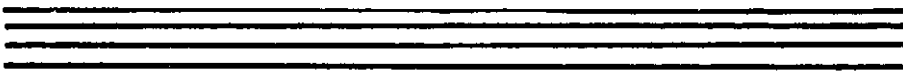




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL

MANEJO DE LA ESCLEROSIS SISTEMICA PROGRESIVA CON
CALCITRIOL ORAL. EN COMBINACION CON D-PENICILAMINA

INFORME PRELIMINAR

T E S I S

288454

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. ZARATE IBARRA MARIA DEL ROCIO



IMSS

MEXICO. D. F.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

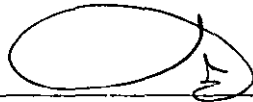
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

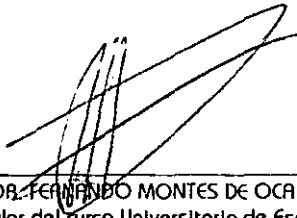
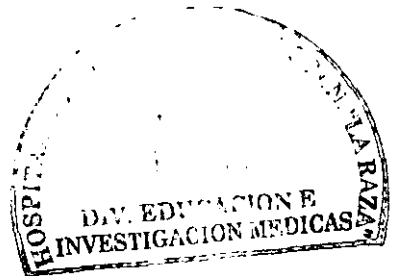
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**MANEJO DE LA ESCLEROSIS SISTÈMICA PROGRESIVA CON CALCITRIOL ORAL, EN
COMBINACIÒN CON D-PENICILAMINA**

Protocolo de Investigaciòn con No. 99-690-0107



DR. ARTURO ROBLES PARRA
Jefe de Divisiòn de Educaciòn e Investigaciòn Mèdica.
Hospital de Especialidades Centro Mèdico "La Raza"

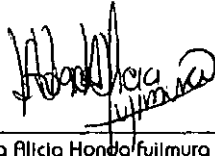


DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY
Titular del curso Universitario de Especializaciòn
en Dermatologia, Hospital de Especialidades Centro Mèdico "La Raza"



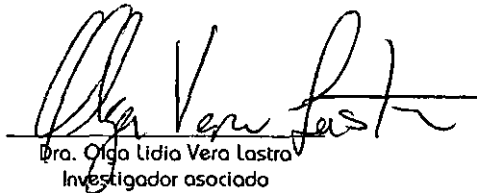
DRA. ZARATE IBARRA MARIF DEL ROCIO
Quien presenta la tesis.

MANEJO DE LA ESCLEROSIS SITEMICA PROGRESIVA CON CALCITRIOL ORAL
EN COMBINACION CON D-PENICILAMINA



Dra. Silvia Alicia Hongo Fujimura
Asesor de tesis

Médico Dermatólogo adscrito al departamento
de Dermatología del Hospital de Especialidades
Centro Médico "La Raza"



Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Investigador asociado

Médico Internista y Reumatólogo, adscrito al servicio
de Medicina Interna del Hospital de Especialidades
Centro Médico "La Raza"

INDICE DEL CONTENIDO

	Página
Resumen	1
Abstract.....	2
Introducción	3
Material y métodos	6
Resultados	9
Discusión	12
Conclusiones	13
Bibliografía	14
Gráficas	

Título. Manejo de la esclerosis sistèmica progresiva con calcitriol oral, en combinaciòn con D-penicilamina.

Objetivo. Determinar la efectividad del uso combinado de Calcitriol oral con D-penicilamina, en pacientes con Esclerosis Sistèmica Progresiva (ESP)

Material y Mètodos. Estudio comparativo, observacional, descriptivo, abierto, que incluyò 9 pacientes con ESP divididos en 2 grupos, un grupo experimental (n=5) tratado con Calcitriol (0.5 microgramos/día) más D-penicilamina (300 a 900 mg/d), y un grupo control (n=4) tratado únicamente con D-penicilamina (300 a 600 mg/d). Todos los pacientes fueron valorados cada 4 semanas utilizando la escala modificada de Rodnan (valoraciòn clínica) y mediante un cuestionario funcional.

Resultados. Los pacientes del grupo experimental fueron evaluados por un periodo preliminar de 16 semanas así como dos pacientes del grupo control. Dos pacientes del grupo control abandonaron el estudio despues de 8 semanas de haberse iniciado el mismo. Según la escala modificada de Rodnan tres pacientes (60%) del grupo experimental mostraron mejoría clínica, uno (20%) mostrò empeoramiento de las manifestaciones cutàneas y uno (20%) no mostrò cambios con respecto al puntaje Inicial. Por otra parte la mejoría funcional en èste mismo grupo se observò en 3 pacientes (60%), mientras que hubo empeoramiento funcional en 2 (40%). En relaciòn al grupo control ningùn paciente mostrò mejoría ni clínica ni funcional .

