

11212 8

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

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

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CALCITRIOL COMPARADO CON
PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO GENERALIZADO**

INFORME PRELIMINAR

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JOSÉ RAFAEL CARRILLO MURILLO

MÉXICO D.F.

2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CALCITRIOL COMPARADO CON PLACEBO
EN EL TRATAMIENTO DEL VITÍLIGO GENERALIZADO**



DR. JESÚS ARENAS OSUNA

Jefe de Investigación y Educación Médica.
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"

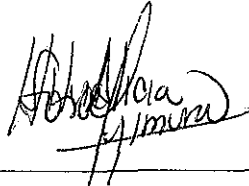
DR: FERNANDO MONTES DE OCA MONROY

Titular del curso Universitario de Especialización en Dermatología
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"

Número definitivo 2001-690-0087

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CALCITRIOL COMPARADO CON PLACEBO
EN EL TRATAMIENTO DEL VITÍLIGO GENERALIZADO



DRA. SILVIA ALICIA HONDA FUJIMURA
Asesor de tesis
Médico Dermatólogo adscrito al departamento
de Dermatología del Hospital de Especialidades
Centro Médico "La Raza"



DR. CARRILLO MURILLO JOSÉ RAFAEL
Alumno de postgrado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS.

A mis padres, por su amor, ejemplo callado y apoyo incondicional

A mi esposa Cristina a quien por ella me encuentro en este momento y en este lugar

A mis hermanos por su cariño y paciencia

A mis profesores por su guía y enseñanza

A mi asesor de tesis Dra. Honda por encontrarse siempre conmigo

A mi compañero Saúl por su amistad, tolerancia y apoyo.

MUCHAS GRACIAS

José Rafael Carrillo Murillo

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE DEL CONTENIDO

	Página
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Material y métodos	4
Resultados	5
Discusión	6
Conclusiones	7
Bibliografía	8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Título. Eficacia y seguridad del calcitriol comparado con placebo en el tratamiento del vitiligo generalizado

Objetivo. Determinar la efectividad y seguridad del calcitriol en el tratamiento del vitiligo generalizado (VG)

Material y métodos. Ensayo clínico controlado, experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal, doble ciego, que incluyó a 12 pacientes con VG divididos en 2 grupos, uno experimental (n=5) tratado con calcitriol (0.5 µgr/día), y un grupo control (n=7) tratado con placebo. Todos los pacientes fueron valorados en forma mensual evaluando la extensión corporal de las máculas acromicas de acuerdo a la regla de los 9 y posibles efectos adversos.

Resultados. Los pacientes fueron evaluados por un periodo preliminar de 4 meses, no se incluyeron 4 por presentar enfermedades concomitantes y se excluyeron 5 por abandono del tratamiento en el primer mes. Según la regla de los 9 el grupo experimental tuvo una mejoría no significativa de 1.6% comparada con el control de 1.2. Ningún paciente mostró efectos adversos al tratamiento.

Conclusiones. El calcitriol a dosis de 0.5 µgr/día puede ser un tratamiento alternativo y seguro para pacientes con vitiligo generalizado, sin embargo dado las características más rosadas de las máculas al corte del estudio en el grupo experimental se requiere un número mayor de tiempo y duración.

Palabras clave: Vitiligo generalizado, calcitriol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUMMARY

TITLE. Efficiency and security of calcitriol in comparison with placebo in the generalized vitiligo treatment.

OBJECTIVE. To determine the efficiency and security of calcitriol in the generalized vitiligo treatment (VG).

MATERIAL AND METHODS. A clinical controlled, experimental, prospective, comparative, longitudinal, double blind assay, which included 12 patients with VG assigned to two groups, one experimental (n=5) on treatment with calcitriol (0.5 microgram/day), and a control group (n=7) on treatment with placebo. All the patients were valued according to the 9 rule and potential adverse effects.

