



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.



11212
2
31

**CALCITRIOL ORAL EN EL TRATAMIENTO DE
LA ESCLERODERMIA LOCALIZADA**

T E S I S
QUE PRESENTA LA:
DRA. VERONICA GALVAN ESQUIVEL
PARA OBTENER EL TITULO EN LA:
ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1997.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

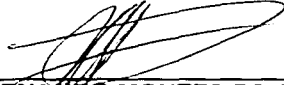


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY
Profesor titular del Curso



DRA. SILVIA ALICIA HONDA FUJIMURA
Asesor de tesis



UNIVERSIDAD DE LA SIERRA NEVADA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA

DR. ARTURO ROBLES PÁRAMO
Jefe de Educación e Investigación Médicas

Calcitriol oral en el tratamiento de la Esclerodermia Localizada

Verónica Galván Esquivel*, Silvia A. Honda Fujimura **

*** Residente de 4º año de la Especialidad de Dermatología HECMR**

**** Médico Adscrito al Departamento de Dermatología HECMR**

Solicitud de sobretiros

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO LA RAZA

Departamento de Dermatología

Seris y Zaachila. col. La Raza

TITULO ABREVIADO

Manejo de esclerodermia con calcitriol

RESUMEN

De las drogas empleadas en el tratamiento de la esclerodermia localizada, ninguna disminuye por completo la esclerosis y los depósitos de fibras de colágena no se modifican. Recientemente se han demostrado éstos efectos con el calcitriol (1.25 dihidroxivitamina D3) oral. Estudiamos 10 pacientes con esclerodermia localizada, 5 tratados con calcitriol oral 0.50 mcg/día y 5 tratados con placebo. Después de 3 meses de tratamiento el 80% de los pacientes del grupo de calcitriol mostraron remisión de las lesiones de esclerodermia, mientras que las lesiones de los pacientes del grupo placebo permanecieron sin cambios. No se observaron efectos adversos al uso del calcitriol. A un año de seguimiento los pacientes no presentaron recidiva de las lesiones de esclerodermia.

Palabras clave: Esclerodermia localizada, calcitriol.

SUMMARY

None of the useful drugs for the localized scleroderma reduce the sclerotic stage and the collagen deposition. Recently some authors showed this effects with oral calcitriol (1,25-didroxyvitamin D3). We studied 10 patients with localized scleroderma, 5 patients treated with oral calcitriol in a daily dose of 0.50mcg. and 5 patients with placebo. After 3 months of therapy in the oral calcitriol group 80%, of the patiens showed disapperance of the sclerotic stage, while in the placebo group no changes showed the sclerodema lesions. No adverse effects were observed. The improvement after 1 year of discontinuation of therapy was observed.

KEY WORDS: Localized scleroderma, calcitriol.

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia localizada es una enfermedad crónica en la que se produce alteraciones del tejido conectivo y la microvasculatura (1). La esclerodermia localizada se clasifica morfológicamente en tres subgrupos: morfea, esclerodermia lineal y morfea generalizada. La morfea se caracteriza por una o escasas placas de color marfil en el centro, con un halo violáceo, de consistencia dura y ausencia de pelo. En la esclerodermia lineal las lesiones se encuentran dispuestas de manera lineal y ocasionalmente pueden afectar el músculo subyacente. En la morfea generalizada hay múltiples placas esclerosas, con hiperpigmentación y atrofia muscular ocasional (1.11).

El tipo más común de esclerodermia localizada es la morfea y las mujeres se encuentran dos veces más afectadas que los hombres.

La etiología de la esclerodermia es aún desconocida, sin embargo se habla de alteraciones en el metabolismo de la colágena, además de que la elevada síntesis de colágeno por los fibroblastos puede estar muy relacionada con la patogenia de la enfermedad (2.12).

El dato característico de la esclerodermia es el depósito excesivo de colágena, con lo que se supone es debido a incremento en la síntesis más que a disminución en la degradación, ya que en estudios "in vitro" se ha demostrado que los fibroblastos en la esclerodermia sintetizan más colágena que en la piel normal. Por otro lado en otros estudios se ha demostrado que los megacariocitos promueven la síntesis de colágena por que incrementa el factor activador de derivados plaquetarios (3).

Se ha considerado mecanismo inmunológicos en la esclerodermia localizada. En estudios realizados por Takehara y otro por Ruffati, se detectó que del 46 al 80% de los pacientes con esclerodermia presentaban anticuerpos antinucleares. También se ha demostrado la existencia de anticuerpos antihistona y se ha visto que la IL1-alfa, IL1-beta y factor de Necrosis Tumoral estimulan a los fibroblastos (1,4).