Conclusiones. El calcitriol oral, a dosis de 0.5 microgramos al día en combinaciòn con D-penicilamina es eficaz adyuvante en el tratamiento de pacientes con ESP, sin embargo aún se requieren de mayores ensayos, con mayor tiempo de duraciòn.

Palabras clave: Esclerosis Sistèmica Progresiva, Calcitriol, D-penicilamina.

ABSTRACT

Title Treatment of Systemic Sclerosis (SSc) with oral Calcitriol and D-penicillamine.

Objective To determine effectiveness of treatment with oral calcitriol and D-penicillamine in patients with SSc.

Methods A open study, comparative, observational, descriptive, was designed in which 9 patients with SSc were randomised in two groups: one group (n=5) treated with oral Calcitriol (0.5 microgram/day) and D-penicillamine (300-900 mg/d), and other group (n=4) treated with D-penicillamine only (300-600 mg/d). The patients were evaluated every four weeks by Modified Rodnan Skin Score and by an assessment Questionnaire.

Results All patients of experimental group and two patients of the control group were evaluated by a preliminary period of 16 weeks. Two patients of control group withdrawal the study after 8 weeks. Sixty percent of experimental group improve, twenty percent worse, and the rest remain without change. In the same group the functional improvement was 60% and the worsening was insighted in 40% of patients. In the control group none patient had clinic or functional improvement.

Conclusion Oral Calcitriol (0.5 microgram/d) with D-penicillamine is effective in the treatment of patients with SSc. However further studies are required.

Key words: Systemic Sclerosis, Oral Calcitriol, D-penicillamine.

INTRODUCCION

La esclerosis sistèmica progresiva (ESP) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo que se caracteriza por :

- a) sobreproducción de matriz extracelular por los fibroblastos con alteraciones ilustradas de manera dramática en piel, donde el exàmen histològico demuestra una acumulaciòn excesiva de colàgeno en dermis e hipodermis, aùn en pacientes que clìnicamente no muestran alteraciòn aparente en piel; (4,5)
- b) daño del endotelio vascular de pequeños vasos con la resultante hiperplasia de su capa íntima y fibrosis de la pared de arteriolas de pequeño y de mediano calibre, lo que juega un papel crucial en la patogènesis de la hipertensiòn pulmonar, crisis renal, disfunciòn cardiaca y gangrena digital y
- c) activaciòn del sistema inmune.(10)

La fibrosis progresiva de piel y de varios òrganos internos, especialmente de pulmòn, corazòn y tracto gastrointestinal es el rasgo característico de la enfermedad, siendo la extensiòn de la esclerosis en piel un marcador útil de severidad y pronòstico.(2) Por lo comùn la afecciòn de piel se presenta en 3 fases: 1) edema, 2) induraciòn y, 3) atrofia.

Al momento, a pesar de existir varias pautas terapèuticas, ningùn tratamiento ha sido eficaz para el estadio fibròtico de la enfermedad.

Actualmente existen algunos reportes que menciona el efecto beneficioso del calcitriol oral (1-25(OH)2D3, metabolito activo de la vitamina D) sobre la ESP.(7,11)

La vitamina D, uno de los reguladores de la homeostàsis del calcio, actúa en conjunto con la paratohormona (PTH) en el control del intercambio de calcio en 3 tejidos blanco principales: absorciòn intestinal de calcio, depòsito y liberaciòn de calcio òseo y reabsorciòn de calcio por el riñòn.

Sin embargo diversos tejidos contienen receptores para el metabolito activo de la vitamina D, la 1-25(OH)2D3 y responden a èsta hormona con cambios en su funciòn. Los tejidos blanco clàsicos (hueso, riñòn e intestino) responsables de mantener la homeostasis mineral òsea en respuesta a la vitamina D y sus metabolitos son ahora parte de una lista que incluye al sistema hematopoyètico y al sistema inmune; mùsculo cardiaco, esquelètico y liso; cerebro; hígado; glàndula mamaria; endotelio; piel (queratinocitos, melanocitos y fibroblastos); y glàndulas endòcrinas tales como pituitario, paratiroides, pàncreas (Islotes de células beta); corteza y médula adrenal, tiroides, testículo y ovario. Además, proliferaciones malignas dentro de èstos tejidos tambien continenen receptores para la vitamina D (RVD).

La 1-25(OH)2D3 reduce la tasa de proliferaciòn de queratinocitos normales, linfocitos y timocitos, así como de células anormales de glàndula mamaria, esqueleto, intestino, linfáticos y de origen

mieloide e incrementa la diferenciaci3n de queratinocitos, linfocitos, c3lulas hematopoy3ticas, c3lulas del epitelio intestinal, osteoblastos y osteoclastos, asi como de c3lulas anormales del mismo linaje.