RESULTS. Patients were valuated in a preliminary period of 4 months, 4 patients were excluded from concurrent diseases and 5 were excluded because they left de treatment in the first month. According to the 9 rule the experimental group had an improvement non meaningful of 1.6% in comparison with the control of 1.2%. None patient showed adverse effects to treatment.

CONCLUSIONS. 0.5 micrograms/day dose of calcitriol can be an alternative and secure treatment to generalized vitiligo patients, however a higher time and lengths are needed from the pinker features of the maculas in the cut of the study in the experimental group.

KEY WORDS. Generalized vitiligo, calcitriol.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

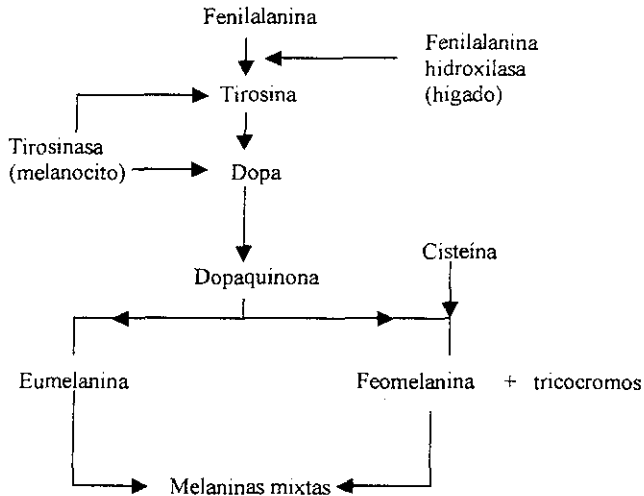
INTRODUCCIÓN

El vitiligo es un trastorno adquirido específico, común, a menudo hereditario, caracterizado por la presencia de máculas cutáneas blancas lechosas, bien circunscritas, desprovistas de melanocitos identificables. Acarrea un riesgo de anomalías oculares, en particular iritis y un riesgo significativo de trastornos asociados como enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, enfermedad de Addison y anemia perniciosa.

El vitiligo es usualmente benigno en niños y adultos jóvenes; aproximadamente la mitad de los casos se adquiere antes de los 20 años de edad y la incidencia disminuye al incrementarse la edad. La prevalencia en Estados Unidos se estima en el 1%. En México está entre los primeros cinco lugares de la consulta dermatológica, con un porcentaje de cerca del 5% (1,2)

La melanogénesis tiene lugar dentro de una pequeña organela citoplasmática (de $0.1 \mu \times 0.7 \text{ nm}$), oval, con estructura filamentosa característica: el melanosoma, que contiene la enzima tirosinasa. Los melanosomas, a medida que son transportados por las dendritas, se van cargando de melanina y son transferidos a los queratinocitos mediante la fagocitosis activa de la extremidad de las dendritas (melanocitofagocitosis)

La síntesis de melanina se inicia con la actuación de la tirosinasa sobre un aminoácido: la tirosina y sigue los pasos indicados en el cuadro:



La mácula típica del vitiligo puede tener un diámetro de varios milímetros a centímetros, es de forma redondeada u ovalada, tiene color blanco lechoso, límites ligeramente irregulares, a menudo festoneados y, por lo común carece de otros cambios epidérmicos. Sin embargo, existen algunas variaciones con colores de interfase entre la coloración normal y la típica macula del vitiligo (tricromo, cuadricromo).

La distribución de las máculas tiene varios patrones característicos, a saber, focal, segmentario, generalizado y universal. El vitiligo focal es una mácula aislada o varias máculas reducidas en tamaño y número. El segmentario son máculas unilaterales en una distribución dermatómica. Se le considera un tipo especial, que tiene una evolución estable y una reducida significación clínica. El vitiligo generalizado es el tipo más común y se caracteriza por varias máculas dispersas, localizadas en forma simétrica y afectan superficies extensoras de las extremidades, la parte interna de la muñeca, maléolos, ombligo, área lumbosacra, tibia anterior y axilas, pueden ser periorificiales o periungueales. El vitiligo universal es el que tiene tal extensión que quedan pocas máculas normales de pigmentación; este tipo ha sido asociado con el síndrome de endocrinopatía múltiple. (1,3,4)

No es raro el compromiso de mucosas, palmas y plantas.