A pesar de las múltiples alternativas terapéuticas no hay alguna que sea eficaz en la esclerodermia localizada.

Dupond y cols., reportaron por primera vez en 1990 éxito en el tratamiento de los pacientes con morfea con el uso de calcitriol oral, el cual fue evidente desde el primer mes de tratamiento (5).

Hulshof y cols., reportan pacientes con esclerodermia localizada que respondieron notablemente con tratamiento a base de calcitriol oral (6).

En ambos estudios no reportaron alteraciones en la concentración de calcio sérico y urinario, así como de fosfatos y de creatinina. En México no se han reportado estudios sobre el uso de calcitriol oral en el tratamiento de la esclerodermia localizada.

El calcitriol (1,25 - dihidroxivitamina D3), se produce de manera natural manteniéndose a un nivel plasmático de aproximadamente 40 pg/ml, es un compuesto incoloro, cristalino que actualmente se elabora de forma sintética en cápsulas de 0.25 mcg. y que en la esclerodermia localizada se ha utilizada se ha utilizado a dosis de 0.25 - 0.75 mcg/día (5, 6, 7).

El mecanismo por el cual el calcitriol produce efectos benéficos en la esclerodermia es desconocido. La mayoría sino todos los efectos biológicos del

calcitriol están mediados por la unión a un receptor intracelular específico (VDR). El VDR se ha detectado en muchas células y tejidos que no participan en la regulación del metabolismo del calcio como queratinocitos epidérmicos, fibroblastos dérmicos, células hematopoyéticas . En algunos tipos celulares como los queratinocitos epidérmicos humanos el calcitriol ha sido capaz de inhibir la proliferación celular e inducir la diferenciación celular (8).

El calcitriol inhibe la mitogénesis de los linfocitos T y suprime la producción de interleucinas, así como de inmunoglobulinas y megacariocitos por lo que se le ha atribuido un efecto inmunoregulador (9, 10).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 10 pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico clínico e histológico de esclerodermia localizada que no estuvieran tomando suplemento de calcio ni medicamentos específicos para la esclerodermia desde 30 días previos a su ingreso al protocolo.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de manera aleatoria. Al grupo I se manejó con 0.50 mcg de calcitriol/día durante 12 semanas, y al grupo II se administró magnesio calcinado 0.3g/día como placebo durante 12 semanas.

A todos los pacientes se les realizó evaluación clínica y determinación de calcio, creatinina y fósforo sérico antes del inicio del tratamiento, cada mes y al finalizar el tratamiento. Los parámetros que se utilizaron en la evaluación clínica fueron tamaño, consistencia y color característico de las lesiones dividiendo en 4 categorías:

- 1) Sin mejoría
- 2) Mejoría moderada
- 3) Mejoría marcada
- 4) Remisión

Al final del estudio se tomaron biopsias a todos los pacientes.

RESULTADOS

Se estudiaron 10 pacientes, 7 mujeres y 3 hombres, 4 pacientes del sexo femenino pertenecieron al grupo I y 3 al grupo II. De los pacientes del sexo masculino 1 perteneció al grupo I y 4 al grupo II. El rango de edad fue entre 18 y 73 años con una media de 33 años.

En el grupo I el rango de edad fue entre 20 y 73 años con una media de 42.2 años, mientras que para el grupo II fue de 18 a 34 años con una media de 23.8 años.

(Fig. 1)

En el grupo de calcitriol 4 (80%) pacientes presentaron lesiones de tipo morfea localizada y 1 (20%) de esclerodermia lineal. En el grupo placebo los 5 (100%) pacientes presentaron lesiones de tipo morfea localizada. **(Fig. 1)**

Tres de los pacientes (60%) del grupo I presentaron afección de los segmentos corporales y 2 (40%) de un solo segmento, en el grupo II todos los pacientes (100%) presentaron afección de un solo segmento corporal. **(Fig. 2)**

Del grupo de calcitriol a las 4 semanas de tratamiento 2 pacientes (40%) presentaron mejoría marcada de las lesiones, 2 (40%) mejoría moderada y 1 (20%) sin mejoría. A las 8 semanas de tratamiento 1 paciente (20%) mostró remisión de la lesión, 3 (60%) mejoría marcada y 1 (20%) mejoría moderada. A las 12 semanas de tratamiento 4 pacientes (80%) con remisión de las lesiones y 1 (20%) con mejoría marcada.

(Figura 3)

En el grupo placebo durante todas las evaluaciones realizadas el 100% de los pacientes permaneció sin mejoría de las lesiones. **(Fig. 4)**

Las determinaciones de creatinina, calcio y fósforo en los pacientes de ambos grupos permanecieron dentro de los límites.

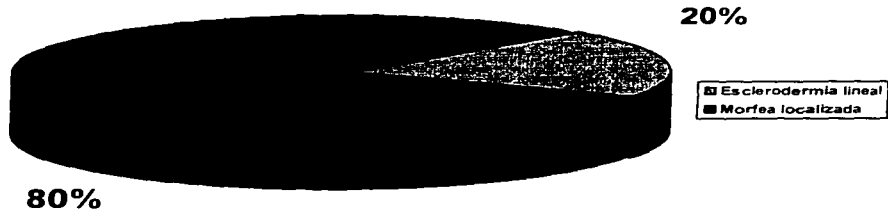
De las biopsias tomadas al final del estudio en el grupo calcitriol 1 (20%) se reportó sin datos de esclerodermia y 4 (80%) con mejoría histológica de la esclerodermia; en el grupo control no hubo cambios histológicos con respecto a las biopsias tomadas al inicio del estudio.

Se realizó seguimiento de 1 año sin mostrarse recidiva de las lesiones.

	Grupo I	Grupo II	Total
Hombres	1	2	3
Mujeres	4	3	7
Total	5	5	10

FIGURA I.

GRUPO I



GRUPO II



FIGURA 1.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

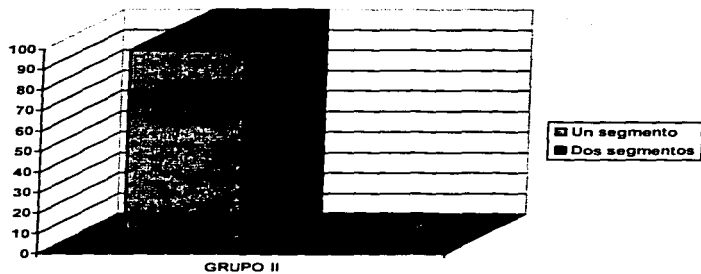
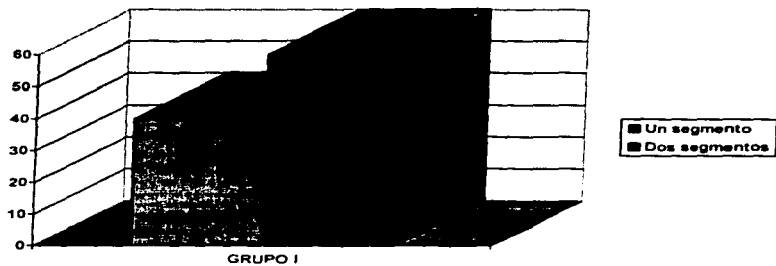


FIGURA 2

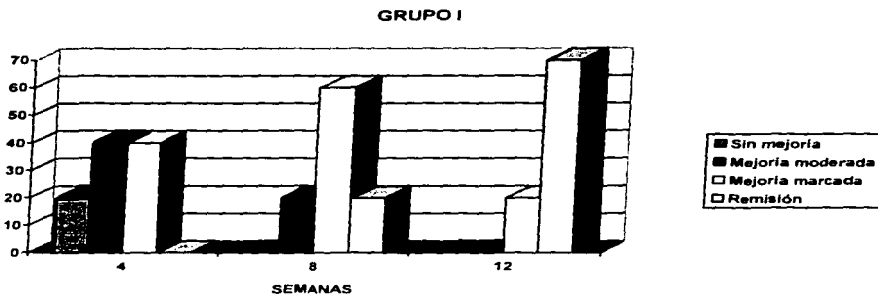


FIGURA 3

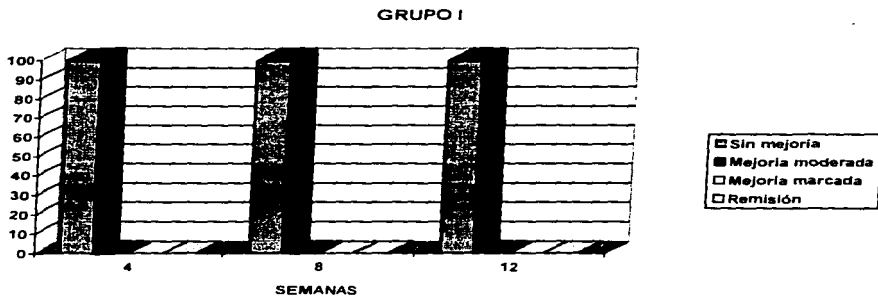


FIGURA 4



FIGURA 5
PLACA DE MORFEA LOCALIZADA EN
EXTREMIDAD SUPERIOR DERECHA



FIGURA 6
CONTROL A LAS 3 MESES



FIGURA 7

**PLACA DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA
A CUELLO**



FIGURA 8

CONTROL A LOS 3 MESES

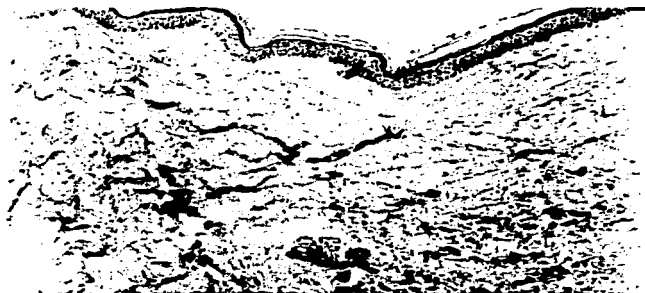


FIGURA 9 CORTE HISTOLÓGICO CON DATOS DE ESCLERODERMIA



FIGURA 10 CORTE HISTOLOGICO DE CONTROL A LOS 3 MESES SIN DATOS DE ESCLERODERMIA

DISCUSIÓN

En la esclerodermia localizada se han empleado infinidad de tratamientos con resultados que en ocasiones son poco alentadores.

Hulshof reportó 3 pacientes tratados con calcitriol de 0.50 - 0.75 mcg/día observando mejoría de las lesiones de los 3 a los 7 meses de tratamiento. Dupond reporta un caso tratado con calcitriol 0.25 mcg/día hasta llegar a 1.25 mcg/día en la primeras 5 semanas y después 0.50 mcg/día durante 4 meses, reportando mejoría a los 2 meses de tratamiento. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentaron mejoría de las lesiones a las 4 semanas de tratamiento y remisión de las lesiones a las 12 semanas de tratamiento.

En todos nuestros pacientes tratados con calcitriol hubo mejoría histológica de las lesiones y en uno de ellos se comprobó ausencia de esclerodermia, lo cual no había sido reportado en los estudios previos al nuestro.

Al igual que en otros estudios nosotros no encontramos alteraciones del calcio sérico durante todo el tratamiento, así como efectos secundarios al uso del calcitriol.

Como ha sido reportado por otros autores en el tiempo de seguimiento que para nosotros fue de un año no observamos recidiva de las lesiones.

Consideramos deben realizarse estudios controlados con mayor número de pacientes para verificar éstos resultados que son muy prometedores.

REFERENCIAS

1. Fitzpatrick T. *Dermatology in General Medicine*, 4a. ed. E.U.A: McGraw Hill, 1993; 2156.
2. Harry L. Arnold. *Diseases of the skin, Clinical Dermatology*, 8a. ed E.U.A: Saunders 1993; 176.
3. Kanaco Kikuchi, Shinichi Sato, Takafumi Kadono, et al. Serum concentration of Procollagen type I Carboxyterminal Propeptide in Localized Scleroderma. *Arch Dermatol* 1994; 130:1269.
4. Shinichi Sato, Manabu Fujimoto, Hironobu Ihn, et. al. Antigen specificity of Antihistone antibodies in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1273.
5. P.G. humber, J.L. Dupond, A. Rocherfort, et. al. localized scleroderma - response to 1, 25 - dihydroxyvitamin D3. *Clin Experimental Dermatol* 1990; 15: 396.
6. Micke M. Hulshof, Stan Pavel, Ferdinand C., et. al. Oral calcitriol as a New Therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1290.
7. Kuroki T. Morimoto S and Suda T. Actions of 1, 25 - dihydroxyvitamin D3 on normal, psoriatic and promoted epidermal keratinocytes. *Ann NY Acad Sci* 1989; 45: 55.
8. Smith EL., Walworth NC, Holick MF. Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on the morphologic and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown in serum - free conditions. *J Invest Dermatol* 1986; 86
9. Rigby WFC., Stacy T., Fanger MW. Inhibition of lymphocyte mitogenesis by 1, 25 - dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Inves* 1984; 74: 1451.

10. Manolagas SC., Provvedini DF., Muray, et. al. The antiproliferative effect of calcitriol on human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1986; 63: 394.

11. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 2a ed. México: McGraw - Hill Interamericana, 1996; 113.

12. Boelsma E., Pavel S., Ponc M. Effects of calcitriol on fibroblast derived from skin of scleroderma patients. *Dermatology* 1995; 191: 226.