Por otra parte, es mucho más frecuente la asociación de la infección estreptocócica, con psoriasis gutata que con psoriasis en placa (39). La confirmación de una infección estreptocócica, en todos los pacientes con psoriasis guttata es difícil, ya que éstos son vistos por lo general después de superada la infección, época en la que las pruebas de antiestreptolisinas no siempre se mantienen positivas. (40) La mejor evidencia de el papel de las infecciones estreptocócicas en los pacientes con psoriasis guttata es que los linfocitos T circulantes muestran un incremento de la reactividad a los antígenos estreptocócicos con respecto a sujetos control. (41 y 42)

En la actualidad se sabe que los linfocitos T desempeñan un papel central, en la patogenia de la psoriasis y es posible que los antígenos estreptocócicos sean los detonadores presentes en la piel capaces de iniciar el proceso de la psoriasis. (42 y 43) Los estudios más recientes con linfocitos de sangre periférica mostraron una presencia significativa de células T circulantes reactivas, a antígenos estreptocócicos, en pacientes con psoriasis guttata. Estos datos confirman el concepto de que probablemente sean los responsables de la iniciación y el mantenimiento de la psoriasis. (44) Con respecto a la presencia de otros procesos infecciosos, se informó sobre la exacerbación de la

psoriasis en la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.

Es conocido que este virus invade las células de Langerhans y las activa, lo que probablemente magnifique el proceso psoriático.

(45)

Endócrino

Se ha observado que durante el embarazo se presenta remisión de las lesiones lo cual se explica de dos maneras: por efecto de los estrógenos o por efecto del estado de "tolerancia inmunológica". También se ha visto incremento de las lesiones en la pubertad y en la menopausia. (1,2)

Hipocalcemia

Como ya se mencionó, la hipocalcemia agrava la psoriasis; hecho importante para entender el uso de la vitamina D en el tratamiento de la psoriasis. (15)

Alcohol

La asociación entre psoriasis y una alta ingesta de alcohol, fue originalmente atribuida por parte de los pacientes para tratar de aliviar con la bebida sus sentimientos de frustración, ansiedad y depresión. Esta explicación no es suficientemente válida para comprobar el efecto nocivo del alcohol.

Clima

La psoriasis tiende a mejorar en climas cálidos y empeora en los climas fríos. Esto en parte explica su alta incidencia en los países del norte de Europa.

Dialisis

En 1976 se reportó que al someter a un paciente con psoriasis a diálisis peritoneal, éste presentó mejoría de su dermatosis. Cabe señalar que es un reporte aislado y son necesarios más estudios para comprobar su efecto.(46).

V.- CUADRO CLINICO

Topografía:

La topografía de las lesiones es variada. Los sitios de predilección son la piel cabelluda, el tronco por ambas caras en especial, la región sacrococcigea y en las extremidades en las salientes oseas como codos y rodillas. Localizaciones menos frecuentes son palmas y plantas y raras veces en los pliegues axilares e inguinales (psoriasis invertida) y en pene. Hay casos con lesiones localizadas, pero la mayor parte de los casos se presentan de forma diseminada y raras veces son generalizadas. La cara es uno de los sitios más respetados.(1)

La afección de genitales externos no es rara se presenta en 33 %

de mujeres y en 50% de los hombres. Las lesiones tienden a presentarse de forma bilateral y simétrica. (2 y 3)

Morfología:

La morfología está caracterizada por una placa eritematosa elevada sobre la superficie con bordes bien demarcados, no activos, cubierta por escama blanquecina, brillante a veces de aspecto yesoso, que no es fácil de desprender. El raspado de la escama con una cucharilla da la sensación de estar raspando una vela de parafina (signo de la parafina o de la bujía). Al final queda una delgada lámina, que deja una superficie tapizada de fino puntilleo sangrante (signo del rocío o signo de Auspitz) que se considera típico de la enfermedad. (1) También se puede encontrar en la periferia de las lesiones un anillo de piel clara conocido como anillo de Woronoff. (2,3)

VARIEDADES CLINICAS

Las placas eritematoescamosas características de la psoriasis son de diverso número, tamaño y forma, por lo que se clasifican en formas no pustulosas y formas pustulosas.

Formas no pustulosas:

1.- EN PLACA.

Es la variedad más frecuente vista en el 90% de los pacientes y

es la forma habitual de presentación en los pacientes adultos.

Las lesiones varían en número y su tamaño va de 0.5 a 30 cm. o incluso de mayor tamaño, si la enfermedad está activa las placas pueden confluir, el sitio más común de afección son las superficies extensoras de codos-rodillas y piel cabelluda pero cualquier parte del cuerpo puede estar afectada. La evolución de la enfermedad varía, puede resolverse espontáneamente aun después de muchos años o puede permanecer estática, o puede progresar. Cuando las placas de psoriasis involucionan y ocurre esto de forma espontánea, se inicia un blanqueamiento en la parte central, dando la apariencia de lesiones anulares, este signo es de buen pronóstico. También hay pérdida temporal de pigmento, quedando lesiones hipocrómicas residuales. (11 y 12)

2.- GUTTATA.

Esta variedad de psoriasis se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Característicamente, es precedida por infección estreptocócica en amígdalas.

Se presenta como un brote agudo de lesiones papuloides eritematosas predominantemente en el tronco y continúan apareciendo nuevas lesiones en miembros superiores inferiores y en piel cabelluda.

Esto puede presentarse durante un mes y persistir por 2 o 3 meses más y posteriormente resolverse espontáneamente; siendo éste proceso autolimitado. Algunos individuos presentan brotes recurrentes de psoriasis guttata.

Las lesiones miden aproximadamente 0.5 cm y tienen poca escama. Ocasionalmente las lesiones de psoriasis guttata aumentan de tamaño y tienden a persistir adoptando características de psoriasis crónica en placas. (45)

3.- CRONICA EN PLACAS COMBINADA CON PSORIASIS EN GOTAS.

Los pacientes que tienen una psoriasis crónica establecida algunas veces, desarrollan lesiones típicas de psoriasis guttata.

Esto implica que la enfermedad puede estarse activando. (45)

4.- ERITRODERMICA.

Se trata de una generalización del eritema y la escama a toda la superficie del cuerpo, inclusive a la cara; con mal estado general.

El paciente presenta prurito, frío y en ocasiones febrícula. También se presentan adenomegalias.

Este proceso es mucho más activo; hay incremento de la proliferación celular, con pérdida de la maduración, con formación de una queratina anormal que se pierde rápidamente.

Los pacientes presentan una dilatación generalizada de los vasos cutáneos. Se puede observar edema de miembros inferiores por pérdida de proteínas. Puede haber aumento del gasto cardíaco y afección hepática y renal. Aparece en presencia o en ausencia de un factor desencadenante. El factor desencadenante más frecuentemente encontrado es el uso de esteroides. Cuando no se encuentra factor desencadenante el pronóstico es malo.

Sin embargo cuando si lo hay y es eliminado el pronóstico puede

ser más favorable.

Formas pustulosas

Hay dos entidades bajo el término de psoriasis pustulosa, el primero se refiere a psoriasis pustulosa generalizada y el segundo a psoriasis pustulosa localizada. (47)

1.- PUSTULOSA GENERALIZADA

Es una forma rara de psoriasis, que generalmente es precedida por otras formas de la enfermedad. Afecta por igual a ambos sexos y principalmente a los adultos. Se ha señalado que los factores que pueden provocar su aparición son: esteroides sistémicos, hipocalcemia, infecciones o irritantes locales como el ditranol y la luz ultravioleta. (49)

Se han descrito cuatro patrones clínicos de psoriasis pustulosa generalizada son:

- A) Enfermedad de Von Zumbusch. Aparece de forma aguda con eritema y pústulas, dura pocas semanas y tiende a revertir o bien transformarse en psoriasis eritrodérmica.
- B) Forma anular. Las pústulas se presentan en la periferia de lesiones eritematosas. Se ha visto que es la forma menos severa pero más persistente.
- C) Forma exantemática. Se presenta después de una infección viral y consiste en la aparición de pústulas diseminadas que alternan con placas de psoriasis.

No afecta el estado general ni hay leucocitosis como se presenta en la enfermedad de Von Zumbuch.

- D) Forma diseminada. Afecta tronco y miembros superiores e inferiores, a diferencia de la forma crónica que afecta solo palmas y plantas. Ocurre después de la aplicación de un irritante tóxico o aplicación de esteroides potentes.

2.- PUSTULOSA LOCALIZADA

Este término solo es usado para la enfermedad cuando afecta palmas y plantas. Se presenta en jóvenes y en adultos siendo más frecuente en la mujer. La lesión característica es una área bien definida de eritema con escama y pústulas. Las lesiones discoides pueden ser solitarias o múltiples, ocasionalmente pueden coalescer, y generalmente son bilaterales pero también pueden ser unilaterales. Las lesiones pueden persistir o remitir espontáneamente. Esto último se presenta solo en un tercio de los pacientes. (47)

Otras formas de psoriasis

1.- ACRAL

Aparece afectando dedos de manos y pies, cerca de las uñas. Forma placas eritematoescamosas y se asocia a distrofia ungueal. En la forma crónica y progresiva puede ocasionar cambios óseos.

2.- SEBORREICA

En esta forma las lesiones ocurren en los mismos sitios del eczema seborréico, y si no hay lesiones en otro sitio es difícil hacer el diagnóstico diferencial. (48)

3.- DE LA INFANCIA

La psoriasis guttata generalmente no se ve en niños de menos de 5 años. Sin embargo cuando la enfermedad afecta a esta edad las lesiones tienden a presentarse en genitales y en los dedos alrededor de las uñas. Esta forma tiende a ser persistente y puede ser progresiva, aunque también se ha descrito psoriasis confinada a piel cabelluda en niños. (48)

4.- LINEAR

Es una forma rara de presentación que afecta miembros superiores o inferiores, o puede seguir a un dermatomo en el tronco. Cuando aparece en niños, se cree que esta asociada a un nevo subyacente, que predispone a psoriasis en un individuo susceptible.

5.- VERRUCIFORME

Se caracteriza por presentar histológicamente hiperplasia pseudoepiteliomatosa y clínicamente las lesiones tienen aspecto verrugoso.

6.- INVERTIDA

Son lesiones circuncritas en áreas de flexión, como son axilas ingles y región anogenital. Generalmente son placas de gran tamaño y bien delimitadas.

7.- EN MEMBRANAS MUCOSAS

Es rara la afección en labios. Se observa en la forma eritrodérmica. También en la psoriasis pustulosa, hay afección de la cavidad oral, con discretas áreas denudadas en el dorso de lengua que dan el aspecto de lengua geográfica.(48)

8.- ALTERACIONES UNGUEALES

La afección de uñas en psoriasis es común. Varía de 25 a 50 % con predominio en individuos de edad avanzada.

Las lesiones pueden afectar el plato de la uña o la matriz del lecho ungueal. Los hoyuelos es el dato más frecuentemente encontrado y se debe a que hay afecciones pequeñas y muy localizadas de la matriz ungueal.

La segunda alteración en frecuencia es la onicolisis terminal y es debida a la separación de la uña del lecho ungueal.

Clinicamente se presenta como una área opaca y blanquecina. Si la lesión es extensa puede haber pérdida total de la uña.

La hiperqueratosis subungueal también es frecuente y se debe a una excesiva producción de queratina por debajo del plato ungueal, que ocasiona deformación de la uña o destrucción de éste. Las máculas parduscas por debajo de la lámina ungueal,

conocidas como "manchas en aceite", se deben a la afección del lecho ungueal. (2, 3).

ARTROPATIA PSORIATICA

La asociación entre psoriasis y artritis fue descrita en la primera parte del siglo XIX. Sin embargo no había un acuerdo uniforme de si la artropatía constituía parte del espectro de artritis reumatoide o era una entidad separada.

Fue sólo hasta las dos últimas décadas que la artropatía psoriática, ha sido reconocida como una entidad separada de la artritis reumatoide.

Actualmente uno de los problemas por definir es, si la artropatía psoriática puede persistir sola sin lesiones de psoriasis en piel. Si se acepta que esto es cierto, entonces habría una sobreposición con espondilitis anquilosante. (48)

La incidencia de artropatía en pacientes con psoriasis varía de 0.5 a 40%. Esta variación depende probablemente de los criterios usados para establecer la presencia de artropatía.

También se ha reportado psoriasis asociada a poliartritis erosiva, con prueba serológica negativa para factor reumatoide, y artritis atrófica asociada a cuadros de psoriasis repetitivos.

Existe una clasificación de 5 grupos de presentación clínica de artropatía psoriática:

1.- Oligoartropatía monoarticular o asimétrica

Es la forma más frecuente de presentación, usualmente afecta

articulaciones interfalángicas distales o proximales.

2.- Poliartritis simétrica

Exclusivamente afecta articulaciones interfalángicas distales de dedos de manos y pies. Se distingue de la artritis reumatoide en que en ésta no se afectan esas articulaciones.

3.- Artritis psoriática clásica

El cuadro clínico es indistinguible de la artritis reumatoide, pero la evolución tiene un curso más benigno.

4.- Artritis severa mutilante

Presenta destrucción ósea y anquilosis generalizada. Involucra las articulaciones interfalángicas distales.

5.- Asociación con sacroileitis y/o espondilitis.

De todos los pacientes con artropatía psoriática el 30 % tiene espondilitis. Puede asociarse a afección de articulaciones periféricas.

El pico de aparición de artropatía en la psoriasis es entre los 35 y los 45 años. Sin embargo las formas mutilantes se presentan más tempranamente. El inicio de la presentación frecuentemente es de forma aguda casi en el 50% de los pacientes.

Generalmente la aparición de las lesiones en piel y en articulaciones no es simultánea. Sin embargo esto si ocurre con la aparición de las lesiones en uñas y en articulaciones. Esta

asociación se reporta hasta en un 85%.

Existe una fuerte asociación entre psoriasis pustulosa generalizada y aparición de artritis. Se ha descrito que 30% de pacientes con psoriasis pustulosa generalizada presenta artropatía. (48)

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Psoriasis crónica en placa: eczema numular, linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Bowen y tiña del cuerpo.

Psoriasis guttata: pitiriasis rosada, sífilis secundaria, la forma crónica de pitiriasis liquenoide varioliforme y eczema seborréico.

Psoriasis eritrodérmica: linfoma cutáneo de células T, dermatitis atópica, farmacodermia y dermatitis de contacto.

Psoriasis pustulosa generalizada: dermatosis pustulosa subcorneal, pénfigo foliaceo, impétigo, eritema necrolítico migratorio e infección candidósica generalizada.

Psoriasis pustulosa localizada: tiña vesiculosa o eczema secundariamente infectado.

Psoriasis infantil: como la afección esta localizada muy frecuentemente a genitales el diagnostico diferencial más

importante es con infección por cándida.

Psoriasis en piel cabelluda: dermatitis seborreica y lupus eritematoso discoides.

Psoriasis invertida: eritrasma, candidiasis, y dermatitis de contacto.

Psoriasis de las uñas: liquen plano, tiña ungueal, candidosis y disqueratosis secundaria a traumas.

Psoriasis lineal: liquen plano lineal, liquen estriado y nevo verrugoso lineal inflamatorio nevil.

Psoriasis de palmas y plantas: enfermedad de Reiter, que se caracteriza por uretritis, artritis, uveitis y placas hiperqueratósicas en palmas y en plantas. (2,3 y 48)

VI.- HISTOPATOLOGIA

Las dos características más sobresalientes son hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatorio en dermis y en epidermis.

En la etapa inicial se presenta discreta hiperplasia y alargamiento de la red de crestas. Las células aumentan de tamaño, y sus núcleos son más grandes, hay dilatación de los espacios intercelulares e infiltración de linfocitos y macrófagos.

En etapas más avanzadas se presenta la infiltración con

polimorfonucleares.

Conforme la lesión progresa las células epidérmicas presentan pérdida de la diferenciación, la capa granulosa empieza a desaparecer y aparece paraqueratosis.

En la capa de queratina anormal se acumulan restos de polimorfonucleares (Microabscesos de Munro).

Hay adelgazamiento relativo de las porciones suprapapilares del estrato espinoso, y presencia ocasional de pústula espongiforme de Kogoj, que es ocasionada por la excitosis.

En dermis los capilares están dilatados y tortuosos, con infiltrado de linfocitos pericapilar, aunque también se pueden ver neutrófilos y macrófagos.

En las placas de psoriasis ya establecidas la capa de células basales muestra incremento del número de mitosis y rearreglo de la configuración de la membrana basal; lo que ocasiona elongación y engrosamiento de la red de crestas. La ausencia de capa granular y la paraqueratosis son debidas a defecto en la maduración de los queratinocitos.

En la psoriasis pustulosa el acúmulo de neutrófilos es mayor formando macroabscesos, que probablemente sean debidos a aumento de factores quimiotácticos.

Se considerará que las dos características diagnósticas en la psoriasis son la presencia de abscesos de Munro y la pústula espongiforme de Kogoj. (50)

VII.- TRATAMIENTO

El tratamiento inicia con un proceso educacional, en el cual se informa al paciente acerca de la naturaleza de su enfermedad, la influencia genética de la misma, los factores que pueden agravar las lesiones y también los factores psicológicos que la afectan.

Esta información reeditará en beneficio médico, físico y emocional al paciente.

El enfoque terapéutico incluye: tratamiento tópico, modalidades fototerapéuticas y drogas sistémicas.

Los tratamientos tópicos se emplean en pacientes con psoriasis leve o moderada, desafortunadamente no siempre producen mejoría prolongada y los pacientes tienen que recurrir a tratamientos de forma periódica.

Cuando la afección es más extensa, los pacientes son candidatos a formas de tratamiento más agresivas tales como fototerapia y drogas sistémicas.

TERAPIA TOPICA

En psoriasis leve y moderada los pacientes reciben terapia tópica con:

- 1.- Emolientes e hidratantes
- 2.- Queratolíticos
- 3.- Corticoesteroides
- 4.- Calcipotriol
- 5.- Otros tratamientos

1.- EMOLIENTES E HIDRATANTES

El uso de sustancias que humecten y formen una película protectora sobre la piel enferma, previene la resequeidad excesiva, la formación de grietas y favorecen la disminución del prurito.

2.- QUERATOLITICOS Y REDUCTORES.

Los más comunmente usados son: el ácido salicílico a 5 % y la urea al 10-20%. La antralina al 4% y el alquitrán de hulla al 4%. si bien se consideran agentes reductores tienen también un efecto queratolítico. El efecto queratolítico producido por el ácido salicílico, es principalmente a nivel de la capa córnea.

Los queratolíticos se pueden indicar en forma única o en combinación.

Métodos combinados:

Existen dos métodos conocidos que dan buenos resultados son: el régimen Goeckerman y el método Ingram.

El método Goeckerman consiste en aplicación de alquitrán puro al 1 o al 5% tres veces al día. En algunos casos se recubre posteriormente con parafina suave. El alquitrán debe permanecer en contacto con la piel por 24 hrs aproximadamente.

Posteriormente se retira toda ésta capa con aceite mineral, seguido de un baño y por último se expone al paciente a radiación UVA a dosis mínima eritematígena.

Este tratamiento es seguro, no se han reportado alteraciones o intoxicaciones sistémicas. La irritación primaria es poco frecuente. excepto en cara, genitales y regiones flexurales.

El Método Ingram consiste en someter al paciente a un baño de alquitrán, posteriormente es irradiado con UVB con dosis bajas suberitematogénas y aumentando hasta llegar a un eritema leve, después se aplica antralina desde 0.2 a 0.8 % en pasta dura y se deja durante 24 hrs.

Al final se retiran todos los medicamentos con aceite de oliva.

Este método da buenos resultados y es adecuado en pacientes ambulatorios. (51)

3.- CORTICOESTEROIDES

Es el tratamiento más frecuentemente utilizado en algunos países. Se emplean de baja, mediana y alta potencia. Incluso para incrementar su eficacia, se usan con vendajes oclusivos, con una película de polietileno, por 24 hrs.

Los resultados son positivos casi inmediatamente, pero las lesiones recidivan en poco tiempo y con mayor intensidad.

La administración intralesional de suspensiones de corticoesteroides como la triamcinolona y prednisolona, es otro método utilizado con relativa frecuencia.

Por lo general con la aplicación de una sola inyección (10mgr.), se se refiere que se obtienen buenos resultados.

En el tratamiento de uñas psoriáticas, se recomienda la aplicación de una inyección semanal obteniéndose buenos resultados.

4.- CALCIPOTRIOL

Actualmente ha demostrado ser tan efectivo como los esteroides

de alta potencia, y con mejores resultados a largo plazo. Dado que el objetivo de la presente tesis fue estudiar su eficacia, se tratará en un capítulo por separado.

5.- OTROS TRATAMIENTOS

Otros medicamentos que se pueden emplear de forma local pero que actualmente están en estudio son: 5 fluoracilo, mostaza nitrogenada, ciclosporina y agentes inflamatorios no esteroideos.

Otros autores han reportado el empleo de rasurado con dermatomo, criocirugía y cirugía con laser CO₂, con resultados variables pero aun por evaluarse más. (11)

FOTOTERAPIA Y TERAPIA SISTEMICA

En la psoriasis moderada o severa se emplean principalmente los siguientes tratamientos:

- 1.- Fototerapia
- 2.- Fotoquimioterapia
- 3.- Metotrexate
- 4.- Ciclosporina
- 5.- Retinoides
- 6.- Sulfazalacina

1.- FOTOTERAPIA

La fototerapia UVB con o sin alquitrán, es la modalidad más frecuentemente utilizada, le sigue el uso de fototerapia con UVA y

psoralenos (PUVA), que a su vez se puede combinar con metotrexate o retinoides (REPUVA).

PUVA TERAPIA

Esta indicada en psoriasis incapacitante, refractaria a tratamiento tópico.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Se indica methoxsaleno a dosis de 0.4 mg/Kg de peso corporal total por via oral 2 horas antes de la exposición a la radiación ultravioleta A.

Es mejor evitar ingesta de comida 1 hora antes de la administración del medicamento para favorecer su adecuada absorción. Los tratamientos habitualmente se dan 2 o 3 veces por semana.

Si no se consigue eritema después del tratamiento, la dosis de UVA se incrementa en la sesión siguiente.

Si se presenta eritema y ocurre el blanqueamiento de la lesión, la dosis será la misma en las sesiones siguientes.

Si aparece eritema pero no hay blanqueamiento de las lesiones el tratamiento se suspenderá, a menos que la zona de eritema este muy localizada y responda a tratamientos con inertes como óxido de zinc.

Cuando la enfermedad es adecuadamente controlada la frecuencia del tratamiento es reducida a una vez a la semana, y finalmente a un tratamiento mensual como terapia de mantenimiento, para prevenir la recurrencia de psoriasis.

CONTRAINDICACIONES

Absolutas: xeroderma pigmentosum, lupus eritematoso y lactancia.

Relativas: historia familiar de melanoma o de otro tipo de cáncer en piel, daño solar extenso, tratamientos previos con arsénico o con radiaciones, antecedente de pénfigo o penfigoide, insuficiencia renal o hepática, afección miocárdica severa, inmunosupresión, embarazo, inhabilidad para comprender los detalles del tratamiento y en edad temprana. (52)

2.- FOTOTERAPIA COMBINADA**PUVA Y UVB**

El paciente es expuesto a radiación UVA y a UVB simultáneamente, afortunadamente la reacción de eritema no es acumulativa en estos dos tratamientos.

Esta combinación es útil en dos esquemas:

- A) Inicialmente se aplican 3 tratamientos de UVB en 1 semana (iniciando con dosis de 70% con eritema mínimo y aumentando la dosis gradualmente 17 % en cada tratamiento) y simultáneamente PUVA también 3 veces a la semana.
- B) En pacientes que ya tienen tratamiento con PUVA pero que presentan poca respuesta, se mantiene la misma dosis de PUVA y se agrega UVB a dosis de 30 a 150mJ/cm² para piel tipo I a IV, con incrementos del 20% en tratamientos subsecuentes.

(53)

PUVA Y ETRETINATO

Esta combinación es usada ampliamente en Europa, aunque hay desacuerdo en cuanto a su eficacia.

Se administra a dosis de etretinato 1 mg/Kg de peso, 10 a 14 días antes de PUVA terapia.(54)

PUVA Y METOTREXATE

En este esquema de tratamiento el metotrexate se inicia 3 semanas antes de PUVA, a dosis de 2.5 a 5.0 mg. tres dosis cada semana.

Habitualmente la mejoría de las lesiones ocurre, después de 6 a 10 tratamientos y el blanqueamiento de las lesiones ocurre después de 20 a 30 tratamientos.

Cuando hay falla del tratamiento, probablemente se debe a falta de asistencia a tratamientos en la fecha señalada, o a baja concentración de methoxaleno en la piel; ya sea por falta en la ingesta del medicamento o porque su absorción está alterada por la administración concomitante de otros medicamentos como carbamacepina o fenitoina, o porque algunos medicamentos como el litio, antimaláricos o esteroides sistémicos, hacen a la psoriasis inestable y más refractaria a tratamientos.

Finalmente hay un grupo de pacientes que por razones desconocidas no responden a éste tipo de tratamiento.(55)

PUVATERAPIA CON BAÑOS DE 8 METHOXIPSORALENO

La PUVA terapia con baños de 8 methoxipsoraleno, se ha usado ampliamente por muchos años.

EL psoraleno diluido en agua es menos fototóxico, que su administración tópica, y en comparación con su administración sistémica, es preferible porque elimina la náusea, disminuye el riesgo de formación de cataratas, requiere menos irradiación UVA, reduce el riesgo de inducción de cáncer cutáneo y es un buen esquema de tratamiento para pacientes HIV positivos. (56)

DOSIS Y ADMINISTRACION

El 8 methoxipsoraleno se consigue en forma de cápsulas o loción y el procedimiento para su uso es el siguiente:

Cada cápsula contiene 10 mg. Se emplean 10 cápsulas, que se colocan en 3 tasas de agua, ésta se calienta hasta que las cápsulas se disuelvan.