Tambi3n se ha encontrado que la vitamina D3 activa ,interfiere con varios aspectos de la inflamaci3n ya que inhibe la proliferaci3n de c3lulas T inducidas por Interleucina 1 (IL-1), e inhibe la producci3n de inmunoglobulinas, la producci3n de Interleucina 2 (IL-2) y la producci3n de Interleucina 6 (IL-6) por las c3lulas T.(12) A nivel molecular, se ha observado que la 1-25(OH)2D3 inhibe la acumulaci3n de mRNA para IL-2, Interfer3n gamma (IFN-) y factor estimulante de colonias granulocitos-macr3fagos. A nivel celular la actividad de c3lulas supresoras es promovida y la generaci3n de c3lulas citot3xicas y asesinas naturales es inhibida.(13)La 1-25(OH)2D3 y el Interfer3n alfa tienen un efecto sin3rgico sobre la proliferaci3n de monocitos-macr3fagos.

En queratinocitos, el IFN gamma induce la expresi3n del antígeno HLA-DR y la 1-25(OH)2D3 disminuye significativamente la expresi3n de HLA-DR inducido por IFN gamma. Tambi3n se ha observado que la liberaci3n de 3cido araquid3nico por polimorfonucleares es inhibida por la 1-25(OH)2D3, lo cual tambi3n inhibe la migraci3n de 3stas c3lulas.(14)

De 3ste modo ha emergido el concepto de que la 1-25(OH)2D3 y sus an3logos tienen funciones potencialmente terap3uticas que se extienden m3s all3 de la regularizaci3n de la mineralizaci3n 3sea y el transporte intestinal de calcio. (6)

Aunque se conoce muy poco acerca de la patog3nesis de la esclerodermia, la fase fibr3tica es precedida por un infiltrado linfocitico de c3lulas T ayudadoras seguido por el dep3sito de col3geno en algunos tejidos. Receptores para calcitriol han sido detectados sobre fibroblastos d3rmicos humanos y linfocitos. De 3ste modo se ha demostrado interacci3n del calcitriol con queratinocitos, fibroblastos y c3lulas del sistema inmune, sugiriendo que el calcitriol tiene un efecto inmunorregulador sobre la proliferaci3n de c3lulas T ayudadoras asi como en la producci3n de citoquinas por monocitos y macr3fagos.

En sntesis la actividad terap3utica del calcitriol en la esclerodermia podria estar mediada por un efecto directo sobre fibroblastos y sobre la sntesis de col3geno y/o por un efecto inmunol3gico inducido por la producci3n de diversas citoquinas liberadas a partir de fibroblastos, queratinocitos y c3lulas de sistema inmune.

Por otra parte la D-penicilamina ha sido tradicionalmente usada en el tratamiento de la ESP, mejorando la afectaci3n de piel y disminuyendo la frecuencia de crisis renales y de progresi3n de la afecci3n pulmonar, sin embargo, el uso de D-penicilamina no est3 exento de toxicidad por lo que el uso concomitante de un medicamento que nos permita disminuir su dosis o en el mejor de los casos proporcione un mayor beneficio seria un gran avance.

Con base en lo anterior el objetivo de este trabajo es determinar si el uso combinado de calcitriol con D-penicilamina es un esquema de tratamiento útil en pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva.

MATERIAL Y METODOS

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo, de casos y controles, abierto, realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Roza", que incluyó 9 pacientes del sexo femenino, divididos de manera aleatoria en 2 grupos: un grupo experimental (n=5) y un grupo control (n=4) con los siguientes criterios de inclusión: 1) diagnóstico de Esclerosis Sistémica Progresiva según los criterios de la Asociación Americana de Reumatología los cuales comprenden: esclerosis corporal proximal difusa -troncal- caracterizada por engrosamiento e induración de piel sin hoyuelos (criterio mayor); esclerodactilia, úlceras digitales puntiformes o pérdida de sustancia a nivel de pulpejos y, fibrosis pulmonar bibasal (criterios menores), 2) Ingesta de D-penicilamina, 3) edad comprendida entre los 18 y 60 años, 4) escasa o nula mejoría al tratamiento con D-penicilamina, 5) afección cutánea clínicamente identificable sin importar el tiempo de evolución, 6) depuración de creatinina en orina de 24 hs. mayor de 40 ml/min., 7) estudio electrocardiográfico previo al inicio del tratamiento con calcitriol, 8) que no hubieran recibido en los últimos 30 días medicación oral o tópica para esclerodermia con excepción de D-penicilamina.

Los criterios de No inclusión fueron 1) pacientes con pseudoesclerosis sistémica asociada a Ingesta o Inyección de agentes ambientales como L-triptofano, cloruro de vinilo, bleomicina u otros, 2) creatinina sérica mayor de 2 mg/dl., 3) crisis renal: Presión arterial diastólica mayor o igual a 110 mmHg, asociada a hematuria o proteinuria, anemia hemolítica microangiopática, hemorragia retiniana o papiledema o elevación de la creatinina sérica en más del 70% con respecto a la basal, 4) pseudoobstrucción Intestinal: dolor abdominal con niveles hidroaéreos en estudio radiográfico de abdomen en posición de pie en ausencia de causa identificable distinta a esclerosis sistémica, 5) síndrome de mala absorción intestinal, 6) administración de otro tipo de medicación distinta a D-penicilamina como ciclosporina, metotrexate, Interferón gama u otros Inmunosupresores, 7) enfermedad Inmunológica asociada como dermatomiositis o síndrome de sobreposición, 8) enfermedad neoplásica identificable, 9) embarazo y 10) pacientes que no aceptaran participar en el estudio.

Se excluyeron aquellos pacientes que no acudieron regularmente a sus citas o con datos de toxicidad atribuible a la administración de calcitriol como la presencia de hipercalciuria o hipercalcemia o con datos de toxicidad a D-penicilamina como la presencia de náuseas, úlceras orales, disgeusia, proteinuria, hematuria, leucopenia, trombocitopenia, o bien mistenia gravis inducida por D-penicilamina.

La evaluación clínica de la ESP se realizó mediante la Escala Modificada de Rodnan para Engrosamiento de Piel Total (EMAREPT). Esta escala valora el engrosamiento de piel en 17 áreas corporales mediante una puntuación que va de 0 a 3 (0=normal, 1=leve, 2=moderado y 3=severo) mediante exámen por palpación (rango 0-51) (17, 21, 22, 23, 24). Además se utilizó un instrumento recientemente propuesto que valora la discapacidad de los pacientes y evalúa la efectividad de las diferentes terapias para esclerodermia, el cual consiste en un cuestionario de 11 preguntas simples (Tabla 1).

TABLA 1. Cuestionario Funcional.

-
1. Puede usted levantar y vaciar una cacerola con agua (aprox. 1.5 L) ?
 2. Puede usted abrir un frasco de mermelada que ya había sido abierto?
 3. Puede usted tomar una moneda de un cuarto de dólar* de su bolso usando el pulgar y otros 2 dedos?
 4. Puede usted tomar una pluma y escribir su nombre?
 5. Puede usted tomar una pluma y escribir en un cuarto de página de hoja**?
 6. Puede usted abrochar y desabrochar botones?
 7. Puede usted fajarse la camisa o la blusa a la cintura?
 8. Puede usted peinarse el cabello hacia atrás?
 9. Puede usted lavar su cabello?
 10. Puede usted levantarse del sanitario sin usar sus manos?
 11. Puede usted caminar más de 20 pasos sin empleo de ayuda?
-

* equivale aprox. a una moneda de 5 pesos.

** una hoja de dimensiones aproximadas de 21 cm x 29,7 cm

El cuestionario se valora de acuerdo a un puntaje de 3: 0=capaz de realizar la actividad de manera normal, 1=puede realizarla con algo de alteración en la manera, 2=puede realizarla sólo con dificultad, 3=imposible lograr su realización. De este modo los puntajes se analizan y se expresan como diferencias medias y desviaciones estándar (16).

A todos los pacientes del grupo experimental se les realizaron exámenes básicos de laboratorio, Rx de tórax y electrocardiograma para asegurarse de que cubrieran los criterios de selección referidos previamente. Los pacientes se clasificaron según el tipo clínico en ESP limitada o ESP difusa, y según la fase de la enfermedad en que se encontraron en fase edematosa, fase de Induración o fase atrófica. A los pacientes del grupo experimental al manejo de base con D-penicilamina se les agregó calcitriol a dosis de 0.5 microgramos al día por un periodo de 16 semanas, realizando pruebas de valoración cada 4 semanas con el fin de determinar grado de mejoría clínica (escala modificada de Rodnan) y funcional (cuestionario funcional) así como

búsqueda de efectos colaterales secundarios a calcitriol o a D-penicilamina, apoyándonos con pruebas de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea y depuración de creatinina).

El grupo control se clasificó de igual manera según el tipo clínico y la fase de la enfermedad en que se encontraran los pacientes.

Este proyecto se realizó de acuerdo con las normas éticas del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1993.

Análisis de Datos.

Estadística descriptiva e inferencial.

RESULTADOS

Se Incluyeron un total de 9 pacientes, 5 en el grupo experimental y 4 en el grupo control, con edades de 22 a 59 años (media=38 años). La edad media de inicio para ambos grupos fue de 35 años. Todos los pacientes del estudio correspondieron al sexo femenino. Cuatro pacientes del grupo experimental se clasificaron como ESP difusa y uno como ESP limitada; tres en fase edematosa y 2 en fase de induración. En el grupo control 2 pacientes correspondieron a ESP difusa y 2 a ESP limitada, tres en fase de induración y uno en fase edematosa. La duración de la enfermedad en el grupo experimental fue de 1 a 6 años (media=4.2 años) y en el grupo control de 2 a 11 años (media=5.75 años), (Tabla 2).

TABLA 2 Edad de inicio y duración de la enfermedad.

	Paciente	Edad de inicio	Evolución actual
Grupo experimental	1	27 años	1.6 años
	2	51 "	5 "
	3	27 "	5 "
	4	53 "	6 "
	5	38 "	4 "
Grupo control	1	41 "	11 "
	2	28 "	2 "
	3	17 "	5 "
	4	32 "	5 "

Las dosis de D-penicilamina en el grupo experimental fueron de 300mg/d (n=3), 600 mg/d (n=1) y 900mg/d (n=1) y en el grupo control 300mg/d (n=1) y 600mg/d (n=3).

El grupo experimental recibió calcitriol oral a dosis de 0.5 microgramos al día en combinación con D-penicilamina por un periodo de 16 semanas. Dos pacientes del grupo control abandonaron el estudio después de un periodo de seguimiento de 8 semanas y dos continuaron en el estudio al cabo de 16 semanas..

La mejoría clínica en el grupo experimental se logró observar en 3 pacientes (60%), hubo empeoramiento clínico en uno (20%) y no se observaron modificaciones en otro (20%). En el grupo control no se observó mejoría. En relación al porcentaje de pacientes con mejoría funcional, ésta se encontró en el 60% de los casos del grupo experimental (n=3), mientras que el 40% restante mostró empeoramiento (n=2). En el grupo control no se observaron modificaciones positivas.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

La puntuación clínica y funcional para cada paciente registrada mensualmente se muestra en las tablas 3 y 4.

Ningún paciente mostró efectos colaterales indeseables secundarios a la administración de calcitriol o de D-penicilamina.

TABLA 3 Puntuación según escala modificada de Rodnan

Paciente	Inicial	mes 1	2	3	4	\bar{X}	DS
Grupo experimental							
1	25	22	8	25	32	22.4	7.9
2	17	20	13	2	17	13.8	6.3
3	23	32	28	18	9	22.0	8.2
4	12	12	10	10	10	10.8	0.97
5	12	8	4	7	8	7.8	2.56
Grupo control							
1	20	17	11	22	20	18.0	3.84
2	17	13	27	22	17	19.2	4.83
3	25	27	34	--	--	28.6	3.86
4	11	10	11	--	--	10.6	0.47

TABLA 4 Puntuación según cuestionario funcional

Paciente	Valor Inicial	mes 1	2	3	4	\bar{X}	DS
Grupo experimental							
1	13	11	13	25	23	17.0	5.79
2	6	4	0	0	0	2.0	2.53
3	9	15	13	10	4	10.2	3.76
4	15	7	0	4	4	6.0	5.02
5	7	11	13	11	11	10.6	1.96
Grupo control							
1	11	8	2	13	13	9.4	4.12
2	3	2	11	11	10	7.4	3.98
3	14	14	13	--	--	13.6	0.47
4	5	5	6	--	--	5.3	0.47

TABLA 5. Mejoría objetiva según escala modificada de Rodnan y Cuestionario funcional.

Grupo experimental			Grupo control		
Paciente	Mejoría clínica	Mejoría funcional	Paciente	Mejoría clínica	Mejoría funcional
1	no(-)	no(-)	1	no(-)	no(-)
2	no(-)	si(+)	2	no(-)	no(-)
3	si(+)	si(+)	3	no(-)	no(-)
4	si(+)	si(+)	4	no(-)	no(-)
5	si(+)	no(-)	-	-	-

DISCUSION

La esclerosis sistèmica progresiva es un transtorno autoinmune generalizado. Dada la rareza del padecimiento son escasos los estudios sobre su incidencia, patogenia y tratamiento. La incidencia màxima reportada en la literatura se advierte entre los 40 y 50 años; en nuestro estudio el promedio de inicio de la enfermedad fue de 35 años, lo que la ubica dentro de una edad de inicio màs temprana.

La enfermedad idiopàtica es 3 a 8 veces mayor en la mujer que en el hombre, en el presente trabajo el 100% de nuestra poblaciòn estudiada correspondiò al sexo femenino.

Los progresos terapèuticos para modificar la evolucion natural de la ESP son limitados. Las terapias actuales se orientan a combatir los sintomas propios de la afecciòn de òrganos y sistèmas. La D-penicilamina es uno de los medicamentos màs utilizados, ya que interfiere en el metabolismo de la colàgena, en un intento de disminuir el engrosamiento de piel pero no se ha demostrado de modo definitivo que altere el curso de la enfermedad. Los efectos adversos de dicho fàrmaco limitan su uso y 20 a 40% de los pacientes no lo toleran (25).

El calcitriol (1,25(OH)₂D₃) ha sido recientemente utilizado en el manejo de la esclerodermia, atribuyendo su efecto benèfico a sus propiedades inmunomoduladoras, al incrementar la diferenciaciòn de linfocitos y de cèlulas hematopoyèticas e interferir en varios aspectos de la inflamaciòn. En el presente estudio, la mejorìa clìnica y funcional de los pacientes a los que se adicionò calcitriol oral ocurriò en el 60% de los casos, a diferencia del grupo control, donde no se observò mejorìa clìnica ni funcional. Pese a ello, cabe mencionar que en dos de los pacientes del grupo experimental no hubo correlaciòn clìnico-funcional ya que en un paciente no hubo mejorìa clìnica (Rodnan Inicial =17, final =17) mientras que funcionalmente sí (puntuaciòn funcional Inicial =6, final=0) y en otro, en el que hubo mejorìa clìnica (Rodnan Inicial=12, final=8), funcionalmente presentò deterioro (puntuaciòn funcional Inicial=7, final=11).

Segùn algunas publicaciones, altas dosis de calcitriol oral (dosis media 1.75 microgramos/dìa) pueden ser utilizadas en el manejo de pacientes con ESP, siendo los efectos secundarios adversos ùnicos conocidos la hipercalcemia y la hipercalciuria, los cuales pueden ser fàcilmente monitorizados y corregidos mediante reducciòn de la dosis. En el presente estudio, la dosis estàndar manejada de 0.5 microgramos/dìa no ocasionò efectos secundarios adversos en ninguno de nuestros pacientes.

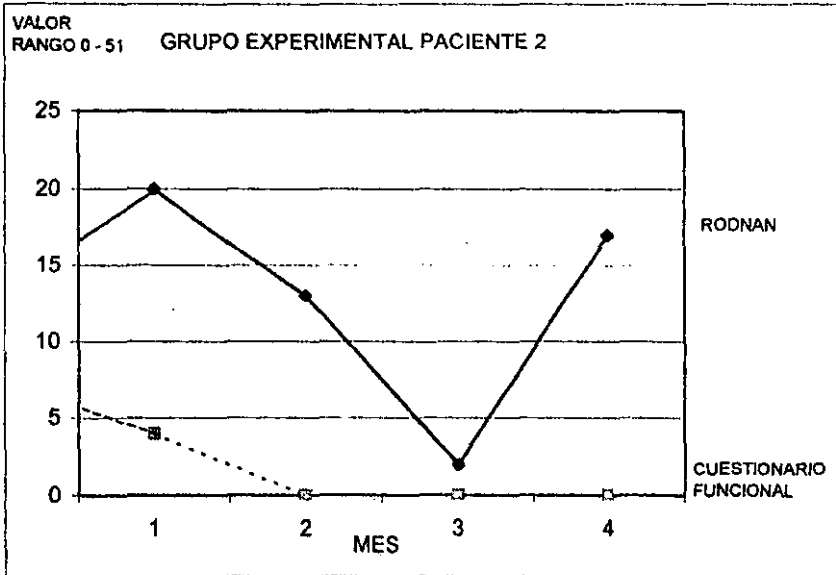
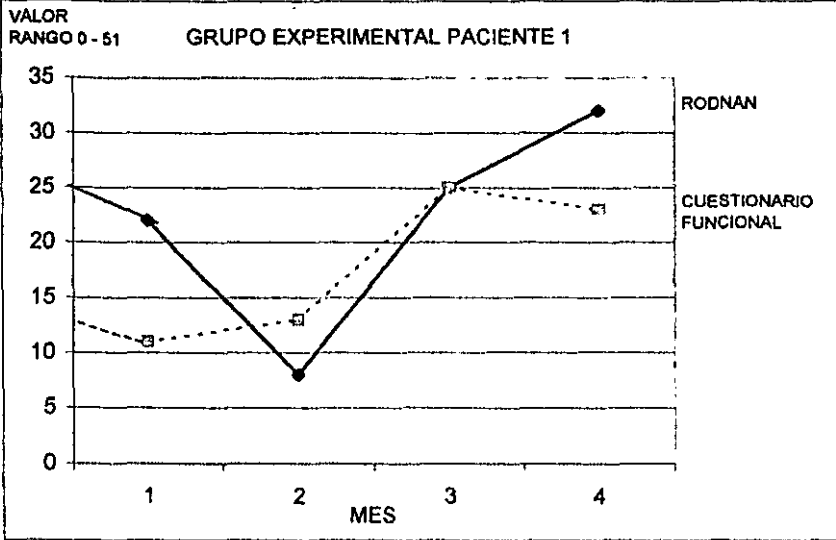
CONCLUSIONES

1. El calcitriol oral a dosis de 0.5 microgramos/día combinado con D-penicilamina, demostró ser útil en el manejo de pacientes con ESP, el mejorar la extensibilidad cutánea (Induración de la piel) y la calidad de vida de los pacientes (cuestionario funcional).
2. Ninguno de los pacientes estudiados mostró efectos secundarios adversos con la administración de calcitriol oral al ser usado en forma combinado con D-penicilamina.
3. Consideramos que la terapia con calcitriol oral ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) a dosis de 0.5 microgramos/día en la ESP puede ser eficaz adyuvante en el manejo de los pacientes portadores de esta enfermedad.
4. Este estudio en nuestro país constituye el primero en su género y es necesario realizar otros ensayos, con mayores dosis de Calcitriol, por un tiempo de vigilancia más prolongado.
5. La Esclerosis Sistémica Progresiva es un padecimiento poco frecuente.

BIBLIOGRAFIA.

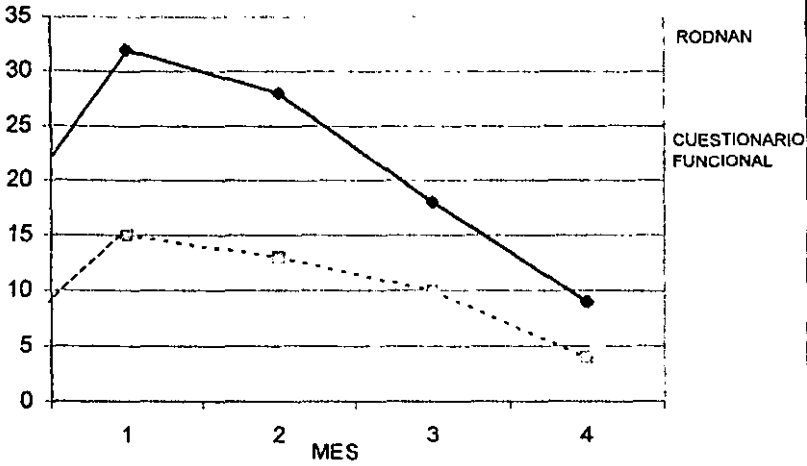
1. Bulpitt KJ, Clements PJ, Lachenbruch PA, Paulus HE, et al. EARLY UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE III. OUTCOME AND PROGNOSTIC INDICATORS IN EARLY SCLERODERMA (SYSTEMIC SCLEROSIS). *Ann Intern Med* 1993;118:602-609.
2. Jimenez SA, Hitraya E, Vargas J. PATHOGENESIS OF SCLERODERMA. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1996, 22; 4:647-673.
3. Furst DE, Clements PJ. HYPOTHESIS FOR THE PATHOGENESIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS. *J Rheumatol* 1997; (suppl 48) 24:53-57.
4. Fleischmajer R, Damiano V, Nedwich A. SCLERODERMA AND SUBCUTANEOUS TISSUE. *SCIENCE* 1971;171:1019.
5. Claman HN, Giorno RC, Scheibold JA. ENDOTHELIAL AND FIBROBLAST ACTIVATION IN SCLERODERMA. THE MYTH OF "UNINVOLVED SKIN". *Arthritis Rheum* 1991;34:1495.
6. Bikle DD. VITAMIN D: A CALCITROPIC HORMONE REGULATING CALCIUM-INDUCED KERATINOCYTE DIFFERENTIATION. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:542-552.
7. Humbert P, Aubin F, Dupond JL, Delaporte E. ORAL CALCITRIOL AS A NEW THERAPEUTIC AGENT IN LOCALIZED AND SYSTEMIC SCLERODERMA. *Arch Dermatol* 1995;131:850-851.
8. Clemens TL, Adams JS, Horiuchi, et al. INTERACTION OF 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 WITH KERATINOCYTES AND FIBROBLASTS FROM SKIN OF NORMAL SUBJECTS WITH VITAMIN D-DEPENDENT RICKETS TYPE II. A MODEL FOR STUDY OF THE MODE OF ACTION OF 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:824-830.
9. Bhalla K, Amento EP, Serog B, Glimcher MH. 1,25-DIHYDROXYVITAMIN D3 INHIBITS ANTIGEN-INDUCED T CELL ACTIVATION. *J Immunol* 1984;133:1748-1754.
10. Perez MI, Kohn SA. SYSTEMIC SCLEROSIS. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:525-547.
11. Dupond JL, Humbert P, Rochefort A, et al. TRAITEMENT DE LA SCLERODERMIE SYSTEMIQUE ET DE LA MORPHEE PAR LE 1,25-DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL. *Rev Med Intern* 1991, (suppl 26):12.
12. Pillai S, Bikle DD, Manclanti ML, et al. CALCIUM REGULATION OF GROWTH AND DIFFERENTIATION OF NORMAL HUMAN KERATINOCYTES: MODULATION OF DIFFERENTIATION COMPETENCE BY GROWTH AND EXTRACELLULAR CALCIUM. *J Cell Physiol* 1990;143:294-302.
13. Aesing KA, al-Alawi N, Blomquist C, et al. INDEPENDENT REGULATION OF TWO CYTOPLASTIC PROCESSING STAGES OF THE INTERMEDIATE FILAMENT-ASSOCIATED PROTEIN FILAGGRIN AND ROLE OF Ca²⁺ IN THE SECOND STAGE. *J Biol Chem* 1993;268:25139-45.
14. Pillai S, Bikle DD, Manclanti ML, et al. UNCOUPLING OF THE CALCIUM-SENSING MECHANISM AND DIFFERENTIATION IN SQUAMOUS CELL CARCINOMA UNES. *Exp Cell Res* 1991;192:567-573.

15. White B, Bauer EA, Goldsmith LA, Hochberg MC, et al. GUIDELINES FOR CLINICAL TRIALS IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SCLERODERMA). *Arthritis Rheum* 1995; 38:351-360.
16. Silman A, Akesson A, Newman J, Henriksson H, et al. ASSESSMENT OF FUNCTIONAL ABILITY IN PATIENTS WITH SCLERODERMA: A PROPOSED NEW DISABILITY ASSESSMENT INSTRUMENT. *J Rheumatol* 1998;25:79-83.
17. Furst D, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, et al. THE MODIFIED RODNAN SKIN SCORE IS AN ACCURATE REFLECTION OF SKIN BIOPSY THICKNESS IN SYSTEMIC SCLEROSIS. *J Rheumatol* 1998;25:84-88.
18. Cantorna MT, Hayes CE, Deluca HF. 1,25-DIHYDROXYCHOLECALCIFEROL INHIBITS THE PROGRESSION OF ARTHRITIS IN MURINE MODELS OF HUMAN ARTHRITIS. *J Nutr* 1998;128(1):68-72
19. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, et al. INCREASED PRODUCTION OF INTERLEUKIN 6 AND INTERLEUKIN 8 IN SCLERODERMA FIBROBLASTS. *J Rheumatol* 1998;25:296-301.
20. Yamamoto T, Katayama I and Nishioka K. NITRIC OXIDE PRODUCTION AND INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE EXPRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS. *J Rheumatol* 1998;25:314-7.
21. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JA, Zee B, et al. SKIN THICKNESS SCORE IN SYSTEMIC SCLEROSIS: AN ASSESSMENT OF INTEROBSERVER VARIABILITY IN 3 INDEPENDENT STUDIES. *J Rheumatol* 1993;20:1892-6.
22. Silman A, Harrison P, Brennan P. IS IT POSSIBLE TO REDUCE OBSERVER VARIABILITY IN SKIN SCORE ASSESSMENT OF SCLERODERMA? *J Rheumatol* 1995;22:1270-80.
23. Pope JE, Baron M, Bellamy N, Campbell J, et al. VARIABILITY OF SKIN SCORES AND CLINICAL MEASUREMENTS IN SCLERODERMA. *J Rheumatol* 1995;22:1271-6.
24. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, et al. INTER AND INTEROBSERVER VARIABILITY OF TOTAL SKIN THICKNESS SCORE (MODIFIED RODNAN TSS) IN SYSTEMIC SCLEROSIS. *J Rheumatol* 1995;22:1281-5.
25. Steen VD, Blair C, Medsger TA Jr. THE TOXICITY OF D-PENICILLAMINE IN SYSTEMIC SCLEROSIS. *Ann Intern Med* 1986;104:699-705.



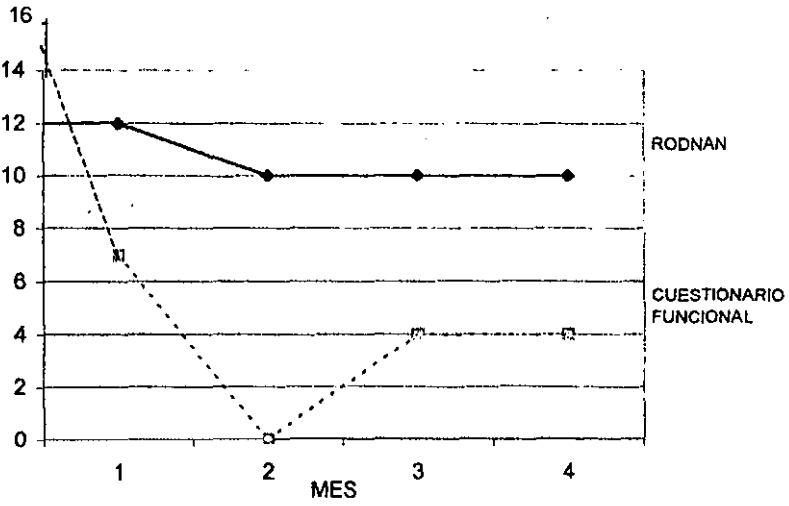
VALOR
RANGO 0-51

GRUPO EXPERIMENTAL PACIENTE 3



VALOR
RANGO 0-51

GRUPO EXPERIMENTAL PACIENTE 4



VALOR
RANGO 0 - 51

GRUPO EXPERIMENTAL PACIENTE 5

