

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
DERMATOLOGIA

ESTUDIO PILOTO PARA DETERMINAR LA EFICACIA DEL
PIMECROLIMUS CREMA AL 1% EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON VITILIGO LOCALIZADO DE TIPO FACIAL

TRABAJO DE INVESTIGACION
CLINICO

PRESENTADO POR: DRA. ALEJANDRA MARIA CERVANTES ACEVEDO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORA DE TESIS: DRA. MYRNA DEL C. RODRÍGUEZ ÁCAR



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.

**Estudio piloto para determinar la eficacia del pimecrolimus
crema al 1% en el tratamiento de pacientes con vitíligo
localizado de tipo facial**

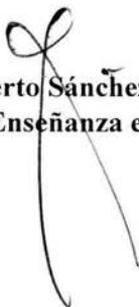
Dra. Alejandra María Cervantes Acevedo

Vo. Bo.



**Dra. Obdulia Rodríguez R.
Profesora Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

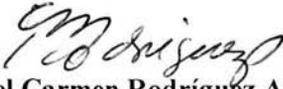


**Dr. Roberto Sánchez Ramírez
Director de Enseñanza e Investigación**



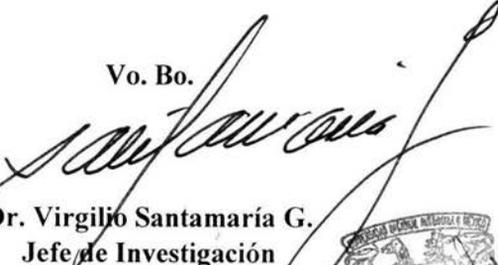
**DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

Vo. Bo.



Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar
Médico adscrito al CDP

Vo. Bo.



Dr. Virgilio Santamaría G.
Jefe de Investigación



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto

DEDICATORIAS

A DIOS

Por todo su amor

A TI PAPA

Gracias por ser una clave importante en mi vida, por tus enseñanzas, apoyo incondicional en todo momento, por impulsarme a seguir adelante cuando me sentía decaída y sin ganas de continuar, por darme una educación excelente y buenos principios morales y religiosos, por ser el ejemplo de padre que todo ser humano anhela, por el amor que me has brindado durante todo este tiempo. No tengo palabras para agradecerte todo cuanto me has dado, solo espero que te haya correspondido tanto como hija como una profesionalista.

Te quiero.

A TI MAMA

En primer lugar gracias por darme la vida, por acompañarme durante todo el trayecto de mi carrera, por los días que sacrificaste al no estar con mis hermanas por estar conmigo, por no dejarme sola en ningún momento y por soportarme durante mis malos ratos. Te estoy muy agradecida. Eres para mí la mejor mamá del mundo.

Te quiero.

A VERO,CARINA Y MARTHA

Gracias hermanas,por apoyarme, por sus bendiciones y regalos que me dieron durante estos años de estudio.

Las quiero. Que Dios las bendiga.

A MI SOBRINA DIANITA

Porque siempre estuviste presente en mi mente a pesar de la distancia. Eres mi sobrina consentida.

Te quiero.

A MIS TIOS, PRIMOS Y ROSITA

Por brindame su hogar y cariño durante todo el tiempo que estuve realizando mi especialidad.

Se los agradeceré infinitamente.

A MIS COMPAÑERA Y AMIGAS

Mónica,Sandra,Catia,Vero,Araceli e Ivonne gracias por su amistad y por compartir estos 3 años conmigo.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Obdulia Rodríguez R.

Por haberme brindado la oportunidad de realizar mi especialidad en el Centro Dermatológico Pascua.

A la Dra. Myrna Rodríguez Acar.

Por su invaluable asesoría y apoyo en todo momento durante la realización de este trabajo.

Al Ingeniero José Luis Angeles

Por su colaboración en la realización de esta tesis.

A todos los Médicos Adscritos del Centro Dermatológico Pascua

Por sus enseñanzas y consejos.

INDICE	Página
INTRODUCCIÓN	3
DEFINICIÓN	4
HISTORIA	4
EPIDEMIOLOGIA	7
ETIOLOGÍA	7
PATOGENIA	8
TEORIA AUTOINMUNE	8
TEORIA AUTOCITOTOXICA	9
TEORIA NEURAL	10
TEORIA BIOQUÍMICA	10
TEORIA UNITARIA	11
ASPECTOS PSICOSOCIALES.....	11
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	12
CLASIFICACION.....	13
ANORMALIDADES OCULARES Y AUDITIVAS.....	16
ENFERMEDADES ASOCIADAS.....	17
HISTOPATOLOGÍA.....	20
DIAGNOSTICO	20
HISTORIA MEDICA	20
EXAMENES DIAGNOSTICOS.....	21
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	22
TRATAMIENTO.....	25
TRATAMIENTO MEDICO	25
CORTICOIDES TOPICOS.....	25
CORTICOIDES SISTÉMICOS	26
FOTOQUIMIOTERAPIA Y PSORALENOS.....	26
PUVASOL	27
BAÑO DE PUVA	28
KHELLIN/UVA (KUVA).....	28
ANALOGOS DE LA VITAMINA D	28
L-FENILALANINA/PUVA.....	28
LASER EXCIMER 308-nm.....	29
LUZ ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTRECHA.....	29
PSEUDOCATALASA	29
MELAGENINA.....	30

LEVAMISOL.....	30
TOSILATE SUPLAST (IPD).....	30
METHARMON F(HORMONA SEXUAL ESTEROIDE-TIROIDEA).....	31
EXTRACTO DE MELON.....	31
ANÁLOGOS DE LA PROSTAGLANDINA (PGE2).....	31
TACROLIMUS.....	32
DESPIGMENTANTES.....	32
OTRAS ALTERNATIVAS.....	33
TERAPIA ADYUVANTE.....	33
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	33
INJERTOS DE EPIDERMIS.....	33
TRATAMIENTO MEDIANTE CULTIVO DE MELANOCITOS.....	34
TRANSPLANTE DE MELANOCITOS NO CULTIVADOS.....	34
INJERTO DE FOLICULOS PILOSOS AISLADOS.....	34
DERMOABRACION/5-FLUORACILO.....	34
MICROPIGMENTACION (TATUAJE).....	35
PIMECROLIMUS.....	36
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	43
HIPÓTESIS.....	43
OBJETIVO GENERAL.....	43
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	43
MATERIAL Y METODOS.....	46
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	47
RESULTADOS.....	49
CASOS CLINICOS.....	59
CONCLUSIONES.....	68
COMENTARIOS.....	70
BIBLIOGRAFÍA.....	71

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una enfermedad cutánea que tiene consecuencias biológicas y sociales importantes. Está caracterizada por la pérdida de melanocitos de la epidermis lo cual resulta en la ausencia de melanina que se traduce a nivel cutáneo como manchas acrómicas. Es una dermatosis muy frecuente, pues afecta alrededor del 1 al 2% de la población de todas las razas y países, sin predominio de sexo, con enorme trascendencia social. En México se reporta entre los primeros lugares en la consulta dermatológica. Su etiología aún se desconoce, sin embargo se han propuesto varias hipótesis (neurogénica, autocitotóxica, genética y autoinmune), siendo esta última la más aceptada.

Su tratamiento supone a menudo un desafío terapéutico, especialmente en los niños. No hay en la actualidad un tratamiento universal médico o quirúrgico 100% efectivo para esta enfermedad, sin embargo existen numerosas terapéuticas que se conocen ayudan en el mismo.

Recientemente se ha hecho promoción a una nueva generación de fármacos bautizados como TIMs (inmunomoduladores tópicos), diseñados para sustituir a los corticoides tópicos, especialmente en enfermedades inflamatorias de la piel. Dentro de este grupo de fármacos se encuentra el Pimecrolimus (SDZ ASM 981), que es una nueva molécula derivada de la ascomicina, que al igual que la ciclosporina y el tacrolimus, intervienen en la respuesta inmune inhibiendo la transcripción de genes en los linfocitos T estimulados antigénicamente. En la actualidad contamos con pocos trabajos publicados al respecto, pero con buenos resultados aparentemente, lo que nos lleva a pensar que el Pimecrolimus, por ser un medicamento inhibidor selectivo no esteroideo, puede ser una alternativa de tratamiento segura y eficaz en el vitiligo, ya que no induce atrofia cutánea, telangiectasias ni otros efectos secundarios, que podrían presentarse en forma secundaria al uso de esteroides y por lo tanto beneficiaría un sector importante de la población que curse con vitiligo en el área de la cara o el cuello.

VITILIGO

DEFINICIÓN: El vitiligo es una enfermedad pigmentaria adquirida, crónica, frecuente y de distribución mundial, caracterizada por manchas hipocrómicas y acrómicas, generalmente sin alteraciones sistémicas y en donde intervienen factores genéticos, neurológicos, autoinmunitarios y psicológicos.(1)

HISTORIA

El término vitiligo parece derivar de la raíz latina *vitium* que significa defecto, así como de *vitilus* (vaca) por comparación con la piel manchada de este animal, sin embargo muchos términos se han aplicado a este concepto.(2)

El vitiligo es conocido desde la más remota antigüedad y seguramente muchos de los casos de lepra relatados en la biblia, no eran sino casos de vitiligo, según se relata en el Levítico (capítulo XIII) donde a las manchas blancas se les designaban con el nombre de "zaraath" que fue traducido como "lepra" en el idioma griego así como en la traducción al inglés de la biblia.(3)

Los términos "*bohak*", "*bahak*" y "*baras*" fueron también utilizados en la literatura árabe para el vitiligo. En el Corán la palabra "*baras*" significaba "piel blanca" y fue usada para describir un condición en la que Jesús curaba a los pacientes con "*baras*".(4,5)

En el año 1500 a.C. en el *Papiro de Ebers* se distinguen 2 tipos de enfermedades que afectaban el color de la piel: la primera de ellas con tumefacciones, probablemente lepra (para la cual "no podrás hacer nada acerca de esto") y la otra solo un cambio de color, que parece ser el vitiligo (la que debería ser tratada).(6,7)

En el libro sagrado de la India, el *Atharva Veda* (1500 a.C.) se llamaba a la enfermedad como "*kilas*" del sanscrito Kil que significa blanco y probablemente vitiligo. En el *Charaka Samhita* (800 a.C.) los médicos indios utilizaban el término de "*svitra*" que significaba blancura esparcida. (5,7)

En el libro sagrado del budismo *Vinay Pitak* (624-544 a.C.) las personas sufrían de “*kilas*” o manchas blancas.⁽⁸⁾

En el año 1200 a.C. en el *Makatominoharai* se le designaba “*shira-bito*” que quiere decir hombre blanco.⁽⁷⁾

Hipócrates (460-355 a.C.) no pudo diferenciar entre lepra y vitiligo, describe enfermedades cutáneas acrómicas bajo el término “*leucae*” en la que incluía a la elefantiasis anestésica y la lepra de los judíos.⁽⁹⁾

En el *Manusmriti*, (200 a.C.) el código de comportamiento de la India, habla de que los pacientes que sufrían de manchas blancas, no debían ser respetados por la sociedad. Nombraban a esta enfermedad como “*Charak*”.⁽⁷⁾

El escritor médico latino Aulo Cornelio Celso (53 a.C.-7 D.C.) utiliza por primera vez el término vitiligo en su obra “*De medicina libri octo*” reuniendo algunos términos que empleaban los griegos bajo esta denominación. Designándose el nombre de “*melas*” a las manchas oscuras, “*leuce*” a las manchas blancas, y “*alphos*” a las manchas blancas extensas y con decoloración de los cabellos.^(3,10)

Plinio utiliza la designación de vitiligo, sin describir con precisión la enfermedad.⁽³⁾

Autores como Bateman nos hablan sobre la apariencia blanca y brillante del vitiligo y su semejanza con la piel del becerro (*vituli*).

Para Fitzpatrick el término deriva de la palabra latina “*vitelius*” por la semejanza de las manchas con las de la carne del becerro.⁽¹¹⁾

Lerder y Rosenblum consideran que deriva de “*vitium*”, falta o defecto.

En 1578 Johannes Gorroeus, médico francés da una descripción de una enfermedad constituida por “acromias con piel sana, sin asperezas, ni escamas, ni ulceraciones, ni perturbaciones de la sensibilidad, que no es psoriasis, ni es liquen, ni es lepra”.

En el “*Tratado del color humano*” de Lecat (1765) nos habla de casos de metamorfosis de negros a blancos y posteriormente Buzzi (1784), nos habla en una forma parecida.⁽⁹⁾

En 1777 en el “*Tractatus De Morbis Cutaneis*”, los autores Hafennfer, Turner y Lorry lo describen asociado y confundido con otras enfermedades.⁽⁸⁾

Willan (1757-1812) lo confunde con un cuadro de mastocitosis cutánea, al igual que Cazenave con "alopecia areata".

Wilson nombró al vitiligo con el título de "Leucosma Figuratum".

Adisson y Gull emplean la palabra vitiligo para nombrar al xantelasma, por la semejanza que encontraban con el vitiligo de Willan.

Alibert (1804) le asigna el nombre de Acromia Vitiligo, subdividiéndola en adquirida y congénita.

A partir de Bielt (1833) que cree reconocer el vitiligo en lo descrito en la biblia, los europeos utilizan este término en un sentido más restringido para designar a una leucodermia no congénita de características clínicas peculiares (Degos, 1955).

Gibert en 1840 lo presenta como un estado mórbido, muy poco frecuente en su tratado *Maladies Speciales de la Peau*.⁽³⁾

Münich en 1884 describe al vitiligo endémico de Turquestán como una discromía no contagiosa, con máculas blancas bilaterales.⁽¹²⁾

En 1904 Jeanselme habla de la enfermedad como una leucodermia primitiva y parasitaria.

En 1907 Brocq la clasifica dentro de las enfermedades cutáneas debidas a alteración de la nutrición de tejidos.⁽⁹⁾

En 1936 Darier sostiene que el vitiligo representa una de las facetas de la sífilis cutánea.

No fue sino hasta la segunda mitad del siglo XIX donde varios autores entre los que se encuentran Bärenspung, Ardí, Bazin, Kaposi y otros, utilizan ya de una forma correcta el término de vitiligo, y es desde entonces que se han publicado varios trabajos acerca de esta enfermedad.⁽³⁾

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de vitiligo a nivel mundial se estima del 1 al 2%, de los cuales el 25% son niños, y en México según Saúl, ocupa entre el tercero y quinto sitio entre todas las dermatopatías. En un estudio realizado en el Hospital General de México, se observó que la forma de presentación del vitiligo es igual a la observada en otras sociedades pero debido al color moreno de nuestra población las manchas acrómicas son más contrastantes, reportan que esta patología ocupa el quinto lugar de frecuencia (4.2%) en ese centro hospitalario y en el Centro Dermatológico Pascua tiene una prevalencia del 3.3%.

El vitiligo afecta a todas las razas, por igual en varones y mujeres. Es más frecuente en hispanos (32%), caucásicos (22%), africanos y americanos (25%). Afecta todos los grupos etarios, aunque la edad promedio de inicio es a los 22 años. Puede aparecer en edades más tempranas en la mujer y un 50% de los enfermos presentan pérdida del pigmento antes de los 10 a 20 años.^(13,14,15,16,17,18)

ETIOLOGÍA

Existe historia familiar de vitiligo en aproximadamente el 30% a 40 % de los casos; la forma de transmisión hereditaria es autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresión variable, sin embargo estudios de una serie grande de pacientes con esta enfermedad y sus familias concluyen que la enfermedad no es transmitida en forma autosómica dominante o recesiva. El hallazgo de múltiples locus autosómicos sobre los glóbulos rojos tales como RH sobre el cromosoma 1, ACP1 sobre el cromosoma 2, MN sobre el cromosoma 4, así como el factor genético localizado en el cromosoma 6p21.3-21.4, sugieren un patrón de herencia genético multifactorial. Aunque se considera que no hay marcadores genéticos específicos para el vitiligo, se ha relacionado con los HLA-B12, pero no se ha demostrado asociaciones consistentes. En un estudio realizado por Zamoni y colaboradores, encontraron que los alelos DRB4*0101 y DQB1*303 proveen susceptibilidad para el vitiligo. Se sugiere además, que en el vitiligo intervienen

factores predisponentes (genéticos) y factores precipitantes (medioambientales).
(19,20,21,22,23,24)

PATOGENIA

La causa del vitiligo es aún desconocida, solo se sabe que el punto final en la patogenia del vitiligo es la desaparición del melanocito, pero se desconoce cual es el primer paso que origina lo anterior. Algunas hipótesis propuestas son: autoinmunitaria, autotóxica, neural y bioquímica.⁽²⁵⁾

TEORIA AUTOINMUNE

La mayoría de los estudios apoyan esta teoría donde se sugiere que los melanocitos son destruidos por un mecanismo inmunitario.

El defecto puede originarse como una autoinmunización primaria con formación de autoanticuerpos contra un antígeno del sistema melanogénico, o el acontecimiento primario puede ser una lesión de los melanocitos con liberación de sustancia antigénica y autoinmunización consecutiva. Los anticuerpos-vitiligo están dirigidos en contra de varios antígenos de los melanocitos (VIT40, VIT75 y VIT 90) y aunque no se conocen muy bien, los que más se han relacionado son las tirosinasas, el TRP-1, TRP-2, MART-1 y el receptor 1 de la hormona concentrada de melanina (MCHR1).

La asociación con algunas enfermedades autoinmunes como los desórdenes tiroideos, diabetes, detección de autoanticuerpos y la respuesta al tratamiento con agentes inmunomoduladores apoyan esta teoría.

Se ha visto una alta prevalencia de HLA-DR4 y se sabe que los genes de la respuesta inmune se hallan en la región DR del complejo HLA. Se ha comunicado alteraciones de la inmunidad celular y humoral. Se señalan además disminución del cociente T4/T8 a expensas de la disminución de T4, una alteración en la estructura del ritmo circadiano de los linfocitos T, más en el vitiligo activo que en el estable y en las fases precoces del vitiligo. También se ha evidenciado un mayor número y actividad de las células "natural killer" en el período estático del vitiligo.

Esto indica que las células T4 podrían desempeñar algún papel en la patogenia de la enfermedad y las células "natural killer" en su mantenimiento. Halder y colaboradores, reportaron células NK aumentadas en la sangre periférica de pacientes con vitiligo.

Existen discrepancias en considerar a este mecanismo autoinmune la causa primaria de la enfermedad o como reacción secundaria a alguna agresión del melanocito que implique la liberación de antígenos, con la formación de anticuerpos. (19,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35)

TEORÍA AUTOCITOTÓXICA

Durante la melanogénesis se forman metabolitos intermediarios, algunos de los cuales, si se acumulan en suficiente cantidad, pueden ser tóxicos para el melanocito. Esta teoría se basa en la observación de que la actividad incrementada del melanocito conduce a su propia muerte. A través de microscopía electrónica se ha demostrado la presencia de acúmulos de material granular y vacuolización de la capa basal de piel pigmentada en pacientes con enfermedad que progresa rápidamente. Algunos intermediarios o metabolitos en la síntesis de melanina son tóxicos para los melanocitos. Se sugiere que éstos poseen un mecanismo protector intrínseco que elimina los precursores tóxicos de la melanina. La alteración de este proceso destructivo lábil permite la acumulación de indoles y radicales libres destructivos para los melanocitos. La activación de los receptores de la melatonina (conocida como hormona estimulante de los melanocitos) ocasiona una alteración en la regulación de la melanogénesis dando como resultado la destrucción final de los melanocitos. La tirosina, DOPA, y el dopacromo son también sustancias tóxicas para el melanocito, aunque no se han demostrado aún niveles tóxicos de las mismas en la piel con vitiligo.

Actualmente existe evidencia *in vitro* de que los pacientes con vitiligo acumulan niveles de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en la dermis ejerciendo esto un importante papel para el estrés oxidativo. Hay datos de que existen 5 orígenes para la generación de H₂O₂ en el vitiligo. La acumulación de este compuesto está

asociada con niveles enzimáticos bajos de catalasa, glutatión, peroxidasa y tioredoxina reductasa.(36,37,38,39)

TEORIA NEURAL

Esta teoría propone la existencia de factores neuroquímicos liberados en las terminaciones nerviosas periféricas que son responsables de la destrucción de los melanocitos.

Según Lerner, en la proximidad de las terminaciones nerviosas se libera un mediador neuroquímico que es tóxico para los melanocitos y que provoca su destrucción o inhibición de la reacción tirosina-tirosinasa. Esta observación está fundamentada en el hallazgo de lesiones de vitiligo tras estrés emocional, el cual sigue un patrón dermatomal segmentario, así como en el hecho de que la acetilcolina puede causar despigmentación inhibiendo la actividad de la dopaoxidasa de los melanocitos marginales en el vitiligo. Recientemente se ha visto que la elevación de los niveles del neuropéptido Y (NPY) en la piel afectada por vitiligo sugiere que éste puede servir como un mediador neuroquímico en la patogénesis de la enfermedad.(19,35,39,40)

TEORIA BIOQUÍMICA

Propone que la epidermis tiene un defecto bioquímico en la actividad de la enzima 4 alfa-hidroxitetrahydrobiopterina deshidratasa que da por resultado vitiligo. Este factor es un inhibidor competitivo para la fenilalanina hidroxilasa. Su presencia excesiva en la epidermis bloquea la producción de L-tirosinasa desde la fenilalanina y también la transcripción del gen de la tirosinasa. Es también causante de la producción exagerada de catecolaminas por los queratinocitos las cuales están involucradas en la etiopatogénesis ya que pueden tener una acción citotóxica directa o a través de sus catabolitos difenólicos. Esta teoría sugiere que los melanocitos no son destruidos, sino que son funcionalmente inactivados.(19,41)

TEORIA UNITARIA

Propone que el vitiligo resulta de una sucesión de fenómenos a partir de una circunstancia precipitante sobre un individuo genéticamente predispuesto. Los factores inductores son la acción de un neurotransmisor y sus metabolitos o el desequilibrio enzimático que acumula productos tóxicos. La destrucción resultante origina productos antigénicos que amplifican y mantienen la destrucción celular. La migración de células de Langerhans representa el brazo aferente del sistema inmune activado y los linfocitos son el brazo eferente que mantiene la destrucción de los melanocitos.⁽²⁵⁾

ASPECTOS PSICOSOCIALES DEL VITILIGO

Es hasta finales de la década de los años 70 cuando tienen lugar las investigaciones en este campo, concentradas básicamente en las características psicológicas de los enfermos con vitiligo, encontrándose diferencias dependiendo del sexo, edad, manifestaciones clínicas, así como de su enfrentamiento con el mismo. Dentro de los cuadros psicológicos tanto a nivel conductual y emocional que podemos encontrar en estos pacientes se encuentran los siguientes: depresión, intranquilidad, estados de ansiedad, agresividad, nerviosismo, estado de ánimo decaído, tendencia a alejarse de la colectividad, a sentirse rechazados y dificultad en relacionarse a nivel interpersonal, sintiéndose además decepcionados ante la imposibilidad de la cura.^(42,43)

MANIFESTACIONES CLINICAS

El vitiligo es una enfermedad lentamente progresiva. Según Saúl, es una enfermedad monomorfa caracterizada por manchas acrómicas e hipocrómicas. Su topografía es muy variable, sin embargo los sitios más afectados son el cuello, párpados, región peribucal, axilas, zona de la cintura, cara anterior de muñecas y

el dorso de las manos. En ocasiones puede observarse simetría de las lesiones, pero no en todos los casos. Tienen una distribución irregular.

Las manchas son acrómicas y cuando inician pueden verse hipocrómicas. Sus límites son precisos, sin actividad, en número y tamaño variable, y en ocasiones llegan a ser tan extensas que pueden abarcar toda una región o incluso toda la superficie corporal. El pelo que cubre una mancha puede también blanquearse, lo mismo le sucede a las zonas vecinas a las mucosas y al glande.^(13,20)

Autores sajones también han propuesto que el vitiligo puede tener **variedades clínicas** entre las que se mencionan las siguientes:

Vitiligo tricrómico. Áreas acrómicas rodeadas por un halo de hiperpigmentación y zonas de hipopigmentación alternando con zonas despigmentadas totalmente.
^(7,44,45,46)

Cuando al igual que el anterior se añade “un cuarto color” en áreas de repigmentación, ya sea café oscuro o perifolicular se conoce como **vitiligo cuadracrómico**.

Raras veces puede observarse un borde palpable o con eritema leve, que corresponde al **vitiligo inflamatorio**, generalmente en las fases iniciales de la enfermedad.⁽⁴⁷⁾

La forma localizada o segmentaria (**vitiligo zosteriforme**) tiene una distribución dermatómica y es más común en cara.

La **mácula típica** tiende a ser redondeada u ovalada, de color blanco tiza o lechoso, límites ligeramente irregulares o definidos, a menudo festoneados, con un diámetro que va de varios milímetros hasta algunos centímetros, y de superficie lisa.^(12,20,25,35)

CLASIFICACION DEL VITILIGO

Las siguientes son algunas clasificaciones clínicas que se le han dado al vitiligo: Mosher y colaboradores, clasifican al vitiligo dentro de 4 tipos: Focal, segmentario, generalizado y universal, sin embargo solo una diferencia cuantitativa y no cualitativa existe entre el tipo generalizado y universal.

De acuerdo a Kato, el vitiligo puede ser dividido en 3 tipos: localizado, segmentario y generalizado.

El vitiligo localizado esta confinado a algún sitio de la piel y algunas veces progresa a el tipo generalizado. El tipo segmentario es en ocasiones referido como una forma zosteriforme del vitiligo, que afecta uno o varios dermatomas. En el tipo generalizado afecta muchas áreas del cuerpo y tiende a ser simétrico.

Koga en 1977 introduce una clasificación del vitiligo en 2 tipos basado en el patrón de distribución y función fisiológica: el dermatómico (Tipo A) y el no dermatómico (Tipo B) .(48,49)

Desde el punto de vista general también se ha propuesto que existen 2 tipos de vitiligo, y para los cuales quizá exista un mecanismo patogénico diferente. El tipo A, no segmentario, y el tipo B, segmentario.(19,25,50,51,52,53,54,55,56)

CARACTERÍSTICAS DEL VITILIGO TIPO A (NO SEGMENTARIO)

Manchas no confinadas a un dermatoma

Distribución simétrica

En la población general 3 veces más común que el tipo B

Aparece a cualquier edad

Inicia en edad temprana en pacientes con historia familiar de vitiligo

Aparición de nuevas manchas a lo largo de la vida

Existe fenómeno de Koebner

Se asocia a halo nevo

Incidencia incrementada y fuerte historia familiar de desórdenes inmunológicos

Riesgo de otros desórdenes autoinmunes

Incidencia incrementada de autoanticuerpos séricos órgano-específicos

Historia familiar de envejecimiento prematuro

CARACTERÍSTICAS DEL VITILIGO TIPO B (SEGMENTARIO)

Manchas confinadas a un dermatoma definido

Es más común que el tipo A

Aparece en jóvenes y niños

Inicia en la juventud

Evolución estático

La aparición de nuevas manchas tiende a cesar después de un año

No hay fenómeno de Koebner

No asociado a halo nevo

Poliosis común en cejas y piel cabelluda

Se asocia a la hipótesis neuroquímica

Poca respuesta a la PUVA terapia

Quizás la clasificación más actual sea la propuesta por Morgasin, la cual describimos a continuación:

1.-LOCALIZADO

Se refiere a los casos, en donde la enfermedad queda limitada a una determinada región del cuerpo, subdividiéndose a su vez en:

- a) **Focal:** Si son lesiones aisladas o varias manchas de tamaño y número reducido, que responden bien a la terapia. Este puede ser:
 - **Acrofacial.** Si afecta extremidades distales y cara
 - **Acral.** Distribuido en extremidades, manos y pies
- b) **Segmentario:** Si las manchas son unilaterales en una distribución dermatómica, con evolución estable y manifestación clínica leve, es frecuente en niños.
- c) **Mucoso:** Con afectación solo de mucosas



Foto 1. Vitiligo localizado a la cara

2.-GENERALIZADO

Afecta varios territorios cutáneos, por lo que se considera el tipo más común. Está compuesto por algunas o numerosas manchas dispersas, simétricas, afectando las superficies extensoras como las articulaciones interfalángicas, metacarpo/metatarso interfalángicas, codos, rodillas, muñecas, maléolos, ombligo, área lumbosacra, tibia anterior y axilas. Pueden ser orificiales, afectando la piel alrededor de los ojos, nariz, orejas, boca y ano. Cuando hay compromiso periungueal éste puede presentarse solo o asociado a algunas superficies mucosas como los labios, pene, pezones, etc. (18,19,20,25,35,39,53)

Con respecto a su tamaño y distribución se puede subdividir en:

a) DISEMINADO

- * **De pequeñas manchas:** Cuando existen manchas de 0.5 a 2 cms
- * **De grandes manchas:** Cuando miden más de 2 cms
- **Orodigital:** Cuando se afecta mucosa oral y dedos.

b) UNIVERSAL. En este caso hay afectación de más del 50% de la superficie corporal y esta asociado a endocrinopatías y otras patologías

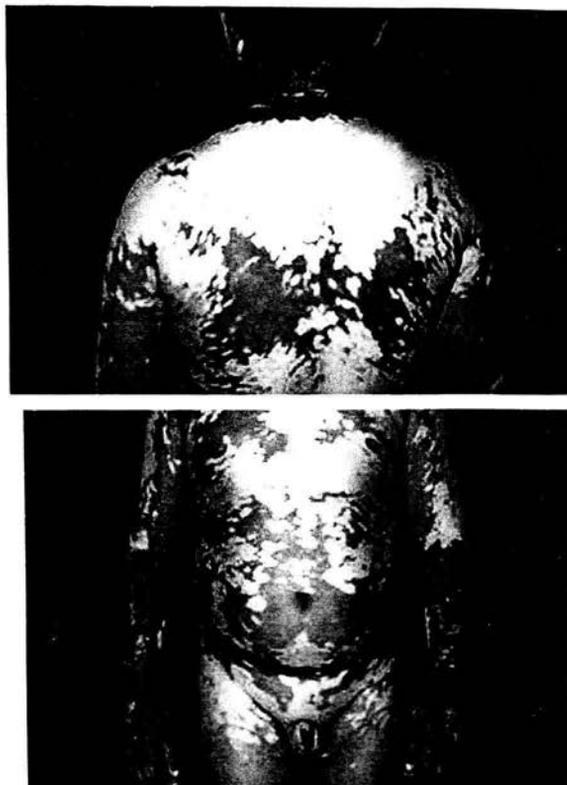


Foto 2 y 3 Vitiligo diseminado, vista anterior y posterior.
Cortesía Dra.Domínguez.

ANORMALIDADES OCULARES Y AUDITIVAS

Es bien conocido que el vitiligo no es una dermatosis aislada, con frecuencia tiene manifestaciones extracutáneas principalmente a nivel de ojo y oído. Entre las alteraciones oculares se encuentran la iritis, corioretinitis y disminución del pigmento retiniano. Algunos autores también han publicado la presencia de destrucción del pigmento retiniano originando la llamada retina tigre hasta en un 60% de los pacientes. Dentro de las alteraciones auditivas, Tosti y colaboradores, realizaron un estudio en 50 pacientes, encontrando hipoacusia neurosensorial en 8 de ellos (16%).^(56,57)

ENFERMEDADES ASOCIADAS

ALTERACIONES TIROIDEAS

Su incidencia llega a ser en algunas series del 1 al 38%. Puede presentarse hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Graves y tiroiditis. Ortonne en 1963 propone una hipótesis según la cual una posible alteración en la vía de síntesis tirosina-melanina, permite la formación de anticuerpos circulantes, o la estimulación de la inmunidad celular, contra los eslabones comunes de la síntesis de melanina y tiroxina. Asimismo, estos autores señalan dos observaciones importantes sobre la relación de estas dos enfermedades: la primera, que la enfermedad tiroidea es más probable que aparezca en pacientes con vitiligo a medida que avanza su edad y la segunda, que el vitiligo podría ser un marcador de la posible aparición de enfermedades tiroideas. Para Nordlund, el vitiligo puede iniciarse antes, durante o después de la enfermedad tiroidea y se encuentran presentes anticuerpos circulantes antitiroglobulina o antimicrosomales. Por otro lado en un estudio realizado por Hegedeus en un grupo de 35 pacientes con vitiligo, encontró que el 43% tenía enfermedad tiroidea y el 26% tenía también anticuerpos antitiroideos lo que avala la teoría de que el vitiligo es una enfermedad autoinmune, sugiriéndose que en los pacientes con vitiligo debe investigarse enfermedad tiroidea. (58,59,60,61)

SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Es una enfermedad rara, que se caracteriza por la asociación de uveítis crónica, poliosis, sordera, alopecia, vitiligo y signos de meningismo. Se considera un cuadro límite de la expresión del proceso patológico que incluye al vitiligo. Su tratamiento solo es sintomático. (62,63,64)

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus se presenta en un 5-7% de individuos con vitiligo y debe ser investigada por exámenes de laboratorio e historia clínica. La Dra. De Alba realizó un estudio sobre vitiligo y Diabetes, encontrando que el 85.4% de los pacientes que tenían diabetes mellitus, iniciaron con manchas acrómicas después de los 20 años de edad.^(12,65)

VITILIGO Y NEVO DE SUTTON

El vitiligo perinévico o nevo de Sutton se refiere a los nevos pigmentados, tanto de unión como intradérmicos, que a través de un mecanismo inmunológico, desarrollan un halo acrómico que va blanqueando lentamente al nevo. Se reporta hasta en un 8-10% de los pacientes.⁽⁴²⁾

VITILIGO Y ALOPECIA AREATA

Esta asociación es bien conocida, ya que ambas enfermedades son autoinmunes responsables de la destrucción de melanocitos y folículos pilosos respectivamente, su incidencia es mayor en la infancia, hasta de un 32.2%.⁽⁶⁶⁾

VITILIGO Y ANEMIA PERNICIOSA

Aunque es rara, se ha documentado su presencia en el 1.6 al 10.6% de los pacientes con anemia perniciosa. Grunnet observó que estos pacientes tenían un vitiligo más difuso y Dawber encontró que la anemia perniciosa era más frecuente en quienes padecían vitiligo de comienzo tardío.⁽⁶⁷⁾

VITILIGO Y MELANOMA MALIGNO

La incidencia de tumores epiteliales malignos, o de estirpe mesodérmica, es proporcionalmente baja, sin embargo un pequeño número de pacientes tiene un riesgo de desarrollar cáncer de piel por terapia con PUVA o por exposición crónica al sol. La asociación entre vitiligo y melanoma maligno presenta discrepancias entre diversos autores. La frecuencia de vitiligo se ha establecido en 20% de los pacientes con melanoma. (68,69,70)

OTRAS ASOCIACIONES

Se han publicado algunos artículos que nos hablan del vitiligo en relación con otras patologías, dentro de ellas tenemos su asociación con hepatitis C, linfocitopenia de células T CD4 idiopática, miocarditis de células gigantes, aparición después de trasplante autólogo de médula ósea, lupus eritematoso, leucemia, psoriasis, micosis fungoide, acantosis nigricans e infección por VIH. (12,71,72,73,74,75,76,77,78,79)

HISTOPATOLOGIA

El proceso básico del vitiligo es la destrucción de los melanocitos en la unión dermoepidérmica. En las tinciones argénticas o con reacción DOPA se aprecia la ausencia de melanocitos es completa. La periferia hipopigmentada de las lesiones en expansión muestra unos pocos melanocitos DOPA positivos y algunos gránulos de melanina en la capa basal. En el borde de las manchas, los melanocitos suelen ser prominentes y tienen proyecciones dendríticas largas cargadas de gránulos de melanina. Alguna vez se observa un infiltrado mononuclear perivascular superficial, liquenoide, en el margen de las áreas despigmentadas. En la piel sana adyacente podrían encontrarse focos de alteraciones vacuolares en la unión dermoepidérmica y un infiltrado mononuclear leve.

La microscopia electrónica y la inmunohistoquímica con un panel de 17 anticuerpos monoclonales antimelanocíticos, confirman la inexistencia de melanocitos en los manchas estables. En la zona hipopigmentada la mayoría de los melanocitos exhibe signos de degeneración. Algunos estudios muestran daño de los queratinocitos y melanocitos periféricos, sugiriendo la presencia de un agente citotóxico, quizás un autoanticuerpo contra estas células. La combinación de tinción DOPA y microscopia electrónica de barrido de fragmentos de folículos pilosos normales revela melanocitos DOPA negativos inactivos en la vaina radicular externa que también se aprecian en las áreas de vitiligo. El tratamiento estimula los melanocitos inactivos en los segmentos medio e inferior de la vaina radicular externa; que se dividen, proliferan y migran hacia la unión dermoepidérmica. Luego se irradian y forman los islotes visibles en las lesiones repigmentadas. (80,81,82,83,84)

DIAGNOSTICO

Para la evaluación y diagnóstico del vitiligo, se requiere de la siguiente información:

HISTORIA CLINICA

Al realizar una historia clínica en un paciente con vitiligo se debe tomar en cuenta principalmente lo siguiente:

- 1.-Edad de comienzo de las manchas: El vitiligo raramente comienza antes de los 6 meses de edad.
- 2.-Historia familiar de vitiligo y encanecimiento temprano del pelo (Pérdida del color del cabello antes de los 30 años)
- 3.-Inflamación, irritación o erupciones que precedan a las manchas
- 4.-Factores precipitantes: como estrés emocional, enfermedad física, quemadura solar u otras formas de trauma cutáneo que ocurran dentro de los 2 o 3 meses previos al comienzo de la despigmentación.
- 5.-Estrés del paciente como resultado de su enfermedad.

- 6.-Alteración ocular o auditiva.
- 7.-Terapias previas: tanto sistémicas como tópicas, el modo en que fue prescrita y los efectos de toxicidad por el tratamiento.
- 8.-Estabilidad o progresión de la enfermedad.
- 9.-Historia personal de alergias o atopia.
- 10.-Actividades ocupacionales o hobbies que definan exposiciones químicas que puedan ser responsables de un vitiligo inducido químicamente.
- 11.-Historia personal y familiar de enfermedades asociadas en las que se incluyen enfermedades tiroideas, alopecia areata, diabetes mellitus, colagenopatías, anemia perniciosa, enfermedad de Addison o de otros desórdenes que puedan ser agravados por fotoexposición o fotosensibilidad.

El examen físico incluye:

* Examen físico general y examen dermatológico donde se presta atención a:

- Patrón del vitiligo: acral-acrofacial, focal-localizado, segmentario o generalizado
- Distribución de las lesiones, número y área de superficie involucrada por la despigmentación para establecer la extensión de la enfermedad.
- Presencia de despigmentación adquirida del pelo en una región del vitiligo
- Áreas de hipo e hiperpigmentación en coroides y retina, uveítis, fotofobia, disminución de la agudeza visual o pobre visión nocturna.

* El uso de la luz Wood es útil para la detección de lesiones cuando se trata de fototipos cutáneos I y II.

EXAMENES COMPLEMENTARIOS

Se pueden utilizar para diferenciar al vitiligo de otras entidades clínicas como el piebaldismo, nevo acrómico, despigmentación o hipopigmentación post-inflamatoria, pitiriasis alba, tiña versicolor, lupus discoide crónico y esclerodermia, o para detectar desórdenes asociados: enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, diabetes y enfermedad de Addison. Deben solicitarse entonces:

- Laboratorio básico de sangre (Biometría hemática, química sanguínea)
- Pruebas de función tiroidea
- Anticuerpos anti células parietales y antitiroideos (antitiroglobulina y anti fracción microsomal).
- Biopsia de piel ^(85,86)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe hacerse principalmente con :

ALBINISMO

Se trata de acromias generalizadas con número normal de melanocitos, afectando el sistema melanocitario de la epidermis, los folículos pilosos y el ojo. Las dos variedades aceptadas en la actualidad son el albinismo tirosinasa negativo y el positivo.

PIEBALDISMO

Es una enfermedad bastante rara, afecta la diferenciación de los melanoblastos, aparentemente debida a un gen autosómico dominante. Los melanocitos son morfológicamente anormales conteniendo algunos premelanosomas no melanizados de apariencia normal, pero también melanosomas de aspecto nítidamente anormal.⁽⁸⁷⁾

ACROMIAS POSTLESIONALES

Los ésteres de hidroquinona, usados como antioxidantes en sandalias o guantes de hule entre otros, constituyen un potente sensibilizante por contacto. Aparte de provocar una reacción eczematosa aguda en muchos pacientes, siguiendo el trazo del contactante (acromia por sandalias de hule), otro de los riesgos inherentes a su uso es la aparición de manchas acrómicas cuando cesa la reacción vesiculosa aguda.

Los catecoles o fenoles, anílicos o butílicos, que se encuentran en el caucho y en los desinfectantes también producen despigmentación de la piel.

PITIRIASIS ALBA

Es una dermatosis crónica de origen desconocido y evolución crónica asintomática, frecuente entre los escolares y caracterizada clínicamente por manchas hipocrómicas cubiertas de descamación fina, que se localizan principalmente en la cara y zonas expuestas a la luz solar.⁽⁴²⁾

PITIRIASIS VERSICOLOR

Micosis superficial producida por *Malassezia furfur*, caracterizada por manchas hipocrómicas e hiperocrómicas cubiertas por descamación fina, y que predominan en el tronco, cuello y parte superior de los brazos, con respuesta adecuada al tratamiento.⁽¹⁾

SÍNDROME DE WAARDENBURG

Es un trastorno autosómico dominante raro, caracterizado por heterocromía del iris, desplazamiento lateral del ángulo interno de los ojos y del orificio lagrimal, mechón blanco, sordera congénita, ensanchamiento de la nariz y manchas hipocrómicas frecuentes en frente, cuello, tórax, abdomen, rodillas, brazos y manos.

LIQUEN ESTRIADO LINEAL

Se trata de placas de finas pápulas de aspecto liquenoide, brillantes, rosadas, que forman una banda de medio a un centímetro de ancho que van dejando poco a poco la hipocromia, extendiéndose linealmente sobre todo en extremidades.

HIPOMELANOSIS GUTTATA IDIOPÁTICA

Manchas color blanco-porcelana, con márgenes bien diferenciados, que pueden estar ligeramente deprimidas, localizadas en zonas de las extremidades expuestas al sol, como las piernas.

ESCLEROSIS TUBEROSA

Genodermatosis autosómica dominante caracterizada por angiofibromas cutáneos faciales, manchas hipomelanóticas, fibromas subungueales, epilepsia y retraso mental. Las manchas acrómicas lanceoladas, muchas veces congénitas, son más frecuentes en el tronco y las extremidades, tienen forma de hoja de fresno y son poco notorias.⁽¹⁸⁾

NEVO ACROMICO

Afecta a personas de ambos sexos y se presenta al nacer o en los primeros años de la vida. Es una mancha hipocrómica de tamaño variable, límites precisos, irregulares o dentados. Casi siempre es unilateral y se presenta en cualquier parte del cuerpo.

NEVO ANEMICO

Es una lesión congénita, que se va haciendo más notoria conforme el niño crece. La mancha es ligeramente hipocrómica, de varios centímetros, contornos regulares, sin forma especial, de contornos irregular, festoneado, se presenta sobre todo en las piernas. Desaparece a la presión lo cual orienta hacia el diagnóstico.⁽⁴²⁾

HIPOMELANOSIS DE ITO

Es una genodermatosis más común en mujeres que en hombres, las lesiones se presentan desde el nacimiento o durante la lactancia. Son manchas hipocrómicas de figuras abigarradas como de "jarrón chino", bilaterales y simétricas. Aparecen en tronco y extremidades.

CASO INDETERMINADO DE LEPROA

Puede producir manchas hipocrómicas, de tamaño y forma variables, mal limitadas, con trastornos de la sensibilidad (hipo o anestesia), alopécicas y anhidróticas que pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo, preferentemente cara anterior del cuello, tronco, nalgas y extremidades.^(12,88)

MAL DEL PINTO

En esta enfermedad, las lesiones tardías pueden ser una combinación de manchas acrómicas (en partes salientes) e hipercrómicas.⁽¹²⁾

TRATAMIENTO

Se han utilizado numerosos fármacos y sustancias empíricas para inducir la repigmentación, ninguno universalmente eficaz.

Cuando se efectúa cualquier modalidad de terapia médica la repigmentación del vitiligo depende de 2 factores:

- 1.-Detención del progreso de la enfermedad llevándola a un estado de mayor estabilidad
- 2.-Integridad del reservorio de melanocitos

Para la elección del tratamiento del vitiligo debemos tomar en cuenta:

- 1.-Edad del paciente
- 2.-Tiempo de evolución
- 3.-Extensión de la enfermedad
- 4.-Tipo de vitiligo ^(35,39)

El tratamiento del vitiligo lo podemos dividir en dos grandes grupos:

- 1.-Tratamiento médico. ^(90,91,92,93)
- 2.-Tratamiento quirúrgico. ^(94,95,96)

TRATAMIENTO MEDICO

CORTICOIDES TOPICOS

Los corticoides de baja, mediana, alta y muy alta potencia pueden ser tratamiento de primera línea para los pacientes con vitiligo.

Están indicados en niños menores de 12 años, en todas las formas de vitiligo, pudiendo asociarse a UVA.

Dentro de los más eficaces y seguros están los de clase III (valerato de betametasona, propionato de fluticasona), aunque en niños menores de 2 años se recomienda la utilización de corticoides de baja potencia.

Se sugiere que en adultos sean utilizados en las formas de vitiligo localizado, con pocas manchas o en etapas iniciales. Las lesiones tempranas, especialmente aquéllas localizadas en la cara y el cuello, tienen una mejor y rápida respuesta con el uso de esteroides tópicos, y el tratamiento es más efectivo en el vitiligo de pacientes con piel oscura. Cuando contamos con corticoesteroides en crema éstos deben ser aplicados dos veces al día por no más de cuatro meses ya que su uso continuo puede desarrollar atrofia de la epidermis, telangiectasias, dolor local, eritema, estrías, equimosis, hipertrichosis, prurito y estrías. (97,98,99,100,101)

CORTICOIDES SISTÉMICOS

Su utilización aún es controversial por algunos autores. En base a la teoría de la autoinmunidad se propone que estos medicamentos disminuyen los títulos de anticuerpos contra los antígenos de superficie de los melanocitos. Para reducir los efectos indeseables se dan dosis de 0.3 mg/kg/día de metilprednisolona, durante 3 o 4 meses, con lo que se detiene la extensión del vitiligo en 87% y la repigmentación en 70% de pacientes respectivamente.

El uso de mini-pulsos semanales de betametasona o dexametasona a dosis de 5mg en dos días consecutivos durante 2 a 4 meses parece reducir los efectos adversos y lograr la detención de la progresión de la enfermedad. (86,102,103,104,105)

FOTOQUIMIOTERAPIA Y PSORALENOS

Incluye el tratamiento con 8 metoxipsoraleno (8 MOP) administrado en forma tópica u oral combinado con UVA (PUVA terapia).

Tópicamente está indicada cuando existe una afectación de menos del 20% de la superficie corporal, incluyendo niños de más de 2 años de edad con escasas manchas, teniendo como una variante el PUVASOL. Los porcentajes de repigmentación se encuentran dentro del rango de los obtenidos con el psoraleno

vía oral con la ventaja de que se requiere menor número de tratamientos y ausencia de toxicidad sistémica y ocular. Dentro de sus desventajas esta la hiperpigmentación perilesional y la posibilidad de quemaduras y ampollas, a veces graves que ocurren con este tratamiento.

La fotoquimioterapia oral esta indicada en vitiligo que compromete más del 20% de la superficie corporal. Los efectos secundarios del 8-MOP son náuseas, vómitos, prurito, eritema y cefaleas. Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática, enfermedades cutáneas fotosensibles, cataratas, glaucoma y cáncer de piel. Con esta terapia se logra un 80% de inducción de pigmento, alcanzándose en aproximadamente 20% de los casos la repigmentación total. Sus mejores resultados se han observado en cara (excepto áreas periorificiales y periorbitaria), cuello y tronco, con una respuesta intermedia en miembros y muy poca en manos y pies.

La introducción del 5-metoxipsoraleno ha permitido disminuir la fototoxicidad del tratamiento con PUVA. El 5-metoxipsoraleno presenta una dosis fototóxica mínima entre 30 y 50% superior al 8-MOP, con menos efectos secundarios, por lo que se considera de elección para tratar niños y también en adultos.

(104,105,106,107,108,109,110,111)

PUVASOL

Como fuente de UVA puede utilizarse el sol natural (PUVASOL) y el uso de psoralenos. La PUVASOL sistémica se realiza con 8 metoxipsoraleno y trimetilpsoraleno. Dos horas después de la administración del psoraleno el paciente se expone al sol por 5 minutos entre las 10 y 16 horas, tres veces por semana, en días no consecutivos. (20,104)

BAÑO CON PUVA

El uso de aceites minerales junto con PUVA también se ha utilizado en el vitiligo, como lo es el aceite de soya que además de que hidrata la piel, parece ser capaz de filtrar la radiación UV (predominantemente UVB, aunque también UVA), lo que resulta en un aumento en la dosis acumulativa de UVA. (112)

KHELLIN/UVA (KUVA)

Es un ferocumárinico que junto con UVA parecen ser tan efectivos como el PUVA en el tratamiento del vitiligo, con menos efectos indeseables. De acuerdo con Ortel y colaboradores, el 41% de sus pacientes que recibieron de 100 a 200 tratamientos con KUVA, obtuvieron una repigmentación de más del 70% y quizás una complicación no esperada en este estudio fue la elevación temporal de las transaminasas en una tercera parte de los pacientes. (89,113)

ANÁLOGOS DE LA VITAMINA D

Recientemente en estudios no controlados han demostrado que el calcipotriol puede tener un efecto benéfico en vitiligo, solo (en crema al 0.005% 2 veces al día) o en combinación con terapia con PUVA. (114,115,116,117)

L-FENILALANINA/PUVA

La fenilalanina parece actuar en el vitiligo a través de la inhibición de la producción de anticuerpos citolíticos antimelanocíticos, mientras que la exposición a UVA o radiación solar estimularía la migración de melanocitos desde áreas adyacentes y activaría los melanocitos alterados, pero no destruidos de las manchas de vitiligo recientes. Se utilizan diferentes dosis que van de 50 y 100 mg/kg/día a la semana durante 6 meses. (118,119,120)

LASER EXCIMER 308-nm

Es una nueva modalidad para el tratamiento del vitiligo. Spencer utilizó el láser excimer 308-nm en 18 pacientes 3 veces por semana por un máximo de 12 tratamientos, observando que los pacientes que recibieron por lo menos 6 tratamientos tuvieron un 52% de repigmentación, en comparación con 6 pacientes que recibieron 12 sesiones y donde se obtuvo un 82% de repigmentación. Dentro de los efectos adversos que se presentaron solo se reportó eritema leve en 11 pacientes.^(121,122,123,124,125,126)

LUZ ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTRECHA (311)

Se utiliza en vitiligo generalizado, con una buena respuesta. Tiene la ventaja de que no requiere la administración de psoralenos, lo cual disminuye la toxicidad del tratamiento; produce menor eritema y pocos efectos fototóxicos. Es seguro y efectivo en niños y si la superficie afectada no excede del 20% de la superficie corporal total. Se aplica dos veces por semana, no más de 5 minutos, lográndose hasta un 75% de repigmentación.

Para confirmar el valor que tiene como terapia para el vitiligo, se hizo un estudio que incluyó 27 pacientes con vitiligo estable, donde se aplicó UVB sola, en combinación con vitamina B12 y ácido fólico, observándose en el 92% de los pacientes una repigmentación mayor o igual al 90%, sin diferencia significativa entre los 2 grupos con respecto a la velocidad de repigmentación.^(127,128,129,130,131)

PSEUDOCATALASA

En 1991 fueron publicados los primeros resultados de esta modalidad de tratamiento en 33 pacientes con diversas modalidades de vitiligo, tratados con aplicación tópica de pseudocatalasa en combinación con UVB y una preparación tópica con calcio, durante un promedio de 15 meses. Con este tratamiento se

observó el inicio de la repigmentación al cabo de 2-4 meses en la mayoría de los casos, consiguiéndose una repigmentación excelente de la cara, el dorso de las manos y las áreas de vitiligo focal en más del 90% de los pacientes. No se observó ninguna repigmentación en los dedos ni en los pies. Las respuestas al tratamiento fueron buenas a moderadas en los pacientes con vitiligo, deteniéndose la actividad de la enfermedad en todos los pacientes.

La pseudocatalasa tópica usada en combinación con UVB y una preparación tópica con calcio fue utilizado en un estudio abierto donde se obtuvo repigmentación completa en 90% de los casos tratados.^(89,113,132)

MELAGENINA

La melagenina (extracto de placenta humana en una base de alcohol) en aplicación tópica ha reportando una repigmentación del 84% en un grupo de 80 pacientes estudiados durante un periodo de 3 a 11 meses. En 1988 el Dr. Jurado utilizó la melagenina en 50 pacientes, obteniéndose al final de su estudio la repigmentación total (6%) en solo 3 pacientes.^(12,104,133)

LEVAMISOL

Según Parsricha y colaboradores, el uso de levamisol es seguro y efectivo en el tratamiento del vitiligo, ya que va a limitar su diseminación, pero para alcanzar la mayor repigmentación es necesario asociarlo a otra terapia como el uso de los esteroides tópicos.⁽¹⁰⁴⁾

TOSILATE SUPLAST (IPD)

Fue inicialmente desarrollado como agente antialérgico, por su capacidad para inhibir la transcripción de las células T, interleucina 4 y del ARN mensajero, lo que suprime la síntesis de IgE y las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 así como la degranulación de mastocitos. Autores como Nihei y colaboradores, reportaron la

eficacia de este medicamento en 3 de 7 pacientes con vitiligo refractario a PUVA.⁽¹⁰⁴⁾

HORMONA SEXUAL ESTEROIDE-TIROIDEA (METHARMON F)

La eficacia del Metharmon F en el tratamiento del vitiligo se debe al efecto estimulante de la proliferación de melanocitos y a la producción de melanina por la vía alfa-hormona estimulante de los melanocitos. Ichimiya la utilizó en 5 pacientes, logrando la repigmentación al mes con dosis de 2 tabletas diarias.⁽¹³⁴⁾

EXTRACTO DE MELON

Actualmente se dispone de este producto cosmético médico que contiene superóxido de dismutasa y catalasa de origen vegetal los cuales actúan evitando los efectos nocivos producidos en la piel por los radicales libres (muerte celular a nivel epidérmico de melanocitos y queratinocitos). Su aplicación es dos veces al día. Aún se requieren estudios de seguimiento a largo plazo para valorar su real efectividad.⁽¹³⁵⁾

ANÁLOGOS DE PROSTAGLANDINA (PGE2)

La PGE2 es sintetizada en la piel, en queratinocitos afectados, células de Langerhans y melanocitos. Es un regulador biológico relevante en la proliferación de melanocitos. Parsand realizó un estudio donde se incluyó a 24 pacientes con vitiligo localizado, donde se les aplicó un gel translúcido que contenía 0.5 mg/3 gr (166.6 microgramos/g) de PGE2 por las noches, presentándose una repigmentación completa en 15 pacientes, en 3 fue moderada y en 6 no hubo mejoría.⁽¹³⁶⁾

TACROLIMUS

El tacrolimus (FK506) es un compuesto de la familia de los macrólidos con propiedades inmunosupresoras y una actividad parecida a la ciclosporina. Se aisló en 1984 a partir del *Streptomyces tsukubaquensis*. Interviene bloqueando la activación de linfocitos T, suprimiendo la transcripción de genes para citosinas, entre ellas IL2, IL3, IL4, factor estimulante de colonias granulocito-macrófago y factor necrosis tumoral alfa. Además también inhibe la degranulación en mastocitos y basófilos. Otra acción encontrada es la regulación negativa en la IL8 y su receptor específico en los queratinocitos, además de regular también negativamente la proteína p53, bloqueando el ciclo celular. Se absorbe en la circulación sistémica después de su aplicación tópica, sin embargo las concentraciones encontradas son mínimas y dependen del sitio de aplicación, concentración del medicamento y de la composición del vehículo. Debido a sus propiedades inmunomoduladoras se están realizando estudios en vitiligo. Grimes y colaboradores en el 2002 desarrollaron un estudio en 6 pacientes con vitiligo generalizado donde se les aplicó tacrolimus en crema al 0.03% y 0.1% 2 veces al día, con una repigmentación de moderada a excelente en 5 pacientes. Otro estudio hecho por Travis en 3 pacientes demostró buenos resultados. Lepe evalúa el uso de tacrolimus con el propionato de clobetasol al 0.05% en 20 pacientes, donde el 90% presentó algo de repigmentación, el 49.3% con clobetasol y el 41.3% para tacrolimus. Dentro de los efectos secundarios que se han encontrado con el uso de este medicamento incluyen sensación de quemadura, prurito y eritema, entre los más frecuentes. (137, 138, 139, 140, 141, 142)

DESPIGMENTANTES

En caso de vitiligo extenso, cuando se afecta más del 80% de la superficie corporal, es preferible despigmentar la piel normal para conseguir un resultado cosmético más aceptable. Se puede utilizar monobencil éter de hidroquinona al

20%.La ocronosis es una rara complicación. Puede también utilizarse el tratamiento con láser de rubí.⁽⁸⁹⁾

OTRAS ALTERNATIVAS

Otras terapias que han sido utilizadas con resultados variables son:

Clofazimina, ciclofosfamida, ciclosporina, isoprinosina, emulsiones con alquitrán, ácido fólico/vitamina B12/vitamina C, hierbas medicinales, vitamina E y PUVA, minoxidil y PUVA.^(104,143)

TERAPIA ADYUVANTE

1.- Deben aplicarse protectores solares de amplio espectro para evitar fotodaño; tanto a la piel despigmentada como a la pigmentada.

2.-Camuflaje cosmético. Es aceptable para algunos pacientes que tengan poca afectación y en áreas expuestas.

3.-Consulta psicológica. Para algunos pacientes referirlos al psicólogo o psiquiatra puede ser apropiado.^(20,113,144)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

INJERTOS DE EPIDERMIS

Es el método más utilizado . Inicialmente fue descrito por Falabella en el año 1971. Consiste en la obtención de ampollas mediante succión en las zonas donadoras (200-300 mmHg durante 3-4 hrs), y el techo de estas ampollas se transplanta a las zonas hipopigmentadas, tratadas también previamente 48 hrs antes con nitrógeno líquido. La repigmentación total se obtiene en uno a 3 meses. Para algunos autores, la preparación del área donadora mediante tratamiento con PUVA incrementa el número de melanocitos y mejora los resultados clínicos. Guerra reportó que esta modalidad de tratamiento puede ser útil en el vitiligo estable.^(86,145,146,147,148,149)

TRATAMIENTO MEDIANTE CULTIVO DE MELANOCITOS

El primer trabajo clínico con cultivo de melanocitos fue publicado por Lerner y en él describe el tratamiento de un paciente afectado de piebaldismo. Se utiliza en pacientes con vitiligo estable al menos en los 2 últimos años, cuya extensión no exceda del 30% de la superficie corporal y que no hayan respondido a los tratamientos médicos convencionales. Consiste en transplantar melanocitos en cultivo obtenidos de una biopsia de la piel sana hacia áreas acrómicas previamente tratadas con dermoabrasión, nitrógeno líquido o separación de dermis por succión.^(150,151)

TRANSPLANTE DE MELANOCITOS NO CULTIVADOS

Se refiere a un método muy parecido al anterior, solo que en este caso los melanocitos son aislados directamente de la piel de la región occipital y tratados con tripsina y ácido etileno-diamino-tetra-acético (EDTA) y posteriormente colocados en solución salina para ser inyectados como una suspensión dentro de las ampollas creadas en el área receptora.^(18,104)

INJERTO DE FOLICULOS PILOSOS AISLADOS

Se utiliza en el vitiligo localizado y segmentario, especialmente en áreas pilosas como pestañas y cejas. Se toma un injerto de 1 cm aproximadamente de la región occipital, se lava con solución salina helada y con un bisturí se corta en fragmentos y se divide en pelos individuales, los que se injertan a la zona receptora.^(152,153)

DERMOABRACION/ 5-FLUORACILO

Se realiza una dermoabrasión de la piel afectada y aplicar 5 FU al 5% 2 veces al día durante 10 días. En el estudio realizado por Tsuji en 28 pacientes con vitiligo,

observó una repigmentación completa en 18 casos y parcial en 5, sin presentarse efectos secundarios. Hasta la fecha se desconoce exactamente el mecanismo por el que actúa el 5 FU en vitiligo, aunque se sugiere es por irritación y subsecuente estimulación de los folículos pilosos del sitio afectado. (113,154)

MICROPIGMENTACION (TATUAJE)

Se utiliza como pigmento el óxido de hierro, dando muy buenos resultados. (144)

MINIINJERTOS AUTOLOGOS

La técnica de los miniinjertos autólogos obtenidos por sacabocados son un método sencillo y efectivo para lograr la repigmentación, y tiene la ventaja que se asemeja al mecanismo fisiológico de la repigmentación perifolicular al crear una nueva fuente de melanocitos a partir de los mininjertos autólogos de piel normal. Está indicado en casos de vitiligo estable (segmentario, localizado, acral) y contraindicado en casos de vitiligo activo y generalizado, alteraciones de la coagulación, infección por VIH ó hepatitis, antecedentes de cicatrices hipertróficas o queloides. Se ha asociado la aplicación de miniinjertos y PUVA y la ingestión de 8 metoxipsoraleno , con resultados variables.

Se realizó por la Dra. García un estudio con miniinjertos autólogos epidérmicos en 32 pacientes con vitiligo estable, obteniéndose una repuesta excelente en solo 8 pacientes ya que el 46.9% de los pacientes no tuvieron cambios o abandonaron el tratamiento. (155,156,157,158,159)

El Pimecrolimus se une con gran afinidad a su receptor citosólico conocido como la **MACROFILINA-12** (FKBP12), la cual es considerada la macrofilina citosólica humana más importante. Una vez formado el **COMPLEJO MACROFILINA-ASCOMICINA** éste inhibe a la proteína fosfatasa dependiente del calcio (Ca²⁺/calmodulina) llamada **CALCINEURINA** (proteína intracelular que existe en varios tejidos, que participa en la función renal, aprendizaje y memoria, además de ser importante en la respuesta inmune). De esta manera se previene la desfosforilización de la parte citoplasmática del **FACTOR NUCLEAR DE LAS CÉLULAS T ACTIVADAS (NF-AT)**, dando como resultado el bloqueo en la señal de transducción de las células blanco, es decir el bloqueo de la transcripción de las citoquinas inflamatorias tempranas, que es dependiente del NF-AT en las células T. Se ha observado que a concentraciones nanomoleculares (0.2 a 0.42 nmol/l), el pimecrolimus inhibe la liberación de las citocinas, tanto del tipo Th1 (IL-2, interferón gamma), como Th2 (IL-4, IL-5,IL-10), e inhibe de manera dependiente de la dosis , la liberación de mediadores de la histamina y la triptasa proinflamatorios preformados, inducida por la IgE de las células cebadas activadas de la demis humana y la beta-hexosaminidasa, la serotonina y el factor de necrosis tumoral alfa de las células de leucemia basofílica 2H3 (RBL) de rata activadas. El Pimecrolimus va a restringir su acción sobre las células T y mastocitos y esto hace su diferencia de los glucocorticoides. Se ha observado también que se puede inhibir la sobrerregulación de ciertos coreceptores como lo son el CD134,CD137,CD25 y CD54 en un 80%, los cuales participan en activación y expansión de células T efectoras.

En concentraciones micromolares afecta la proliferación de queratinocitos, fibroblastos, y células endoteliales, lo que resulta en una especificidad del medicamento para el tratamiento de dermatopatías inflamatorias.

El pimecrolimus combina su alta actividad antiinflamatoria selectiva para la piel con un bajo potencial para afectar las respuestas inmunológicas sistémicas. Tampoco tiene efecto alguno sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. (164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174)

PERFIL FARMACOCINETICO

El pimecrolimus es un medicamento lipofílico; cuando se aplica tópicamente su penetración a través de la piel es muy baja, por lo que el riesgo de absorción sistémica no existe.

Con respecto a su absorción, se han realizado varios estudios en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa, donde este medicamento ha sido utilizado tanto a corto como a largo plazo (de 3 semanas a 12 meses) en un total de 52 adultos y 58 niños (entre 3 meses a 14 años) donde las concentraciones de este fármaco en la sangre fueron bajas, sin importar la extensión de las lesiones que se trataron (hasta 92% de la superficie corporal) o la duración del tratamiento; y sin acumulación sistémica después del período de tratamiento.

Las concentraciones sanguíneas en 40 adultos con dermatitis extensa tratados con Pimecrolimus crema al 1% hasta por un año fueron bajas. El 98% de las muestras (medidas en el día 1, y las semanas 1,3,6 y luego mensualmente hasta el término del estudio) estuvieron por debajo del límite de cuantificación (Loq) de la prueba (0.5 microgramos/L). La concentración sanguínea máxima (Cmax) de pimecrolimus observada durante el año del período de tratamiento fue de 0.8 microgramos/L ; lo cual es muy bajo.

En estudios en animales el pimecrolimus tiene un potencial muy bajo para afectar la respuesta sistémica inmune después de su administración por las vías oral y tópica.

Se absorción sistémica es mínima o insignificante, como lo demuestran algunos estudios de medición de niveles séricos .(163,175,176,177)

METABOLISMO Y ELIMINACION

Después de su aplicación cutánea los niveles sanguíneos de pimecrolimus son muy bajos por lo que no hay datos publicados sobre el metabolismo o vía de eliminación del pimecrolimus tópico. De acuerdo al laboratorio fabricante, parece

ser que el medicamento no se metaboliza o degrada durante la penetración cutánea después de su aplicación tópica; una vez que entra en la circulación sanguínea es metabolizado a nivel del hígado por la vía del citocromo P450 3A4 y se elimina principalmente por las excretas. Solo cuando el pimecrolimus se utiliza por vía oral, es degradado a numerosos metabolitos y puede tener efectos colaterales a nivel del riñón, páncreas y tejidos linfoides. Su vida media es de alrededor de 30-40 hrs. (con dosis orales de 50 a 60 mg) y su depuración sistémica (con dosis de 30-60 mg) de 71 y 91L/h respectivamente, con un volumen de distribución de 3452 y 4830 litros.^(163,175,178)

EFICACIA Y SEGURIDAD

Los estudios más relevantes realizados por diversos investigadores y especialistas en animales y humanos sugieren que este nuevo fármaco resulta tan eficaz como el tacrolimus en el tratamiento de dermatosis inflamatorias, como se ha visto en lactantes, niños y adultos con dermatitis atópica. También se habla sobre su excelente perfil de seguridad corroborado por varias pruebas clínicas.
^(179,180,181,182,183,184,185)

INDICACIONES

DERMATITIS ATOPICA

El pimecrolimus ha sido evaluado en más de 3000 casos y probado en la actualidad en niños y adultos con dermatitis atópica leve y moderada. Es efectivo tanto en el tratamiento a corto plazo de los síntomas más agudos de la enfermedad y a largo plazo en el manejo de la dermatitis atópica. Se ha demostrado en varias pruebas clínicas que la crema de pimecrolimus al 1% (en adición al uso regular de emolientes) tiene un excelente perfil de seguridad y es efectivo en un amplio espectro de pacientes con dermatitis atópica incluyendo adultos, niños y lactantes desde los 3 meses de edad.

En pacientes desde los 3 meses de edad, el pimecrolimus al 1% utilizado por cortos periodos de tiempo reduce el prurito de forma rápida y significativa, así como el eritema e inflamación. A largo plazo controla los primeros síntomas. Se reducen además la incidencia de brotes de la enfermedad, elimina o disminuye la utilización de corticoesteroides y permite el control de este padecimiento. En algunos estudios recientes con dermatitis atópica severa se demostró que con pimecrolimus la incidencia de brotes no es significativa y se hace nula la posibilidad de utilizar corticoesteroides. El pimecrolimus crema al 1% al ser utilizado a corto plazo debe aplicarse en todas las áreas afectadas hasta conseguir la desaparición de los síntomas y signos. (186,187,188,189,190,191)

PSORIASIS

Rappersberger y colaboradores, realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo, en pacientes con psoriasis en placas, donde aplicaron SDZ 281-240 en forma oclusiva observando una mejoría significativa a los diez días, similar a la del propionato de clobetasol. Otro estudio efectuado en diez pacientes con psoriasis en placas, con pimecrolimus al 1% oclusivo durante dos semanas, reportó una mejoría del 82% contra 92% del propionato de clobetasol, sin encontrarse diferencias entre ellos. En 50 pacientes con psoriasis diseminada en placas de moderada a grave, se desarrollo un estudio doble ciego controlado con placebo, donde recibieron de 5 a 60 mg. al día de pimecrolimus por vía oral, durante cuatro semanas, con evaluación clínica, con escala de PASI y exámenes de laboratorio, encontrándose tolerancia a dosis de 5,10,20 y 40 mg. al día, sin efectos secundarios importantes. Con esto los autores sugieren que aún dosis de 40 mg. al día, durante un mes pueden ser eficaces y seguras en pacientes que presenten psoriasis diseminada. (192,193,194,195)

DERMATITIS POR CONTACTO

Los estudios que se han realizado en animales con dermatitis por contacto alérgica demostraron la eficacia del pimecrolimus tópico muy parecida a la de los glucocorticoides de alta potencia (como el propionato de clobetasol) y muy similar o mayor que la ciclosporina y el tacrolimus.^(163,196)

VITILIGO

Hasta la fecha solo contamos con un reporte de caso publicado por Mayoral y colaboradores, donde utilizaron pimecrolimus al 1% en crema para la repigmentación de un paciente con vitiligo.⁽¹⁹⁷⁾

DERMATITIS SEBORREICA

Brownell observó mejoría de la dermatitis seborreica en cara que presentaba una paciente femenina de 18 años de edad al aplicarse pimecrolimus crema al 1% dos veces al día.⁽¹⁹⁸⁾

EFFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas más comunes son las que se originan directamente por su aplicación tópica. Entre los efectos adversos más frecuentemente reportados durante el tratamiento con pimecrolimus crema al 1% están el ardor, prurito y sensación de calor. Otros efectos no habituales son las infecciones cutáneas como foliculitis, furunculosis, impétigo, herpes simple, herpes zoster, eccema herpético, molusco contagioso, papiloma cutáneo, dolor, parestesias, descamación, sequedad, edema y empeoramiento de las lesiones.

No existe evidencia de que se presente atrofia a diferencia de los corticoesteroides.^(164,199)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al pimecrolimus, a otros macrolactámicos o cualquiera de los vehículos.

PRECAUCIONES

- Embarazo. Hasta la fecha no existen datos fidedignos en mujeres embarazadas, sin embargo por el grado mínimo de absorción del pimecrolimus después de su aplicación tópica se considera que el riesgo para los humanos es limitado.
- Lactancia. No se sabe si pimecrolimus es excretado en la leche después de aplicarse tópicamente. Como precaución en madres que amamantan no se debe aplicar el medicamento cerca de la glándula mamaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las posibles interacciones entre pimecrolimus y otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. Parece que pimecrolimus se metaboliza exclusivamente por el citocromo P 450 3A4, y debido a su leve absorción, es muy poco probable que tenga interacciones con otros fármacos de administración sistémica. Puede ser utilizado simultáneamente con antibióticos, antihistamínicos y corticoides (orales, nasales e inhalados).

No se ha evaluado su interacción con las vacunas, por lo que los pacientes con enfermedad extensa, es recomendable administrar éstas durante intervalos libres de tratamiento. Tampoco se debe utilizar junto con corticoesteroides tópicos y fármacos antiinflamatorios tópicos. No hay experiencia con inmunosupresores utilizados en la dermatitis atópica como UVB,UVA,PUVA, azatioprina y ciclosporina).(164,175)

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es efectiva la aplicación de Pimecrolimus crema al 1% en el tratamiento de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial?

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Ha.-Pimecrolimus crema al 1% es efectivo en la repigmentación de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial.

HIPÓTESIS NULA

Ho.-El pimecrolimus crema al 1% no es eficaz en el tratamiento de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia del Pimecrolimus crema al 1% en el tratamiento de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" durante en el período de mayo a noviembre del 2003.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.-Analizar los aspectos clínico-epidemiológicos del grupo de pacientes estudiado: edad, sexo, topografía y tiempo de evolución.
- 2.-Determinar el porcentaje de repigmentación lograda a las 18 semanas de tratamiento.
- 3.-Enlistar los efectos colaterales locales y sistémicos que se presenten durante el tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio piloto, longitudinal, prospectivo, experimental, descriptivo.

POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de vitiligo localizado de tipo facial de primera vez o subsecuentes que no respondieron al tratamiento convencional procedentes de la consulta externa del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", durante el período comprendido del 01 de mayo al 30 de noviembre del 2003.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se efectuó un estudio piloto que incluyó a 50 pacientes con características homogéneas que acudieron al Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" con diagnóstico clínico de vitiligo localizado de tipo facial.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.-Pacientes con diagnóstico de vitiligo localizado de tipo facial
- 2.-Cualquier edad
- 3.-Ambos sexos
- 4.-Pacientes que hayan o no recibido algún tratamiento previo.
- 5.-Evolución del vitiligo de 1 mes a 8 años
- 6.-Que acepte participar en el estudio (consentimiento informado)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.-Pacientes que no cumplan con las características antes mencionadas
- 2.-Pacientes con otra patología agregada que contraindique la utilización del pimecrolimus
- 3.-Pacientes que no quieran participar en el estudio
- 4.-Incapacidad para acudir a las citas de revisión
- 5.-Mujeres embarazadas o lactando
- 6.-Enfermedad mental o sistémica no controlada

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- 1.-Quienes cumplieron con los criterios de inclusión y durante su evolución modifiquen sus características clínicas

- 2.-Pacientes que suspendan el tratamiento, por intolerancia al pimecrolimus o que lo abandonen de manera voluntaria
- 3.-Empleo de medicación proscrita
- 4.-Falta de asistencia a más de dos citas de revisión
- 5.-Embarazo durante el estudio

DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Una vez seleccionados los 50 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les proporcionó información acerca de la finalidad del estudio, los beneficios y los probables efectos colaterales. Si estaban de acuerdo se les pidió firmaran la hoja de consentimiento.(anexo1)

Posteriormente se llenó la hoja de recolección de datos.(anexo 2)

Se les indicó el tratamiento a seguir y se les dió las indicaciones precisas para su utilización:

* Aplicación de pimecrolimus crema al 1% dos veces al día, en capa fina , frotando ligeramente hasta que ésta desapareciera en el sitio de las manchas blancas. Se indicó el lavado de manos antes y después de la administración del medicamento.

* No uso de cosméticos o de otros tratamientos tópicos.

* No uso de medicamentos sistémicos.

Cada paciente fue citado a revisión y evaluación cada 3 semanas (un total de 6 visitas).En cada visita se evaluó el nivel de repigmentación así como la presencia de efectos adversos locales y sistémicos.

Se obtuvieron controles iconográficos al inicio y al final del tratamiento.

Se realizaron estudios de laboratorio al inicio de la terapia como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática completas y en caso de sospecha de enfermedades asociadas se les solicitó pruebas específicas (ejemplo:pruebas de función tiroidea, etc, según se requiera).

VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Tratamiento con pimecrolimus crema al 1%, dos veces al día por 18 semanas.

VARIABLE DEPENDIENTE

Porcentaje de repigmentación

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Edad

Género

Tiempo de evolución

Topografía

VARIABLES DE INTERÉS SECUNDARIO

Características clínicas, antecedentes heredofamiliares y personales patológicos.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN CLÍNICA

La valoración de la repigmentación se realizó en forma subjetiva comparando la foto inicial con la final. Las fotografías fueron analizadas visualmente por el investigador involucrado en el estudio a través de un programa especial en computadora (Photoshop 7.0), donde se escaneo cada imagen hasta obtener proporciones equivalentes de cada una, para después someterse a un análisis morfométrico, donde se dió un valor a cada cuadro de un milímetro cuadrado (que equivale en la cara del paciente a un centímetro cuadrado). Se contaron los cuadros que abarcaron cada una de las manchas que presentaba el paciente, y después se sacó su equivalente en porcentaje. Un segundo resultado se dió al finalizar el estudio al observar nuevamente la fotografía y en base esto se pudo obtener el porcentaje de repigmentación alcanzado.

La eficacia del tratamiento se evaluó al contar con el porcentaje final de repigmentación mediante la siguiente escala:

0%= ninguna

1-25%=mínima

26-50%=leve

51-75%=moderada

76-100%=excelente

Efectos secundarios locales. Los síntomas subjetivos (prurito, ardor, dolor, sensación de calor) fueron evaluados mediante la escala de 4 puntos:

0=ninguno

1=leve (con síntomas mínimos)

2=moderado (con síntomas considerables pero que no interfiere con las actividades diarias)

3=severo (interfiere con las actividades diarias)

Signos clínicos locales como (eritema, eccema, costras sanguíneas, vesículas, edema, ulceración, escara, sangrado y otros) fueron calificados como presente o ausente. (anexo 3)

Efectos secundarios sistémicos malestar general, fiebre, náusea, diarrea, artralgias, cefalea) se calificaron en la escala de 4 puntos:

0=ninguno

1=leve (con síntomas mínimos)

2=moderado (con síntomas considerables pero que no interfiere con las actividades diarias)

3=severo (interfiere con las actividades diarias)

METODOS MATEMÁTICOS PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se estimarán frecuencias y medidas de tendencia central en las variables epidemiológicas y se realizarán gráficas de barras y pastel para su descripción.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Como el estudio consiste en evaluar la mejoría entre dos momentos uno antes y el otro después de aplicar el tratamiento, la prueba de elección es la t de Studen que se aplica para muestras dependientes con mediciones cuantitativas para una

variable continua en escala de intervalo. Este procedimiento se define por medio de la fórmula siguiente:

$$t = \frac{\bar{d}}{\sigma d / \sqrt{N}}$$

donde:

t.- valor estadístico de prueba

d.- media aritmética de las diferencias entre el inicio y final de tratamiento.(Xi-Xf)

σd.- desviación estándar de las diferencias entre los momentos antes y después

N.- tamaño de la muestra

FINANCIAMIENTO

El tratamiento de los pacientes será financiado por ellos mismos. Medicamento: Pimecrolimus crema al 1% (ELIDEL)

Pruebas de laboratorio: Serán realizadas en el Centro Dermatológico Pascua con costo para el paciente.

RECURSOS

Humanos:

- 1.-Investigador responsable.
- 2.-Personal de laboratorio CDP.
- 3.-Muestras y datos de los pacientes del archivo.

PROBLEMAS ETICOS

No se administrará ningún medicamento o se someterá al paciente a algún procedimiento que ponga en peligro su vida. Se manejará confidencialmente la información y se proporcionará los resultados únicamente a ellos. Se solicitará su firma en la carta de consentimiento informado.

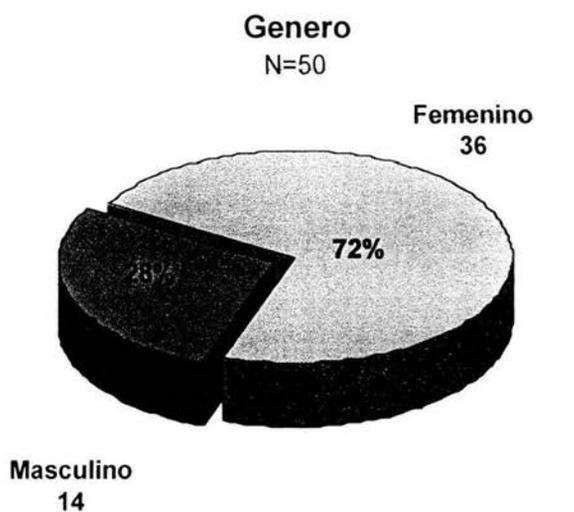
RESULTADOS

1.-Se incluyeron a 50 pacientes con vitiligo localizado de tipo facial provenientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión; 36 pacientes fueron mujeres y 14 hombres con una relación de 2.5:1 (Tabla y gráfica 1).

Tabla 1: **GENERO**

Genero	Casos	%
Femenino	36	0.72
Masculino	14	0.28
Total	50	100%

Fuente: Consulta externa del CDP



Fuente: Consulta externa CDP

Gráfica 1

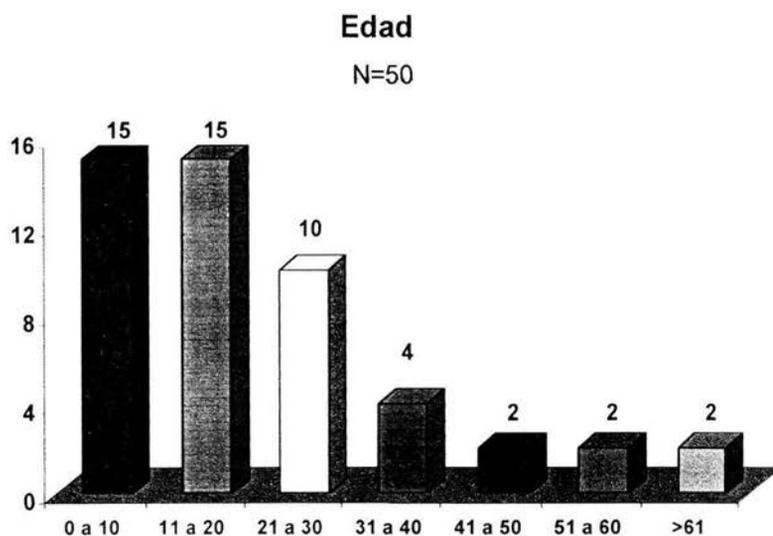
2.-Grupos de edad

El rango de edad abarcó desde los 4 hasta los 64 años, con un promedio de 21, observándose que el 60% de los casos se encontraba dentro de las edades entre 0 y 20 años. (Tabla y gráfica 2).

GRUPOS DE EDAD

Edad	0 a 10	11 a 20	21 a 30	31 a 40	41 a 50	51 a 60	>61
No.casos	15	15	10	4	2	2	2
Porcentaje	30.0%	30.0%	20.0%	8.0%	4.0%	4.0%	4.0%

Fuente: Consulta externa del CDP



Fuente: Consulta externa CDP

Gráfica 2

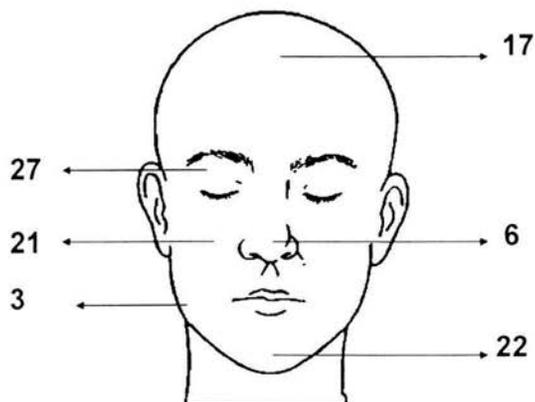
3.-Topografía

Como se puede apreciar en la tabla 3 y en el esquema 1, la topografía más frecuente fue a nivel de párpados en 27 casos (26.5%). Debemos señalar que varios de los pacientes presentaban afectación de más de 2 regiones anatómicas dentro de la misma cara. (tabla 3, figura 1)

Tabla 3. Localización de lesiones más frecuentes

Topografía	Casos	%
Frente	17	16.7%
Nariz	6	5.9%
Párpados	27	26.5%
Mejillas	21	20.6%
Mentón	22	21.6%
Región submaxilar	3	2.9%
Otras	6	5.9%
Total	102	100%

Fuente: Consulta externa del CDP



Otras localizaciones 6

Fuente: Consulta externa CDP

Figura 1 Topografía de las lesiones

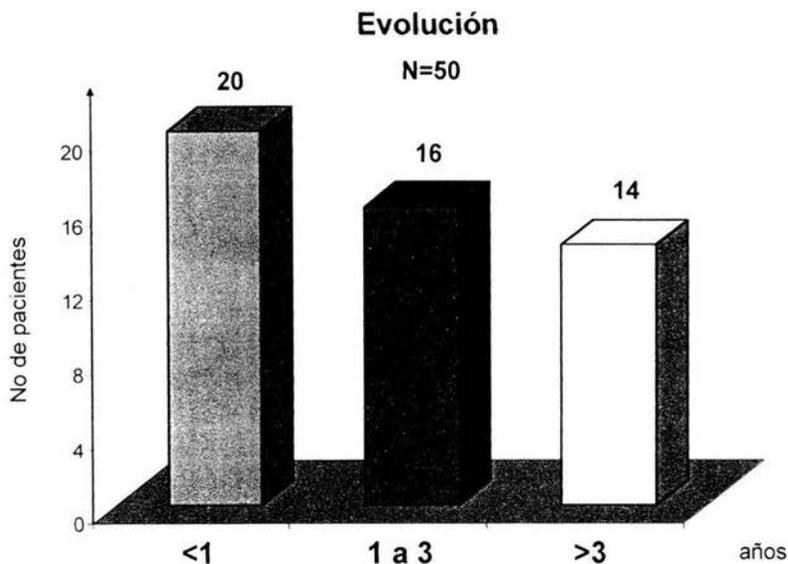
4.- Evolución

En 20 casos los pacientes tenían una evolución de menos de un año (40%), 16 pacientes de 1 a 3 años (32%) y 14 de más de 3 años(28%).(Tabla 4 y Gráfica 3)

Tabla 4:Tiempo de evolución

Años	Casos	%
Menor a uno	20	40%
De 1 a 3	16	32%
Más de 3	14	28%
Total	50	100%

Fuente: Consulta externa del CDP



Fuente: Consulta externa CDP

Gráfica 3

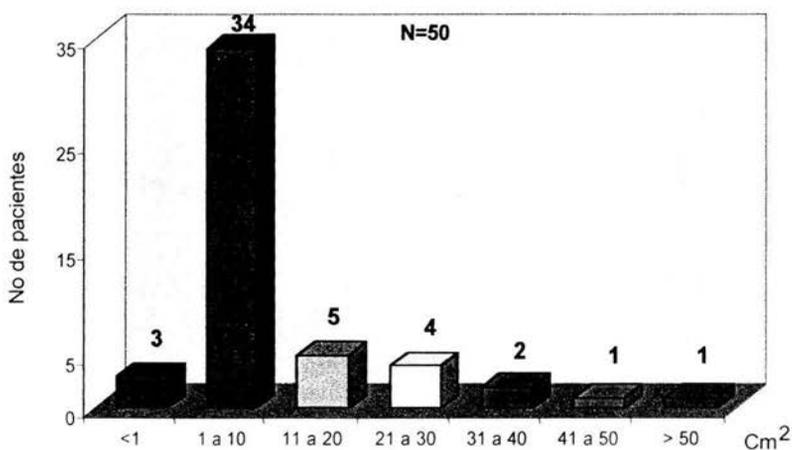
6.-Tamaño inicial de las lesiones

Los pacientes presentaban lesiones de diferentes tamaños, predominando en 37 casos (74%) lesiones menores a los 10 cm².(Tabla 6 y Gráfica 4)

Tabla 6: Tamaño de las lesiones

Tamaño en cm ²	Casos n=50	porcentaje
<1	3	6%
1 a 10	34	68%
11 a 20	5	10%
21 a 30	4	8%
31 a 40	2	4%
41 a 50	1	2%
> 50	1	2%

Fuente: Consulta externa del CDP



Fuente: Consulta externa CDP

Gráfica 5.- Tamaño de las lesiones

7.-Evaluación clínica y eficacia del tratamiento

La evaluación clínica se realizó a las 18 semanas del tratamiento.(Tabla 7 y 8)

De los 50 pacientes incluidos, abandonaron la terapia un total de 17 pacientes (34%).Tres por intolerancia al medicamento, 2 por embarazo durante el estudio y el resto de los pacientes (12) se desconoce el motivo.

Tabla 7: Evaluación clínica

No	Sexo	Edad	% afección inicial	% de afección final	Evaluación
1	f	5	1.6%	0.0%	Excelente
3	f	15	0.4%	0.0%	Excelente
11	f	8	2.0%	0.0%	Excelente
13	m	29	9.8%	0.2%	Excelente
14	f	26	1.6%	0.2%	Excelente
15	f	13	1.6%	0.2%	Excelente
17	f	51	0.8%	0.0%	Excelente
18	f	37	2.7%	0.2%	Excelente
21	f	12	0.8%	0.0%	Excelente
22	f	44	2.0%	0.4%	Excelente
23	f	20	0.4%	0.0%	Excelente
30	f	21	5.9%	0.8%	Excelente
33	m	10	3.9%	0.2%	Excelente
34	f	6	10.6%	1.6%	Excelente
36	m	21	2.4%	0.0%	Excelente
38	f	4	1.2%	0.0%	Excelente
6	f	15	1.2%	0.6%	Leve
29	m	39	5.5%	3.9%	Leve
31	f	26	11.8%	5.9%	Leve
40	m	10	13.3%	9.8%	Leve
43	f	11	0.4%	0.3%	Mínima
2	m	9	1.6%	1.2%	Mínima
44	m	7	7.1%	2.4%	Moderada
4	f	13	5.9%	3.9%	Moderada
24	f	9	1.6%	1.2%	Moderada
28	m	64	35.3%	9.8%	Moderada
7	f	11	0.4%	0.4%	Ninguna
10	f	11	1.8%	1.8%	Ninguna
12	m	9	7.5%	7.5%	Ninguna
16	f	14	0.4%	0.4%	Ninguna
19	f	15	1.2%	1.2%	Ninguna
48	f	7	1.2%	1.2%	Ninguna
50	m	6	8.2%	8.2%	Ninguna

Fuente: Consulta externa del CDP

Continua evaluación clínica y eficacia del tratamiento

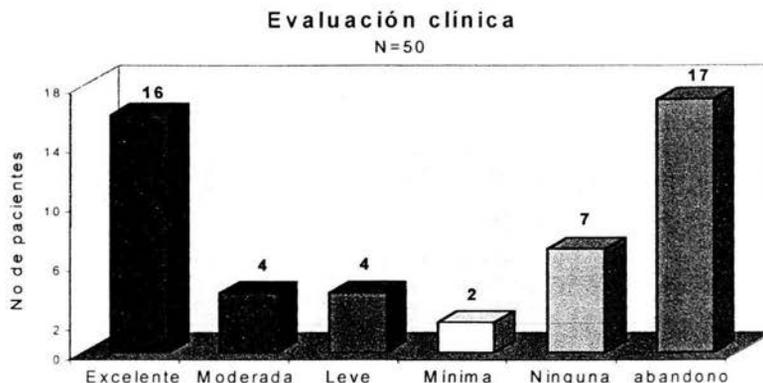
Tabla 8. Evaluación clínica

No	Sexo	Edad	% afección inicial	% de afección final	Evaluación
5	f	19	19.2%	19.2%	abandono
8	f	30	0.4%	0.4%	abandono
9	m	10	0.8%	0.8%	abandono
20	f	17	1.2%	1.2%	abandono
25	f	41	1.2%	1.2%	abandono
26	f	61	15.7%	15.7%	abandono
27	f	34	0.2%	0.2%	abandono
32	f	21	3.1%	3.1%	abandono
35	m	30	0.8%	0.8%	abandono
37	f	9	0.2%	0.2%	abandono
39	f	4	0.4%	0.4%	abandono
41	f	28	1.2%	1.2%	abandono
42	f	33	0.8%	0.8%	abandono
45	f	23	0.2%	0.2%	abandono
46	f	20	0.4%	0.4%	abandono
47	m	53	0.4%	0.4%	abandono
49	m	18	2.0%	2.0%	abandono

Fuente: Consulta externa del CDP

Eficacia del tratamiento

Se observó una una respuesta de repigmentación excelente en 16 pacientes (32%), moderada respuesta en 4 (8%), leve en 4 (8%), mínima en 2 (4%) y sin cambios en 7 (14%).(tabla 7 y gráfica 6).



Fuente: Consulta externa CDP

Gráfica 6

8.- Antecedente heredo familiares y personales patológicos

Dentro de los antecedentes heredofamiliares, 16 pacientes (32%) tenía algún familiar con vitiligo, 19(38%) referían familiares portadores de Diabetes Mellitus, 8 (16%) con hipertensión arterial, 1 caso con familiar con albinismo(2%), otro con alopecia areata y finalmente un paciente con una madre hipotiroidea. Con respecto a los antecedentes personales patológicos, se presentó un caso para cada una de las siguientes enfermedades: alopecia areata, sinusitis, obesidad, miopía, cardiopatía, colon irritable, enfermedad ácido péptica, alérgia a la penicilina y hepatitis. (tabla 8)

Tabla 8. Antecedentes heredo familiares

Paciente No.	Sexo	Edad	AHF	APP	Evolución	Evaluación
22	f	44	N	n	0.6	Excelente
36	m	21	N	n	0.6	Excelente
1	f	5	S	s	0.6	Excelente
3	f	15	S	n	4	Excelente
11	f	8	S	n	2	Excelente
13	m	29	S	n	2	Excelente
14	f	26	S	n	0.6	Excelente
15	f	13	S	n	1	Excelente
17	f	51	S	s	1	Excelente
18	f	37	S	s	0.6	Excelente
21	f	12	S	n	0.4	Excelente
23	f	20	S	n	0.3	Excelente
30	f	21	S	n	3	Excelente
33	m	10	S	n	6	Excelente
34	f	6	S	n	4	Excelente
38	f	4	S	n	3	Excelente
6	f	15	S	n	5	Leve
29	m	39	S	s	6	Leve
31	f	26	S	n	6	Leve
40	m	10	S	n	6	Leve
43	f	11	S	n	2	Mínima
2	m	9	N	n	3	Mínima
44	m	7	S	s	0.1	Moderada
4	f	13	S	n	0.8	Moderada
24	f	9	S	n	2	Moderada
28	m	64	S	n	1	Moderada
7	f	11	S	s	4	Sin cambios
10	f	11	N	n	2	Sin cambios
12	m	9	S	n	0.7	Sin cambios
16	f	14	S	n	0.2	Sin cambios
19	f	15	S	n	0.5	Sin cambios
48	f	7	S	n	0.7	Sin cambios
50	m	6	S	n	5	Sin cambios

Antecedentes heredofamiliares y personales patológicos

...Continúa tabla 8

Paciente No.	Sexo	Edad	AHF	APP	Evolución	Evaluación
26	f	61	n	s	2	abandono
47	m	53	n	n	0.3	abandono
5	f	19	s	n	3	abandono
8	f	30	s	n	2	abandono
9	m	10	s	s	0.8	abandono
20	f	17	s	n	8	abandono
25	f	41	s	n	9	abandono
27	f	34	s	n	4	abandono
32	f	21	s	s	7	abandono
35	m	30	s	n	0.1	abandono
37	f	9	s	n	0.4	abandono
39	f	4	s	n	4	abandono
41	f	28	s	n	3	abandono
42	f	33	s	n	3	abandono
45	f	23	S	n	0.7	abandono
46	f	20	S	n	0.6	abandono
49	m	18	S	n	0.1	abandono

Fuente: Consulta externa del CDP

Efectos secundarios locales y sistémicos

Al final de las 18 semanas de tratamiento, solo 6 (12%) pacientes refirieron leve ardor, que se presentó solo durante las 3 primeras semanas de iniciada la terapia. No se reportaron efectos sistémicos.

Evaluación estadística

Consideraciones

Todos los pacientes que abandonaron el tratamiento se consideran como fracaso terapéutico, es decir que no tuvieron cambios.

Ha.- La mejoría observada es debida a la aplicación de Pimecrolimus crema al 1%, dos veces al día por 18 semanas.

Ho.- los cambios que se observan después de aplicado el tratamiento se deben al azar.

Nivel de significancia.- para todo valor de probabilidad ≤ 0.05 , se acepta **Ha** y se rechaza **Ho**

Porcentaje de mejoría.- (Promedio inicial –promedio final)/promedio inicial

Para el cálculo del estadístico de prueba t, se realizaron los siguientes pasos:

- a. Con los valores de la tabla 7 y 8 se determinaron las diferencias entre el inicio y final del tratamiento.
- b. Se calculo la media aritmética de las diferencias $(\Sigma d/N)=1,772$
- c. Se calculo la desviación estándar de la diferencia $(\sigma d)=0,5752$
- d. Sustituyendo los valores anteriores en la fórmula t Student se determino un índice de prueba **t =3,08**
- e. Se determinaron los grados de libertad $(gl=N-1)=49$
- f. Se comparo el valor de t calculado con sus valores criticos tabulados encontrando un valor de **t=2,03**
- g. Se determino el porcentaje de mejoría $(X_i - X_f)/X_i = 44,3\%$

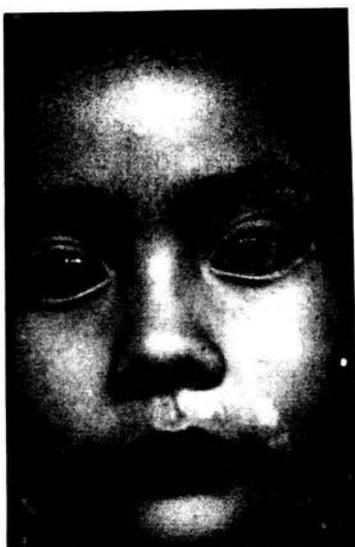
Descisión.- Se acepta la hipótesis **Ha** (El porcentaje de mejoría de 44,3% observado fue debido al tratamiento)

Interpretación clínica.- La eficacia del Pimecrolimus crema al 1% en el tratamiento de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial **fue leve**.

CASOS CLINICOS

CASO 1

Paciente del sexo femenino de 5 años de edad con vitiligo localizado a frente, párpado superior e inferior izquierdo, mejilla, surco nasolabial y mentón; de 3 meses de evolución. e aplicó tratamiento con pimecrolimus crema al 1% obteniéndose una epigmentación del 100% a las 18 semanas del tratamiento.



Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 2

Paciente del sexo femenino de 8 años de edad, con vitiligo localizado a párpados superiores, con evolución de 2 años. después de la aplicación de crema con pimecrolimus al 1% presentó una repigmentación completa a las 18 semanas de tratamiento.

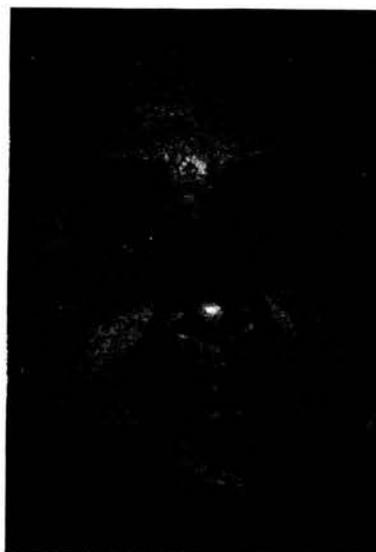


Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 3

Paciente del sexo masculino de 21 años de edad con vitiligo localizado a mejillas y mentón, sin antecedentes de importancia, con evolución de 6 meses. Tuvo una repigmentación del 100%.

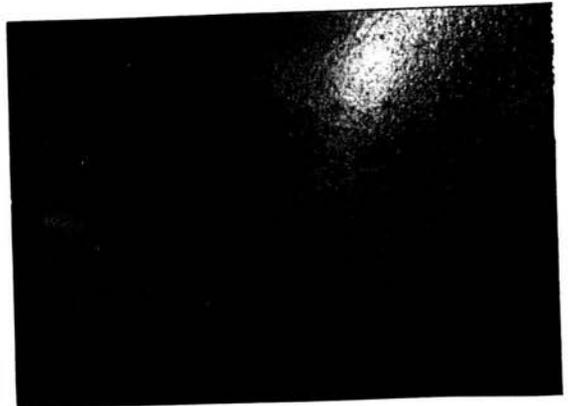
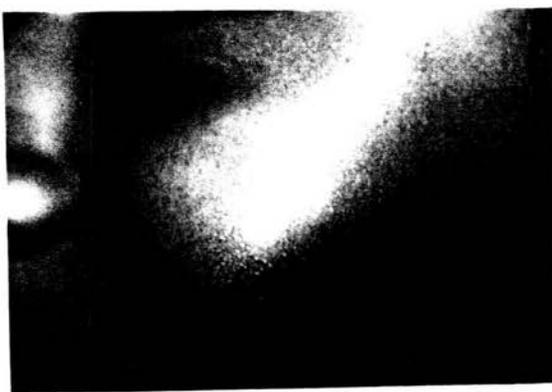


Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 4

Paciente del sexo femenino de 12 años de edad con vitiligo localizado a mejilla izquierda, con una evolución de 6 meses. Posterior a la aplicación de pimecrolimus crema al 1% tuvo una respuesta del 100%.



Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 5

Paciente del sexo masculino de 29 años de edad, con vitiligo localizado a frente, mejillas, surcos nasogenianos y mentón, con una evolución de 2 años, multitratado. Presentó una repigmentación del 98%.



Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 6

Paciente femenino de 6 años de edad con vitiligo localizado a la cara, de la que afecta parpados y surco nasolabial. Tuvo una repigmentación del 85%.

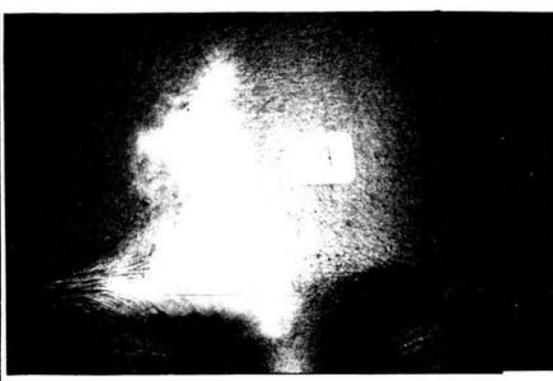
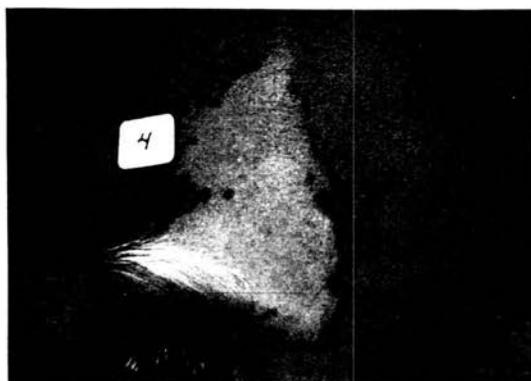


Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 7

Paciente del sexo femenino de 13 años de edad, con vitiligo localizado a frente y región ciliar derecha. Tuvo una repigmentación del 30%.

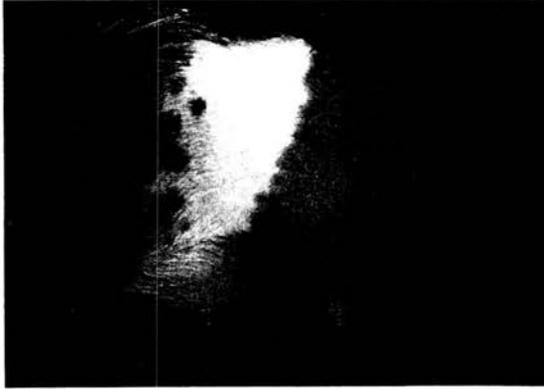


Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CASO 8

Paciente del sexo masculino de 9 años de edad, con vitiligo localizado a la frente. No presentó ningún cambio al final del tratamiento.



Inicio de tratamiento



Final del tratamiento

CASO 9

Paciente del sexo femenino de 15 años de edad, con vitiligo localizado a mentón y labio inferior. Sin repigmentación al después de 18 semanas de tratamiento.



Inicio de tratamiento

Final de tratamiento

CONCLUSIONES

En base a los objetivos planteados y a los resultados obtenidos podemos concluir lo siguiente:

- Los grupos más afectados se encontraron entre los 0 a 20 años de edad, coincidiendo con lo que se reporta en la literatura, donde se refiere que el vitiligo se presenta con más frecuencia antes de los 20 años.

- Predominó el sexo femenino a diferencia de lo reportado por otros autores, en donde no hay diferencias con respecto al género, y probablemente porque la población femenina acude con mayor frecuencia a consulta.

- El sitio principal de afectación dentro de la cara correspondió a los párpados.

- Con respecto al tamaño de las lesiones osciló entre menos de 1 cm² hasta más de 50 cm², siendo más frecuente las lesiones de menos de 10 cm².

- La duración media del vitiligo fue de menos de 1 año.

- Se observó una mejoría clínica del más del 50% en 20 pacientes tratados, y de éstos, 16 (32%) tuvieron una repigmentación completa.

- El síntoma local predominante por aplicación del tratamiento fue el ardor en 9 pacientes (18%), pero en la mayoría de los casos no intervino con la realización de sus labores cotidianas y éste solo se presentó durante las 3 primeras semanas de tratamiento. No se presentaron efectos sistémicos adversos.

Estadísticamente se determinó que la diferencia de 44,3% de mejoría observada, es debida a la aplicación de Pimecrolimus crema al 1%, dos veces al día por 18 semanas. Considerada clínicamente como leve.

-En resumen, los pacientes que tuvieron una mejoría de más del 50% con la utilización de pimecrolimus son aquellos que reunieron las siguientes características:

- Menores de 20 años de edad
- Con vitiligo localizado de tipo facial en sitios como párpados y mejillas
- Afectación de menos del 10% de la superficie facial
- Tiempo de evolución de menos de 1 año
- Con antecedente de fracaso en terapias previas

Debemos señalar que los pacientes que experimentaron excelente repigmentación referían que ésta se presentaba con mejor respuesta si se exponían al sol.

Por lo que se concluye que la terapia con pimecrolimus crema al 1% es una alternativa más en el manejo del vitiligo, que puede ser útil, dado que los efectos colaterales son tolerables, pero que se requieren de más estudios comparativos para poder valorar su eficacia en esta enfermedad.

COMENTARIOS

Los inmunomoduladores tópicos como el pimecrolimus nos ofrecen una nueva modalidad de tratamiento para enfermedades como el vitiligo, ya que son medicamentos no esteroideos sin los efectos adversos relacionados a éstos últimos. A pesar de ello aún nos falta conocimiento sobre el papel real que ejerce el pimecrolimus en esta patología, lo que nos obliga a la realización de nuevos estudios donde se compare al pimecrolimus con otras terapias. Creemos que este trabajo sirve de pauta hacia ese nuevo conocimiento, y aunque quizás en nuestro estudio no logramos la mejoría esperada en todos nuestros pacientes, varios de estos lograron la repigmentación de sus manchas después haber probado por mucho tiempo con otras modalidades terapéuticas, lo que nos lleva a incluir al pimecrolimus dentro de las alternativas de tratamiento para el vitiligo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Arenas R.Dermatología:Atlas, diagnóstico y tratamiento.México. Interamericana-McGraw-Hill 1987:85-7.
- 2.-Nuñez A.Vitiligo. Medicina Rev Mex 1966; XLVI :147-53.
- 3.-Vivot N.Vitiligo.Etiopatogenia, clínica y tratamiento.Edit. El Ateneo,Buenos Aires 1954.
- 4.-El-Mofty AM.Vitiligo and Psoralens.London : Pergamon Press, 1968:1-12.
- 5.-Koranne R, Derm D, Sachdeva K.Vitiligo.Int J Dermatol 1988;27:676-81.
- 6.-Ebbel B. The Papyrus Ebers. Copenhagen, Levin and Munksgaard, 1937.
- 7.-Nair B.Vitiligo-A retrospect.Int J Dermatol 1978;17:755-57.
- 8.-Singh G,Ansari Z,Dwivedi R. Vitiligo in Ancient Indian Medicine. Arch Dermatol 1974;109:913.
- 9.-Cabildo H. La medicina psicosomática y el vitiligo.Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología 1952.
- 10.-Morales MJ.Estudio psicosexual comparativo de 30 pacientes, datos históricos y actualización del tema.Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología 1980.
- 11.-Quevedo W, Fitzpatrick TB, Szaba G, et al. Dermatology in General Medicine. 5ta ed. McGraw-Hill USA 1999:949-60.
- 12.-Jurado F.Melagenina.Una alternativa en el tratamiento del vitiligo. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología 1988.
- 13.-Saul A.Lecciones de Dermatología.Ed XII Mendez Editores,1993:338-44.
- 14.-Román D, Mateos A, Sánchez E, Valero J, et al.Vitiligo:caracteres clínicos en una muestra de niños mestizos mexicanos.Act Dermatol Dermatopatol 2001;1:67-8.
- 15.-Handa S, Kaur I.Vitiligo:Clinical findings in 1436 patients.J Dermatol 1999;26:653-57.
- 16.-Cho S, Kang HC, Hahm JH.Characteristics of vitiligo in korean children.Pediatric Dermatol 2000;17:189-93.
- 17.-Barona M, Arrunátegui A, Falabella R, Alzate A.An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo.J Am Acad Dermatol 1995;33:621-5.

- 18.-Le Poole C, Boissy R. Vitiligo. *Seminars Cut Medicine Surg* 1997;16:3-14.
- 19.-Sanchez L, Quincha M, Delgado M, Méndez M, y cols. Vitiligo. *Dermatol Per* 2002;12:31-41.
- 20.-Nordlund J, Majumder P. Recent investigations on vitiligo vulgaris. *Dermatologic Clinics* 1997;15:69-76.
- 21.-Majumder P, Nordlund J, Nath S. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol* 1993;129:994-98.
- 22.-Zamani M, Spaepen M, Sghar SS, Huang C et al. Linkage and association of HLA class II genes with vitiligo in a Dutch population. *Br J Dermatol* 2001;145:90-4.
- 23.-Arcos-Burgos M, Parodi E, Salgar M, et al. Vitiligo: complex segregation and linkage disequilibrium analyses with respect to microsatellite loci spanning the HLA. *Hum Gent* 2002;110:334-42.
- 24.-Kovacs S. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-66.
- 25.-Escobar C. Vitiligo. Actualización. *Piel* 1990;5:269-81.
- 26.-Park Y. Introduction. Vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S193 (WK0970).
- 27.-Bystryń JC. Is vitiligo an autoimmune disease?. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S194 (SY0973).
- 28.-Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol* 2001;117:326-32.
- 29.-Xie Z, Chen D, Jiao D, Bystryń JC. Vitiligo antibodies are not directed to tyrosinase. *Arch Dermatol* 1999;135:417-22.
- 30.-Kemp E, Waterman E, Gawkrödger D, Watson P, Weetman A. Identification of epitopes on tyrosinase which are recognized by autoantibodies from patients with vitiligo. *J Invest Dermatol* 1999;113:267-71.

- 31.-Durham D, Walters C, Halder R, Pham H, Vanderpool E. Natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activity against melanocytes in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:26-30.
- 32.-Betterle C, Franco G, Peserico A, Bersani G, et al. Autoantibodies in vitiligo. *Arch Dermatol* 1976;112:1328.
- 33.-Kemp EH, Waterman EA, Hawes BE, et al. The melanin-concentrating hormone receptor 1, a novel target of autoantibody responses in vitiligo. *J Clin Invest* 2002;109:923-30.
- 34.-Mandry RC, Ortiz LJ, Lugo-Somolinos A, Sánchez JL. Organ-specific autoantibodies in vitiligo patients and their relatives. *Int J Dermatol* 1996;35:18-21.
- 35.-Margasin S. Vitiligo. *Piel* 2000;15:436-441.
- 36.-Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. 5ta. ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1992:1734-37.
- 37.-Schallreuter KU. Vitiligo: What do we learn?. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:IS193 (SY0971).
- 38.-Picardo M, Dell'Anna M, Camera E, et al. Systemic and cutaneous impairment of the redox status in vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:IS194 (SY0977).
- 39.-Jiménez F. Vitiligo. *Piel* 1987;2:519-23.
- 40.-Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arc Physiol Biochem* 2000;108:262-7.
- 41.-Morrone A, Picardo M, De Luca C, et al. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992;5:65-9.
- 42.-Saúl A, Ibarra G. En PAC Derma-1. Discromias. Intersistemas editores. México 2000:24-6.
- 43.-López V. Algunas consideraciones sobre los factores psicosociales del vitiligo. *Dermatología Rev Mex* 1995;39:365-68.
- 44.-Concetta M, Bologna JL. Pentachrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:853-6.

- 45.-Hann S. Various clinical features of vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:IS194 (SY0975).
- 46.-Hann SK, Kim YS, Hoan J, Chun Y. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:589-96.
- 47.-Aguiar M, De Anda G, Vignale R. Vitiligo de bordes inflamatorios elevados (vitiligo inflamatorio marginal). *Rev Arg Derm* 1984; 65:257-60.
- 48.-Koga M. Vitiligo: a new classification and therapy. *Br J Dermatol* 1977;97:255-261.
- 49.-Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988;118:223-228.
- 50.-Taïbeeb A, Gauthier Y. Vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:IS194 (SY0976).
- 51.-Schartz R, Krysicka C. Vitiligo. *Cutis* 1997;60:239-244.
- 52.-Kyung S, Jung H. Segmental vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:671-4.
- 53.-Armijo M, Camacho F. Discromias en: *Tratado de Dermatología*. Grupo Aula Médica 1998:353-382.
- 54.-Zaima H, Koga M. Clinical course of 44 cases of localized type vitiligo. *J Dermatol* 2002;29:15-19.
- 55.-Halder R, Grimes P, Cowan C, et al. Childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:948-54.
- 56.-Tosti A, Bardazzi F, Tosti G, Monti L. Audiologic abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:230-3.
- 57.-Cowan CI, Halder RM, Grimes P, et al. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:17-24.
- 58.-Hegedüs L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol* 1994;74:120-23.
- 59.-Néstor C. Vitiligo y tiroiditis de Hashimoto: ¿asociación o síndrome autoinmune?. *Arch Argent Dermatol* 2001;51:75-87.

- 60.-Carretero G,Rodríguez M,Herrera E.Vitiligo: estudio clínico de 100 casos.Actas Dermo-Sif 1989;80:245-50.
- 61.-Cunliffe W,Hall R,Newell D.Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity.Br J Dermatol 1968;80:135-39.
- 62.-Tsuruta D, Hamada T, Teramae H, Mito H, Ishii M.Inflammatory vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease.J Am Acad Dermatol 2001;44:129-31.
- 63.-Barnes L. Vitiligo and the Vogt-Koyanagi-harada syndrome.Dermatologic Clinics 1988;6:229-39.
- 64.-Nordlund J, Albert D, Forget B, Lerner A. Halo nevi and the Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome.Arch Dermatol 1980; 116:690-92.
- 65.-De Alba L.Vitiligo y Diabetes mellitus.Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología.1990.
- 66.-Dhar S, Kanwar A. Colocalization of vitiligo and alopecia areata.Pediatric Dermatol 1994;11:85-6.
- 67.-Feiwei S, Chanarin I.Vitiligo ans its aetiological relationship to organ-specific autoimmune disease.Br J Dermatol 1969;81:83-88.
- 68.-Nordlund J.The paradox of hypopigmentation and decreased risk of skin cancer in vitiligo.Ann Dermatol Venereol 2002;129:IS194 (SY0974)
- 69.-Machado I,Nascimento LJ,Miranda LC, et al.Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo.Int J Dermatol 2000;39:840-43.
- 70.-seo SL, Kim IH.Squamous cell carcinoma in a patient with generalized vitiligo. J Am Acad Dermatol 2001;45:S227-9.
- 71.-Nouri K,Busso M,Machler B.Vitiligo associated with alpha-interferon in a patient with chronic active hepatitis C.Cutis 1997;60:289-90.
- 72.-Yamauchi P, Nguyen N, Grimes P.Idiopathic CD4+Tcell lymphocytopenia associated with vitiligo.J Am Acad Dermatol 2002;46:779-82.
- 73.-Stevens A, Grossman M, Barr M.Orbital myositis,vitiligo and giant cell myocarditis. J Am Acad Dermatol 1996;35:310-2.
- 74.-Carretero G, Bastida J, Mataix R. Aparición de vitiligo en paciente sometido a trasplante autólogo de médula ósea. Med Cut ILA 1994;22:358-60.

- 75.-De Alba L, Dobler GC.Lupus eritematoso y vitiligo.Rev Centro Dermatol Pascua 1993;2:6-8.
- 76.-Au W, yeung CK, Chan H, Lie AK.Generalized vitiligo after lymphocyte infusión for relapsed leukaemia. Br J Dermatol 2001;145:1015-17.
- 77.-De Morages JM,Winkelman RK.Psoriasis and vitiligo.Arch Dermatol 1910;101:235-37.
- 78.-Cribier B, Santinelli F, Lipsker D, Grosshans E.Vitiligo with inflammatory raised border mimicking mycosis fungoides:a clinicopathological study of 4 cases.Am J Dermatopathol 2000;22:349.
- 79.-Blueme-Peytavi L, Spieker T, Reupke H, Orfanos C. Generalised acanthosis nigricans with vitiligo.Acta Derm Venereol 1996;76:377-80.
- 80.-Lever D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B.Histopatología de la piel. 8th ed Intérmedica Buenos Aires Argentina 1999.
- 81.Alastair M, Bleehen S, Gawkrödger D.Morphologic observations on the dermal nerves in vitiligo:an ultrastructural study.Int J Dermatol 1995;34:837-840.
- 82.-Kyung S, Park YK, Lee KG, Choi E.Epidermal changes in active vitiligo.J Dermatol 1992;19:217-22.
- 83.-Montes L, Abulafia J, Wilborn W, Hyde B, Montes C.Value of histopathology in vitiligo. Int J Dermatol 2003;42:57-61.
- 84.-Gokhale B, Mehta L. Histopathology of vitiliginous skin. Int J Dermatol 1983;22: 477-80.
- 85.-Nordlund J, Halder R, Grimes P.Management of vitiligo.Dermatologic Clinics 1993;11:27-33.
- 86.,Nordlund J, Halder R, Grimes P.Manejo del vitiligo. Act Terap Dermatol 1994;17:369-372.
- 87.-Hernández E.Clínica dermatológica.Editores UCA, San Salvador 1987:283-87.
- 88.-Boisseau-Garsaud A,Vezon G, Helenon R, et al. High prevalence of vitiligo in lepromatous leprosy.Int J Dermatol 2000;39:837-9.
- 89.-Shaffrali F, Gawkrödger D.Management of vitiligo. Clinical Exp Dermatol 2000;25:575-79.

- 90.-Njoo M, Spuls P, Bos D, Westerhof W, Bossuyt M. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998;134:1532-40.
- 91.-Morelli J. New approaches to the treatment of vitiligo. *Pediatric Dermatol* 1998;15:152-3.
- 92.-Njoo M, Westerhof W, Bos J, Bossuyt P. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;135:1514-21.
- 93.-Njoo M, Bossuyt P, Westerhof W. Management of vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in the Netherlands. *Int J Dermatol* 1999;38:866-72.
- 94.-Özdemir M, Cetinkale O, Wolf R, et al. Comparison of two surgical approaches for treating vitiligo: a preliminary study. *Int J Dermatology* 2002;41:135-38.
- 95.-Falabella R, Barona M, Escobar C, Borrero I, Arrunategui A. Surgical combination therapy for vitiligo and piebaldismo. *Dermatol Surg* 1995;21:852-57.
- 96.-Mutalik S, Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: A review with personal experience. *Dermatol Surg* 2000;26:248-54.
- 97.-Cortés R. Combination of clobetasol and tretinoin in vitiligo. *Int J Dermatol* 2000;39:639-40.
- 98.-Xunquan L, Changgeng S, Peiying, J et al. Treatment of localized vitiligo with ulobetazol cream. *Int J Dermatol* 1990; 29:295-97.
- 99.-Westerhof W, Nieuweboer –Krobotova L, Mulder P, Glazenburg E. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate or UV-A alone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;135:1061-66.
- 100.-Kumari J. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch Dermatol* 1984;120:631-35.
- 101.-Khalid M, Mujtaba G. response of segmental vitiligo to 0.05% clobetasol propionate cream. *Int J Dermatol* 1998;37:701-8.
- 102.-Radakovic-Fijan S, Fürsinn-Friedl A, Hönigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:814-7.

- 103.-Min S, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol* 1999;38:546-50.
- 104.-Alarcón H, Gutiérrez R, Gracida C. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000;9:177-88.
- 105.-Méndez E. Tratamiento actual del vitiligo. *Act Terap Dermatol* 2002;25:246-49.
- 106.-Sahin S, Hindioğlu U, Karaduman A. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of Turkish patients. *Int J Dermatol* 1999;38:542-45.
- 107.-Mai D, Omohundro C, Dijkstra J. Childhood vitiligo successfully treated with bath PUVA. *Pediatric Dermatol* 1998; 15:53-55.
- 108.-Fitzpatrick T. Mechanisms of phototherapy of vitiligo. *Arch Dermatol* 1997;133:1591-2.
- 109.-Gambichler T. vitiligo: Phototherapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:645
- 110.-Louise I, Kjaer F, Thestrup-Pedersen K. PUVA treatment of vitiligo: A retrospective study of 59 patients. *Acta Derm Venereol* 1992;72:305-6.
- 111.-Westerhof W. Phototherapy options in vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:IS195 (SY0978).
- 112.-Behrens S, Leiter U. Phototoxicity profile of PUVA-oil bath therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;14:698.
- 113.-Jimbow K. Vitiligo. Therapeutic advances. *Dermatologic Clinics* 1998;16:399-407.
- 114.-Yalcin B, Sahin S, Bükülmez G, et al. Experience with calcitriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: A preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:634-7.
- 115.-Ameen M, Exarchou V, Chu A. Topical calcitriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001;145:476-79.
- 116.-Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcitriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001;145:472-75.

- 117.-Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcitriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatric Dermatol* 1999;16:317-20.
- 118.-Mazuecos J, Camacho F. Fenilalanina en el tratamiento del vitiligo. *Piel* 1999;14:222-25.
- 119.-Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol* 1999;135:216-7.
- 120.-Burkhart CG, Burkhart CN. Phenylalanine with UVA for the treatment of vitiligo needs more testing for possible side effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1015.
- 121.-Spencer J, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:727-31.
- 122.-Sachdev M, Krupa S. Pulsed erbium: YAG laser-assisted autologous epidermal punch grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 2000;39:868-71.
- 123.-Allen K. Treatment of vitiligo with the ultrapulse carbon dioxide laser in patients concomitantly receiving oral psoralen plus UV-A therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:1605-6.
- 124.-Baltás E, Csoma Z, Ignác F, et al. Treatment of vitiligo with the 308-nm xenon chloride excimer laser. *Arch Dermatol* 2002;138:619-20.
- 125.-Thissen M, Westerhof W. Laser treatment for further depigmentation in vitiligo. *Int J Dermatol* 1997;36:386-88.
- 126.-Baltás E, Nagy P, Ovnis B, et al. Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol* 2001;144:1266-7.
- 127.-Sherschun L, Kim J, Lim H. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:999-1003.
- 128.-Njoo M, Bos J, Westerhof W. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol* 2000;12:245-53.
- 129.-Westerhof W, Nietweboer-Krobotova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-28.
- 130.-Goodwin R, Finlay A, Anstey A. Vitiligo following narrow-band TL-01 phototherapy for psoriasis. *Br J Dermatol* 2001;144:1262-65.

- 131.-Lotti T. Vitiligo: problemas y soluciones. *Dermatología CMQ* 2003;1:184-87.
- 132.-Puig L, Alegre M. Nuevas perspectivas terapéuticas para el vitiligo. *Piel* 1995;10:449-51.
- 133.-Miyares C, Hollands I, Roque S, Oimienta R. Efecto estimulante de la reproducción de los melanocitos ejercido por dos extractos de placenta humana (Melageninaas I y II). *Dermatología Rev mex* 1995;39:73-6.
- 134.-Ichimiya M. Immunohistochemical study of ACTH and alfa-MSH in vitiligo patients successfully treated with a sex steroid-Thyroid hormone mixture. *J Dermatol* 1999;26:502-6.
- 135.-Medihealth. Avitil gel. Extramel. Monografía del producto;2003:5-18.
- 136.-Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Topical prostaglandin analog (PGE2) in vitiligo-a preliminary study. *Int J Dermatol* 2002;41:942-45.
- 137.-Tanghetti E. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: results of a prospective patient series. *Cutis* 2003;71:158-62.
- 138.-Grimes P, Soriano T, Dytoc M. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:789-91.
- 139.-Travis L, Weinberg J, Silverberg N. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003;139:571-574.
- 140.-Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP et al. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;139:581-85.
- 141.-Plettetemberg H, Assmann T, Ruzicka. Childhood vitiligo and tacrolimus. *Arch Dermatol* 2002;139:651-54.
- 142.-Smith DA, Tofte S, Hanifin J. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. *Dermatology* 2002;205:301-3.
- 143.-Orecchia G. Non PUVA treatments for vitiligo. *Ann Dermatol Venereol* 2002;129:IS195 (SY0979).
- 144.-Brushan B, Garg G, Rani R. Evaluation of cosmetic tattooing in localised stable vitiligo. *J Dermatol* 2002;20:726-30.

- 145.-Olsson M, Juhlin L. Epidermal sheet grafts for repigmentation of vitiligo and piebaldismo, with a review of surgical techniques. *Acta Derm Venereol* 1997;77:463-66.
- 146.-Malakar S, Shah R. Surgical pearl: composite film and graft unit for the recipient area dressing after split-thickness skin grafting in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:856-57.
- 147.-Yong H, Young K. Epidermal grafts for treatment of stable and progressive vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:412-7.
- 148.-Gupta S, Shroff S, Gupta SA. Modified technique of suction blistering for epidermal grafting in vitiligo. *Int J Dermatol* 1999;38:306-9.
- 149.-Koga M. Epidermal grafting using the tops of suction blisters in the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1988;124:1656-58.
- 150.-Redondo P, García-Foncillas J. Tratamiento del vitiligo mediante cultivo de melanocitos. *Piel* 1997;12:220-37.
- 151.-Guerra L, Capurro S, Melchi F et al. Treatment of "stable" vitiligo by timed surgery and transplantation of cultures epidermal autografts. *Arch Dermatol* 2000;136:1380-89.
- 152.-Yoen G, Kyo S, Kwan S. Single hair grafting for the treatment of vitiligo. *J Am Acad dermatol* 1998;38:580-4.
- 153.-Malakar S, Dhar S. Repigmentation of vitiligo patches by transplantation of hair follicles. *Int J Dermatol* 1999;38:228-39.
- 154.-Tsuji T, Hamada T. Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch Dermatol* 1983;119:722-27.
- 155.-hernández AM, Domínguez J, Boetta L, Cortés R, Hojyo MT. Miniinjertos autólogos y PUVA-tópica terapia combinada para el manejo del vitiligo segmentario. *Dermatología Rev mex* 1999;43:66-68.
- 156.-Navarro R, Canales A, Salado P, feria A. Mini injerto autólogo de piel e ingestión de 8-metoxipsoraleno en pacientes con vitiligo vulgar estable. *Dermatología Rev Mex* 2002;46:260-7.
- 157.-Schwartzmann-Solon A, Souza L, Arroyo C. Tratamiento do vitiligo a través de minienxertos. *Med Cut ILA* 1994;22:127-31.

- 158.-Falabella R. Repigmentation of segmental vitiligo by autologous minigrafting. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9:514-21.
- 159.-Falabella R. Treatment of localized vitiligo by autologous minigrafting. *Arch Dermatol* 1988;124:1649-55.
- 160.-Cazarín J, Flores M, Magaña M. Ascomicina en Dermatología. *Actas Dermatol Dermatopatol* 2001;1:53-8.
- 161.-Stuetz A, Grassberger M, Meingassner J. Pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981)-Preclinical pharmacologic profile and skin selectivity. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:233-41.
- 162.-Welligton K, Jarvis B. Pimecrolimus tópico. *Drugs* 2002;62:817-40.
- 163.-ELIDEL. Monografía del producto. 2002:3-52.
- 164.-Paul C, Ho V. Ascomycins in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 1998;17:256-59.
- 165.-Griffiths C. Ascomycin: an advance in the management of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144:679-81.
- 166.-Bornhövd E, Burgdorf W, Wollenberg A. Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:736-43.
- 167.-Grassberger M, Baumruker T, Enz A, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the treatment of skin diseases: in vitro pharmacology. *Br J Dermatology* 1999;141:264-73.
- 168.-Meingassner J, Grassberger M, Fahrngruber H, et al. A novel anti-inflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: in vivo pharmacology. *Br J Dermatol* 1997;137:568-76.
- 169.-Kalthoff E, Chung J, Grassberger M, Stuetz A. SDZ ASM 981 potently inhibits the induction of coreceptors involved in the accessory cell-dependent activation of inflammation-mediating T cells. *J Invest Dermatol* 2001;117:440 (abstract 305).
- 170.-Zuberbier T, chong S, Grunow K, Guhl S, et al. The ascomycin macrolactam pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) is a potent inhibitor of mediator release

- from human dermal mast cells and peripheral blood basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:275-80.
- 171.-Marstrand A, Griffiths C. The macrolide immunosuppressants in dermatology: mechanisms of action. *Eur J Dermatol* 2002;12:618-22.
- 172.-Gómez M. Inhibidores de la calcineurina. Nueva opción terapéutica en el manejo tópico de dermatosis inflamatorias. *dermatología CMQ* 2002;1:89-92.
- 173.-Bernard L, Eichenfield L. Topical immunomodulators for atopic dermatitis. *Current Opinion in Pediatrics* 2002;14:414-18.
- 174.-Nghiem P, Pearson G, Langlet R et al. Tacrolimus and pimecrolimus: From clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:228-41.
- 175.-Alvarado A, Beirana A. Pimecrolimus, opción terapéutica. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2003;12:7-14.
- 176.-Meingassner J, Hiestand P, Bigout M, et al. SDZ-ASM 981 is highly effective in animal models of skin inflammation, but has only low activity in models indicating immunosuppressive potential, in contrast to cyclosporin A and FK 506. *J Invest Dermatol* 2001;117:532 (abstract 858).
- 177.-Van Leent EJ, De Vries H, Scott G, et al. Low systemic exposure after repeated topical application of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) in patients with atopic dermatitis. *Dermatology* 2002;204:63-8.
- 178.-Vanaclocha F. Pimecrolimus: un nuevo enfoque en el tratamiento de la dermatitis atópica. *Piel* 2003;4:57-8.
- 179.-Eichenfield L, Lucky A, Boguniewicz M, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:495-504.
- 180.-Graeber M, Van Leent E, Burtin P et al. Profiling SDZ ASM 981: Evaluation of local tolerability and safety in the treatment of atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol* 1998;126:1S214.

- 181.-Leent E,Greeber M,Thurston M, et al.A new ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 show efficacy in the treatment of atopic dermatitis.*Ann Dermatol Venereol* 1998;126:1S215.
- 182.-Luger T. Pimecrolimus:skin-selective anti-inflammatory profile supports clinical efficacy and safety.*Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S141 (abstract SA0705).
- Wahn U, Bos J, Goodfield M, et al.Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002;110:1-8.
- 183.-Van Leent E, Gräber M, Thurston M, Wagenaar, A et al. Effectiveness of the ascomycin macrolactam SDZ ASM 981 in the topical treatment of atopic dermatitis.*Arch Dermatol* 1998;134:805-9.
- 184.-Williams H. Commentary on:safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents.*Arch Dermatol* 2002;138.1602-3.
- 185.-Ho V, Hedgecock S, Bush C et al. SDZ ASM 981 cream 1% is efficacious and safe in infants aged 3-23-moths with atopic dermatitis.*J Invest Dermatol* 2001;117:532(abstract 858).
- 186.-Harper J, Green A, Scott G, et al. First experience of topical SDZ ASM 981 in children with atopic dermatitis.*Br J Dermatol* 2001;144:781-87.
- 187.-Hanifin J, Allen R, De Prost Y, et al. Validation of the eczema area and severity index (EASI) for atopic dermatitis in 1553 patients from the pimecrolimus 1% cream clinical programme.*Ann Dermatol Venereol* 2002;129:1S411 (P0208).
- 188.-Neckermann G, Bavandi A, Meingassner JG.Atopic dermatitis-like symptoms in hypomagnesaemic hairless rats are prevented and inhibited by systemic or topical SDZ ASM 981.*Br J Dermatol* 2000;142:669-679.
- 189.-Luger T, Van Leent E, Graeber M, et al.SDZ ASM 981:an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis.*Br J Dermatol* 2001;144:788-794.
- 190.-Barclay L.Topical pimecrolimus helpful in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110.277-84.

- 191.-Eichenfield LF, Beck L.Elidel (pimecrolimus) cream 1%:A nonsteroidal topical agent for the treatment of atopic dermatitis.J Allergy Clin Immunol 2003;111:1153-68.
- 192.-Mrowietz U, Graeber M, Bräutigam M, et al. The novel ascomycin derivative SDZ ASM 981 is effective for psoriasis when used topically under occlusion.Br J Dermatol 1998;139:992-96.
- 193.-Kehren J, Cordier A, Polymeropoulos M,et al.Gene profiling of blood cells from psoriatic patients after oral treatment with SDZ ASM 981.J Invest Dermatol 2001;117:545 (abstract 935).
- 194.-Rappersberger K, Komar M, Ebelin ME, et al. Pimecrolimus identifies a common genomic anti-inflammatory profile, is clinically highly effective in psoriasis and is well tolerated.J Invest Dermatol 2002;119:876-87.
- 195.-Rappersberger K, Komar M,Ebelin ME, et al. Oral SDZ ASM 981:safety, pharmacokinetics and efficacy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis.J Invest Dermatol 2000;114:776 (abstract 149).
- 196.-Queille Roussel C, Graerer M, Thurston M, et al. SDZ ASM 981 is the first non-steroid that supresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge.Contact Dermatitis 2000;42:349-70.
- 197.-Mayoral FA, González C, Shah NS, Arciniegas C.Repigmentation of vitiligo with pimecrolimus cream:a case report.Dermatology 2003;207-:322-3.
- 198.-Brownell I, Quan L, Hsu S.Topical pimecrolimus in the treatment of seborrheic dermatitis.Dermatol Online J 2003;9:13.
- 199.-Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L et al.The new topical ascomycon derivative SDZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks;a randomized, double-blind controlled study.Br J Dermatol 2001;144:507-13.

Anexo I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Anexo I

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

**ESTUDIO PILOTO PARA DETERMINAR LA EFICACIA DEL PIMECROLIMUS
CREMA AL 1% EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON VITILIGO
LOCALIZADO DE TIPO FACIAL**

México, D.F. a _____ de _____ del 2003

No. de expediente: _____

Yo _____
Acepto voluntariamente participar en el " estudio piloto para determinar la eficacia del pimecrolimus crema al 1% en el tratamiento de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial". Se me ha proporcionado información verbal acerca de los pormenores de dicho estudio y los detalles de mi participación que consistirá en la aplicación de un medicamento (pimecrolimus crema 1%) sobre el sitio de la lesión, así como la toma de controles iconográficos previos y posteriores al tratamiento. Entiendo que del presente estudio se derivarán beneficios al ampliar los conocimientos existentes sobre el medicamento en cuestión.

Asimismo, es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee; así como también solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decida retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Firma

testigo

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro No. _____
No. Expediente _____ Fecha: _____
Nombre: _____

Domicilio: _____
Calle _____ numero _____

_____ Colonia Municipio Código postal

Lugar de residencia: _____

Teléfono: _____

Estado: _____

Estado civil: soltero casado viudo unión libre otro _____

Edad: _____ sexo: _____

Peso: _____ kg talla _____ cm

I.-Escolaridad

Indique el grado de escolaridad máximo obtenido

- 1) Analfabeta
- 2) Sabe leer y escribir
- 3) Primaria incompleta
- 4) Primaria completa
- 5) Secundaria incompleta
- 6) Secundaria completa
- 7) Preparatoria o equivalente
- 8) Licenciatura
- 9) Postgrado

II.-Topografía

- a) frente
- b) párpados
- c) nariz
- d) mejillas
- e) mentón
- f) regiones submaxilares
- g) Otra _____

III.-Tiempo de evolución

- a) < 1 mes
- b) un mes a un 3 años
- c) Más de 3 años

IV-Tratamiento previo

- a) Esteroides tópicos especifique: _____
- b) Esteroides sistémicos especifique _____
- c) Otros, especifique: _____
- d) Ninguno
- e) Desconoce

V-Tiempo de aplicación: _____

VI-Antecedentes familiares

¿Tiene o tuvo familiares con las siguientes enfermedades? SI ó NO y especificar (padre,madre,abuelos, hermanos, otros).

Hipertensión arterial	_____	especificar	_____
Vitiligo	_____	especificar	_____
Diabetes Mellitus	_____	especificar	_____
Hipotiroidismo	_____	especificar	_____
Hipertiroidismo	_____	especificar	_____
Alopecia areata	_____	especificar	_____
Psoriasis	_____	especificar	_____
Lupus eritematoso	_____	especificar	_____
Otra	_____	especificar	_____

VII.-Antecedentes personales patológicos

¿Padece alguna de las siguientes enfermedades? SI ó NO

Hipertensión arterial	_____
Diabetes Mellitus	_____
Psoriasis	_____
Hipertiroidismo	_____
Hipotiroidismo	_____
Lupus eritematoso	_____
Alopecia areata	_____
Obesidad	_____
Otros:especifique	_____

VIII.-Exámenes de laboratorio

Biometría hemática	_____
Química sanguínea	_____
Pruebas de función hepática	_____
Otras (especifique)	_____

CÉDULA DE EVALUACIÓN CLÍNICA

EFFECTOS SECUNDARIOS

Paciente No.

FECHA						
SÍNTOMAS LOCALES:	SEMANA 3	SEMANA 6	SEMANA 9	SEMANA 12	SEMANA 15	SEMANA 18
Prurito						
Ardor						
Dolor						
Sensación de calor						

SIGNOS LOCALES

ERITEMA						
ECCEMA						
COSTRAS						
VESICULAS						
EDEMA						
ULCERACION						
ESCARA						
SANGRADO						
LESIONES A DISTANCIA						

Se evaluará de acuerdo a la siguiente escala de 4 puntos:

0= ninguno

1= leve (con síntomas mínimos)

2= moderado (con síntomas considerables pero que no interfiere con las actividades diarias)

3= severo (interfiere con las actividades diarias)

PACIENTE No.

EFFECTOS SECUNDARIOS SISTEMICOS

Fecha						
sintomas sistémicos	semana 3	semana 6	semana9	semana12	semana 15	semana 18
Fatiga						
fiebre						
malestar						
dolor náusea						
diarrea						
artralgias						
cefalea						
otros						

REPIGMENTACION

	inicio	Final
repigmentación		

Observaciones:
