

EXPERIENCIA CLINICA CON EL USO DE CLOFAZIMINA EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO

EVALUACION DE LA INMUNIDAD CELULAR

Dr. Vito Abrusci Ventura*
Dr. Ricardo Pérez**
Dr. Jaime Piquero**
Lic. Luis Briceño***

Lic. Ana Gross****
Dr. Walter Mosca*****
Dr. Félix J. Tapia*****
Dr. Jacinto Convit*****

- (*) Médico Residente Post Grado de Dermatología. Instituto de Biomedicina.
- (**) Médico Dermatólogo, Adjunto Servicio Dermatología, Instituto de Biomedicina.
- (***) Profesor Instructor. Laboratorio Fisiopatología. Instituto de Biomedicina.
- (****) Investigador II. S.A.S. Laboratorio Medicina Molecular. Instituto de Biomedicina.
- (*****) Coordinador Sección Fisiopatología. Instituto de Biomedicina.
- (*****) Coordinador Laboratorio Biología Molecular. Inst. de Biomedicina.
- (*****) Director Instituto de Biomedicina.

RESUMEN

Se reporta el ensayo clínico usando Clofazimina en 26 pacientes con Vitiligo de la consulta de Dermatología del Instituto de Biomedicina en quienes fue realizada evaluación de la inmunidad celular antes y durante la administración de dicho fármaco.

SUMMARY

We report a clinic trial using Clofazimine in 26 patient with Vitiligo from the Department of Dermatology of the Instituto de Biomedicina. An evaluation of the celular immunity was carried out before and during the administration of the drug.

PALABRAS CLAVES: Vitiligo - Tratamiento - Clofazimina.

INTRODUCCION

El vitiligo es una enfermedad crónica depigmentante, adquirida, de curso usualmente progresivo, que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Su etiología es hasta la actualidad desconocida, planteándose varias hipótesis, entre las cuales se mencionan, como las más aceptadas, mecanismos autoinmunes, factores neuro-humorales o ambas (1).

Es de observación frecuente en pacientes con Enfermedad de Hansen que reciben tratamiento con Clofazimina, la coloración bronceada de la piel, la cual es reversible des-

pués de dejar de tomar el fármaco y se encuentra en relación con la dosis administrada. La Clofazimina es uno de los fármacos usados con más frecuencia en la terapéutica de la lepra (2, 3, 4) especialmente en la prevención y el tratamiento de las reacciones leprosas, empleándose además como parte de la poliquimioterapia evitando la posible resistencia a la diaminodifenilsulfona. El componente activo es un colorante rojo intenso, derivado de la anilina, muy lipofílico que tiende a depositarse en el tejido graso y en las células del sistema retículo endotelial habiéndose demostrado en estudios necrópsicos su depósito en múltiples tejidos corporales, incluyendo la piel (5).

La eventual posibilidad de la estimulación melanogénica en las lesiones acrómicas o la pigmentación por depósito de pigmento a nivel de éstas en los pacientes con vitiligo con la subsecuente mejoría cosmética nos motivaron a la realización de este trabajo en el cual además se evaluó la inmunidad celular del paciente antes y durante el tratamiento con esta droga.

PACIENTES Y METODOS

Fueron estudiados 26 pacientes con Vitiligo, referidos de la consulta de dermatología del Instituto de Biomedicina, escogidos al azar 15 (57.6%) femeninos y 11 (42.4%) masculinos; de edades comprendidas, para el momento de su primera consulta, entre 12 y 58 años, con un promedio de edad de 30.8 años; con tiempo de evolución de su enfermedad variable entre 1 y 27 años con una duración promedio de 6.9 años; con 2 a 80% de la superficie corporal comprometida; 8 (30.8%) de los 26 pacientes se referían familiares consanguíneos de primer grado con vitiligo; 5 (19.2%) referían algún tipo de repigmentación espontánea, 13 (50%) no repigmentaron aun recibiendo 1 ó más de los siguientes tratamientos: meladina tópica, psoralenos tópicos y/o sistémicos, ácido tricloroacético tópico y 8 (30.7%) refirieron algún tipo de repigmentación con 1 ó más de los tratamientos citados.