Dentro de las anomalías oculares puede presentarse anomalías del iris y la retina.(1)

Asociaciones sistémicas. La enfermedad que se asocia con mayor frecuencia es la tiroidea; Otras son: la diabetes mellitus, la anemia perniciosa y la enfermedad de Addison. La enfermedad tiroidea, en particular hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves, bocio tóxico y tiroiditis, pueden hallarse hasta en el 30-40%. La diabetes mellitus, de tipo juvenil y adulto, tienen lugar en un 1 a 1.7% de los pacientes con vitiligo y, a la inversa, esta enfermedad se presenta en el 4.8% de los pacientes con diabetes.(1,4)

La anemia perniciosa, aunque infrecuente esta aumentada en pacientes con vitiligo; 1.6 a 10.6%.(1)

El síndrome de endocrinopatía múltiple se halló en particular en pacientes con vitiligo generalizado (1,3)

La etiología es compleja. Parece haber cierta predisposición genética y un número de causas potencialmente precipitantes.

Herencia. Hasta el 30% de los pacientes lo refieren en otro miembro de la familia. Aunque el patrón hereditario no está establecido por completo, se han establecido algunos loci genéticos (afroamericanos DR4, DQw3. Italianos A30, B27, Cw6, DQw3. Caucásicos americanos DR4)

Se ha observado en gemelos monocigotos; la edad de presentación, extensión y evolución pueden ser similares (1,3)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3-a

Patogenia. Hasta el momento prevalecen tres teorías que tratan de explicar el vitiligo: la hipótesis neural, la de autodestrucción y la inmune. Pero ninguna la explica en forma exhaustiva.

Tratamiento. Entre los métodos actuales para tratar el vitiligo están cosméticos, corticoterapia tópica e intralesional, y psoralenos-luz ultravioleta (PUVA). Por desgracia, no todos los pacientes mejoran con las modalidades comunes. Algunos tratamientos nuevos e incipientes ayudan a diversos sujetos con la enfermedad; entre ellos, nuevas formas de fototerapia, injertos quirúrgicos y trasplante de melanocitos. Existe la posibilidad de que quizá las citocinas y los factores de crecimiento semejen las acciones de los agentes fototerápicos a nivel celular, y el uso de inmunomoduladores sean útiles.

Fototerapia.- Desde hace varios años la fototerapia contra el vitiligo consistía en el uso de 8-metoxipsoraleno (8-MOP) tópico o ingerido, en combinación con fototerapia de luz ultravioleta-A (PUVA). La reacción es variable y no todos los pacientes mejoran de manera parcial o total. Las zonas que reaccionan de manera más favorable son la cara y el tronco.

En la fototerapia del vitiligo, las nuevas terapias son el 5-metoxipsoraleno (5-MOP) y no 8-MOP, y el uso de luz UV-B de banda angosta (24). El 5-MOP es menos fototóxico y su dosis fototóxica mínima (DFM) es de 30 a 50% mayor que la del 8-MOP; los fenómenos adversos es 2 a 11 veces más frecuente con 8-MOP, los datos de tolerancia a largo plazo con 5-MOP son escasos así como los relacionados con procesos neoplásicos agregados (9)

Al parecer el 5-MOP es más idóneo para tratar el vitiligo que el 8-MOP, por su menor incidencia de efectos adversos como disminución de la fototoxicidad de la piel despigmentada, importante al tratar la enfermedad. Los individuos tratados con 5-MOP también necesitaron menos sesiones terapéuticas para alcanzar el punto final. En Estados Unidos no se dispone todavía del 5-MOP (11)

Luz ultravioleta-B en banda angosta.- Estudios recientes describen el uso de radiación ultravioleta-B de banda angosta (311 nm) para tratar el vitiligo y han comparado su eficacia con PUVA tópico. En pacientes con vitiligo extenso, generalizado, el tratamiento UV-B de 311 nm fue más eficaz (cifra de reacción de 67%) que UVA tópico (cifra de reacción de 46%) Se produce menor eritema así como disminución de los efectos fototóxicos.

Tratamientos quirúrgicos: Se incluyen varias técnicas, no detallaremos las mismas solo se mencionan: repoblación de melanocitos por injertos. Miniinjertos autólogos e injertos en sacabocado. Injertos autólogos delgados de Thiersch. Injertos de vesículas por aspiración. Micropigmentación. Trasplante de cultivo puro de melanocitos autólogos. Trasplante de melanocitos autólogos y cultivos de queratinocitos.

El uso regular de filtro solar, ofreciendo la doble función de protección a la quemadura solar para prevenir el fenómeno de Koebner y de limitar el bronceado facultativo de la piel normalmente pigmentada. Modalidades cosméticas: comprende maquillajes comunes, tinturas y preparados para el bronceado rápido, proporcionan una cobertura inmediata que oculta el vitiligo principalmente localizado a cara, cuello o extremidades superiores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los preparados de bronceado rápido que contienen dihidroxiacetona dan un color más adecuado para otros; algunos están disponibles en varios maticos. Covermarck, Dermablend, Derma Color, Dermage y Elizabeth Arden Concealing Cream, cosméticos disponibles para adecuarse a la mayor parte de los maticos de la piel. (1)

Los corticosteroides tópicos, han probado ser efectivos para las máculas aisladas, la hidrocortisona, al 1 a 2,5% se puede usar para áreas sensibles como la cara y las axilas. En otras localizaciones suelen requerirse preparados más potentes. Es necesario una vigilancia clínica cada dos meses, en busca de signos de atrofia esteroidea incipiente. El uso de preparados más potentes puede causar estrias irreversibles en un periodo tan breve como de cuatro meses de uso continuo.

Los corticosteroides en altas dosis en pulsos y el levamisol, entre otros, también parecen ser beneficiosos en el tratamiento del vitiligo (13,14) La corticoterapia en minipulsos y altas dosis tienen menores efectos adversos que cuando los corticosteroides se usan en dosis regulares. En un estudio, 5 mg de betametasona administrados en una sola dosis en dos días consecutivos cada semana, detuvieron la evolución del vitiligo en 80% de 36 pacientes con la forma activa de la enfermedad, en uno de tres meses, y en dos pacientes restantes cuando se aumentó la dosis a 7.5mg.(15) En 80% de los enfermos, en dos a cuatro meses comenzó la repigmentación espontánea de las lesiones existentes. El tratamiento se interrumpió después de que todas las zonas despigmentadas recuperaron su pigmento o cuando ya dejó de producirse la repigmentación durante al menos cuatro meses.

Una hipótesis respecto al mecanismo de acción de los corticosteroides en el tratamiento del vitiligo es que disminuyen la citotoxicidad mediada por anticuerpos contra los melanocitos (16) Este dato refuerza la teoría de que los corticosteroides evitan la lesión a los melanocitos en el vitiligo, al disminuir los complementos nocivos y anticuerpos antimelanocitos

También se ha estudiado la eficacia del levamisol y al parecer es una modalidad inocua y bastante eficaz en dicha enfermedad, en personas con la forma limitada y de diseminación lenta. (14)

También se ha intentado el uso de ciclosporina siendo completamente ineficaz.

El tosilato de suplatast es un agente antialérgico que inhibe la transcripción de mRNA e IL-4 de linfocitos T. En una investigación se administraron 300 mg de tosilato de suplatast/día a siete personas con vitiligo; de ellas, tres mostraron mejoría; otras tres no tuvieron cambio alguno en el diámetro de la lesión, pero se detuvo la evolución de su enfermedad. El tosilato de suplatast puede ser más eficaz si se combina con otro tratamiento que estimule a los melanocitos (17)

La despigmentación es otra opción en pacientes con vitiligo extenso o en aquellos en los que ha fracasado el tratamiento con PUVA, se utiliza crema de monobenciléter de hidroquinona al 20%, es un proceso permanente e irreversible.