Después se filtran y se diluyen en 200 L. de agua tibia y la concentración final es de 0.50 mg/L. El paciente se baña por espacio de 15 min. hasta que se humedezcan todas las lesiones por debajo, del cuello.

Posteriormente se aplica radiación ultravioleta.

Presentación en loción: Se agrega 15 ml de 8 methoxipsoraleno al 1% en 200 ml. de agua tibia y se obtiene una concentración de 0.75 mg/l.

El paciente se baña por espacio de 15 min y posteriormente recibe tratamiento con UVA.

Eficacia del tratamiento: El 80 % de los pacientes presenta blanqueamiento de las lesiones, con aproximadamente 17 tratamientos a dosis de UVA de 101 J/cm².

Efectos colaterales: La fototoxicidad es el más común a corto plazo; el eritema aparece 48 hrs después de la irradiación, y algunos pacientes presentan prurito o incluso puede haber empeoramiento de las lesiones.

A largo plazo, puede haber inducción de carcinomas epidermoides, carcinomas basocelulares o incluso melanomas. También se presenta fotoenvejecimiento acelerado y se menciona que el riesgo de catarata es muy bajo.

CONTRAINDICACIONES

Absolutas: Alergia a psoraleno, síndrome de nevo displásico, embarazo y lactancia.

Relativas: uso concomitante de agentes fotosensibilizantes, antecedentes de cáncer cutáneo o melanoma, historia de arsenicismo o de exposición previa a radiaciones ionizantes.

3.- METOTREXATE

El metotrexate esta indicado en psoriasis severa o moderada que no responde a tratamiento tópico.

Se conoce que su administracion sistémica o intralesional, inhibe la proliferación de las células epidérmicas en la psoriasis, por inhibición de la síntesis de DNA lo cual provoca cese de mitosis en la capa basal.

Principalmente se indica en pacientes con psoriasis eritrodérmica, pustulosa aguda (Enfermedad Von Zumbusch), artritis psoriática y en psoriasis pustulosa localizada.

El metotrexate es una droga extremadamente efectiva para psoriasis, sin embargo es más conveniente iniciar primero con tratamientos como fototerapia sola o combinada, ya que éstos tienen menos efectos colaterales a largo plazo.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Actualmente se emplean dos esquemas de tratamiento:

- 1) Régimen de dosis triple: (metotrexate cada 12 hrs, tres dosis a la semana.) Este régimen corresponde a la duración del ciclo celular en la psoriasis que es de 36 hrs.

Se inicia con una dosis de prueba de 5 mgr. fraccionada en 2.5 mgr. cada 24 hrs. Posteriormente se realiza una biometria hemática completa, que se repite a la semana siguiente.

Si los resultados son normales, se inicia el primer tratamiento de esquema triple a dosis de una tableta de 2.5 mgr. cada 12 hrs tres dosis 1/1/1 (7.5mgr en total) en una semana.

Si no se presentan efectos colaterales la dosis se incrementa a 4 tabletas, en tres dosis 2/1/1 (10 mgr. dosis total), en las siguientes semanas. La dosis se incrementa a razón de 2.5 mgrs. por semana dependiendo de la efectividad de la droga y de la tolerancia del paciente a las dosis administradas.

Gran número de pacientes muestran mejoría a las 6 u 8 semanas de tratamiento y para minimizar los efectos colaterales en particular la hepatotoxicidad se inicia la reducción de la dosis administrada a razón de 2.5 mgr. semanalmente, hasta que se llegue a la dosis de mantenimiento y cuando sea

posible discontinuar el tratamiento por uno o varios meses.

- 2) Este esquema propone el uso de administración de una dosis semanal que se inicia con 5.0 a 7.5 mgr. en dosis de prueba y si no hay efectos secundarios, se incrementa la dosis a razón de 2.5 mgr. por semana.

El total de dosis semanal oscila entre 7.5 y 25 mgr.

Sin embargo dosis tan altas como 37.5 mgr. por semana pueden ser requeridas.

Quando el metotrexate administrado por via oral, cause intolerancia gástrica o sus efectos terapéuticos hayan disminuido, se recomienda emplear la via intramuscular, aunque las dosis semanales serán más altas porque la vida media del metotrexate es más corta en plasma.

Actualmente hay reportes informales de que la aplicación subcutánea de metotrexate por el mismo paciente puede ser útil.

Quando se alcanzan dosis acumulativas que signifiquen hepatotoxicidad; por ejemplo 15 mgrs semanalmente alcanzaria la dosis acumulativa en 1.5 o 2 años y seria indicativo de cambiar a otro tipo de tratamiento.

Durante el tratamiento con metotrexate, es necesario vigilar el efecto de la droga en la hematopoyesis, en las pruebas de funcionamiento hepático y renal por lo que se indica realizar:

- 1) Biometria Hemática completa, con cuenta de plaquetas semanalmente o cuando menos una semana después de la última dosis.

- 2) Química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático y renal, semanalmente o cuando menos una semana después de la última dosis.
- 3) Tele de tórax, anualmente o antes si hay síntomas pulmonares.
- 4) Biopsia hepática: después de una dosis acumulativa total de 1.5 gr. o de 1 gr si hay antecedentes de riesgo para cirrosis o para alguna otra hepatopatía. Se indica realizarla 2 semanas después de la última dosis.

CONTRAINDICACIONES

Alteración significativa de las pruebas de funcionamiento hepático, cirrosis, antecedentes de hepatitis o hepatitis activa, excesivo consumo de alcohol, pruebas de funcionamiento renal alteradas, anormalidades en la biometría hemática (anemia o trombocitopenia), enfermedades infecciosas severas (SIDA o tuberculosis) y embarazo. (57)

4.- RETINOIDES

Los retinoides han probado ser efectivos en el tratamiento de psoriasis severa.

Hasta 1993 hubo 2 retinoides sistémicos aprobados, para el tratamiento del acné, la isotretinoína y para el tratamiento de la psoriasis severa el etretinato.

Un tercer retinoide conocido como acitretin, se ha considerado también como útil en el tratamiento de la psoriasis severa, pero

actualmente solo se puede conseguir en Europa.

Otro retinoide aún en investigación es el arotinoide ethil ester, que ha mostrado ser efectivo a bajas dosis en psoriasis severa y artritis psoriática, y tiene ventaja sobre el etretinato porque causa menos riesgo de hiperlipidemia.

El mecanismo de acción de los retinoides en psoriasis, no ha sido bien definido, se ha dicho que favorece la diferenciación y disminuye la proliferación epidérmica, así como que también reduce la biosíntesis de poliaminas.

El empleo de etretinato está indicado principalmente en psoriasis pustulosa, en donde se ha visto mejores resultados incluso que en la psoriasis eritrodérmica, o en la psoriasis en placa.

El etretinato es la droga de elección en hombres y en mujeres no fértiles con diagnóstico de psoriasis pustulosa.

DOSIS Y ADMINISTRACION

Cuando el etretinato se usa como monoterapia en la psoriasis pustulosa generalizada la dosis inicial requerida es de 1 mg/kg/d.

La resolución de las lesiones se consigue 10 días después de iniciado el tratamiento.

Después de la desaparición de las lesiones se inicia la reducción de la dosis para mantener el control de la enfermedad. Si en éste periodo aparecieran nuevas lesiones se recomienda el uso de terapia combinada con luz ultravioleta o con PUVA, que permita

continuar con dosis reducidas de etretinato.

En mujeres fértiles con psoriasis pustulosa generalizada, se indica isotretinoína oral a dosis de 1.5 mg/Kg/d. como terapia alternativa del etretinato.

El acitretin, como ya se mencionó produce menos riesgo de hiperlipidemia y su eliminación sistémica más rápida que el etretinato. Reduce también el riesgo de teratogenicidad, por lo que su uso en mujeres fértiles es más ventajoso.

La dosis óptima de acitretin es de 0.5 a 0.6 mg/Kg/d. Se puede aplicar como terapia única o bien como terapia combinada con PUVA o con luz ultravioleta B.

En psoriasis eritrodérmica exfoliativa el uso de etretinato a la dosis antes mencionada con aplicación simultánea de esteroides tópicos de mediana o alta potencia puede ayudar a una más rápida desaparición de las lesiones.

También en estos casos es útil la combinación de etretinato con metotrexate.

Otra opción es la combinación de etretinato y ciclosporina, lo cual favorece el uso de dosis bajas de ciclosporina y de etretinato. (58)

Recientemente se encuentran en vías de experimentación retinoides de uso tópico.

5.- CICLOSPORINA

La ciclosporina es una droga importante en el tratamiento de la psoriasis, porque además de ser extremadamente efectiva en el

tratamiento de la psoriasis severa, ha pasado a ser un punto de investigación en la búsqueda de mejores compuestos que actúen en la misma vía acción.

La ciclosporina está indicada en psoriasis pustulosa, artropatía psoriática, psoriasis eritrodérmica y en pacientes con afección de más del 30% de superficie corporal, o en pacientes en los que cause algún tipo de incapacidad.

El uso de la ciclosporina se recomienda por períodos cortos, principalmente en pacientes en los que por alguna razón, se ven forzados a discontinuar su terapia previa, ya sea permanentemente o por algún tiempo, por ejemplo con el uso de metotrexate.

La ciclosporina también puede ser útil en pacientes con una brusca exacerbación de la psoriasis, o en aquellos en los que no ha sido eficaz la terapia previa.

Sin embargo el paciente requiere una cuidadosa explicación, del tratamiento por períodos cortos con ciclosporina, y aceptar que la droga eventualmente se tendrá que discontinuar.

El mecanismo de acción de la ciclosporina esta basado en la inhibición de la interleucina 2, que no puede activar a los linfocitos T, bloqueandose así la respuesta inmune mediada por células, que es la responsable del mantenimiento de las lesiones en la psoriasis.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La presentación de la ciclosporina es en cápsulas de 25 y 100 mg. o en solución oral con 100 mg por ml.

La ciclosporina oral es dividida, en dos dosis diarias. La dosis

recomendada es de 1.25 a 5 mg/Kg/d.

La respuesta al tratamiento con aclaramiento de las lesiones se observa en 2 meses de tratamiento.

Aunque la presentación de administración intravenosa de la ciclosporina, se puede aplicar de forma diluida intralesionalmente causando mejoría de las lesiones, su esquema de tratamiento 3 veces a la semana cada mes, causa gran incomodidad al paciente por lo que se considera impráctico.

La ciclosporina se debe usar intermitentemente. Se considera que después de un tratamiento de 6 meses de duración está indicado descontinuar la droga.

La ciclosporina no altera el curso natural de la enfermedad, cuando es administrada las lesiones desaparecen, sin embargo cuando se suspende las lesiones aparecen nuevamente.

Efectos colaterales: A pesar de la potencial toxicidad, de la ciclosporina, ésta es bien tolerada a dosis bajas.

Los efectos secundarios más frecuentemente reportados son: náusea, cefalea, fatiga, parestesias, hipertrichosis e hiperplasia gingival.

En exámenes de laboratorio se reportan los siguientes cambios: hiperbilirrubinemia, hiperlipidemia, hiperuricemia, aumento de creatinina y de potasio sérico, y disminución de los niveles séricos de magnesio, y del filtrado glomerular.

El principal efecto colateral de la ciclosporina es su toxicidad renal, por sus efectos de vasoconstricción que son reversibles. En general estos efectos pueden ser minimizados manteniendo una dosis

de 2.5 mg/kg/d.

CONTRAINDICACIONES

Absolutas: Hipertensión arterial no controlada, enfermedad renal, procesos infecciosos, embarazo, cáncer, migrañas y pacientes que no puedan llevar un control cuidadoso del tratamiento. (59)

Relativas: Pacientes que no estén de acuerdo con el uso intermitente de la droga, pacientes con hipertensión arterial controlada, pacientes con uso de drogas nefrotóxicas, pacientes ancianos, pacientes con hepatopatías y en pacientes con gingivitis o excesiva placa dental.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

Aunque no se han estudiado extensamente, es probable que el uso de medicamentos tópicos como antralina, esteroides y derivados de la vitamina D como el calcipotriol sean útiles en el tratamiento de la psoriasis y reduzcan la dosis total de ciclosporina requerida.

6.- SULFASALAZINA

La sulfasalazina posee un efecto inmunosupresor, y tiene gran afinidad por el tejido conectivo (elastina y colágena).

Está indicada en psoriasis vulgar, psoriasis pustulosa y artritis psoriática.

DOSIS Y ADMINISTRACION

La dosis se ajusta a la respuesta y tolerancia de cada paciente.

Se recomienda la siguiente posología: del primero al cuarto día

una tableta de 0.5 gr. dos veces al día y del noveno día en adelante 2 a 4 tabletas de 0.5 gr tres o cuatro veces al día.

La experiencia ha mostrado que los efectos clínicos aparecen después de la 60 semana de tratamiento.

Los pacientes han conservado la remisión de la enfermedad hasta por períodos de 6 meses.

Efectos secundarios: náusea, anorexia, hipertermia, eritema, prurito, y cefalea.