Antes de iniciarse el tratamiento con Clofazimina se le realizó a todos los pacientes: biopsias de piel aparentemente sana y del borde de una mácula acrómica; el material obtenido fue congelado y procesado por técnicas de inmunoperoxidasas y anticuerpos monoclonales para determinación de subpoblaciones linfocitarias. Linfoblastogénesis control con PHA y con A en presencia y ausencia de Indometacina. Rutina de laboratorio que incluía: hematología completa, glicemia, úrea, creatinina, transaminasas, fosfatasa alcalina, examen de heces y orina, registro fotográfico de las lesiones y evaluación pronóstica clínica subjetiva por un observador experimentado que desconocía otros datos referentes al estudio quien clasificó, según su experiencia clínica la posibilidad de éxito con algún tratamiento en: buena (posibilidad de repigmentación probable), regular (más remota), mala (muy difícil).

Se inició tratamiento con el siguiente esquema: a los menores de 40 kg. se les administró 300 mg. de Clofazimina semanales (100 mg. interdiarios) y a los mayores de 40 kg., 100 mg/día. Se mantuvo esta dosis en todos los pacientes por un período de 3 meses a partir de cuando se disminuyó la dosis a 200 mg. y 400 mg/semana en los menores y mayores de 40 kg. respectivamente.

Controles mensuales clínicos, fotográficos y de laboratorio fueron realizados a cada uno de los pacientes, poniendo especial énfasis en la respuesta al tratamiento y sobre los efectos colaterales observados. Se practicó linfoblastogénesis a los 3 meses de estar recibiendo tratamiento, con la misma técnica y evaluando los mismos parámetros que en la linfoblastogénesis control. Se explicó a todos los pacientes que debía evitarse la exposición solar usando métodos físicos y químicos.

RESULTADOS

De los 26 pacientes incluidos en este estudio, no completaron los 3 meses mínimos programados 9 pacientes quienes fueron considerados no evaluables para los fines de este estudio. Continuaron el estudio 17 pacientes de los cuales: 2 (11.7%) presentaron repigmentación perifolicular de algún tipo sin aparición de nuevas lesiones acrómicas y 15 (88.3%) no repigmentaron o presentaron nuevas acromías. Esquematizamos la evolución al tratamiento de la siguiente manera:

(-) No repigmentaron o presentaron nuevas lesiones durante el tratamiento, a pesar de mostrar algún tipo de repigmentación.

(+) Repigmentación escasa sin aparición de nuevas lesiones durante todo el tratamiento.

(++) Repigmentación mayor, sin nuevas lesiones durante todo el tratamiento.

Entre los 17 pacientes observamos los siguientes resultados:

- (-): 13 pacientes.
- (+): 2 pacientes.
- (++): 2 pacientes.

Se observaron los siguientes efectos colaterales:

Piel rojiza: 8 pacientes (47%); epigastralgia: 3 pacientes (17.6%), xerosis cutis: 2 pacientes (11.7%) y somnolencia: 1 (5.8%). En ningún caso los síntomas presentados ameritaron la suspensión del tratamiento.

Se incluyeron en la tabla I los valores y características obtenidas en los 11 pacientes con vitiligo de los 17 que continuaron recibiendo tratamiento con Clofazimina a quienes les fue realizado, para el momento de escribir este trabajo, estudio de la inmunidad celular. Se dispuso en la primera columna el pronóstico clínico subjetivo según la opinión de un observador clínico experto que desconocía otros datos del estudio. En la segunda columna, la respuesta observada después del tratamiento con Clofazimina. En la tercera columna, la comparación de índices de estimulación frente a PHA en presencia y ausencia de Indometacina antes y después de recibir Clofazimina. En la cuarta columna, la relación de subpoblaciones de linfocitos T ayudadores/supresores CD₄/CD₈ en sangre periférica, antes y después del tratamiento. En estas dos últimas columnas se inscribieron en el lado izquierdo los valores de los índices de estimulación o relación CD₄/CD₈ antes del tratamiento y a la derecha después de éste, inscribiéndose entre ambos valores numéricos: el signo = si no había prácticamente variación, + si el aumento era leve, ++ si el aumento era moderado, +++ si el aumento era muy acentuado, - si había una disminución leve, -- si la disminución era moderada y --- si la disminución era muy acentuada.