La administración de 50 a 200 mg/kg de fenilalanina, un precursor de la tirosina, aproximadamente 45 minutos antes de la irradiación con UVA, tres veces por semana ha reportado buenos beneficios. Algunos casos aislados con minoxidil mas PUVA comparado con PUVA solo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3-c

Vitamina D.-En casi todos los tipos de células de la piel, como queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales, monocitos y células T activas, (22) se han encontrado receptores de vitamina D. Los queratinocitos elaboran $1,25(OH)2D3$ y contienen los receptores de dicha forma de la vitamina que reaccionan a su administración con cambios en la proliferación y la diferenciación.(26) La actividad mejor estudiada de $1,25(OH)2D3$ en la piel es regular la diferenciación, en parte al participar en la reactividad del queratinocito al calcio.

El calcitriol es metabolizado en la piel, pero también puede ser el blanco de sus efectos. Tal sustancia modifica a veces la función de los linfocitos, la proliferación de fibroblastos, o regula la expresión del gen de la colágena (26)

Los estudios han indicado que la despigmentación puede ser consecuencia de la ausencia de factores de crecimiento o de receptores necesarios para la proliferación y la migración de los melanocitos. (27). Tres clases principales de mediadores estimulan la migración y la proliferación de dichas células: factores de crecimiento del receptor de tirosina cinasa, como el factor de crecimiento básico de fibroblastos (bFGF); factor α transformante de crecimiento (TGF- α) y leucotrienos que son factores de blastos, en particular LTC4 y LTD4, y la proteína G, junto con un receptor de factor de crecimiento como la endotelina-1. Estos factores son producidos por queratinocitos. Junto con las tres clases principales de mediadores al parecer también se necesita el factor insulíniforme 1 para la proliferación de los melanocitos

Las tres clases de mediadores de factor de crecimiento estimulan la quimiotaxis melanocítica in vitro; por esa razón, estimulan el mayor movimiento aleatorio de melanocitos cuando existen concentraciones iguales de factores de crecimiento alrededor de tales células (27). Al parecer las reacciones quimiotácticas son estimuladas por bFGF, LTC4 y endotelina-1, es decir, el movimiento de melanocitos in vitro se intensifica hacia la máxima concentración de quimiotrayentes. Sin embargo una vez que esta llega a un nivel preciso alrededor de los melanocitos, cesa su movimiento. Por el contrario, se ha observado que LTC4 estimula la quimiotaxis de los melanocitos in vitro

Una hipótesis respecto al mecanismo de acción del calcitriol en vitiligo es estimulando la quimiotaxis melanocítica activando factores de crecimiento o receptores específicos (factores de crecimiento del receptor de tirocinasa, TGF- α y LTC4 y LTD4 así como la proteína G (27)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Ensayo Clínico controlado, experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal, doble ciego, realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", que incluyó a 12 pacientes, divididos de manera aleatoria en 2 grupos: uno experimental (n=5) y un grupo control (n=7), con los siguientes criterios de **inclusión**: 1) diagnóstico de vitiligo generalizado, 2) con edades de 17 a 55 años, 3) ambos sexos, 4) que no estuvieran recibiendo otro tipo de tratamiento ya sea tópico o sistémico 5) sin alteraciones en los exámenes de laboratorio que contraindiquen la administración del medicamento, 6) sin dermatosis agregadas que puedan ser exacerbadas por la terapéutica empleada.

Los criterios de **no inclusión** fueron: 1) pacientes con vitiligo focal, segmentario o universal 2) con asociaciones sistémicas como enfermedad tiroidea, enfermedad de Addison, diabetes o anemia pernicioso 3) pacientes con trastornos de la función renal, hepática o con afección neurológica o hematológica, 4) embarazadas o en lactancia, 5) que se encontraran recibiendo otros medicamentos que tuvieran interacción con la terapia administrada

Se **excluyeron** aquellos pacientes que: 1) no acudieron regularmente a sus citas (dos o más faltas), 2) falta de apego a la terapéutica empleada, 3) con hipercalcemia o hipercalcúria, 4) abandono del tratamiento, 5) efectos colaterales adversos al calcitriol.