Las alteraciones en exámenes de laboratorio que se pueden presentar son leucopenia, trombocitopenia, proteinuria y alteración de pruebas de funcionamiento hepático.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sulfonamidas o a los salicilatos, porfiria aguda intermitente, obstrucción intestinal y embarazo. (60)

TRATAMIENTOS COADYUVANTES

Antihistamínicos, hipertermia localizada, terapia con rayos Grenz, consulta psiquiátrica y educación del paciente que es básica para que evite, traumatismos, ingesta de alcohol, estrés, infecciones y una explicación amplia de los beneficios que otorgan los tratamientos.

SEGUNDA PARTE

CALCIPOTRIOL

I.- INTRODUCCION

El calcipotriol surgió, cuando en 1986 investigadores japoneses administraron vitamina D3 a pacientes con osteoporosis y tuvieron la oportunidad de observar que un paciente con osteoporosis y psoriasis presentaba mejoría de ésta última. Este hallazgo por serendipia inició la evaluación de análogos de la vitamina D3, para el tratamiento de pacientes con psoriasis. (61)

La piel juega un papel importante en el metabolismo de la vitamina D, por lo que es importante recordar los pasos que son necesarios para convertir el 7 dehidrocolesterol en el metabolito hormonalmente activo que corresponde a la vitamina D3 (1,25 (OH)2D3.

Primero el 7 dehidrocolesterol absorbe radiación ultravioleta de menos de 320 nanómetros y cambia a previtamina D3 y segundo se isomeriza termalmente a la vitamina D3. Se conoce que la vitamina D3 es sintetizada fotoquímicamente en la piel, y por hidroxilación secuencial llevada a cabo en el hígado, cuando es en la posición 25 y en el riñón, cuando es en la posición 1 se forma el metabolito activo 1,25 dihidroxivitamina D3 que es responsable junto con la calcitonina y con la parathormona de mantener en homeostasis las

concentraciones plasmáticas de fósforo y calcio, controlando la absorción, distribución y excreción de estos minerales. (3, 62 y 63)

La vitamina D3 tiene receptores afines, en tejidos blancos como son: piel, intestino, riñón, hueso, y también se han encontrado en células neoplásicas malignas y en células mediadoras de la respuesta inmune.

Se conocen otros derivados de la vitamina D3, que tienen menos potencia como la 25 hidroxivitamina D3 o la alfa hidroxivitamina D3. (64,)

El calcipotriol es el resultado del desarrollo de un análogo de la vitamina D3, sintetizada por productos farmacéuticos Leo. Puesto que ya desde 1984 se demostró que el calcitriol regulaba la diferenciación de las células basales, posteriormente se encontraron receptores específicos en los queratinocitos para éste.

El calcipotriol al igual que el calcitriol demostró tener idéntica afinidad a dichos receptores provocando también el mismo efecto de inhibir la proliferación y favorecer la diferenciación de las células epidérmicas. (65)

II.- ESTRUCTURA DEL CALCIPOTRIOL

El calcipotriol se sintetizó a partir de la vitamina D2, por modificaciones en la cadena lateral de su molécula, manteniéndose intacta la porción que tiene afinidad por el receptor celular.

También es conocido como MC-903, o 1-alfa-25 dihidroxivitamina D3.

El precursor del calcipotriol fue el 1-alfa-24 dihidroxivitamina

D3, pero éste compuesto provocaba importantes alteraciones en los niveles séricos de calcio. Cuando se realizó la trasposición al grupo 25, se obtuvo el calcipotriol cuya acción hipercalcémica mostró ser de 100 a 200 veces menor que el compuesto natural.

Estructura molecular. (Fig. 2) (66 y 67)

III.- MECANISMOS DE ACCION

Investigaciones recientes han demostrado que el calcipotriol es capaz de producir un número determinado de efectos en los tejidos, independientemente de los efectos producidos sobre el calcio y el fósforo, y son:

- 1.- Puede interferir con mediadores inmunológicos, que participan de forma importante en procesos hiperproliferativos como en la psoriasis.
- 2.- Interfiere con la hormona del crecimiento, inhibiendo secundariamente la proliferación de linfocitos.
- 3.- "In vitro" tiene un potente efecto inhibitor sobre la activación de linfocitos T CD4 que son inducidos por la interleucina I. (68)
- 4.- El efecto sobre interleucina I está en relación directa con las concentraciones plasmáticas del calcipotriol. (69)
- 5.- Disminuye los niveles de interleucina VI en la epidermis de pacientes con psoriasis. (70)

Las funciones de otros mediadores inmunológicos como interleucina II y Factor de necrosis tumoral alfa no son afectadas por el calcipotriol. (72)

EFECTOS CELULARES

Inicialmente el efecto celular del calcipotriol fue estudiado en dos diferentes líneas celulares:

- 1) Células U937 de linfoma histiocítico humano
- 2) En cultivo de queratinocitos de epidermis de ratón.

En ambas estirpes celulares se indujo incremento de la diferenciación, pero en las células tumorales del linfoma no se inhibió la proliferación. (73 y 74)

En líneas celulares humanas las concentraciones de calcipotriol que se requieren para inhibir un 50 % la proliferación celular varían de 1.4×10^{-8} a $> 10^{-7}$ mol/L. (75 y 76)

En cuanto a la interacción del calcipotriol con sus receptores celulares específicos se ha demostrado que incrementa la neoformación de osteoclastos y disminuye la formación de osteoblastos.

También tiene receptores específicos en músculo y páncreas. (77 y 78) En epidermis, provoca elevación de la concentración de la transglutaminasa, enzima responsable de puentes intercelulares en el epitelio cornificado. (76)

En pacientes con psoriasis los receptores celulares para calcitriol se han encontrado elevados, principalmente en la capa basal y suprabasal, y el calcipotriol cuando es administrado se une a ellos y reduce los índices de proliferación por reducción de DNA celular. (79 y 80) El queratinocito muestra incremento en la formación de queratinas 1,2 y 10 que son marcadoras de diferenciación celular. (81 y 82)

Estos cambios se correlacionan con la mejoría clínica de las lesiones de psoriasis. Sin embargo estos datos no se correlacionan con reducción de los niveles de ornitín decarboxilasa (83).

También se han demostrado receptores específicos para $1,25(OH)_2D_3$ células mononucleares, músculo e intestino promoviendo su diferenciación e inhibiendo su proliferación (84)

IV.- FARMACOCINETICA

Estudios "in vitro" con homogenizados de hígado humano, sugieren que la ruta del metabolismo en humanos, es similar a la de ratas, cerdos de guinea y conejos, siendo la mayor parte de los metabolitos inactivos. (85)

ABSORCION

Estudios de farmacocinética efectuados en animales han demostrado que, la absorción del calcipotriol en administración oral en ratas y en cerdos, es de 60% y 40% respectivamente.

A nivel de intestino el calcipotriol se une a los receptores intestinales del calcitriol. (85)

Es importante hacer notar que el calcipotriol sólo se ha empleado en aplicación tópica.

Estudios de farmacocinética efectuados en humanos han reportado, que la absorción transdérmica del calcipotriol en pacientes con psoriasis fué menos del 1% de la dosis administrada. (86)

METABOLISMO

El calcipotriol parece experimentar un rápido metabolismo hepático, que explica la aparición inmediata de dos metabolitos: el MC 1080 y el MC1046. Estos metabolitos fueron aislados e identificados en homogenizados de hígado de cerdo, conejo y humano.

También se determinó que ambos metabolitos habían perdido su actividad biológica y que constituían la vía de inactivación del calcipotriol. (89)

La rápida inactivación del calcipotriol, se ha explicado por su poca afinidad a la proteína plasmática fijadora de vitamina D.

El calcipotriol muestra una fijación 30 veces menor a la proteína plasmática en comparación con el calcitriol. (90, 91)

En la determinación de la distribución del calcipotriol los estudios de autorradiografía efectuados en ratas establecieron que las concentraciones más altas se encontraron en hígado, riñón e intestino y después de 24 hrs no se detectó radioactividad presente.

Un estudio que incluyó 6 pacientes a quienes se les aplicó calcipotriol ungüento (en promedio 1.21 g), en método oclusivo por 8 hrs. Posteriormente el exceso de ungüento se removió, y la orina y el excremento fué recolectado a diferentes tiempos desde las 72 a 96 hrs después de la aplicación del calcipotriol.

Un paciente dejó el estudio por razones ajenas al mismo.

La absorción se observó por presencia de radioactividad en el suero; presentando un pico después de 6 hrs de su aplicación, que fué de 52.6 pg /ml., ésta cantidad es compatible con los niveles

fisiológicos circulantes de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$.

La cantidad total de máxima radioactividad detectada en orina y en heces fue de 0.216% y 0.45% respectivamente.

Por lo tanto menos del 1% de la dosis administrada de calcipotriol fue absorbida sistémicamente.

Estos resultados concluyen que un máximo de 1% de calcipotriol, es absorbido sistémicamente después de una sola aplicación en piel de pacientes con psoriasis.

Aunque el estudio no excluye el efecto acumulativo de dosis múltiples, el rápido metabolismo de la droga que presentan los animales, hace pensar que esta posibilidad es improbable. (92)

V.- EFICACIA Y SEGURIDAD DE CALCIPOTRIOL EN PSORIASIS

A continuación se resumen diversos estudios clínicos efectuados con calcipotriol tópicos en psoriasis:

CALCIPOTRIOL UNGUENTO

En un estudio doble ciego que involucró a 50 pacientes con psoriasis vulgar, se comparó la eficacia y tolerancia del ungüento de calcipotriol a diferentes concentraciones (25, 50 y 100 mcg/g).

Los pacientes fueron tratados dos veces al día durante 8 semanas. Se observó marcada mejoría en el 40% de los pacientes tratados con calcipotriol a la concentración de 25 mcg/g, en el 63% con la concentración de 50 mcg/g y en el 88% en los tratados con la concentración de 100 mcg/g.

Ningún paciente tratado con placebo tuvo más allá de mejoría leve. Durante el estudio 5 pacientes presentaron dermatitis facial y los niveles séricos de calcio se mantuvieron sin cambios. (93)

CALCIPOTRIOL CREMA

El efecto del calcipotriol en crema en la psoriasis vulgar, fué verificado en 30 pacientes, a través de un estudio doble ciego controlado con placebo.

Las lesiones de un lado del cuerpo fueron tratadas durante 6 semanas con una crema que contenía 10 mcg/g, 33mcg/g y 100mcg/g de calcipotriol y a las lesiones del otro lado sólo se les aplicó una crema base.

En comparación con el control, calcipotriol crema disminuyó significativamente el eritema, la infiltración y la descamación de las lesiones.

La valoración de la psoriasis después de 6 semanas de tratamiento mostró mejoría de leve a excelente, en función de la concentración. (94)

CALCIPOTRIOL A LARGO PLAZO

En un estudio realizado en 15 pacientes para determinar la eficacia y seguridad del calcipotriol en un periodo de 6 meses, se observó que a partir de la 60. semana del tratamiento, hubo mejoría significativa de eritema, infiltración y descamación, manteniéndose éste grado de mejoría durante todo el estudio.

Al término del tratamiento, por lo menos el 80% de los pacientes mostró mejoría moderada.

En ninguno de los pacientes se encontraron alteraciones de las constantes de laboratorio, así como tampoco hipercalcemia. (95)

EFICACIA DE CALCIPOTRIOL CONTRA BETAMETASONA

A través de un estudio multicéntrico, doble ciego, prospectivo, se comparó la eficacia y tolerancia terapéutica del ungüento de calcipotriol y el valerato de betametasona.

345 pacientes con psoriasis vulgar de distribución simétrica, fueron tratados dos veces al día por 6 semanas, con ungüento de calcipotriol 50 mcg/g y ungüento de betametasona al 0.1%.

La valoración de la respuesta se llevó a cabo mediante PASI, valoración del eritema, infiltración y descamación por parte del investigador y la valoración del paciente a la respuesta global del tratamiento.

Se observó que a las 2, 4 y 6 semanas ambos tratamientos, redujeron significativamente la valoración del PASI.

A las 6 semanas la reducción del PASI con calcipotriol fue de 68.8%, mientras que con betametasona fue de 61.4%.

Al término del tratamiento, los valores de eritema, infiltración y descamación fueron significativamente menores ($p < 0.001$) con calcipotriol que con betametasona.

Los pacientes consideraron que el 82.1% de los lados tratados con calcipotriol y el 69.3% de los tratados con betametasona, tuvieron mejoría importante o aclaramiento ($p < 0.001$).

Los efectos adversos más comunes fueron: irritación de la piel perilesional, (más común con calcipotriol pero no significativo).

No se reportaron cambios en el calcio sérico durante el estudio. Con base en los resultados previos, se concluyó que el calcipotriol unguento fué superior a betametasona unguento en la psoriasis vulgar. (96)

EFICACIA DE CALCIPOTRIOL CONTRA DITHRANOL

Se realizó un estudio abierto prospectivo multicéntrico en Irlanda, Reino Unido y Canadá. Se estudiaron 239 pacientes con aplicación de calcipotriol, y 239 pacientes tratados con dithranol.

Previas dos semanas de lavado se realizaron evaluaciones del PASI a las 2, 4 y 8 semanas.

A la 4o y 8o semana en los dos grupos apareció mejoría, pero el grupo tratado con calcipotriol, mostró mayor efecto antipsoriático y la aceptabilidad cosmética, también fue significativamente mayor.

En el grupo del calcipotriol 65 pacientes reportaron 82 efectos adversos.

En el grupo de dithranol 122 pacientes reportaron 158 efectos adversos.

Los efectos adversos más comunes fueron: ardor, prurito e irritación que se presentaron en 18% de los pacientes tratados con calcipotriol, y en 46% de los pacientes tratados con dithranol.

Se reportó dependencia en 4 pacientes tratados calcipotriol y en 12 pacientes tratados con dithranol.

En los dos grupos no hubo cambios en los niveles de calcio sérico. Por lo que se concluyó que la aplicación de calcipotriol

2 veces al día, fué superior a la aplicación de dithranol crema.

EFICACIA DE CALCIPOTRIOL Y LUZ ULTRAVIOLETA

En un estudio abierto, aleatorio, comparativo derecho/izquierdo realizado en 20 pacientes, que fueron tratados con calcipotriol y UVB, se valoraron los resultados después de tratamiento exclusivamente con calcipotriol, y después del tratamiento con calcipotriol y UVB.

Ambos tratamientos mostraron, importante decremento en las lesiones de eritema, infiltración y escama. Esta mejoría se detectó en la segunda semana y se mantuvo durante todo el tratamiento.

Al finalizar el estudio se reportó aclaramiento de las lesiones en el 83% de los pacientes tratados únicamente con calcipotriol y 89% en los pacientes tratados con calcipotriol UVB.

Esta diferencia no fue significativa estadísticamente.

Se concluyó que el efecto fue bueno con ambos tratamientos. La combinación con UVB dio efectos mejores que el calcipotriol, en algunos pacientes, y no se presentó cambio en el calcio sérico. (98)

VI.- ADMINISTRACION Y DOSIS

En base a los estudios anteriores se ha podido concluir lo siguiente:

La aplicación tópica de calcipotriol ungüento a 50 mcg/g en pacientes con psoriasis vulgar muestra mejoría de las lesiones en la primera y segunda semanas de tratamiento, y el efecto mayor se observa en la cuarta y octava semana de tratamiento alcanzándose

hasta un 70 a 80 % de mejoría.

La máxima dosis del calcipotriol en pruebas clínicas fué de 100 gr. por semana y ésta dosis es la que generalmente se recomienda, porque así los niveles de calcio sérico se mantienen dentro de límites normales.

En base a un estudio realizado en 3 000 pacientes, se establecieron las siguientes recomendaciones para su uso clínico:

- 1.- El calcipotriol debe ser aplicado 2 veces al día en el área afectada.
- 2.- Por riesgo de irritación local, no se recomienda su uso en pliegues de la piel.
- 3.- Se recomienda aseo de las manos después de su aplicación.
- 4.- Dosis de más de 100 gr. por semana pueden causar hipercalcemia y es necesario suspender el tratamiento.
- 5.- Aunque en estudios con animales se ha descartado su efecto teratogénico, en humanos no se ha establecido de manera determinante, por lo que no es recomendable su uso durante el embarazo.

VII.- EFECTOS SECUNDARIOS

Para la determinación de los efectos secundarios en humanos, realizaron dos estudios.

En el primero se empleó calcipotriol tópico, en miembro superic izquierdo cada 12 hrs durante 14 días. Las concentraciones que administraron fueron de 60, 200, 600 y 2 000 mcg/g. de calcipotriol en base de crema y se incrementaron cada 3 o 4 días.

Los efectos adversos espontáneos no se presentaron inmediatamente, pero en todos los voluntarios aparecieron pápulas en "cabeza de alfiler" y descamación perifolicular.

En dos pacientes cuando se aplicó calcipotriol a concentración de 600 mcg/g diarios, presentaron rash maculopapular en cara, el cual también se presentó en un sólo paciente después de la aplicación de calcipotriol a dosis de 2 000 mcg/g diarios.

Los niveles de calcio sérico aunque en todos los pacientes se elevaron no estaban fuera de límites normales.

En el segundo estudio, se empleó calcipotriol a una concentración constante de 50 mcg/g con aplicación dos veces al día por 15 días.

Un paciente presentó en el 4o día un exantema morbilliforme en el brazo izquierdo que se resolvió en dos días después de suspender el tratamiento.

Otro paciente presentó un exantema maculopapular en el día 14 del tratamiento, pero los niveles de calcio no rebasaron los límites normales. La aparición ocasional de irritación facial, puede explicarse por la aplicación inadvertida de las manos con calcipotriol ungüento, y éste al contactar con la piel de la cara que es más sensible, provocaría irritación secundaria.

En la revisión de los controles hematológicos y bioquímicos no se encontraron alteraciones importantes.

Sólo un paciente femenino de 77 años de edad desarrolló hipercalcemia secundaria a la aplicación excesiva de calcipotriol,

(400g. en 10 días). La hipercalcemia volvió a límites normales en menos de 1 semana después de suspendido el tratamiento.

Sin embargo aunque la hipercalcemia no representa un problema a la dosis recomendada, se sugiere que en pacientes que presenten desordenes en el metabolismo del calcio no se emplee calcipotriol.

Otros efectos adversos son: prurito, irritación, ardor, eritem perilesional, xerosis, foliculitis, furunculosis, urticaria y eczema.

TERCERA PARTE**ESTUDIO CLINICO****CALCIPOTRIOL EN PSORIASIS EN PLACAS****I.- OBJETIVOS**

Observar la eficacia y tolerancia local de la crema del calcipotriol (50mcg/g) dos veces al día durante 6 semanas en el tratamiento de la psoriasis en placas.

II.- PROCEDIMIENTOS

El estudio se dividió en tres fases: 1) Fase de lavado de dos semanas. 2) Fase de tratamiento abierto de 6 semanas. 3) Fase de seguimiento postratamiento de 2 semanas. Los intervalos entre las visitas de tratamiento activo, así como las de control postratamiento, fueron de dos semanas.

Esta fase inició en la visita 5 al finalizar la sexta semana de tratamiento activo y finalizó en la visita 8.

La fase de seguimiento post-tratamiento consistió en dos visitas con un intervalo de dos semanas entre cada una de ellas, de tal manera que todos los pacientes, que finalizaron con la etapa de tratamiento, continuaron con una valoración clínica del investigador y una valoración total, tanto por investigador como por paciente, también se anotó registro de probables efectos secundarios, bajo el criterio del médico investigador y cuando hubo recurrencia de sintomatología, se administró un nuevo esquema de tratamiento.

III.- CRITERIOS PARA LA SELECCION DE PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSION

Diagnóstico de psoriasis en placas de leve a moderada, con lesiones en una o más de las siguientes regiones: cabeza, extremidades superiores, tronco o extremidades inferiores.

Pacientes internos y externos.

Pacientes de 18 años de edad o mayores.

Cualquier sexo

Consentimiento informado y firmado por el paciente al enlistarse en el estudio, en la visita 1 y posterior a recibir información verbal y escrita acerca del estudio.

Mujeres en edad de procrear, estuvieron usando un adecuado método anticonceptivo.

FASE I

Calificación de lavado de 2 semanas. Durante esta fase que inició en la visita 1, el paciente solo usó un emoliente (linimento oleocalcareo, CalidermR) y terminó en la visita 2.

Los objetivos de esta fase fueron:

- a) Valorar al paciente si reunía o no los criterios de inclusión/no inclusión del protocolo.
- b) Lavar algún efecto de terapia antipsoriática previa.

FASE II

Tratamiento abierto con crema de calcipotriol (50mcg/g).

Esta fase inició en la visita 2, y finalizó en la visita 5.

Los pacientes fueron valorados en la tercera, cuarta, quinta y sexta semana de tratamiento.

Cuando se obtuvo "aclaramiento", independiente de la hipocromia residual, el paciente fué dado de alta.

FASE III

Fase de seguimiento postratamiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Psoriasis grave en gotas, pustulosa, eritrodérmica, psoriasis en cara y psoriasis invertida.

Tratamientos antipsoriásicos sistémicos, PUVA o UVB dentro de las 8 semanas previas a la visita 1.

Medicación actual con más de 400 UI de vitamina D diario y/o más de 5000 UI de vitamina A y/o tabletas de calcio.

Tratamiento con alguna otra medicación (sistémica o tópica) que pudiera afectar el curso de la enfermedad durante el periodo de estudio por ejemplo litio o corticoides sistémicos.

Hipersensibilidad a los componentes del medicamento en estudio.

Embarazo o sospecha de embarazo, deseo de embarazarse durante el estudio o alimentación al seno materno.

Pacientes conocidos para suspender o incapaces de completar el protocolo en estudio (alcoholismo, dependencia a drogas, estados psicóticos o idiocia).

Enfermedad renal significativa.

Enfermedad hepática significativa.

Tratamiento con un fármaco en investigación (por ejemplo agentes que no han sido probados aún para uso clínico).

Pacientes con necesidad de permanecer algún tiempo en climas soleados durante el estudio, en donde el clima pueda modificar la enfermedad.

Calificación de PASI >25%.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Deterioro marcado o psoriasis con mejoría espontánea previa.

(por ejemplo en la visita 2).

CRITERIOS DE ELIMINACION DEL ESTUDIO

Los pacientes se eliminaron por algunas de las siguientes causas:

Renuncia voluntaria: los pacientes fueron libres de salir del estudio en cualquier tiempo y por cualquier razón.

Deterioro de la salud: el investigador fué libre de eliminar al paciente en cualquier tiempo por razones médicas.

Reacciones adversas: Cualquier reacción adversa atribuible al uso del fármaco en estudio y que el investigador consideró inaceptable para el paciente.

IV.- HISTORIA CLINICA

En la visita 1 se revisó la compatibilidad del paciente usando los criterios de inclusión y exclusión. Se realizó la historia clínica del paciente y se registró alguna medicación concomitante.

En esta visita se suspendieron todos los tratamientos tópicos para el tratamiento de la psoriasis del cuerpo.

VALORACION CLINICA

El investigador realizó la siguiente valoración clínica:

PASI:

En cada visita se valoró la extensión y la severidad de la psoriasis usando el sistema de puntaje PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Fué muy importante que el mismo investigador

hiciera la valoración de cada paciente.

La extensión de la afección psoriásica se registró por cada una de las siguientes áreas: cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores (las cuales correspondieron a 10,20,30 y 40% del área total corporal respectivamente) y se usó la siguiente escala:

- 0 = Sin afección
- 1 = Menos del 10 %
- 2 = 10 a 29 %
- 3 = 30 a 49 %
- 4 = 50 a 69 %
- 5 = 70 a 89 %
- 6 = 90 a 100 %

Nota.- El cuello y la región glútea se incluyeron en el tronco, las axilas se incluyeron en las extremidades superiores, y los pliegues de las ingles en las extremidades inferiores.

La severidad de la lesión psoriásica se registró por cada uno de los siguientes tres síntomas: enrojecimiento, infiltración y escama usando la escala siguiente:

- 0 = ausencia de afección cutánea
- 1 = Afección ligera
- 2 = Afección moderada
- 3 = La mayor afección posible.

Se usó la siguiente fórmula para calcular la puntuación del PASI:

Cabeza	$0.1 (R + T + S) E = W$
Extremidades superiores	$0.2 (R + T + S) E = X$
Tronco	$0.3 (R + T + S) E = Y$
Extremidades inferiores	$0.4 (R + T + S) E = Z$

En donde:

R = puntuación de enrojecimiento

T = puntuación de infiltración

S = puntuación de escama

La suma de $W + X + Y + Z$ da el total de la puntuación del PASI, la cual puede estar entre 0 a 70.

Valoración total de respuesta al tratamiento.

En las visitas 3 a la 8 se hizo una valoración total de respuesta a la terapia desde el inicio del tratamiento activo (Visita 2), considerando tanto la extensión como la severidad de la psoriasis del paciente usando la escala de 5 categorías siguientes:

- 1 = Peor
- 0 = Sin cambios
- 1 = Mejoría moderada
- 2 = Mejoría marcada
- 3 = Limpio

Valoración del paciente

En las visitas 3 a la 8 el paciente hizo una valoración de la respuesta total a la terapia desde el inicio del tratamiento activo, considerando tanto la extensión como la severidad de la psoriasis. Esta valoración se hizo previa a la valoración clínica del investigador y uso la escala de 5 categorías siguiente:

- 1 = Peor
- 0 = Sin cambios
- 1 = Mejoría moderada
- 2 = Mejoría marcada
- 3 = Limpio

V.- MEDICAMENTO EN ESTUDIO

La crema de calcipotriol (producida y certificada por Leo Pharmaceutical products, Ballerup, Denmark) contiene 50 mcg de calcipotriol por gramo de vehiculo.

La crema se suministró en tubos de 30 g. para ser distribuida por el investigador.

Se suministró un máximo de 3 tubos de 30 gr. por paciente por semana.

EMOLIENTE

Se administró crema emoliente (Caliderm de laboratorios Darier) para usarse según las necesidades de cada paciente durante la fase de calificación de lavado.

Los contenidos del emoliente son: cada frasco de 205 g con tapa flip-top de Caliderm (producido y certificado por laboratorios Darier) contiene hidróxido de calcio y aceite de almendras dulces.

ALMACENAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

El medicamento en estudio se almacenó en un lugar seguro a temperatura ambiente, por ejemplo +/- 25 C.

ADMINISTRACION DE LOS MEDICAMENTOS EN ESTUDIO

Fueron tratadas con el medicamento en el estudio las lesiones en todas las áreas del cuerpo, excepto, cara pliegues y piel cabelluda, los pacientes con lesiones en estas zonas usaron solamente emoliente.

La crema sea aplicó dos veces al día con intervalo de 12 hrs. aproximadamente. Se aplicó la cantidad adecuada, con la punta de los dedos sobre la piel afectada. La crema no fué aplicada en la piel no afectada circunvecina a las lesiones, las manos se lavaron después de la aplicación de la crema para evitar esparcir

cantidades inadvertidas del medicamento a otras áreas del cuerpo (por ejemplo, en ojos produce irritación conjuntival y queratitis) no se permitió la oclusión.

VI.- MONITOREO DE LA ADHERENCIA TERAPEUTICA

El paciente fue interrogado si uso la medicación prescrita, si la respuesta fué "no" se especificó y se registró la razón del incumplimiento, en la forma de registro de casos. Se solicitó la devolución de los tubos de crema usados y no usados.

PRECAUCIONES Y SOBREDOSIS

En caso de aplicación excesiva o ingestión accidental se descontinuaría la terapia y el paciente se mantendría bajo observación de cerca.

TRATAMIENTO CON FARMACOS CONCOMITANTES

Se continuó durante el estudio con medicación sistémica concomitante (excepto para agentes mencionados en criterios de exclusión) por algunas otras condiciones diferentes a la psoriasis, sin ningún cambio en su dosificación hasta donde fué posible. Se registró el uso de medicamentos sistémicos concomitantes. No se permitió durante la fase abierta de tratamiento alguna medicación tópica antipsoriásica concomitante. Las lesiones psoriásicas en flexiones fueron tratadas con un emoliente (Caliderm).

VII.- REACCIONES ADVERSAS

En cada visita de control, el paciente fué interrogado por el investigador de la siguiente manera: ¿desde que lo vi por última vez ha tenido algún problema mientras ha usado el tratamiento? No se sugirió ningún síntoma específico.

Si la respuesta fué "no" no se hicieron más preguntas; si la respuesta fué "si" el investigador registró los eventos naturales, duración, severidad y relación sospechada al uso del medicamento en estudio.

En el registro de los comentarios del paciente el investigador anotó los siguientes datos:

- a) Reacciones adversas: alguna experiencia indeseable ocurrida a un individuo, durante el estudio clínico, sea o no considerada en relación al fármaco del producto en investigación
- b) Reacciones adversas serias: Experiencia adversa fatal
- c) Reacciones adversas inesperadas: Una experiencia no reportada previamente (en naturaleza, severidad o incidencia) en la monografía del producto, en el plan investigacional general o en donde sea.

Nota.- Los comentarios de los pacientes relacionados a las condiciones de la enfermedad primaria no fueron incluidos como regla general, en el capítulo de efectos adversos.

Fué importante que el investigador observó a los pacientes por algún cambio en la piel no reportado por los pacientes y registró estos cambios.

Los eventos reportados por el paciente u observados por el

describieron de la siguiente manera:

- 1) La naturaleza de los eventos se describieron en forma precisa en terminología medica común.
- 2) La duración de los eventos fué descrita en términos del número de días afectados desde la última visita.
- 3) Para reacciones adversas en la piel: se determinó la localización en el cuerpo.
- 4) La severidad de los eventos se describió de la siguiente manera:
 - a) Benigna: signos y síntomas que requirieron de una terapia específica y no recurrieron a pesar de continuar con el fármaco.
 - b) Moderada: signos y síntomas que requirieron de una terapia específica pero no requirieron discontinuar el fármaco.
 - c) Severo: signos y síntomas que requirieron una terapia específica y discontinuar el fármaco.
- 5) La relación causal de los eventos al uso de la medicación en estudio se describió en términos de:
 - a) Improbable: las reacciones adversas.
 - no siguieron una secuencia razonable desde la administración del fármaco.
 - pudieron haber sido producidas facilmente por el estado clínico del paciente, ambiental, factor tóxico u otras terapias administradas al paciente.
 - no siguieron un patrón de respuesta conocido al fármaco.
 - no reaparecieron o empeoraron cuando se reinició la

administración del fármaco.

b) Posible: las reacciones adversas

- siguieron una secuencia temporal razonable desde la administración del fármaco.
- pudieron fácilmente haber sido producidos por el estado clínico del paciente, ambiental, factor tóxico u otras terapias administradas al paciente.
- siguieron un patrón de respuesta conocido al fármaco.

c) Probable: las reacciones adversas.

- siguieron una secuencia temporal razonable desde la administración del fármaco.
- no pudieron ser razonablemente explicados por el estado clínico del paciente, ambiental, factores tóxicos u otras terapias administradas al paciente.
- desaparecieron o decrecieron a la eliminación o reducción de la dosis.
- siguieron un patrón de respuesta conocido al fármaco.

Nota.- todas las reacciones adversas debieron ser seguidas para determinar el grado de la reacción. Los detalles del seguimiento de los cuidados fueron anotados (por ejemplo, tratamientos requeridos, si se requirió hospitalización etc).

Reporte de reacciones adversas inesperadas; reacciones adversas serias e inesperadas fueron reportadas inmediatamente (siempre dentro de las siguientes 24 hrs).

VIII.- CRITERIOS PARA EFICACIA Y SEGURIDAD

Los criterios de eficacia primarios fueron:

- * La reducción del PASI desde la línea base (visita 2) hasta el fin del tratamiento (5ª visita o antes en el caso de haber sido dada de alta). Los criterios de eficacia posteriores fueron:
- * La reducción del PASI desde la línea base (visita 2) a cada una de las visitas subsecuentes.
- * El cambio desde la línea base a las visitas posteriores en el puntaje de los signos clínicos individuales de psoriasis: eritema, infiltración y escama.
- * La valoración total del investigador a la respuesta al tratamiento.
- * La valoración total del paciente a la respuesta al tratamiento. Valoración de la seguridad/tolerancia
- * Algunas reacciones adversas reportadas.

XI.- METODOS Y ANALISIS

A. Características de los pacientes

Se calculó el porcentaje de pacientes de sexo masculino y el de sexo femenino.

B. Historia médica del paciente. Para cada una de las preguntas incluidas en la historia médica se calculó porcentaje de pacientes con respuesta positiva.

C. Valoración clínica por el investigador. Se calculó el PASI promedio con su desviación estándar y su rango en cada una de las visitas de la 2 a la 8 del estudio. Se calculó la disminución promedio del PASI para cada visita de la 3 a la 8 como base al PASI reportado en la visita 2. La

ESTA TESIS HA DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

significancia de la disminución del PASI en cada una de las visitas de la 3 a la 8 se hizo con la prueba de Wilcoxon para datos pareados.

D. Valoración de la eficacia total

Para la valoración de la eficacia total por el investigador se calculó el porcentaje de pacientes para cada categoría de la variable y en cada una de las visitas 3 a la 8 del estudio.

El mismo tratamiento estadístico se le dió a la valoración de la eficacia total por el paciente.

E. Efectos secundarios

Se elaboró una lista completa de pacientes que reportaron efectos secundarios. También se obtuvo una tabla que presentó los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia.

X.- CUMPLIMIENTO DE LAS RESPONSABILIDADES ETICAS

El presente estudio fue conducido de acuerdo a las siguientes responsabilidades éticas:

- a) El protocolo estuvo en conformidad con las declaraciones de Helsinki adoptadas en la 18 asamblea médica mundial de 1964 y subsecuentemente corregida en Tokio en 1975, Venecia 1983 y Hong Kong en 1989.
- b) El consentimiento informado firmado de los pacientes para participar en el estudio fue obtenido previo al enlistamiento en el estudio.

Todos los pacientes recibieron la información escrita. Esta

información enfatizó que la participación en el estudio fue voluntaria y que el paciente pudo abandonar el estudio en cualquier tiempo y por cualquier razón.

XII.- EVALUACION DE RESULTADOS

Del 26 de abril al 24 de junio de 1994 se incluyeron 29 pacientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México S.S. con diagnóstico de psoriasis en placas.

Cinco pacientes fueron del sexo femenino y 24 del sexo masculino. Los datos evaluables fueron solo de 23 pacientes. Seis pacientes se perdieron al seguimiento, una mujer y cinco hombres, en las visitas 4,5,6 y 8 sin poderse determinar las causas del abandono.

El estudio se concluyó el 30 de septiembre del mismo año.

La edad promedio de los 19 hombres fue de 39.1 (20-76) años, de las cuatro mujeres 48.8 (36-67) años. El grupo a evaluar quedo representado por 82.6% de hombres y 17.4% de mujeres.(Gráfica 1)

EFICACIA

El PASI promedio en la visita basal fue de 7.68 (D.E.:4.5) En la segunda visita, después del periodo de lavado el PASI promedio aumento a 8.33 (D.E.:5.59) puesto que 10 (43.5) pacientes presentaron aumento de las lesiones; otros 10 disminuyeron levemente y solo 3 (13%) permanecieron igual.(Gráfica 2)

Considerando que el PASI promedio de la segunda visita (8.33) se pudo observar a las dos semanas de tratamiento una reducción de 36%

del PASI (5.33, D.E.:4.31). A las 4 semanas la reducción fue de 46.8% (PASI prom.: 4.43, D.E.:3.96). A las 6 semanas se alcanzó un 65.2% de reducción (PASI prom.:2.9, D.E.:2.81).

Después de un segundo periodo de dos semanas sin tratamiento el PASI promedio fue de 2.73, D.E.:2.29 con una reducción del 67.2%

Dos semanas después, ya nuevamente con tratamiento la reducción fue de 74.2% (PASI prom.: 2.15, D.E.:2.29). Finalmente en la octava visita el PASI promedio fue de 1.46, D.E.:1.64 que representó una reducción del 82.5% (Gráficas 3 y 4)

SEGURIDAD

Se refirió la aparición de prurito leve en 6 (26.1%) pacientes en la tercera visita (2 semanas con tratamiento) y ardor (4%) en uno. En ningún caso fue necesario suspender el medicamento. En un caso se observó dermatitis leve en cara, por haberse aplicado el paciente la crema por error en la zona de la barba. En otro paciente se presentó impétigo en piernas que requirió de tratamiento antimicrobiano sistémico para ceder.(Gráfica 5)

XII.- CONCLUSIONES

1. El calcipotriol en crema aplicado dos veces al día durante 6 semanas redujo en un 65.2% el PASI promedio del grupo de pacientes con psoriasis en placas tratado; al prolongarse el tratamiento por seis semanas más, se obtuvo una reducción del 82.5%.
2. Un 30% de los pacientes presentó síntomas como prurito y ardor asociados al uso de la crema, pero en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento.

3. Los resultados obtenidos son similares a los observados en otros estudios.
4. Se concluye por lo tanto que el calcipotriol en crema es un tratamiento eficaz y bien tolerado en pacientes mestizos mexicanos con psoriasis en placas.

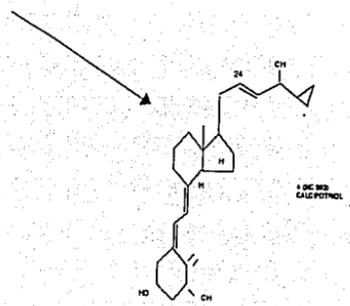
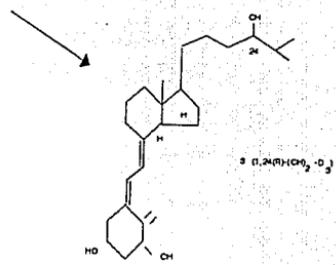
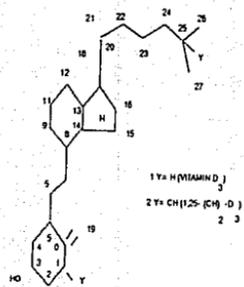
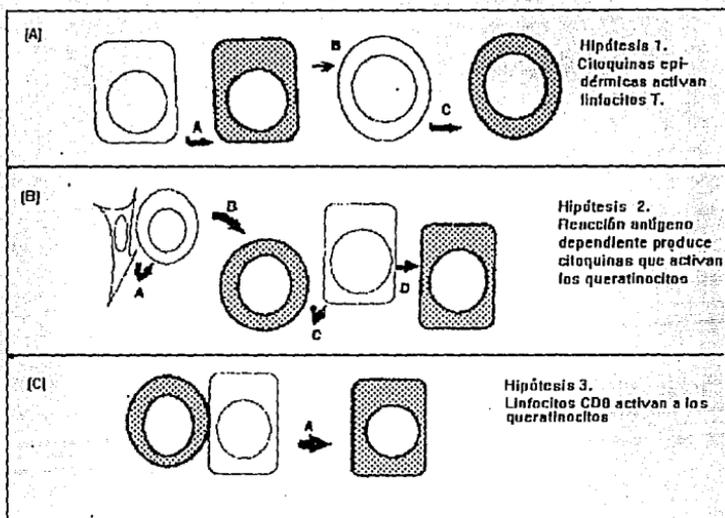


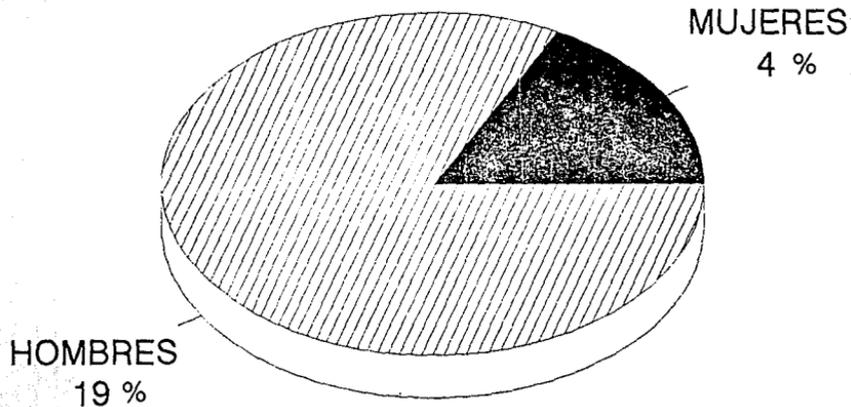
FIGURA 2



NOTA: Los queratinocitos son células cuadradas.
Los linfocitos T son células redondas y las células sombreadas muestran activación por citoquinas

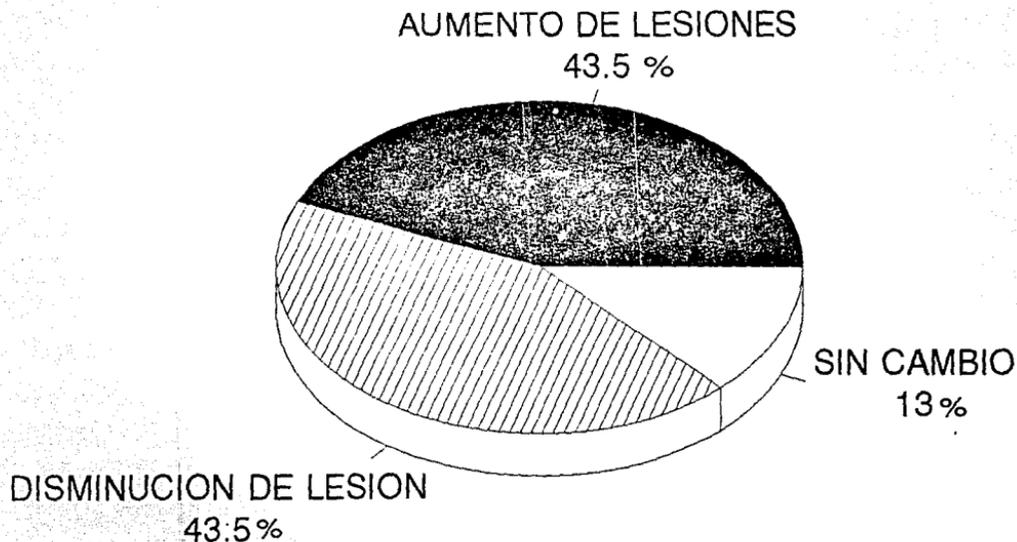
FIGURA 1.

CALCIPOTRIOL PSORIASIS Y SEXO



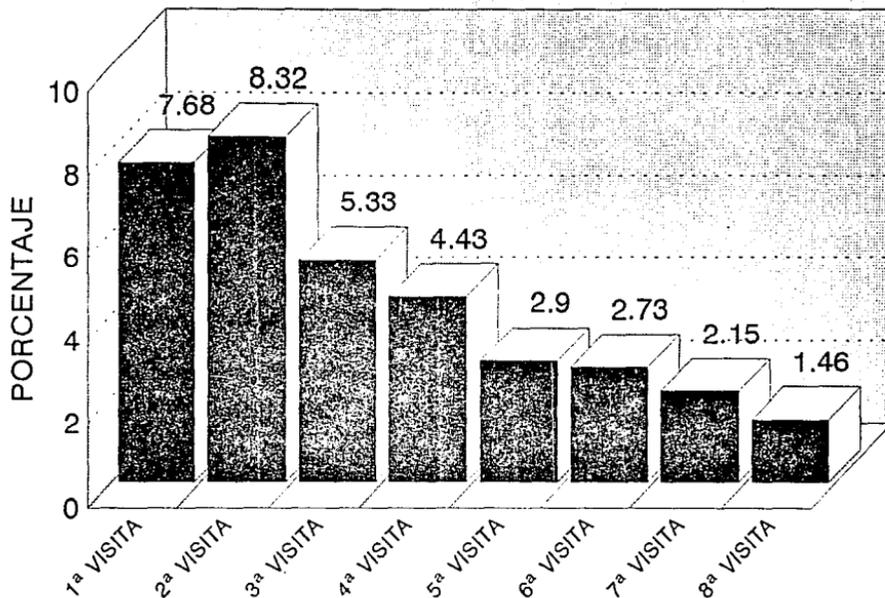
- GRAFICA 1.
- ♦ TOTAL DE PACIENTES = 23

CALCIPOTRIOL PSORIASIS PASI (PERIODO DE LAVADO)



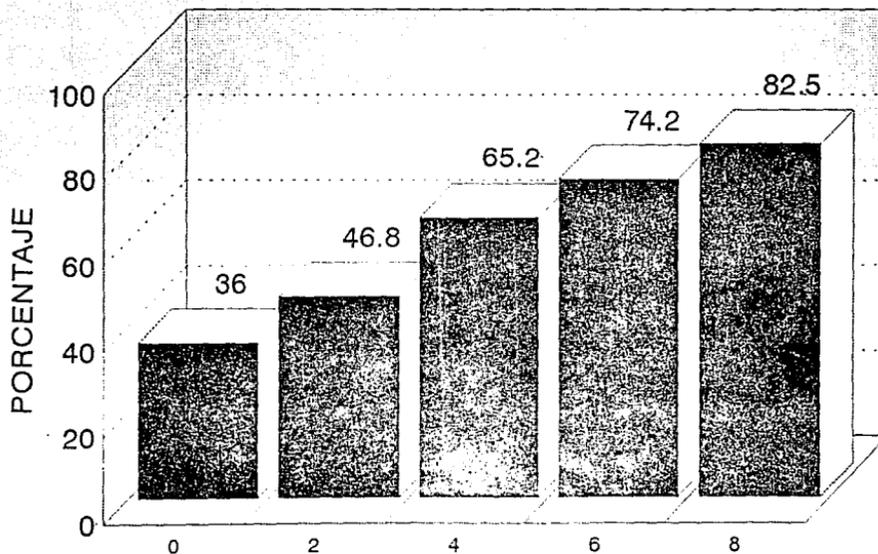
GRAFICA 2.

CALCIPOTRIOL PSORIASIS Y PASI



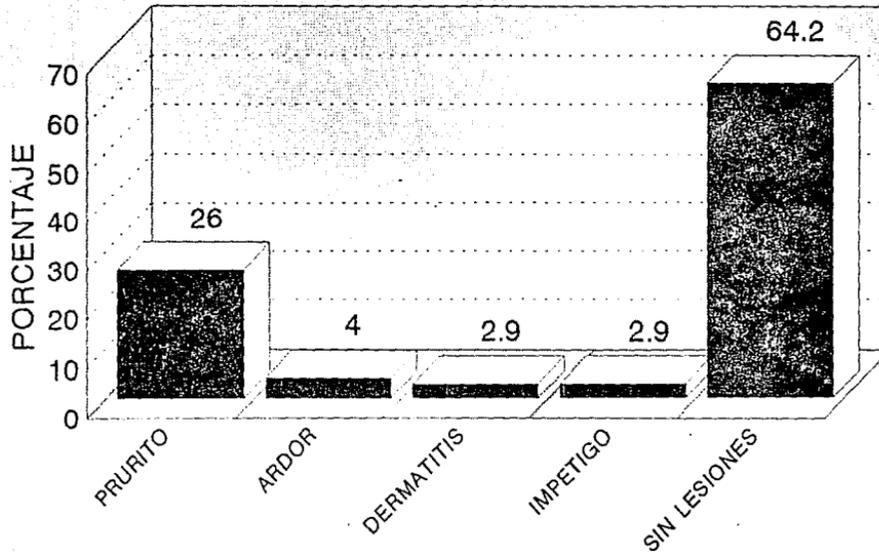
GRAFICA 3.

CALCIPOTRIOL PSORIASIS Y % DE REDUCCION DE LAS LESIONES



GRAFICA 4

CALCIPOTRIOL PSORIASIS EFECTOS ADVERSOS



GRAFICA 5

BIBLIOGRAFIA

1. Saúl A.: LECCIONES DE DERMATOLOGIA 12a Ed. México: Méndez Cervantes Ed 1989.
2. Rook A. et. al.: TRATADO DE DERMATOLOGIA 4a Ed. Madrid: Ed Doyma vol 2 1989.
3. Fitzpatrick B.T. y cols.: Dermatology in General Medicine, Vol 1, Chapter 39:489-511 McGraw Hill, Fourth Edition, 1993.
4. Lain Entralgo P.: HISTORIA DE LA MEDICINA. Barcelona, Salvat ed. 1978.
5. Bechet E. Psoriasis a brief historial review.: Arch Derm. Syph 1963;33:327-29.
6. Cristophers E.Henseler T, Psoriasis of early and late onset characterization of two types of psoriasis vulgaris: J Am Acad Dermatol 1985;13:450-456.
7. Nyfors A., Lemholt K.: Psoriasis in children: a short review and survey of 245 cases Br. J. Dermatology 1975;92:437.
8. Melski J.W., Stern R.S.: The separation of susceptibility to psoriasis from age at onset. J. Invest Dermatol 1981;77:474.
9. Borker Jonathan: The Pathophysiology of Psoriasis. The Lancet 1991;338:227-230.
10. Krueger G. Gerald: Psoriasis Therapy-Observational or Rational New England Journal of Medicine 1993;328(25):1845-1846.
11. National psoriasis foundation. Therapy of moderate to severe psoriasis. Gerald D. Weinstein. Alice B. Gottlieb I 1-10.
12. Marcelo C.L.: Cyclis nucleotides, prostaglandins and poliamines in psoriasis Pharmacol ther. 1980;297:310.
13. Farber E.M., Nall L.: Psoriasis a disease of the total skin J. Am Acad Dermatol 1985;12(1):150-6.
14. Farber E.M., Nall L. An Appraisal of measured to prevent and control psoriasis J. Am Acad Dermatol 1984;10(3):511-17.
15. Menon G.K., Elias P.M., et al Ultraestructura localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis Arch Dermatol 1991;1:127:57-63.
16. Callen, Dahl, Golitz, Greenway, Schachner. Advances in Dermatology vol 10 part. II, 99-122.

17. National psoriasis foundation. Therapy of moderate to severe psoriasis. Gerald D. Weinstein Alice B Gottlieb. 110-19.
18. Farber E.M. and Nall, M.L. The Natural History of Psoriasis in 5 000 patients Dermatolgy 1974;148:1-8.
19. Tomfohrde J. Silverman A: Barnes R. et al Gene for familial susceptibillity mapped to the distal end of human chromosome 17 q. Science 1994;264:1141-1145.
20. Bandrup. F., Hauge M., Henningsen, K Eriksen B. A study of psoriasis in unselected series of twins. Arch. Dermatol. 1974;114:874-8.
21. Williams. R.C., Mackensi A.W., Roger. J.H. and Joysey VC HLA antigens in patients with guttate psoriasis Br. J. Dermatol 1976;95:163-7.
22. Krulig L. Farber E., et al histocompatibility (HLA) antigens in psoriasis Arch Dermatol 1975;6(3):857-60.
23. Marcusson J., et al : Penetration of HLA-linked psoriasis predisposinsg gene(s) a family investigation Acta derm Venereol (Stockh) 1976;56:453-55.
17. Zachavie H., et al HLA antigen in pustular psoriasis Dermatologica 1977;134:73-76.
18. Ward J.M., Bornes R.M.: HLA antigens in persistent palmoplantar pustulosis and its relationship to psoriasis Br. J. Dermatol 1978;99:477.
19. Kammer G.M., et al: Psoriasis arthritis: a clinical immunologic and HLA study of 100 patients Semin Arthritis Rheum 1979;9:75-77.
20. Dahl M.V.: HLA and the skin. In Dobson Theirs(eds) the year book of Dermatology. Year book medical publishers. Chicago 1980 :13-43.
21. Brenner V., Gschanait F., et al: HLA-B13, B17, B37 y Cw6 in psoriasis vulgaris, association with the age of onset. Arch Dermatol 1974;262:337-9.
22. Krulig L., Farber E., et al: Histocompatibility (HLA) antigens in psoriasis Arch Dermatol 1975;6(3):857.
23. Marcusson J., et al: Penetration of HLA-linked psoriasis predisposing gene(s) a family invesgtigation" Acta Derm Venereol (Stockh) 1976;56:453-55.
24. Zachavie H., et al: HLA antigens in pustular psoriasis Dermatologica 1977;134:73-76.

25. Ward J.M., Bornes R.M.: HLA antigens in persistent palmoplantar pustulosis and its relationship to psoriasis Br. J. Dermatol 1978;99:477.
26. Kammer G.M.; et al: Psoriasis arthritis : A clinical immunologic and HLA study of 100 patients Semin Arthritis Rheum 1979;9:75-77.
27. Dahl M.V.: HLA and the skin. In Dobson Theirs (eds) the year book of Dermatology. Year book medical publishers. Chicago 1980 pp 13-43.
28. Brenner V., Gschanait F., et al: HLA B13 B17 B37 CW6 in psoriasis vulgaris association with the age of onset. Arch Dermatol 1974;262:337-9.
29. Svejgaard A., et al: HLA in psoriasis vulgaris and pustular psoriasis: population and families studies Br. J. Dermatol 1974;91:145-53.
30. Suárez Almazan M., et al: The genetics of psoriasis Arch. Dermatol 1990;8:126:1040-42.
31. Russeel T. J.: Histocompatibility (HLA) antigens associated with psoriasis N. Engl J. Med 1972;287:738.
35. Tiwani J.: The inherintence of psoriasis Br. J. Dermatol 1982;106:227.
33. Ter Haar B (1986) Text book of psoriasis p.11 (Churchill Livingstone).
32. Milski J.W.: The Koebner (isomorphic) response in psoriasis: associations with early age of onset and multiple previous therapies Arch Dermatol 1963;19:655.
35. Pedace J., Muller A. and Winkelmann. R.K.: Biology of psoriasis: experimental study of Koebner phenomenon. Acta Dermatovenerol 1969;49:390-400.
36. Eyre. R.W. and Krueger. G.: Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis and its relation to disease activity. Br. J. Dermato 1962;106:153-9.
37. Baker B.S. Powles. A.V., Lambrt, S. et al: A. prospective study of the Koerber reaction and T lymphocytes in involved psoriatic skin. Acta Dermatovenerol 1968;68:430-3.
38. Abel E.A.: Drug in exacerbation of psoriasis J. Am Acad Dermatol 1986;15(5):1007-22.
39. Norrlind, R.: Psoriasis following infections with haemolytic streptococci. Acta Dermatovenerol 1950;30:64-72.

40. Norholm-Pederson, A.: Infections and psoriasis. Acta dermatovenerol 1952;32:159-67.
41. Grosse W., et al: Lymphocyte activation by streptococcal antigens in psoriasis Br. J. Dermatol 1977;97:592-536.
42. Whyte H.J., Baugham R.D.: Acute Guttate psoriasis and Streptococcal infection. Arch Dermatol 1964;97:529-36.
43. Nyfors A., et al: Psoriasis in children: A short review an survey of 245 cases Br. J. Dermatol 1975;92:437-442.
44. Swerlick, R.A., Cunningham, M.W. and Hall, N.K.: Monoclonal antibodies cross-reactive with group A streptococci and normal and psoriatic human skin. J. Invest Derm 1986.
45. The enciclopedia of visual medicine series. British Library cataloguing publication data; An Atlas of Psoriasis Lionel FRV. 1992.
46. Anderson R.C: Dialysis treatment of psoriasis Arch Dermatol 1981;117:67-68.
47. Baker H., Ryan R.J.: Generalized pustular psoriasis A clinical and epidemiological study of 104 cases Br. J. Dermatol. 1968; 80:771-774.
48. Telfer N.R., Chalmers R.J., et al: The roll of streptococcal infection in the initiation of Guttate psoriasis. Arch Dermatol 1992;128:1:39-42.
49. Krueger G.G., Eyre R.W.: Trigger factors in psoriasis Dermatol Clin 1984;2:373-381.
50. Lever W.F., Schaumbur Lever G.: Histopatologia de la piel Interamericana, Buenos Aires 1979 pp 119-126.
51. Enriquez J.: Tratamiento Antipsoriático con Antralina vs. Alquitrán de hulla. Estudio comparativo abierto con 103 pacientes. Tesis UNAM. Centro Dermatológico Pascua 1987.
52. Guidelines for PUVA and phototherapy J. Am Acad Dermatol 1993 In press.
53. Momtaz-TK, Parris JA.: Combination of psoralens and ultraviolet A and ultraviolet B in treatment of psoriasis vulgaris: a bilateral comparison study. J. Am Acad Dermatol 1984;10:481-486.
54. Parker S., Cobum P., Lawrence C, Marks J., Shuster S.A.: Randomized double-blind comparison of PUVA-placebo in the treatment of chronic plaque psoriasis. Br. J. Dermatol 1984;110 :215-220.

55. Morison W.L., Momtaz K., Parrish JA., Fitzpatrick TB.: Combined methotrexate PUVA Therapy in the treatment of psoriasis. *J. Am Acad Dermatol* 1982;6:46-51.
56. Ranki A, Puska P., Mattinen S., Lagersted A., Krohn K.: Effect of PUVA Therapy in the treatment of psoriasis *J. Am Acad Dermatol* 1982;6:46-51.
57. Roenigk H.H., Auerbach R., Maibach HI., Weinstein GD.: Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J. Am Acad Dermatol* 1988;19:145-156.
58. Dubertret L., Chastang C., Beylot C., Bazex J., Rognin C., Touraine R.: Maintenance treatment of psoriasis by Tygason : a double-blind randomized clinical trial *Br. J. Dermatol* 1985; 113:323-330.
59. Meinardi MMHM, De Rie MA, Bos JD.: Oral cyclosporin A in the treatment of psoriasis: an overview of studies performed in the Netherlands. *Br. J. Dermatol* 1990;122(suppl):27-31.
60. Gupta A.K., Ellis C.N., Siegel M.T., et al.: Sulfasalazine improves psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126:487-493.
61. Araujo OE, Flowers FP, Brown KD.: Vitamin D Therapy in psoriasis *DILP Annals of Pharmacotherapy* 1991;25:835-839.
62. Holick MF., MacLaughlin JA., Clark MB., Holick S. A., Potts J. T.: Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* 1980;2210:203-205.
63. DeLuca HF: The metabolism, physiology and function of Vitamin D In: Kumar R(ed). *Vitamin D, Basic and Clinical Aspects*. Boston/The Hague: Nijhoff 1984;1:68.
64. Bell NH.: Vitamin D-Endocrine System *J. Clin Invest* 1985;76: 1-6.
65. Smith E L., Walworth N. C., Holick M. F.: Effect of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum-free conditions. *J Invest Dermatol* 1986;7:709-714.
66. Binderup L., Bramm E.: Effects of a novel vitamin D analogue MC903 on cell proliferation and differentiation in vitro and on calcium metabolism in vivo. *Biochemical Pharmacology* 1988;37:889-895.
67. Bouillon R., Allewaert K., Xiang DZ., Vandewalle M., De Clerq P.: Structure-function analysis of vitamin D analogs: Difference in binding to the vitamin D receptor and vitamin-D binding serum protein. Abstract. *Journal of Bone and Mineral Research* 1989;Suppl4(1):301.

68. Muller K., Svenson M., Bendtzen K.: 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ and a novel vitamin D analogue MC 903 are potent inhibitors of human interleukin 1 in vitro. *Immunology Letters* 1988;17:361-366.
69. Bendtzen K. and Muller K.: 1,25 dihydrovitamin D₃ (1,25 (OH)₂D₃) and a metabolite, MC. 903, are potent inhibitors of human interleukin 1. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5(Suppl.2):59.
70. Oxholm A., Oxholm P., Staberg B., Bendtzen K. : Expression of interleukin-6-like molecules and tumour necrosis factor after topical treatment of psoriasis with a new vitamin D analogue (MC903). *Acta Dermato-Venerologica* 1980;69:385-390.
71. Hustmyer F.G. and cols: Comparison of the effects of 22-oxa-1,125 (OH)₂ D₃ and MC 903 on the production of IL-6, T-IFN and lymphocytes proliferation in peripheral blood mononuclear cells. *J. Bone Miner Res* 1991;6(suppl.1):292.
72. Bagot M. et al: Immunosuppressive effects of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogue (calcipotriol) on epidermal cells. *Workshop Vitamin D*, Paris 1991:67.
73. Hosomi J., Hosoi J., Abe E., Suda T., Kuroki T: Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1983;113:1950-1957.
74. Hickish T and cols: Growth modulation of two lymphoma cell lines by a novel calcitriol analogue MC 903. *Br. J. Cancer* 1990;62(3):493-494.
75. Binderup L.: MC. 903-A novel vitamin D analogue with potent effects on cell proliferation and cell differentiation. In *Vitamin D: Molecular, cellular and clinical endocrinology*, 1988;300-309, Walter de Gruyter & Co., Berlin.
76. Kragballe K., Wildfang I.L.: Calcipotriol (MC 903), a novel vitamin D₃ analogue stimulates terminal differentiation and inhibits proliferation of cultured human keratinocytes. *Archives of Dermatological Research* 1990;282:164-167.
77. Evans Dean B. and cols.: Comparison of the actions of MC 903 and 1,25 (OH)₂ D₃ on human osteoblast-like cells in vitro. *J. Bone Miner Res* 1989;2(suppl.1):334.
78. Evans Dean B. and cols.: The regulatory actions of MC 903, a novel vitamin D₃ analogue on human osteoblast-like cells in culture. *Bone* 1990;11(3):223.
79. Dusso A.S. and cols. On the mechanisms for the selective action of vitamin D analogs. *Endocrinology* 1991;128(4):1687-1692.

80. Van de Kerkhof Peter C.M., and cols.: DNA content and K,8.12 Binding of the psoriatic lesion during treatment with the vitamin D3 and the betamethasone. *J. Invest Dermatol* 1990;95 (4):493.
81. Holland D.B., Roberts S.G, Russell A., Wood E.J., Cunliffe W.J. : Changes in epidermal keratin levels during treatment of psoriasis with topical vitamin D3 analogue MC903. Abstract. *British Journal of Dermatology* 1990;122:284.
82. Berth-Jones J., Fletcher A., Hutchinson P.E.: Epidermal citokeratin and immunocyte responses during treatment of psoriasis with calcipotriol and Betamethasone valerate. *British Journal of Dermatology* in press 1992.
83. Arnold W.P.: The induction of epidermal ornithine decarboxylase following tape stripping is inhibited by topical vitamin D3 analogue (MC 903). *British Journal of Dermatology* 1991;125:6-8.
84. Walter De Gruyter and Co.: *Molecular cellular and clinical Endocrinology* 1988;Berlin New York.
85. Kissmeyer Anne-Marie And Binderup Lise: Calcipotriol (MC 903): Pharmacokinetics in rats and biological activities of metabolites. A comparative study with 1,25 (OH)2 D3. *Biochemical Pharmacology* 1991;41(11):1601-1606.
86. Gumoswky-Sunek and cols.: Treatment of plaque-type psoriasis by calcipotriol (MC 903): Therapeutic efficacy and systemic effect on calcium metabolism. *Dermatologica* 1990;181(2):176.
87. Staberg B, Roed-Petersen J. Menne T.: Efficacy of topical treatment in psoriasis with MC 903, a new vitamin D analogue. *Acta Dermato-Venerologica* 1989;69:147-150.
88. Cunliffe WJ., Berth-Jones J., Claudy A., Fairiss G., Goldin D., et al.: Comparative study of Calcipotriol (MC 903) ointment and betamethasone 17-valerate ointment in patients with psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, in press, 1992.
89. Sorensen H., Binderup L. M Calverley MJ., Hoffmeyer L., Andersen NR.: In vitro metabolism of calcipotriol (MC 903), a vitamin D analogue. *Biochemical Pharmacology* 1990;39:391-393.
90. Bouillon Roger and cols.: Vitamin D analogs with low affinity for the vitamin D binding protein: Enhanced in vitro and decrease in vivo activity. *Journal of bone and mineral research* 1991;6(10):1051-1057.
91. Bouillon Roger and Cols.: Structure-function analysis of vitamin D Analogs: Difference in binding to the vitamin D receptor and vitamin D binding serum protein, *J. Bone Miner Res* 1990;4(suppl.1) S301.

92. Información no publicada de Leo.
93. Kragballe K. : Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). Arch Dermatol 1989;125:1647-1652.
94. Kragballe K., Beck HJ Soogard H.J. Soogard H. : Improvement of psoriasis by a topical vitamin D3 analogue (MC 903) in a double-blind study. Br. J. Dermatol 1988;119:223-230.
95. Kragballe K., Fogh K., Sogaard H.: Long term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis Acta Derm Venerol (Stockh) 1991;71:475-478.
96. Kragballe K., Gjertsen BT., de Hoop D. Karlsmark T., Van de Kerhhof PCM., Larko O., Nieboer C., Roed-Petersen J., Strand A and Tikjeb G.: Double blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate, in treatment of psoriasis vulgaris. Lancet 1991;337:193-196.
97. Kragballe K.: Combination of topical calcipotriol (MC 903) and UVB radiation of psoriasis vulgaris. Dermatologica 1990;181: 211-214.