Se observó en los 7 pacientes de mal pronóstico clínico subjetivo, ninguno de los cuales evolucionó favorablemente al tratamiento, que 2 de ellos no mostraron cambios en los índices de respuesta a PHA y 5 mostraron aumento de leve a muy acentuado en los índices de respuesta frente a PHA después del tratamiento comparado con los valores

	PRONOST. CLIN.	RESP. TTO.	RESP. PHA pre/post. tto.	RELACION CD ₄ /CD ₈ pre/post. tto.
1	M	-	1.1 = 1.0	
2	M	-	0.8 = 0.7	1.9 = 1.8
3	M	-	0.5 + 0.8	2.5 --- 1.2
4	M	-	0.7 + 0.9	0.9 --- 0.5
5	M	-	0.3 + 0.5	
6	M	-	1.9 ++ 2.6	
7	M	-	0.5 +++ 1.6	1.95 - 1.4
8	R	+	1.5 --- 0.7	1.9 --- 0.7
9	R	-	0.6 +++ 2.1	1.1 - 0.9
10	B	?	3.5 --- 0.8	
11	B	++	1.4 --- 0.4	1.6 - 1.0

previos. De los 2 pacientes con buen pronóstico clínico subjetivo, 1 presentó mejoría importante de las lesiones sin aparición concomitante de nuevas máculas acrómicas y el otro no continuó el tratamiento, suspendiéndolo a los 3 meses. En ambos se observó una disminución notoria de los índices de estimulación frente a PHA después del tratamiento en comparación con los índices antes del tratamiento. De los 2 pacientes con pronóstico clínico regular, 1 presentó mejoría de las lesiones y el otro no mejoró después del tratamiento. En el paciente en que se observó mejoría se notaron cambios en la respuesta frente a PHA similares a los encontrados en los pacientes de buen pronóstico clínico subjetivo; por su parte el paciente que no presentó mejoría tuvo cambios en la linfoblastogénesis frente a PHA similares a los de los individuos con mal pronóstico y mala respuesta al tratamiento. En todos los 11 pacientes se observó disminución de la relación CD₄/CD₈ en sangre periférica después del tratamiento con relación a los valores anteriores.

DISCUSION

Se observa una correlación evidente entre mal pronóstico clínico subjetivo, mala evolución al tratamiento y aumento de la respuesta frente a PHA después del tratamiento en comparación a la observada antes del tratamiento; también entre los individuos de buen pronóstico y la disminución marcada de respuesta frente a PHA después del tratamiento con respecto a los valores previos.

Se observó que sólo presentaban mejoría clínica individuos considerados como de probable buen o regular pronóstico clínico y que ningún paciente de mal pronóstico clínico presentó mejoría con el tratamiento recibido.

Sólo mejoraron clínicamente los individuos que tuvieron disminución importante de la relación de estimulación

frente a PHA después del tratamiento.

CONCLUSIONES

Se puede concluir con estas observaciones, teniendo en cuenta lo limitado de la muestra estudiada, que la Clofazimina no produce mejoría en los pacientes con Vitiligo significativo desde el punto de vista estadístico, habiéndose observado mejoría en 2 (11.7%) de 17 pacientes, siendo los porcentajes de valores reportados en la literatura aun usando placebo, en varios reportes, cercanos al 30%.

Entre los individuos con Vitiligo, existen diferencias en la inmunidad celular demostrado por el diferente tipo de respuesta frente a mitógenos como la PHA, observándose cambios en la respuesta que varían según la evolución clínica presentada por los pacientes. Ciertos parámetros evaluativos de la inmunidad celular podrían ser utilizados para predecir la evolución clínica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- A. Lorincz.: Disturbances of melanin pigmentation. En Dermatology. Moschella y Hurley. 2 nd. Edition. W.B. Saunders Company. 1985.
- 2.- Browne, S.G.: B 663 - Further observations on its suspected anti-inflammatory action. Lepr. Rev. 37, 141. 1986.
- 3.- Azulay, R.D.; Da Silva, N.C.; Jesús M.: Experience with clofazimine in the treatment of leprosy. Lepr. Rev. 46, Supl.: 99. 1975.
- 4.- Browne, S.G.; Harman, D.J., Waudby, H., Mc Dougall, A.C.: Clofazimine (Lamprene, B 663) in the treatment of lepromatous leprosy in the United Kingdom. Int. J. Lepr. 49, 167. 1981.
- 5.- Desikan, K.V., Balakrishnan, S.: Tissue levels of Clofazimine in a case of leprosy. Lepr. Rev. 47, 107. 1976.