La evolución clínica y extensión del vitiligo se realizó mediante la regla de los 9 (TABLA 1), valorándose la repigmentación al inicio, mensual y final del estudio de la siguiente forma: **mejoría**: presencia de pigmento a nivel folicular en pequeñas islas en por lo menos el 40% de las máculas acrómicas, **2) curación**: repigmentación total o de más de un 41% y menos del 80% de las manchas acrómicas o hipocromicas, evidenciada por la presencia de pigmento en forma regular, **3) falla al tratamiento**; sin modificaciones en las características de las manchas, tanto del número como de su morfología

TABLA 1

Cabeza.....	7
Cuello.....	2
Tronco anterior.....	13
Tronco posterior.....	13
Glúteo derecho.....	2.5
Glúteo izquierdo.....	2.5
Genitales.....	1
Brazo derecho.....	4
Brazo izquierdo.....	4
Antebrazo derecho.....	3
Antebrazo izquierdo.....	3
Mano derecha.....	2.5
Mano izquierda.....	2.5
Muslo derecho.....	9.5
Muslo izquierdo.....	9.5
Pierna derecha.....	7
Pierna izquierda.....	7
Pie derecho.....	3.5
Pie izquierdo.....	3.5

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

A todos los pacientes se les realizaron exámenes básicos de laboratorio para asegurarse que cubrieran los criterios de selección referidos previamente.

Al grupo experimental se les manejo con calcitriol dos perlas de 0.25 microgramos por la noche por un periodo de 4 meses, al mes de inicio se tomaron exámenes de laboratorio y control posterior a los dos meses, calcio, fosforo, magnesio, fosfatasa alcalina, colesterol, transaminasas, calcio y fosforo urinarios en 24 horas, además de depuración de creatinina y albúmina en orina de 24 horas. Búsqueda de efectos colaterales secundarios a calcitriol, apoyándose con las pruebas de laboratorio antes mencionadas. El grupo control se manejo con magnesia calcinada (placebo) cápsulas de 0.3 gramos, dos cápsulas cada 24 horas por la noche.

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.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A-a

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 21 pacientes con diagnóstico de vitiligo generalizado, de los cuales no se incluyeron 4 por presentar enfermedades concomitantes (1 melanoma maligno, 3 hipotiroidismo), y se excluyeron 5 por abandono del tratamiento.

De los 12 pacientes incluidos 5 conformaron el grupo de estudio y 7 el del grupo control. El rango de edad para ambos grupos fue de 55 a 28 años con una media de 41.5, 5 hombres y 7 mujeres

Se cuantificaron las máculas acrómicas de los dos grupos; el experimental con un rango de 13.8 - 39.0% con una media de 19.8 y el grupo control rango de 68.0-2.0%, media de 10.2%.

El rango en cuanto a la evolución fue: en el grupo experimental de 1 -10 años con una media de 3.8 años y para el de control de 1 a 21 años con 8. (Tabla 2)

TABLA 2. Características clínicas

	Paciente	Edad	Sexo	Tiempo de evolución años:	Superficie corporal %
Grupo experimental	1	55	H	3	13.8
	2	54	M	10	20.0
	3	43	M	2	19.1
	4	46	M	1	39.0
	5	28	M	3	15.0
Grupo control	1	55	H	9	68.0
	2	55	M	21	15.8
	3	48	M	1	2.0
	4	33	H	3	14.6
	5	43	M	2	3.3
	6	53	H	1	10.9
	7	55	H	3	10.8

El grupo experimental recibió calcitriol oral a dosis de 0.5 microgramos(2 perlas) por las noches durante 4 meses, el grupo control placebo (magnesia calcinada, cápsulas de 0.3 gramos; 2 cápsulas) por el mismo espacio de tiempo.

La mejoría clínica en el grupo experimental se logró observar en 3 pacientes (60%), falla en 2 (40%). En el grupo control 5 con mejoría (71%) y 2 con falla (29%).

Mejoría no significativa en la extensión de repigmentación en ambos grupos, tabla 3.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 3

	Paciente	Extensión corporal inicial	Extensión corporal final	
Grupo experimental	1	13.8	11.0	MEJORIA
	2	20.0	19.0	MEJORIA
	3	19.1	19.1	FALLA
	4	39.0	39.0	FALLA
	5	15.0	13.0	MEJORIA
MEDIA		19.8	18.2	1.6
Grupo control	1	68.0	66.0	MEJORIA
	2	15.8	14.0	MEJORIA
	3	2.0	1.0	MEJORIA
	4	14.6	13.0	MEJORIA
	5	3.3	3.3	FALLA
	6	10.9	9.0	MEJORIA
	7	10.8	10.8	FALLA
MEDIA		10.2	8.9	1.2

Ningún paciente mostró efectos colaterales indeseables secundarios a la administración de calcitriol o placebo.

El análisis estadístico se realizó por medio de la prueba no paramétrica binomial con una $p < 0.05$, en donde $H_0 : p_1 = p_2 = 0.05$, resultando para el grupo experimental una $p = 0.73$ y para el control de $p = 0.38$ por lo tanto se acepta H_0 y se rechaza a H_1 , sin observarse diferencias significativas en ambos grupos-

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Es sabido que no hay un tratamiento completamente eficaz para el vitiligo. Independientemente del mismo, en algunos pacientes (sobre todo en niños) hay repigmentación total o parcial; en otros la dermatosis persiste durante toda la vida.

Estudios realizados con calcipotriol tópico aunado a fototerapia(15) brindan resultados parciales de efectividad, bajo la hipótesis de estimular la quimioquinesis melanocítica activando factores de crecimiento o receptores específicos (factores de crecimiento del receptor de tirocinasa, TGF- α , LTC4 y LTD4 así como la proteína G). No existen estudios reportados de la efectividad del calcitriol en el vitiligo, a pesar de existir evidencia teórica que apoya su uso.

Nuestro estudio preliminar solo incluyó a 12 pacientes, de los cuales cinco recibieron calcitriol por 4 meses, no es posible valorar aún el resultado final ya que este fue planeado para recibir el medicamento por 6 meses, con seguimiento a un año, sin embargo en este corte se observó una discreta mejoría en el grupo experimental comparado con el de control, a pesar de la diferencia en el número de pacientes. Clínicamente se detectó una coloración rosada en todas las máculas, lo que nos evidencia una potencial repigmentación de éstas lesiones.

Definitivamente, es necesario la inclusión de más pacientes para ambos grupos con un seguimiento de mayor duración (un año) para evaluar los resultados finales.

Este ensayo es el primero en su género, ya que no existe experiencia en la literatura mundial con la administración de derivados de la vitamina D por vía oral para el vitiligo generalizado.

No se observaron alteraciones en los exámenes de laboratorio ni efectos secundarios.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

- 1) El calcitriol a dosis de 0.50 microgramos al día puede ser un tratamiento alternativo para pacientes con vitiligo generalizado
- 2) El tiempo de evolución no fue un factor determinante para observar distintas respuestas en la mejoría.
- 3) El calcitriol a la dosis empleada es segura ya que no provoca ningún efecto colateral secundario.
- 4) Es necesario la inclusión de un número mayor de pacientes que comprendiera la edad pediátrica
- 5) El seguimiento deberá realizarse a un año.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF (eds). *Dermatology in general medicine* 5th ed. Ed. New York. McGraw-Hill. 1999:945-986
2. Arenas R. *Dermatología Atlas Diagnóstico y tratamiento* 2da Ed. México. Mc Graw-Hill. 1996:85-86
3. Stephen O. Kovacs. *Vitiligo*. *J Am Acad Dermatol*. 1998.38,647-666.
4. Handa S, Kaur I. *Vitiligo: clinical findings in 1436 patients*. *J Dermatol* 1999 (Oct); 26 (10): 653-657
5. Arrunategui A, Arroyo C, Garcia L, et al: *Melanocyte reservoir in vitiligo*. *Int J Dermatol* 33:484-487, 1994
6. Norris DA, Tasuya H, Morelli JG: *Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo*. *Pigment Cell Res* 7:193-203, 1994
7. Morelli JG, Kincannon J, Yohn JJ, et al: *Leukotriene C and TGF-alpha are stimulators of human melanocyte migration in vitro*. *J Invest Dermatol* 98:290-295, 1992
8. Halder RM, Battle EF, Smith EM: *Cutaneous malignancies in patients treated with psoralen photochemotherapy (PUVA) for vitiligo*. *Arch Dermatol* 131:734-735, 1995
9. McNeely W, Goa KL: *5-methoxypsoralen. A review of its effects in psoriasis and vitiligo*. *Drugs* 56:667-690, 1998.
10. HannSK, Cho MY, Im S, et al: *treatment of vitiligo with oral 5-methoxypsoralen*. *J Dermatol* 18:324-329, 1991
- 11.- pathak MA, Fitzpatrick TB, Mosher DB, et al: *Photochemotherapy of vitiligo: Comparative effectiveness and tolerance of 5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen in Indian patients*. *Nouvelle Dermatologic* 11:715-719, 1992
12. Westerhof W, Nieweboer-Krobotova L: *Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A*. *Arch Dermatol* 133:1525-1528, 1997
13. Kanwar AJ, Dhar S, Dawn G: *Oral minipulse therapy in vitiligo*. *Dermatology* 190:251-252, 1995.
14. Pasricha JS, Khera V: *Effect of prolonged treatment with levamisole on vitiligo with limited and slowspreading disease*. *Int j Dermatol* 33:584-587. 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

15. Pasricha JS, Khaitan BK: Oral mini-pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast-spreading disease. *Int J Dermatol* 32:753-757, 1993
16. Hann SK, Kim HI, Im S, et al: The Change of melanocyte cytotoxicity after systemic treatment in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 6:201-205, 1993
17. Nihei Y, Nishibu A, Kaneko F: Suptatast tosilate (IPD), a new immunoregulator, is effective in vitiligo treatment. *J Dermatol* 25:250-255, 1998
18. Norris DA, Tasuya H, Morelli JG: Melanocyte destruction and repopulation in vitiligo. *Pigment Cell Res* 7:193-203, 1994
19. M.D. Njoo, MD; J. D. Bos, MD; W. Westerhof. Nonsurgical Repigmentation Therapies in Vitiligo. *Arch Dermatol*. 1998;134:1532-1540
20. M.D. Njoo, MD; W. Westerhof, MD; PhD; J. D. Bos, MD. The Development of Guidelines for the Treatment of Vitiligo. *Arch Dermatol*, 1999;135:1514-1521
21. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsof and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197 (2): 167-170
22. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999 jul-Aug; 16(4):317-320
23. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Mosher DB, et al: Photochemotherapy of vitiligo: Comparative effectiveness and tolerance of 5-methoxypsoralen and 8-methoxypsoralen en Indian patients. *Nouvelle Dermatologic* 11:715-719, 1992
24. Njoo MD, Bos JD, Westerhofw. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J. Am Dermatol* 2000 feb; 42 (2 Pt 1), 245-253
25. Abdel-Malek ZA, Ross R, Trinkle L, Swope V, Pike JW, Nordlund JJ. Hormonal effects of vitamin D3 on epidermal melanocytes, *J Cell Physiol* 1988; 136:273-280
26. Kragballe, K., *Vitamin D in Der Dermatology*, Marcel Dekker, Inc New York, 2000, 27-38, 123-132.
27. Parsad D, Saini R. Experience With calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone. A preliminary study. *J. Am. Dermatol*. 2001 April; 44, 4. 200-210.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

9

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA