



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO *22ej*

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

RADIACION ULTRAVIOLETA Y ACIDO
RETINOICO TOPICO EN LA TERAPEUTICA
DEL VITILIGO. ESTUDIO COMPARATIVO
CON PLACEBO Y RADIACION ULTRAVIO-
LETA

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. ABRAHAM B. ALFARO SANCHEZ

JEFE DE SERVICIO Y ASESOR DE TESIS
DR. AMADO SAUL CANO



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1991



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 está 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.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	PAG.
I.- INTRODUCCIÓN.	1
A) ANTECEDENTES.	
1.- VITILIGO.	3
2.- ACIDO RETINOICO.	44
B) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	68
C) JUSTIFICACIÓN.	69
D) HIPÓTESIS.	70
E) OBJETIVOS.	71
II.- MATEIRAL Y MÉTODOS.	72
III.- RESULTADOS.	74
IV.- COMENTARIOS.	83
V.- CONCLUSIONES.	87
VI.- ICONOGRAFÍA.	88
VII.- BIBLIOGRAFÍA.	92

RESUMEN

EN EL VITILIGO NO CONTAMOS CON TRATAMIENTOS ADECUADOS, POR LO CUAL ES NECESARIO PROBAR NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS. LA FOTOTERAPIA HA DADO RESULTADOS DIVERSOS Y SON MEJORES CUANDO ES COMBINADA CON TOQUES RUBEFACIENTES.

ES UN ESTUDIO COMPARATIVO, ABIERTO, LONGITUDINAL DE 20 PACIENTES. EN UNA MANCHA DE VITILIGO DE CADA PACIENTE SE APLICÓ ÁCIDO RETINOICO EN CREMA AL 0.05 % MAS LUZ ULTRAVIOLETA Y EN OTRA UN VEHÍCULO NO GRASO Y LUZ ULTRAVIOLETA PROVENIENTE DE LA LUZ SOLAR. SE EFECTUARON DOS EVALUACIONES UNA A LAS 5 Y OTRA A LAS 10 SEMANAS DE TRATAMIENTO, CON LO CUAL SE PUDDO COMPROBAR LA EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO RETINOICO COMO SUBSTANCIA FOTOIRRITANTE.

EN ESTE ESTUDIO SE DEMUESTRA QUE LA COMBINACIÓN DEL ÁCIDO RETINOICO TÓPICO, EL CUAL ES FOTOIRRITANTE, CON LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA PRODUCE REPIGMENTACIÓN EN UN PORCENTAJE MAYOR QUE LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA SOLA, SIENDO ESTA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA (CON UNA P DE 0.01).

INTRODUCCION

EL VITILIGO ES UNA DERMATOSIS QUE CAUSA GRAN IMPACTO EN EL AUTOESTIMA DE LOS PACIENTES QUE LA PADECEN; ESTO ES DE BIDO AL PROBLEMA ESTÉTICO QUE REPRESENTA ESTA ENTIDAD, PARA LA CUAL NO SE HA ENCONTRADO UNA RESPUESTA TERAPÉUTICA 100 % SATISFACTORIA.

SE CARACTERIZA POR PRESENTAR MANCHAS ACRÓMICAS E HIPO CRÓMICAS DE DIFERENTES TAMAÑOS, PUDIENDO SER DESDE PUNTIFORMES HASTA DE GRAN TAMAÑO, METAMÉRICAS O GENERALIZADAS (OCUPANDO MAS DEL 90 % DE LA SUPERFICIE CORPORAL), SIN TOPOGRAFÍA PARTICULAR, CON TENDENCIA A LA SIMETRÍA Y DE EVOLUCIÓN INCIERTA.

ES UN PADECIMIENTO QUE SE LIMITA A LA PIEL Y A SUS ANEXOS AUNQUE SE HA DESCRITO AFECCIÓN A MUCOSAS ASÍ COMO ASOCIACIÓN A ENFERMEDADES SISTÉMICAS.

APESAR DE QUE ES UNA ENFERMEDAD QUE HA SIDO DESCRITA DESDE TIEMPOS REMOTOS, LA ETIOLOGÍA CONTINUA SIENDO DESCONOCIDA. SE HAN INCRIMINADO FACTORES PSICOLÓGICOS, GENÉTICOS, NEUROLÓGICOS Y SIN DUDA INMUNOLÓGICOS, SIENDO ESTOS ÚLTIMOS ATRACTIVOS PARA PODER JUSTIFICAR NUESTRA IGNORANCIA O NUESTRO GRAN DESEO DE ENCONTRAR UNA RESPUESTA A UNA ENTIDAD TAN COMÚN Y DE DISTRIBUCIÓN UNIVERSAL.

BIETT EN 1833, LA DEFINE YA COMO UNA ENTIDAD INDIVIDUALIZADA, YA QUE EL TÉRMINO VITILIGO FUE USADO PRIMERAMENTE POR CELSO (53 A.C. - 7 D.C), QUIEN DENTRO DE ESTE TÉRMINO AGRUPÓ A OTRAS ENTIDADES COMO LA LEPRO Y LA PSORIASIS (1,2, 3, 4).

EL VITILIGO ES UNA ENTIDAD DE LA QUE NOS QUEDA MUCHO POR CONOCER Y ESTUDIAR, DE SU HISTORIA, SU ETIOLOGÍA Y PATOGENIA, SU EVOLUCIÓN, LA ASOCIACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES INTERCURRENTES, HASTA SU TRATAMIENTO, DEL CUAL SE HAN INTENTADO MULTIPLES OPCIONES ALGUNAS MUY CIENTÍFICAS OTRAS MUY EMPIRICAS Y MÁGICAS, TODAS CON RESULTADOS MUY VARIABLES.

HISTORIA

ESTA AFECCIÓN RECIBIÓ MÚLTIPLES NOMBRES EN LA ANTIGÜEDAD: SHWETAKUSTHA, EN EL LIBRO INDIO SAGRADO ÁTHARVA VEDA (1400 A.C.), SUITRA EN MANUSMRITI (200 A.C.), BOHAK Y BARAS (ÁRABE) (5).

PARECE SER QUE HAY DIFERENTES OPINIONES DE DERMATÓLOGOS Y LEXICÓGRAFOS SOBRE EL TÉRMINO VITILIGO. FUE USADO PRIMERAMENTE POR CELSO EN SU OBRA LATINA " DE MEDICINA " (30 A.C.), PERO ALGUNOS EXPERTOS PRESENTAN CONTROVERSIAS EN EL ORIGEN DE ESTE TÉRMINO (3,4).

BETEMAN SEÑALA QUE LA PALABRA VITILIGO PROVIENE DE BE CERRO VITULI, ACORDE CON ALGUNAS REMEMBRANZAS A LA PIEL DE ESTE ANIMAL (6).

FITZPATRICK TAMBIÉN SUGIERE QUE EL TÉRMINO DERIVA DE LA PALABRA LATINA "VITULI" LO QUE QUIERE DECIR "BECERRO", POR LA SIMILITUD ENTRE LOS BECERROS MANCHADOS Y ESTA ENFERMEDAD.

LEITER Y RESEMBLUM MENCIONAN QUE LA PALABRA VITILIGO PROVIENE DE LA PALABRA " VITIUM " (MANCHAR) POR MOTIVO DE LAS MANCHAS QUE SE PRESENTAN EN ESTA ENFERMEDAD, Y LA ADICIÓN DE LA LETRA "L" A LA PALABRA ES INEXPLICABLE (8).

EL TÉRMINO VITILIGO AUN ASI FUE USADO PRIMERAMENTE EN EL SIGLO (I D.C.) Y DESCRIPCIONES DE ESTA ENTIDAD HAN SI DO ENCONTRADAS DESDE EL 2º MILENIO A. C. (3,4,5).

TAMBIÉN EN EL PAPIRO DE EBERS (1500 A.C.) SE HACE MENCIÓN SOBRE DOS PADECIMIENTOS QUE AFECTABAN EL COLOR DE LA PIEL, UNO DE ELLOS ASOCIADO A HINCHAZÓN Y OTRO EN DONDE SÓLO HABÍA CAMBIO DE COLOR. EL PRIMERO LO RELACIONABAN CON LA LEPRO Y DE ÉL SE DECÍA QUE HABÍA QUE DEJARLO A SU EVOLUCIÓN EXPONTANEA, NO DANDO TRATAMIENTO ALGUNO. PARA EL SEGUNDO, EL CUAL PROBABLEMENTE CORRESPONDÍA A VITILIGO, SE MENCIONABA QUE DEBÍA SER TRATADO.

EN EL ANTIGUO ESCRITO DE LA INDIA ATHARVA VEDA (1400 A.C.), SE HACE MENCIÓN DE UN PADECIMIENTO " KILAS ", ESTA PALABRA DERIVA DE KIL (DESECHAR, BLANCO) LO MAS PROBABLE ES QUE CORRESPONDIERA A VITILIGO EN DONDE EL COLOR ES DESECHADO, TENIENDO COMO RESULTADO PARCHES BLANCOS.

WHITNEY EN SU TRADUCCIÓN AL INGLES DEL ATHARVA VEDA TAMBIÉN INTERPRETA KILAS COMO PARCHES BLANCOS DE LA PIEL.

TAMBIÉN HAY REFERENCIAS DEL PADECIMIENTO CON MANCHAS BLANCAS DE LA PIEL EN ESCRITOS CLÁSICOS DEL LEJANO ORIENTE. EN UNA COLECCIÓN DE ORACIONES DE SHINTO EN EL MAKATOMINAHARAI CORRESPONDIENTE A EL AÑO (1200 A.C.), SE HACE MEN -

CIÓN DE UNA ENFERMEDAD (SHIRABITO) QUE LITERALMENTE QUIERE DECIR HOMBRE BLANCO.

EL VITILIGO FUE FRECUENTEMENTE CONFUNDIDO CON LA LEPROSA, AUN HIPÓCRATES (460-355 A.C.) NO DIFERENCIÓ ESTAS DOS ENFERMEDADES E INCLUÍA AL LIQUEN, LEPROSA Y VITILIGO EN UNA CATEGORÍA. ESTA CONFUSIÓN SE HIZO PERPETUA CUANDO LA BIBLIA FUE TRADUCIDA AL GRIEGO POR ORDEN DE PTOLOMY II (250 A.C.) (3, 5,).

REFERENCIAS BIBLICAS

EN EL CAPÍTULO 13, DE EL LIBRO DE LEVÍTICO DEL ANTIGUO TESTAMENTO, SE MENCIONAN PADECIMIENTOS CON MANCHAS BLANCAS. ESTOS PADECIMIENTOS FUERON CLASIFICADOS EN CINCO CATEGORÍAS:

- 1.- MANCHAS BLANCAS PER SE.
- 2.- MANCHAS BLANCAS CON CRECIMIENTO DE PELO BLANCO.
- 3.- MANCHAS BLANCAS ASOCIADAS A HINCHAZÓN.
- 4.- MANCHAS BLANCAS CON ESCAMA.
- 5.- MANCHAS BLANCAS CON ATROFIA.

DE ESTA CLASIFICACIÓN PROBABLEMENTE LOS DOS PRIMEROS CORRESPONDEN A VITILIGO. LOS OTROS TRES PADECIMIENTOS INCLUIDOS EN ESTA CLASIFICACIÓN PODRÍAN IR ACORDES A OTRAS ENFERMEDADES. AUN ASÍ, TODOS ESTOS PADECIMIENTOS LOS INCLUYERON EN LA PALABRA "ZORAAT".

YA EN LA VERSIÓN GRIEGA DE LA BIBLIA EL TÉRMINO ZORAAT FUE USADO COMO SINÓNIMO DE LEpra. ESTE ERROR FUE HEREDADO A OTRAS TRADUCCIONES DE LA BIBLIA INCLUYENDO EL FRANCÉS, INGLÉS Y AUN EL ESPAÑOL.

ESTUDIOS MAS PROFUNDOS SOBRE LA BIBLIA ORIGINAL EN HEBREO Y GRIEGO ANTIGUO, HAN DEMOSTRADO QUE CUANDO ALMENOS, UNO DE LOS PADECIMIENTOS AGRUPADOS EN LA PALABRA ZORAAT CORRESPONDEN A VITILIGO Y MUCHOS DE LOS OTROS NO SON LEpra.

HAY UNA CITA INTERESANTE EN EL LIBRO 2º DE REYES 5:27 EN LA CUAL NO SÓLO NOS HACE MENCIÓN DEL PADECIMIENTO DE MANCHAS BLANCAS SINO QUE NOS SUGIERE LA RELACIÓN DE FACTORES HEREDITARIOS PREDISPONENTES SOBRE ESTE PADECIMIENTO, EN DONDE DICE LITERALMENTE:

" POR TANTO, LA LEpra DE NAAMÁN SE TE PEGARÁ A TI Y A TU DESCENDENCIA PARA SIEMPRE, Y SALIÓ DE DELANTE DE ÉL LEPROSO, BLANCO COMO LA NIEVE " (9).

LA CONFUSIÓN DEL VITILIGO CON LA LEpra EN EL ANTIGUO TESTAMENTO, FORMÓ UN ESTIGMA SOCIAL A LAS PERSONAS CON MANCHAS BLANCAS. UN ESTADO SIMILAR SE OBSERVÓ EN EL ORIENTE, EN EL LIBRO SECRETO DEL BUDISMO " VINAYA PITAK " (500a.C.) EN DONDE SE MENCIONA: " HOMBRES Y MUJERES QUE SUFRÍAN DE PARCHES BLANCOS EN LA PIEL NO FUERON CONSIDERADOS ELEGIDOS PARA ORDENAMIENTO ".

AUN AHORA EN LA INDIA EL PADECIMIENTO ES FRECUENTEMENTE LLAMADO "CHARAK" QUE QUIERE DECIR PADECIMIENTO SECRETO (3).

HISTORIA DEL TRATAMIENTO DEL VITILIGO

EN LA INDIA EN EL ATHARVA VEDA, HACEN MENCIÓN DE DOS DROGAS: ASIKNI Y SHYAMA, COMO MEDICAMENTOS EFECTIVOS PARA LA REPIGMENTACIÓN DE LA PIEL, APLICADOS TÓPICAMENTE. NO HA SIDO POSIBLE IDENTIFICAR ESTAS HIERVAS MEDICINALES CORRECTAMENTE. SIN EMBARGO HA SIDO POSIBLE IDENTIFICAR ALGUNOS MEDICAMENTOS QUE SE MENCIONAN EN LA LITERATURA ANTIGUA DE LA INDIA COMO ES EL CHARAKA SAMHITA. EL EFECTO FOTOSENSIBILIZANTE DE ESTAS HIERVAS FUE BIEN CONOCIDO, AHORA SABEMOS QUE CORRESPONDÍAN A PSORALENOS FOTOTÓXICOS.

EN EL CHARAKA SAMHITA TAMBIÉN SE HACE MENCIÓN DE LA ADMINISTRACIÓN DE " MEDICAMENTOS " POR VÍA ORAL Y DE LA IMPORTANCIA DE LA EXPOSICIÓN AL SOL, EN DONDE SE MENCIONA LITERALMENTE: " ÉL TIENE QUE EXPONERSE A LOS RAYOS DEL SOL DEACUERDO A SU CAPACIDAD ".

EL USO DE LOS PSORALENOS DE GRAN UTILIDAD EN LA DERMATOLOGÍA MODERNA, FUERON CONOCIDOS Y USADOS POR NUESTROS PREDECESORES DESDE HACE CASI TRES MILENIOS.

OTRAS CULTURAS TAMBIÉN HICIERON USO DE DIFERENTES TERAPÉUTICAS PARA EL VITILIGO COMO LOS EGIPCIOS, QUIENES USARON POR SIGLOS FRUTA SECA DE LA PLANTA AMMI-MAJUS. EL PRIMER DOCUMENTO EN DONDE SE REFIERE EL USO DE AMMI-MAJUS SE ENCUENTRA EN EL LIBRO ÁRABE " MOFRADAL AL ADWIYA "POR IBN EL BITAR EN EL SIGLO XIII D.C. (3,10).

DATOS HISTÓRICOS RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

OTROS DATOS HISTÓRICOS INTERESANTES SOBRE EL VITILIGO SON LOS QUE SE REFIEREN A SU PRONÓSTICO, COMO LO MENCIONAN LOS ANTIGUOS MAESTROS DE LA MEDICINA. HIPÓCRATES EN SU OBRA CLÁSICA " PRONÓSTICO " EN DONDE SE MENCIONA LITERALMENTE: " ESTE PADECIMIENTO (VITILIGO) ES EL MAS FÁCIL DE CURAR ENTRE MAS RECIENTE SEA Y ENTRE MAS JOVEN EL PACIENTE, Y MIENTRAS MAS SUAVES Y TIERNAS LAS PARTES DEL CUERPO AFECTADAS ".

VAGHBHATA EN SU CLÁSICO COMPENDIO DE LA INDIA "ASHTAN GAHRIDAYA" (600 D.C.) HACE LA SIGUIENTE ALUCIÓN DEL VITILIGO: " LAS LESIONES EN LAS QUE LOS PELOS NO SE HAN TORNADO BLANCOS, LAS QUE NO ESTÁN ASOCIADAS A HINCHAZÓN, LAS QUE NO HAN LLEGADO A SER CONFLUENTES, SON DE RECIENTE ORIGEN SON CURABLES. LAS LESIONES QUE PRESENTAN CARACTERÍSTICAS CONTRARIAS A ESTAS DEBEN SER DESCARTADAS "(11).

POSIBLES PACIENTES DE VITILIGO EN EL ANTIGUO MÉXICO

TAL VEZ ALGUNOS DE LOS "LEPROSOS" QUE SEGÚN FRAZER, 1935, ERAN OFRECIDOS AL " DIOS DEL MAIZ BLANCO ", POR LOS HABITANTES DE ANTAÑO DE ESTE PAÍS CON EL OBJETO DE ASEGURAR UNA BUENA COSECHA, REALMENTE ESTABAN DESPIGMENTADOS - POR VITILIGO Y OTROS FACTORES. LAS PEQUEÑAS MANCHAS BLANCAS EN LA PIEL DE ESTOS MEXICANOS, DEL ORIGEN QUE FUERAN, REPRESENTABAN SEGÚN SUS CREENCIAS, GRANOS DE MAIZ (11).

" EL MÉDICO DEBE CONOCER LO QUE SUS PREDECESORES HAN CONOCIDO, SINO DESEA ENGAÑARSE ASI MISMO Y A LOS DEMAS ".

(HIPOCRATES)

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

EL VITILIGO ES UNA ENTIDAD DE DISTRIBUCIÓN UNIVERSAL, QUE AFECTA TODOS LOS GRUPOS ETARIOS, A AMBOS SEXOS Y A TODAS LAS RAZAS.

EL PORCENTAJE DE PERSONAS AFECTADAS VARÍA DE UNA SERIE A OTRA, PARA LERNER ESTA ENTIDAD SE PRESENTA EN EL 1% DE LA POBLACIÓN MUNDIAL (12).

HOWITZ EN UN ESTUDIO REALIZADO EN DINAMARCA ENCONTRÓ QUE LA PREVALENCIA ERA DEL 0.38 %, SIENDO EL TAMAÑO DE LA MUESTRA SIGNIFICATIVO ESTADÍSTICAMENTE. SE HA INFORMADO DE CIFRAS DE FRECUENCIA QUE VAN DEL 0.14 A 8.8 % EN DIFERENTES POBLACIONES. EN MÉXICO EN UN ESTUDIO REALIZADO EN EL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA EN EL AÑO DE 1976, COLOCAN AL VITILIGO EN 4º LUGAR DE LA CONSULTA DERMATOLÓGICA DE ESE CENTRO. EN LA MAYORÍA DE LAS ESTADÍSTICAS MEXICANAS DE DIFERENTES INSTITUCIONES, SE REPORTA AL VITILIGO ENTRE EL 3.7 Y EL 5 % DE LA CONSULTA DERMATOLÓGICA (13).

ES UNA ENFERMEDAD QUE SE HA OBSERVADO EN TODOS LOS PAÍSES DEL MUNDO, PARTICULARMENTE EN EGIPTO, INDIA, JAPÓN, MALASIA, RUSIA, EUROPA OCCIDENTAL, ESTADOS UNIDOS Y MÉXICO (8,14).

PARA ROOK LA INCIDENCIA DEL VITILIGO EN LOS INDIVIDUOS CON INTENSA PIGMENTACIÓN RACIAL, ES MAS ELEVADA (15). PARA FITZPATRICK HAY PREDOMINIO RACIAL, DE ESTA ENTIDAD PERO SÍ HACE MENCIÓN DE QUE LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES BLANCOS TIENEN PELO CASTAÑO OSCURO O MEDIANO, PERO PUEDE PRODUCIRSE VITILIGO EN PERSONAS CON PELO PELIRROJO RUBIO O NEGRO; EL COLOR PREDOMINANTE DE LOS IRIS ES EL PARDO, PERO LOS PACIENTES CON VITILIGO PUEDEN TENER OJOS AZULES, GRISES O CAFES (8).

EN LA MAYORÍA DE LAS SERIES REPORTADAS EL VITILIGO PREDOMINA EN EL SEXO FEMENINO, LO CUAL PODRÍA ATRIBUIRSE A LA MAYOR PREOCUPACIÓN POR UN DEFECTO COSMÉTICO EN LAS MUJERES CON RESPECTO A LOS HOMBRES. EN UNA REVISIÓN QUE REALIZÓ GARZA TOBA EN 1969, ENCONTRÓ PREDOMINIO EN EL SEXO MASCULINO (16,17). LEVAI REPORTÓ QUE LA INCIDENCIA FUE MAYOR EN NIÑAS (12 %), QUE EN NIÑOS (7 %), EN UN ESTUDIO QUE SE REALIZÓ AL SUR DE LA INDIA.

EL VITILIGO SE PUEDE PRESENTAR A CUALQUIER EDAD, PERO LA MAYORÍA DE LOS CASOS SE OBSERVAN EN EL PERIODO DE CRECIMIENTO. EL 50 % DE LOS CASOS OCURREN ALREDEDOR DE LOS 20 AÑOS DE EDAD, Y 70 A 80 % SE ENCUENTRAN EN LA 3ª DÉCADA DE LA VIDA. LA EDAD MENOR DE INICIO DEL VITILIGO QUE SE HA REPORTADO ES AL NACIMIENTO (8). Y LA MAYOR ES A LOS 97 AÑOS DE EDAD (5, 18).

ALGUNOS AUTORES HAN PROPUESTO QUE EL VITILIGO PODRÍA SER UN TRASTORNO HEREDITARIO EL CUAL SE TRANSMITIRÍA CON UN PATRÓN AUTOSÓMICO DOMINANTE DE PENETRANCIA VARIABLE. ESTO SE BASA EN QUE SE HA OBSERVADO UNA MAYOR INCIDENCIA DE VITILIGO EN LOS FAMILIARES DE PACIENTES CON ESTA DERMATOSIS. LA FRECUENCIA DE HISTORIA FAMILIAR POSITIVA ES VARIABLE EN DIFERENTES REPORTES EN TODO EL MUNDO, TENIENDO UN RANGO PROMEDIO QUE VA DEL 6.25% AL 18 % EN LA INDIA (19). EN OTROS PAISES SE HAN REPORTADO CIFRAS MAS ALTAS QUE VAN DEL 38 AL 41 % (12).

CUADRO No.1

LA INCIDENCIA DE VITILIGO EN DIFERENTES REGIONES DEL MUNDO.

<u>AUTOR Y AÑO</u>	<u>REGIÓN</u>	<u>INCIDENCIA (%)</u>
BANERJEE AND PAL	CALCUTA (INDIA)	2.5
LEVIA (1958)	VELLORE (INDIA)	4.0
LAHIRI (1959)	CALCUTA (INDIA)	6.0
LERNER (1959)	INDIA	3.0
	JAPÓN	1.64
	U.S.A.	1.0
	U.R.S.S.	0.14
DUTTA Y MANDAL (1969)	CALCUTA (INDIA)	4.3
BEHL Y BHATIA (1971)	DELHI (INDIA)	8.8
SEHGAL (1974)	GOA (INDIA)	2.9
KORANNE Y SACHDEVA (1986)	DELHI (INDIA)	1.25

DATOS SEGÚN KORANNE Y COLS.

PATOGENIA

LA CAUSA DEL VITILIGO AUN CONTINÚA SIENDO DESCONOCIDA SE HAN PROPUESTO DIFERENTES TEORÍAS, PARA UNOS LOS MUY ORGANISISTAS EXISTEN TRES TEORÍAS CLÁSICAS : LA INMUNE, LA NEURA Y LA DE AUTODESTRUCCIÓN. PARA OTROS SE INCLUYEN LA PSICOLÓGICA, LA COMPUESTA Y LAS TRES ANTES MENCIONADAS (8, 20,21).

HIPÓTESIS INMUNE: SUGIERE UNA ABERRACIÓN DE LA VIGILANCIA INMUNOLÓGICA QUE PRODUCE DISFUNCIÓN O DESTRUCCIÓN DE LOS MELANOCITOS. EL DEFECTO PODRÍA SUGERIRSE COMO UNA AUTOINMUNIZACIÓN PRIMARIA CON FORMACIÓN DE AUTOANTICUERPOS CONTRA UN ANTÍGENO DEL SISTEMA MELANOCÍTICO, DE MANERA QUE SE PRODUCE TOXICIDAD PARA LOS MELANOCITOS E INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE MELANINA. OTRA SITUACIÓN PODRÍA SER UNA LESIÓN DE LOS MELANOCITOS CON LIBERACIÓN DE UNA SUBSTANCIA ANTIGÉNICA (8).

NUMEROSAS CONDICIONES CLÍNICAS, NOS SUGIEREN ETIOLOGÍA AUTOINMUNE, HABIENDO UNA CRECIENTE ASOCIACIÓN CON PADECIMIENTOS COMO TIROIDITIS (22), ANEMIA PERNICIOSA (23), DIABETES MELLITUS (24,22), ESCLERODERMIA LOCALIZADA, ALPECIA AREATA (25), MIASTENIA GRAVIS, PENFIGO VULGAR, Y NEVO DE SUTTON (26). ESTA HIPÓTESIS, SE BASA EN EL AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE AUTOANTICUERPOS EN ALGUNOS PACIEN-

TES CON VITILIGO. SE HAN DEMOSTRADO ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE MELANOCITOS NORMALES EN EL 82 % DE 61 CASO DE VITILIGO EN COMPARACIÓN CON NINGUNO DE LOS 35 CONTROLES NORMALMENTE PIGMENTADOS (8). SE ENCONTRARON ANTICUERPOS ANTIMELANOCITOS EN 12 PACIENTES CON VITILIGO (8). TAMBIÉN CON CIERTA FRECUENCIA ESTADÍSTICA, SE HAN ENCONTRADO AUTOANTICUERPOS A ÓRGANOS ESPECÍFICOS CIRCULANTES, EN SUERO DE PACIENTES CON VITILIGO, TALES COMO ANTITIROIDES, ANTIPARED GÁSTRICA Y ANTISUPRARRENAL (27,28).

PARA GÓMEZ-VIDAL, COMO PARA VARIOS AUTORES, EN EL VITILIGO HAY DATOS QUE INDUCEN A PENSAR QUE UNA DE SUS CAUSAS ES INMUNOLÓGICA; ELLOS SON EL FRECUENTE HALLAZGO DE Ig G Y DISMINUCIÓN DEL COMPLEMENTO. EN ALGUNOS PACIENTES, TAMBIÉN EL FRECUENTE INICIO DE LA DESPIGMENTACIÓN EN LA CERCAÑÍA DE UN NUEVO, INculpANDO COMO TEÓRICO INDUCTOR DE ANTICUERPO ANTIPIGMENTO (11).

EN FECHA RECIENTE SE HAN DEMOSTRADO ANTICUERPOS CONTRA LOS MELANOCITOS HUMANOS NORMALES, UTILIZANDO UN ANÁLISIS DE INMUNOPRECIPITACIÓN ESPECÍFICA (15).

CONTINÚA ESTANDO EN VOGA LA INMUNOLOGÍA COMO RESPUESTA A LA CAUSA DE DIFERENTES ENFERMEDADES.

TEORÍA NEURAL : LA HIPÓTESIS NEURAL SOSTIENE QUE EXIS

TE UN MEDIADOR NEUROQUÍMICO QUE DESTRUYE LOS MELANOCITOS O INHIBE LA PRODUCCIÓN DE MELANINA. ÉSTA HIPÓTESIS ESTÁ BASADA EN OBSERVACIONES CLÍNICAS.

LA ASOCIACIÓN OCASIONAL DE COMIENZO CON STRESS EMOCIONAL Y LOS INFORMES DE VITILIGO ENTRE LOS PACIENTES PSIQUIÁTRICOS SUGIERE UNA BASE NEURAL PARA EL VITILIGO (8,).

LA DEMOSTRACIÓN DE LA INTERFASE NEURONA-MELANOCITOS Y DE LOS CAMBIOS NEURONALES EN MANCHAS DE VITILIGO APUNTA HACIA ALGUNA INTERACCIÓN NEURAL.

EN ESTUDIOS ULTRAESTRUCTURALES DE PIEL CON VITILIGO, REALIZADOS POR MORAHASHI, SE HAN ENCONTRADO NUMEROSAS TERMINACIONES NERVIOSAS EN CONTACTO ÍNTIMO CON LA MEMBRANA BASAL DE LA EPIDERMIS Y AUN DENTRO DEL ESPESOR DE LA MISMA, TANTO EN LAS ZONAS HIPOPIGMENTADAS COMO LAS ACRÓMICAS DE LAS LESIONES Y EN GENERAL SE HAN OBSERVADO ASOCIADAS CON MELANOCITOS TANTO NORMALES COMO DEGENERADOS. EN CORTESES SERIADOS HA PODIDO OBSERVARSE QUE ESAS TERMINACIONES SE UNEN A LOS MELANOCITOS O SUS PROCESOS DENDRÍTICOS. ESTOS HALLAZGOS ENFATIZAN LA ÍNTIMA RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO Y EL SISTEMA PIGMENTARIO (11).

EL ORIGEN COMÚN DEL MELANOCITO Y DE LA CÉLULA NEURAL, ASÍ COMO LA EXISTENCIA EN LA HIPÓFISIS DE UNA HORMONA ESTIMULANTE DEL MELANOCITO HAN HECHO PENSAR A ALGUNOS AUTO -

RES EN LA INTERVENCIÓN DE FACTORES NEUROENDÓCRINOS INVOLUCRANDO A LA HIPÓFISIS, SUPRARRENALES, HIPOTÁLAMO Y SISTEMA NEUROVEGETATIVO, COMO CONDUCTORES DE ALGÚN FACTOR QUE INTERRUPIERA LA MELANOGÉNESIS EN DETERMINADO LUGAR, ASI SE APLICARÍA LA APARENTE SISTEMATIZACIÓN DE LAS LESIONES, EL PORQUÉ SE DESPIGMENTA EN DETERMINADO LUGAR Y EN OTRO VECES NO NO (20).

HIPÓTESIS DE LA AUTODESTRUCCIÓN: PROPONE QUE UN PRODUCTO INTERMEDIO O UN METABOLITO EN LA SÍNTESIS DE MELANINA OCASIONA DESTRUCCIÓN DE LOS MELANOCITOS O QUE EL MECANISMO NORMAL PARA LA DESTRUCCIÓN DE LOS MELANOSOMAS SE PRODUCE EN FORMA DESCONTROLADA PARA CAUSAR DISFUNCIÓN O MUERTE DE LOS MELANOCITOS. LERNER SUGIRIÓ QUE LOS MELANOCITOS POSEEN UN MECANISMO PROTECTOR PROPIO QUE PERMITE LA ELIMINACIÓN EXITOSA DE LOS PRECURSORES TÓXICOS DE LA MELANINA QUE SON SINTETIZADOS POR LOS MELANOCITOS PERO QUE RESULTAN TÓXICOS PARA ELLOS (8, 15).

LA HIPÓTESIS DE LA AUTODESTRUCCIÓN DE LOS MELANOCITOS ESTÁ BASADA EN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL VITILIGO Y EN LOS ESTUDIOS EXPERIMENTALES DE DESPIGMENTACIÓN CUTÁNEA POR PRODUCTOS QUÍMICOS, QUE TIENEN UN EFECTO LETAL SELECTIVO SOBRE LOS MELANOCITOS FUNCIONALES. ESTOS COMPUESTOS PUEDEN PRODUCIR UNA LEUCODERMIA INDISTINGUIBLE DEL VITILIGO IDIOPÁTICO (15,30).

CUANTO MAYOR SEA LA ACTIVIDAD PIGMENTARIA DE UN MELANOCITO Y MAYOR LA CANTIDAD DE MELANINA PRODUCIDA, PARECE QUE SERÍA MENOR LA POSIBILIDAD DE SUPERVIVENCIA.

DIFERENTES REPORTES SUGIEREN QUE EXISTE UNA SUSTITUCIÓN DE LOS MELANOCITOS DESTRUIDOS, POR LA CÉLULA DE LANGERHANS. LO CUAL ES MUY INTERESANTE (21,31). EL INCREMENTO DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS SE HA DETECTADO CON IMMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA CON EL USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES OKT 6 (31). TAMBIÉN SE HA REPORTADO UNA HIPERSENSIBILIDAD AL DINITROCLOROBENZENO EN LA PIEL CON VITILIGO MUCHO MAYOR QUE EN LA PIEL NORMAL.

FACTORES GENÉTICOS: LA TEORÍA GENÉTICA NO PERTENECE A LAS TEORÍAS CLÁSICAS, PERO ES ACEPTADA EN UN GRAN NÚMERO DE CASOS YA QUE EN EL 40 % DE LOS PACIENTES CON VITILIGO HAY ANTECEDENTES FAMILIARES. QUIZA LA HERENCIA SEA AUTOSÓMICA DOMINANTE CON EXPRESIVIDAD VARIABLE O MULTIFACTORIAL (11, 20, 32). POR OTRA PARTE NO ESTÁ DESCARTADO QUE SEA DEBIDO A UNA ANOMALÍA METABÓLICA HEREDITARIA.

RECIENTEMENTE EL HLA - B 12 HA SIDO RELACIONADO CON EL VITILIGO. MOHR HA DOCUMENTADO LA APARICIÓN DE LESIONES DE VITILIGO AL MISMO TIEMPO Y LOCALIZACIÓN EN GEMELOS MONOCIGÓTICOS (5).

CUADRO No.2

HISTORIA FAMILIAR DEL VITILIGO

AUTOR	AÑO	%
BANERJEE Y PAL	1956	18.1
LEVIA	1958	11.0
LERNER	1959	38.0
DUTTA Y MANDAL	1969	17.75
SEHGAL	1974	6.9
SARIN Y KUMAR	1977	8.6
LORANNE Y SACHDEVA	1986	24.0

CUADRO SEGÚN KORANNE Y DERM.

FACTORES PSICOLÓGICOS: SE HA MENCIONADO QUE UNA COMOCIÓN NERVIOSA CONSIDERABLE, UN CHOQUE MORAL VIOLENTO, PODRÍA FAVORECER LA APARICIÓN DEL VITILIGO. EN UNA OBSERVACIÓN DE QUEYRAT, EL VITILIGO Y LA CANICIE APARECIERON JUNTOS EN UN JOVEN POCO DESPUÉS DE LA EXPLOSIÓN DE UNA GRANADA, DARIER CITA IGUALMENTE UN CASO DE VITILIGO CONSECUTIVO A UNA COMOCIÓN NERVIOSA TRAUMÁTICA QUE NO HABÍA PROCURADO LESIÓN ORGÁNICA (33).

UBERMAYER CONSIDERA QUE LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES - CON VITILIGO TIENEN UNA TENDENCIA A LA NEUROSIS Y QUE INDEPENDIENTEMENTE DE QUE LOS FACTORES PSICOLÓGICOS SEAN SIGNIFICATIVOS DESDE EL PUNTO DE VISTA ETIOLÓGICO (34,11,33), LA DERMATOSIS PUEDE PROVOCAR ANSIEDAD Y SENTIMIENTO DE MINUSVALÍA, MÁS FRECUENTES EN PERSONAS DE PIEL OSCURA COMO LO HAN DEMOSTRADO ALGUNOS INVESTIGADORES.

SEGÚN IBARRA Y CAMPOS SE PUEDEN POSTULAR DOS HIPÓTESIS:

1.- QUE EL VITILIGO REPRESENTA UN EQUIVALENTE DE LA ANGSTIA TRAUMÁTICA O UNA CONSECUENCIA DE ELLA.

2.- QUE SEA UN EQUIVALENTE DE LA PÉRDIDA DE UNA PERSONA SIGNIFICATIVA Y ENTONCES LA PÉRDIDA DEL PIGMENTO, EL VACÍO CUTÁNEO, TRADUCIRÍA LA PÉRDIDA DE UN OBJETO INTERNO, LA EXPERIENCIA Y ESTABLECIMIENTO DE UN DOLOROSO VACÍO INTRA PSÍQUICO.

GARZA-TOBA MENCIONA QUE EN SUS OBSERVACIONES REALIZADAS EN LOS PACIENTES DEL ISSSTE, ENCONTRÓ QUE EXISTÍA UNA PERSONALIDAD HISTÉRICA CON LLANTO FÁCIL, INESTABILIDAD EMOCIONAL E INQUIETUD DINÁMICA. UNA TEORÍA PROPUESTA POR ÉL SUGIERE QUE LA DISCRÓMIA SERÍA EXPRESIÓN DE LA ANGUSTIA, LA CUAL SERÍA LIBERADA POR LAS VÍAS VEGETATIVAS PRIMARIAS ELEMENTALES, AL NO PODER LIBERARSE CONSCIENTEMENTE (11,16, 17).

SEGÚN MACOTELA Y COLS. LOS PACIENTES CON VITILIGO TIENEN INTELIGENCIA BAJA, CONCRETA Y PRÁCTICA, ANSIEDAD DEPRESIÓN ASI COMO ASPIRACIONES INTELECTUALES MUY POR ENCIMA DE LA CAPACIDAD REAL DE ESTOS PACIENTES QUE PRODUCE EN ELLOS FRUSTRACIÓN CONSTANTE (11).

PARA SAÚL LA PIEL ES UN EXTENSO ÓRGANO DE EXPRESIÓN EMOCIONAL, " UN ESPEJO DEL ALMA " ES EL ÓRGANO ERÓGENO POR EXCELENCIA Y TAL VEZ MUCHOS CONFLICTOS DE ESTE TIPO PODRÁN REFLEJARSE EN ELLA, QUIZÁ SERÁ LA EXPLICACIÓN DE LOCALIZACIONES PECULIARES DEL VITILIGO EN EL PENE, REGIÓN PERIANAL O PERIORAL (20).

SE HA PENSADO QUE EL VITILIGO PODRÍA REPRESENTAR UN EQUIVALENTE DE LA ANGUSTIA TRAUMÁTICA O SU CONSECUENCIA, POR EJEMPLO AL PERDER UNA PERSONA QUERIDA, ESTE HECHO REPRESENTARÍA POR PÉRDIDA DEL PIGMENTO, UN ESPECIE DE VACÍO CUTANEO (20).

SE HAN MENCIONADO QUE LAS ALTERACIONES PSICOLÓGICAS SON MÁS FRECUENTES EN SUJETOS DE TEZ MORENA Y NEGROS, ESTO PODRÍA SER DEBIDO A QUE EL DEFECTO ES MAS APARENTE EN ESTAS PERSONAS QUE EN LAS DE PIEL BLANCA.

PARA LOS MUY ORGANICISTAS, ESTA TEORÍA NO ES VÁLIDA O DÍA A DÍA PIERDE TERRENO, TOMANDO LOS FACTORES PSICOLÓGICOS MAS QUE COMO UNA CAUSA COMO UNA CONSECUENCIA DE UN PADECIMIENTO QUE AFECTA EN FORMA IMPORTANTE LA ESTÉTICA Y EL AUTO ESTIMA DE LOS PACIENTES. PERO CONTINÚA SIENDO UN PILAR FUNDAMENTAL COMO CAUSA O FACTOR DESCENDENANTE DEL VITILIGO PARA LA ESCUELA DERMATOLÓGICA MEXICANA.

TEORÍA COMPUESTA: ESTA TEORÍA SE BASA EN QUE NINGUNA DE LAS HIPÓTESIS ANTERIORES SON DEL TODO SATISFACTORIAS. LA AUSENCIA DE UN INFILTRADO MONONUCLEAR EN LA MAYORÍA DE LAS MÁCULAS DE VITILIGO NO SE EXPLICA POR LA HIPÓTESIS INMUNE. NO SE DEMOSTRARON INMUNOGLOBULINAS ANORMALES, ANOMALÍAS DE LAS PRUEBAS CUTÁNEAS TRANSFORMACIÓN DE LOS LINFOCITOS CON EXTRACTO DE MELANOMA O DE MELANINA DEL PELO, TIPIFICACIÓN LINFOCITARIA. LA HIPÓTESIS NEURAL SE DEBILITA POR LA AUSENCIA DE VITILIGO EN LOS SÍNDROMES DE DENERVACIÓN, LA AUSENCIA DE ALTERACIÓN DEL CURSO CON LA SIMPECTOMÍA Y LA AUSENCIA DE ANOMALÍAS CONSTANTES EN EL L.C.R.

POSIBLEMENTE LA DESTRUCCIÓN DEL MELANOCITO YA SEA A

TRAVÉS DE UN MECANISMO AUTODESDRUCTOR INCONTROLADO Y A -
TRAVÉS DEL DAÑO DE LOS MELANOCITOS POR UN MEDIADOR TÓXICO,
LIBERA UNA SUSTANCIA ANTIGÉNICA QUE ES TÓXICA PARA LOS -
MELANOCITOS. UNA VEZ PRODUCIDA LA REACCIÓN ANTIGENO-ANTI-
CUERPO INICIAL ES INNECESARIA LA PRESENCIA DE NUEVOS LIN-
FOCITOS. PODRÍA REQUERIRSE " CIERTA DISPOSICIÓN" ENTRE -
LA PLACA NERVIOSA TERMINAL Y LOS MELANOCITOS ADYACENTES -
PARA QUE ESTE MECANISMO DESTRUCTOR SEA DESENCADENADO --
(7, 8).

CAUSAS PRECIPITANTES

MUCHOS PACIENTES ATRIBUYEN EL COMIENZO DE SU PADECIMIENTO A ALGUNA CRISIS EMOCIONAL, PÉRDIDA DE TRABAJO, MUERTE EN LA FAMILIA O ALGUNA OTRA EXPERIENCIA NEGATIVA. OTROS PACIENTES LA RELACIONAN CON ALGUNA LESIÓN FÍSICA FUNDAMENTANDO ESTA ÚLTIMA EN QUE EL VITILIGO ES UNA AFECCIÓN QUE PRESENTA FENÓMENO DE KOEBNER.

SE HA MENCIONADO OTROS FACTORES COMO QUEMADURAS SOLARES O BRONCEADO.

SE HA OBSERVADO QUE EL VITILIGO SE ORIGINA, PROGRESA, MEJORA DURANTE EL EMBARAZO O DESPUES DE ÉL O DEL EMPLEO DE UN AGENTE ANOVULATORIO ORAL, PERO NO PREVALECE NINGÚN EFECTO CONSTANTE (8).

CLASIFICACION DEL VITILIGO SEGUN
FITZPATRICK

LOCALIZADO

FOCAL

UNA O MÁS MÁCULAS EN UN ÁREA AISLADA
PERO NO SEGMENTARIA.

LOCALIZADO

SEGMENTARIO

UNA O MÁS MÁCULAS EN UNA DISTRIBUCIÓN
DERMATÓMICA O CASI DERMATÓMICA.

GENERALIZADO

ACROFACIAL

EXTREMIDADES DISTALES Y CARA

VULGAR

MÁCULAS DISEMINADAS EN DISTRIBUCIÓN
SIMÉTRICA, CLÁSICA O ASIMÉTRICA.

UNIVERSAL

COMPROMISO CORPORAL TOTAL O CASI TOTAL.

MIXTO

SEGMENTARIO MÁS VULGAR O ACROFACIAL.

FITZPATRICK T.B. DERMATOLOGÍA EN MÉDICINA GENERAL.
EDITORIAL MÉDICA AMERICANA, BARCELONA, 1988: 950.

CUADRO CLINICO

ESTÁ CONSTITUIDO POR MANCHAS ACRÓMICAS O HIPOCRÓMICAS DE VARIOS MILÍMETROS O CENTÍMETROS DE DIÁMETRO, REDONDAS, OVALES O DE FORMAS CAPRICHOSAS, ALGUNAS ZOOMÓRFICAS, CON MÁRGENES LIGERAMENTE DIFUSOS O RELATIVAMENTE NITOS. NO HAY OTROS CAMBIOS EPIDÉRMICOS Y EN OTROS ASPECTOS LA PIEL ES NORMAL (8).

LAS LESIONES HIPOMELANÓTICAS SUELEN DETECTARSE PRIMERO EN LA PIEL EXPUESTA AL SOL, COMO PUEDE SER LA CARA O DORSO DE LAS MANOS (15). EXISTE UN PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN CARACTERÍSTICO, PERO PUEDEN OBSERVARSE EN CUALQUIER TOPOGRAFÍA. LAS ÁREAS QUE CON MAYOR FRECUENCIA SON AFECTADAS SON LAS QUE ESTÁN SOMETIDAS A FRICCIÓN Y TRAUMATISMO REPETIDO, LAS QUE SE ENCUENTRAN EN SUPERFICIES OSEAS EXTENSORAS, EN PARTICULAR LAS QUE RECUBREN DEDOS, RODILLAS Y CODOS; PERI ORIFICIALES (ALREDEDOR DE LOS OJOS, NARIZ, BOCA Y RECTO), AREAS TIBIALES ANTERIORES, SUPERFICIES FLEXORAS DE LAS MUÑECAS, AXILAS Y PORCIÓN INFERIOR DEL DORSO (8,15,20). ARENAS MENCIONA QUE TAMBIÉN PUEDEN VERSE AFECTADAS LAS MUCOSAS VAGINAL, ORAL Y EL GLANDE (32). ALGUNOS AUTORES MENCIONAN QUE LAS MÁCULAS AMELANÓTICAS DEL VITILIGO SE ENCUENTRAN ESPECIALMENTE EN LAS ÁREAS QUE SUELEN ESTAR HIPERPIGMENTADAS. LAS LESIONES PUEDEN TENDER A LA SIMETRÍA AUNQUE PUEDEN AFECTAR SÓLO UN LADO DEL CUERPO O BIEN FORMAR UNA

DISTRIBUCIÓN METAMÉRICA (15).

HAN SIDO DESCRITAS DIFERENTES VARIEDADES DE VITILIGO POR PRESENTAR UNA MORFOLOGÍA O TOPOGRAFÍA PARTICULAR. TODAS LAS LESIONES SON DE SUPERFICIE LISA, DE BORDES PRECISOS Y SIN ACTIVIDAD.

VITILIGO TRICRÓMO: ESTÁ CARACTERIZADO POR PRESENTAR UN ANILLO AMPLIO Y ESTRECHO, DE COLOR INTERMEDIO O TOSTADO, SE LE DA EL NOMBRE DE TRICROMO, PORQUE EXISTE UN COLOR PARDO NORMAL, OTRO TOSTADO INTERMEDIO Y UN BLANCO PURO. ALGUNOS AUTORES MENCIONAN UNA VARIEDAD DE VITILIGO QUE DENOMINAN CUADRICROMO, LA CUAL PRESENTA LOS TRES TONOS DE LA VARIEDAD TRICROMO MAS UN CUARTO COLOR PARDO OSCURO ALREDEDOR DE LOS FOLÍCULOS PILOSOS EN DONDE EXISTEN MANCHAS BLANCAS DE VITILIGO, PUDIENDO OBSERVARSE MÁCULAS PUNTIFORMES DE PIGMENTACIÓN NORMAL O AUMENTADA.

VITILIGO INFLAMATORIO: ESTA VARIEDAD DE VITILIGO PRESENTA UN BORDE ERITEMATOSO, ELEVADO, PRURIGINOSO.

VITILIGO PERINÉVICO, NEVO HALO O ENFERMEDAD DE SUTTON: CONSISTE EN UNA MANCHA ACRÓMICA QUE RODEA A UN NEVO PIGMENTADO, EL CUAL TIENDE LENTAMENTE A LA DESPIGMENTACIÓN. SIENDO ESTE TIPO DE VITILIGO UNA DE LAS BASES QUE EXPLICA LA TEORÍA INMUNOLÓGICA.

LEUCOPATÍA PUNCTATA ET RETICULARIS SIMÉTRICA O ENFERMEDAD DE SAFÚ: ES UNA VARIEDAD POCO FRECUENTE DE VITILIGO SE CARACTERIZA POR SER DISEMINADA RETICULADA Y SIMÉTRICA. ÉSTA VARIEDAD DE VITILIGO APOYA LA TEORÍA NEURAL.

EN ALGUNOS PACIENTES SE PUEDE OBSERVAR UNA AMELANOSIS TOTAL O CASI COMPLETA CON LA PERSISTENCIA DE ISLAS DE PIEL DE COLORACIÓN NORMAL Y ESTAS MÁCULAS TIENEN UN BORDE CONCAVO QUE ES MUY ÚTIL PARA HACER EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL - CON MÁCULAS HIPERPIGMENTADAS SOBRE PIEL NORMAL EXTREMADAMENTE CLARA. CUANDO SE PRESENTA REPIGMENTACIÓN ACTIVA EN EL - VITILIGO LOS BORDES SON CONVEXOS Y AFILADOS.

EL NÚMERO DE LAS MANCHAS PUEDE SER DE UNA SOLA LESIÓN O CIENTOS DE ELLAS. LA VELOCIDAD DE APARICIÓN O DE CRECIMIENTO DE LAS MANCHAS PUEDE SER LENTA O RÁPIDAMENTE PROGRESIVA.

EN EL VITILIGO, EL PELO QUE HAY EN LAS MANCHAS, CON FRECUENCIA MANTIENE UNA PIGMENTACIÓN NORMAL, PERO EN LAS LESIONES MAS ANTIGUAS, LOS PELOS AMENUDO TAMBIÉN ESTÁN AMELANÓTICOS. SE INFORMA ACROMOTRIQUIA EN 9 A 45 % DE LOS PACIENTES CON VITILIGO (34,35).

CUANDO SE PRODUCE DESPIGMENTACIÓN DEL PELO DEL CUERO CABELLUDO PUEDE SER INDEPENDIENTE O BIEN SUBYACENTE A UNA

MÁCULA DE VITILIGO EN LA PIEL CABELLUDA.

LA AFECCIÓN DE PALMAS Y PLANTAS ACTUALMENTE ES BASTANTE COMÚN, AUNQUE EN LAS PERSONAS DE TEZ BLANCA EN OCASIONES ES POCO EVIDENTE, POR LO CUAL ES DE GRAN UTILIDAD EL USO DE LA LÁMPARA DE WOOD PARA EL DIAGNÓSTICO DEL VITILIGO EN ESTA LOCALIZACIÓN (8).

LAS ÁREAS TRAUMATIZADAS PUEDEN DESARROLLAR FENÓMENO DE KOEBNER O UNA DE VITILIGO QUE CORRESPONDA AL SITIO DE LA LESIÓN; UNA LACERACIÓN DEJARÁ UNA MANCHA DE DESPIGMENTACIÓN LINEAL (36,37).

EVOLUCION

LA EVOLUCIÓN DEL VITILIGO ES IMPREDECIBLE. ALGUNOS AUTORES O LA MAYORÍA ESTAN DE ACUERDO QUE EN GRAN NÚMERO DE LOS CASOS, EL VITILIGO SE CARACTERIZA POR PROGRESIÓN LENTA CON PERÍODOS DE ESTABILIDAD Y DE PROGRESIÓN RÁPIDA. EN 6 A 44 % SE PRODUCE REPIGMENTACIÓN ESPONTÁNEA PERO SOLO EN RAS OCASIONES ES CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA O COSMÉTICAMENTE SATISFACTORIA (8). OTROS AUTORES REFIEREN REPIGMENTACIÓN ESPONTÁNEA EN 30 %.

PARA LA MAYORÍA DE LOS AUTORES LA EVOLUCIÓN DEL VITILIGO ES CRÓNICA, E INSIDIOSA (8, 20, 32) CON UNA TENDENCIA A LA CURACIÓN ESPONTÁNEA MAYOR EN LOS INFANTES.

HISTOPATOLOGIA

EL PROCESO ESENCIAL ES LA DESTRUCCIÓN DE LOS MELANOCITOS. HAY DIFERENCIA EN LA HISTOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES - DEPENDIENDO DE LA EVOLUCIÓN, ASÍ LAS LESIONES CRÓNICAS TIENEN A NO TENER MELANOCITOS LO CUAL SE DEMUESTRA CON LAS TINCIONES ARGÉNTICAS Y CON LA REACCIÓN DOPA (38). MIENTRAS QUE LAS LESIONES RECIENTES Y LAS ZONAS PERIFÉRICAS HIPOPIGMENTADAS, REVELAN UNOS POCOS MELANOCITOS DOPA-POSITIVOS Y ALGUNOS GRÁNULOS DE MELANINA EN LA CAPA BASAL. ALGUNOS AUTORES DESCRIBEN UN INFILTRADO LINFOCÍTICO DÉRMICO EN EL MARGEN DE LAS ÁREAS DESPIGMENTADAS (38). SE HAN OBSERVADO QUERATINOCITOS VACUOLADOS EN LA PIEL NORMALMENTE PIGMENTADA HASTA 15 CM DE DISTANCIA DE UNA MÁCULA DE VITILIGO. LA EPIDERMIS Y LA DERMIS SON NORMALES EN OTROS ASPECTOS.

DESDE HACÉ VARIAS DÉCADAS SZABO Y JARRETT, DESCRIBIERON TRES TIPOS DE VITILIGO DE ACUERDO A SU HISTOLOGÍA LO QUE PROBABLEMENTE TENGA IMPORTANCIA PRONÓSTICA. EL PRIMERO FUE EL QUE DENOMINARON DOPA NEGATIVO, EN EL CUAL NO SE IDENTIFICARON MELANOCITOS. EL SEGUNDO FUE EL QUE DENOMINARON TIPO I RELATIVO, EN EL CUAL LOS MELANOCITOS APARECEN EN NÚMERO NORMAL PERO SON DEBILMENTE POSITIVOS PARA LA DOPA. EL TERCERO FUE EL DENOMINADO TIPO II RELATIVO EN EL QUE EL NÚMERO DE MELANOCITOS ESTÁ REDUCIDO PERO TIENEN GRANDES DENSIDADES (39).

LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA CONFIRMA LA AUSENCIA DE MELANOCITOS EN EL VITILIGO CRÓNICO, SEGÚN BIRBECK. EN LA ZONA PERIFÉRICA HIPOPIGMENTADA, LOS MELANOCITOS MUESTRAN SIGNOS DE DEGENERACIÓN. HAY AUMENTO EN FORMA IMPORTANTE EN LA CAPA BASAL DE ESAS MISTERIOSAS CÉLULAS ACTUALMENTE LIGADAS EN ALGUNA FORMA CON FENÓMENOS INMUNOLÓGICOS: LAS CÉLULAS DE LANGERHANS COMO SI LOS MELANOCITOS FUERAN SUSTITUIDOS POR ESTAS CÉLULAS (20,21,31,40,41). NO TODOS LOS AUTORES ACEPTAN QUE SE PRESENTE ESTE AUMENTO DE CÉLULAS PERO LA GRAN MAYORÍA SÍ ESTÁN DE ACUERDO. DENTRO DE LOS AUTORES QUE NO ESTÁN DE ACUERDO O AL MENOS EN LA TOTALIDAD, SE ENCUENTRA MISHIMA, QUIEN ESTUDIÓ CINCO MUESTRAS DE VITILIGO CON UNA EVOLUCIÓN DE 7 MESES A 18 AÑOS Y OBSERVÓ QUE EL NÚMERO PROMEDIO DE CÉLULAS DE LANGERHANS NO SE MODIFICABA, AUNQUE EL NÚMERO PROMEDIO EN LA CAPA SUPRABASAL ESTABA DISMINUIDO Y EL DE LA CAPA BASAL, AUMENTADO. EL NÚMERO DE CÉLULAS INDETERMINADAS ESTABA MUY AUMENTADO, PARALELAMENTE A LA DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE MELANOCITOS. EN ETAPAS MÁS TARDÍAS LA POBLACIÓN DE CÉLULAS INDETERMINADAS DESAPARECIÓ. ALGUNOS AUTORES SUGIEREN QUE LOS MELANOCITOS SE TRANSFORMAN EN CÉLULAS INDETERMINADAS O INACTIVAS QUE POSTERIORMENTE SON DEGRADADAS. TODAVÍA NOS QUEDA MUCHO POR DESCUBRIR O CONOCER SOBRE ESA INTERESANTE CÉLULA DE LANGERHANS.

DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

EN LA GRAN MAYORÍA DE LOS CASOS ES CLÍNICO, SÓLO EN LAS PERSONAS DE TEZ MUY BLANCA SE REQUIERE DEL USO DE LA LUZ DE WOOD PARA HACER MAS EVIDENTE LA DERMATOSIS.

ES CONVENIENTE ESTUDIAR EL TIPO DE PERSONALIDAD DE CADA PACIENTE Y LA INFLUENCIA DE ELLA SOBRE LA VIDA Y RELACIONES DEL ENFERMO. PARA HACER UN DIAGNÓSTICO MAS INTEGRAL.

EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HAY QUE HACERLO CON LAS SIGUIENTES ENTIDADES:

PIEBALDISMO

SÍNDROME DE WARDENBURG

SÍNDROME DE WOLF

SÍNDROME DE ZIPRKOUSKI-MARGOLIS

SÍNDROME DE VOGT KOYANAGI-HARADA (43,44).

SÍNDROME DE CHEDIAC-HIGASHI

NEVO ANÉMICO

NEVO ACRÓMICO

HIPOMELANOSIS GUTATA IDIOPÁTICA (42).

HIPOMELANOSIS POSTINFLAMATORIA

HIPOMELANOSIS DE ITO

ESCLEROSIS TUBEROSA

ALBINISMO

ESCLEROSIS TUBEROSA

DESPIGMENTACIÓN OCASIONADA POR HIDROQUINONA

PITIRIASIS VERSICOLOR

PITIRIASIS ALBA

CASOS INDETERMINADOS DE LEPROSIS QUE ADEMÁS PRESENTAN DIS-
ESTESIA EN LAS LESIONES, LA CUAL NO SE PRESENTA EN
LOS CASOS DE VITILIGO.

MAL DEL PINTO EN ETAPA TARDÍA. MUY IMPORTANTE EN DÉCA-
DAS ANTERIORES POR SU GRAN FRECUENCIA EN ESOS AÑOS.

HACER EL DIAGNÓSTICO DEL VITILIGO ES FÁCIL, PERO ES CON-
VENIENTE TENER EN MENTE LAS ENTIDADES ANTES ENLISTADAS PARA
ASEGURAR NUESTRO DIAGNÓSTICO.

TRASTORNOS ASOCIADOS

SE HA DEMOSTRADO LA PRESENCIA DE DIFERENTES ENTIDADES CON MAYOR FRECUENCIA QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL, GRAN MAYORÍA CORRESPONDEN A TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS O BIEN ENTIDADES QUE SE HA PENSADO QUE TENGAN UNA ETIOLOGÍA DE CARÁCTER INMUNOLÓGICO.

LERNER DEMOSTRÓ ANOMALÍAS PIGMENTARIAS DEL IRIS Y DE LA RETINA EN PACIENTES CON VITILIGO. FITZPATRICK REFIERE ANTECEDENTES DE IRITIS Y CORIORRETIHITIS EN UN 10 A 40 % DE PACIENTES CON VITILIGO.

DESDE 1851 CORTI ENCONTRÓ MELANINA EN LA ESTRÍA VASCULAR, EN EL LIGAMENTO ESPIRAL, Y EN EL NERVIO COCLEAR VESTIBULAR DE VACAS Y BORREGOS (43,44). TOSI Y COLS. REPORTAN ANORMALIDADES AUDITIVAS EN 8 DE 50 PACIENTES ESTUDIADOS CON VITILIGO. EN ESTOS PACIENTES ENCONTRÓ DISMINUCIÓN DE LA AGUDEZA AUDITIVA (44,45).

HENDERSON Y COLS. REPORTAN LA ASOCIACIÓN DE ERITEMA DISCRÓMICO PERSTANS Y VITILIGO EN UN PACIENTE DE 31 AÑOS DE EDAD.

PARHON Y DEREVICI ENCONTRARON 25 PACIENTES CON VITILIGO Y ENFERMEDAD DE GRAVES. TAMBIÉN SE HA OBSERVADO ASOCIACIÓN DE VITILIGO CON HIPERTIROIDISMO, HIPOTIROIDISMO Y TI

ROIDITIS. LA FRECUENCIA DE VITILIGO EN LA ENFERMEDAD TIROIDEA VARIA DESDE 0.62 A 12.5 %. EL HIPERTIROIDISMO, LA ENFERMEDAD DE GRAVES Y LA TIROIDITIS SON LOS TRASTORNOS ASOCIADOS MAS COMUNES SEGÚN FITZPATRICK. EN 18 PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS DE EDAD, ENCONTRARON SIETE CON EVIDENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA. EL VITILIGO PUEDE COMENZAR ANTES DE LA ENFERMEDAD TIROIDEA, SIMULTANEAMENTE CON ELLA O DESPUÉS. ROBERT SUGIRIÓ QUE EL ESTADO HIPERTIROIDEO PRODUCÍA DISMINUCIÓN DE LA OXIDACIÓN CUTÁNEA, DE MANERA QUE SE PRODUCÍA MENOS MELANINA.

SE OBSERVÓ DIABETES MELLITUS, TANTO JUVENIL COMO DEL ADULTO, EN PORCENTAJES QUE VAN DEL 1 AL 7. SIENDO ESTA CIFRA NO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA EN RELACIÓN CON LA POBLACIÓN GENERAL. SE HA REPORTADO ESTA ASOCIACIÓN CON MAYOR FRECUENCIA EN PACIENTES QUE PRESENTAN VITILIGO DE INICIO TARDÍO.

SE HA REPORTADO ENFERMEDAD DE ADDISON EN PACIENTES CON VITILIGO. LA INCIDENCIA DE VITILIGO EN LA ENFERMEDAD DE ADDISON ES DE 2 %.

OTRO DE LOS PADECIMIENTOS QUE SE HA ASOCIADO AL VITILIGO ES LA ANEMIA PERNICIOSA, SIENDO ESTA 30 VECES MÁS FRECUENTE EN PACIENTES CON VITILIGO QUE EN LA POBLACIÓN GENERAL.

HAY UNA MAYOR INCIDENCIA DE ACLORHIDRIA EN REPOSO EN LOS PACIENTES CON VITILIGO.

HASTA HACE UNA DÉCADA SE HABÍA INFORMADO DE 26 CASOS DE INSUFICIENCIA MULTIGLANDULAR Y VITILIGO, 20 TENÍAN ENFERMEDAD TIROIDEA, 15 ANEMIA PERNICIOSA, 10 ENFERMEDAD DE ADDISON, 9 DIABETES MELLITUS Y 2 DISFUNCIÓN GONADAL.

SE HA REPORTADO LA PRESENCIA DE ALOPECIA AREATA EN EL 16 % DE LOS PACIENTES CON VITILIGO. ÉSTAS DOS ENTIDADES SE HAN ASOCIADO A ENFERMEDADES TIROIDEAS, MÚLTIPLES AUTO ANTICUERPOS Y PARATIROIDISMO.

HASTA EN 37 % DE LOS PACIENTES CON VITILIGO SE OBSERVA ENCANECIMIENTO PREMATURO DEL PELO, ALEJADO DE LAS MÁCULAS.

LA LEUCODERMIA SEMEJANTE AL VITILIGO HA SIDO UN HALAZGO SECUNDARIO EN EL MELANOMA MALIGNO, EN EL INTERIOR ALREDEDOR Y EN SITIOS ALEJADOS DE LA LESIÓN PRIMARIA. LA LEUCODERMIA PUEDE PRECEDER A LA APARICIÓN DEL MELANOMA, - AUNQUE HABITUALMENTE ES CONSECUTIVA A ÉL, Y PODRÍA TENER UN SIGNIFICADO PRONÓSTICO FAVORABLE (8,46). BYSTRYN Y COLS. OBSERVARON QUE 46 DE 1140 PACIENTES CON MELANOMA MALIGNO VISTO NYU MEDICAL CENTER EN UN PERIODO DE 10 AÑOS, PRESENTARON ÁREAS DE HIPOPIGMENTACIÓN (47).

SE HA MENCIONADO LA COEXISTENCIA DE VITILIGO Y PSORIASIS EN UN MISMO PACIENTE, PERO EN CIFRAS NO ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS.

SE HA REPORTADO UN CASO DE VITILIGO GENERALIZADO SEGUNDO DE SÍNDROME DE SEZARY (47).

TRATAMIENTO

DENTRO DEL TRATAMIENTO DEL VITILIGO HAY QUE PENSAR EN DIFERENTES ASPECTOS, TANTO EN LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS COMO EN EL ESTADO ANÍMICO DEL PACIENTE.

ES UNA ENFERMEDAD QUE POR SU AFECCIÓN ESTÉTICA ES ESTIGMATIZANTE, POR LO CUAL HAY QUE INFORMAR AMPLIAMENTE AL PACIENTE DE LO QUE ES SU ENFERMEDAD, EVITANDO LAS MALAS NOTICIAS COMO " NO TODOS LOS PACIENTES PRESENTAN CURACIÓN DE ESTE PADECIMIENTO " O " EN NINGÚN LUGAR DEL MUNDO SE HA ENCONTRADO EL MEDICAMENTO 100 % EFECTIVO PARA CURAR ESTA ENFERMEDAD ". ES CONVENIENTE INFORMAR AL PACIENTE DE QUE ESTA ENTIDAD NO AFECTA ÓRGANOS INTERNOS Y QUE EXISTEN DIFERENTES MÉTODOS TERAPÉUTICOS QUE EN UN NÚMERO IMPORTANTE DE PERSONAS HAN DADO BUENOS RESULTADOS.

DENTRO DE LOS TRATAMIENTOS PODEMOS MENCIONAR LA FOTOQUIMIOTERAPIA, EL USO DE ESTEROIDES, LOS IRRITANTES LOCALES, LOS PLACEBOS, LOS COSMÉTICOS Y LOS MICROINJERTOS.

DENTRO DE LA FOTOQUIMIOTERAPIA EXISTEN DIFERENTES MÉTODOS, UNO ES CON EL USO DE PSORALENOS TÓPICOS, Y EL OTRO ES CON EL USO DE PSORALENOS ORALES. LOS PSORALENOS TÓPICOS SON MUY FOTOTÓXICOS, POR LO CUAL ES CONVENIENTE INFORMAR AMPLIAMENTE AL PACIENTE DE LO DELICADO QUE RESULTA ES.

TE TRATAMIENTO Y HAY QUE ESTAR SEGUROS DE QUE EL PACIENTE SEGUIRÁ TODAS LAS INDICACIONES. EL MAS USADO ES EL 8- ME TOXIPSORALENO AL 0.15 %, SE INDICA APLICAR UNA HORA ANTES DE LA EXPOSICIÓN AL SOL. ES RECOMENDABLE EL USO DE FILTROS SOLARES DESPUÉS DE LA EXPOSICIÓN SOLAR PARA EVITAR QUEMADURAS POSTERIORES YA QUE EL MEDICAMENTO PERMANECE EN LA PIEL POR UN PERÍODO MAYOR A LAS 24 HORAS. POR LO CUAL EL USO DEBERÁ HACERSE TRES A CUATRO VECES POR SEMANA.

DENTRO DE LOS PSORALENOS ORALES ENCONTRAMOS UNA REPIGMENTACIÓN DEL 50 AL 70 % DE LOS PACIENTES TRATADOS. EL MAS USADO ES EL 4,5',8 TRIMETILPSORALENO. SE LE INDICA AL PACIENTE QUE TOMA LOS PSORALENOS A DOSIS DE 0.6 MG/KG DE PESO 2 HORAS ANTES DE LA EXPOSICIÓN GRADUAL, CUIDADOSAMENTE CONTROLADA, A LA LUZ SOLAR CON PREFERENCIA ALREDEDOR DEL MEDIO DÍA. EL TRATAMIENTO DEBERÁ CONTINUARSE AL MENOS DURANTE 6 MESES Y ALGUNAS PERSONAS REQUIEREN HASTA UN AÑO.

LOS PSORALENOS ORALES NO DEBERÁN USARSE EN NIÑOS MENORES DE 10 AÑOS PUES LA PORCIÓN ANTERIOR DEL OJO NO ESTA ADECUADAMENTE MADURA Y PUEDE OCASIONAR DAÑO A LA RETINA.

LOS ESTEROIDES TÓPICOS, SE RECOMIENDAN SÓLO EN MANCHAS MUY PEQUEÑAS. HAY CONTROVERSIAS EN CUANTO A QUE TIPO DE ESTEROIDES HAY QUE EMPLEAR, ALGUNOS INDICAN DE BAJA POTENCIA COMO LA HIDROCORTISONA, MIENTRAS LOS MAS, ESTEROI-

DES DE ALTA POTENCIA, INDICANDO BETAMETASONA AL 0.1 % O CLQ BETASOL AL 0.05 % EN FRECUENCIA DE DOS VECES AL DÍA. DURANTE EL TRATAMIENTO DE ESTA ENTIDAD CON ESTEROIDES, DEBERÁ TENERSE CONTROL MINUCIOSO PARA EVITAR LAS COMPLICACIONES COMO SON LA PRESENCIA DE TELANGIECTACIAS Y ESTRÍAS.

DENTRO DE LOS IRRITANTES LOCALES SE USAN EL ACEITE ESSENCIAL DE LA LIMA, LA ESENCIA DE BERGAMOTA QUE TAMBIÉN SON PSORALENOS NATURALES. OTROS IRRITANTES SON EL ÁCIDO ACÉTICO Y EL ÉTER QUE HOY EN DÍA SON POCO USADOS COMO TRATAMIENTO DE ESTA ENTIDAD.

DENTRO DE LOS COSMÉTICOS TENEMOS AL COVERMARK Y EL DERMABLEND. LOS CUALES PUEDEN DAR MUY BUENOS RESULTADOS SI SE LE INDICA AL PACIENTE LA FORMA ADECUADA DE USARLO.

CON LA TENDENCIA DE ACEPTAR LA TEORÍA INMUNOLÓGICA CADA DÍA CON MAYOR ENTUSIASMO, LOS PLACEBOS VAN TOMANDO UN PAPEL SECUNDARIO O NULO.

PARA LOS VITILIGOS CRÓNICOS Y ESTABLES, SE ESTÁN USANDO LOS MICROINJERTOS CON RESULTADOS VARIABLES, TENIENDO MAYOR ACEPTACIÓN LA TÉCNICA DE SACABOCADO (48,49,50). OTRO MÉTODO ES EL TRANSPLANTE DE MELANOCITOS CULTIVADOS IN VITRO CON RESULTADOS QUE PODRÍAN SER PROMETEDORES EN TIEMPOS VENIDEROS (51).

" EL DIAGNÓSTICO DE VITILIGO ES RÁPIDO Y FÁCIL, SU COMPRENSIÓN HASTA AHORA ESTÁ EN EL TERRENO DE LO ENIGMÁTICO Y SU TRATAMIENTO Y MANEJO RESIDEN MÁS EN EL CRITERIO Y COMPRENSIÓN DEL MÉDICO HACIA SU PADECIMIENTO QUE EN LA PROFUNDIDAD DE SUS CONOCIMIENTOS " .

SAÚL (20) .

ACIDO RETINOICO

DESDE HACE MUCHOS AÑOS SE HA VISTO QUE LA IRRITACIÓN DE LA PIEL, AFECTADA DE VITILIGO O DE ALOPECIA AREATA RESPONDE CON REPIGMENTACIÓN Y SALIDA DE PELO RESPECTIVAMENTE, A LOS TOQUES RUBEFACIENTES LOCALES Y AL DINITROCLOROBENZENO (52). ASÍ MISMO, EL ÁCIDO RETINOICO ES IRRITANTE, DESCAMA LA PIEL Y SE USA PARA TRATAR EL ACNÉ Y OTRAS DERMATOSIS (52,53,54,). ES EL METABOLITO MÁS IMPORTANTE DE LA OXIDACIÓN DEL RETINOL, QUE ES UN ALCOHOL PRIMARIO. ESTÁ PRESENTE EN FORMA ESTERIFICADA EN LOS TEJIDOS DE ANIMALES, PRINCIPALMENTE EN EL HÍGADO (55). CIERTAS MODIFICACIONES ESTRUCTURALES DEL RETINOL SON POSIBLES SIN DESTRUIR SU ACTIVIDAD. EL ÁCIDO RETINOICO (VITAMINA A ÁCIDA), EN EL QUE EL GRUPO ALCOHOL ESTÁ OXIDADO, COMPARTE ALGUNAS DE LAS ACCIONES DEL RETINOL, PERO NO TODAS. ES MUY POTENTE PARA PROMOVER EL CRECIMIENTO Y CONTROLAR LA DIFERENCIACIÓN Y EL MANTENIMIENTO DEL TEJIDO EPITELIAL EN ANIMALES DEFICIENTES DE VITAMINA A, PERO ES INEFICAZ PARA RESTAURAR OTRAS FUNCIONES COMO LA VISUAL, AUDITIVA O REPRODUCTORA - EN CIERTAS ESPECIES EN DONDE EL RETINOL ES EFECTIVO (56,57). LOS RETINOIDES PUEDEN EJERCER EL CONTROL TRANSCRIPCIONAL DE LA PRODUCCIÓN DE PROTEINAS ESPECÍFICAS, UN PROCESO QUE PUEDE TENER IMPLICACIONES DE LARGO ALCANCE CON RESPECTO A LA REGULACIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN CELULAR Y EL DESARROLLO DE PROCESOS MALIGNOS (58).

EL ÁCIDO RETINOICO NO SE ALMACENA EN EL HÍGADO SINO QUE SE EXCRETA RÁPIDAMENTE. SE METABOLIZA EN EL HÍGADO Y DIVERSOS PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN SE SECRETAN POR LA BILIS Y SE EXCRETAN POR ORINA Y LAS HECES. CUANDO SE APLICA A LA PIEL HUMANA EL 5 % DEL COMPUESTO SE RECUPERA POR LA ORINA, INDICANDO CIERTA ABSORCIÓN; ESTO AUMENTA CUANDO HAY ACNÉ O PSORIASIS.

CON FRECUENCIA SE OCASIONA ERITEMA Y DESCAMACIÓN CON LA APLICACIÓN TÓPICA DEL ÁCIDO RETINOICO. LA DROGA SENSIBILIZA LA PIEL A LA LUZ SOLAR Y ES POSIBLE LA APARICIÓN DE DERMATITIS ALÉRGICA POR CONTACTO (56).

HISTORIA

EL USO DE MEDICAMENTOS CON VITAMINA A SE CRE QUE SE INICIA DESDE LA ÉPOCA DE LOS ANTIGUOS EGIPCIOS (1500 A. C.), COMO ES DESCRITO EN ESCRITOS QUE INDICAN LOS BENEFICIOS DEL HÍGADO EN EL TRATAMIENTO DE LA CEGUERA NOCTURNA.

EN 1909 SE DESCUBRIÓ UN EXTRACTO LIPOSOLUBLE, PRESENTE EN LA YEMA DEL HUEVO; ERA INDISPENSABLE PARA LA VIDA, POSTERIORMENTE McCOLLUM Y DAVIS UTILIZAN EL TÉRMINO FACTOR LIPO - SOLUBLE A EL CUAL FUE ASOCIADO CON VEGETALES AMARILLOS, CON GRASAS ANIMALES; POSTERIORMENTE EL FACTOR LIPOSOLUBLE A FUE DETERMINADO VITAMINA A.

LA VITAMINA A FUE UTILIZADA POR PRIMERA VEZ DURANTE LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL EN EL TRATAMIENTO DE LA XEROFTALMÍA, Y PARA PREVENIR LA CEGUERA NOCTURNA. LA IMPORTANCIA DE LOS RETINOIDES ES EVIDENTE CUANDO SE DETECTAN ALTERACIONES EPL TELIALES EN ANIMALES CON DEFICIENCIA DE VITAMINA A . SE ASQ CIAN LOS NIVELES BAJOS DE VITAMINA A CON LAS CONDICIONES DIS QUERATÓSICAS DE LA PIEL.

EL EFECTO ANTIQUERATÓSICO DE LA VITAMINA A (RETINOL), HA SIDO CONOCIDO DESDE 1932. EN 1949 STUDER Y FREY MOS - TRARON QUE GRANDES DOSIS ORALES DE RETINOL PRODUCÍAN DISMINU CIÓN DE LA TASA DE PROLIFERACIÓN EPIDÉRMICA. ESTE DESCUBRI -

MIENTO LOGRÓ QUE ESTA DROGA FUERA USADA EN LA PSORIASIS. SE LOGRÓ UNA MEJORÍA DE LAS LESIONES PSORIÁTICAS CON DOSIS DE 3 A 8 MILLONES DE UNIDADES DE RETINOL POR DÍA, DESAFORTUNADAMENTE SU USO SE VE LIMITADO YA QUE A ESTAS DOSIS PRODUCE HIPERVITAMINOSIS A, POR LO CUAL ESTE TRATAMIENTO QUEDÓ EN DESUSO.

EL EFECTO DEL RETINOL TÓPICO Y DEL RETINIL PALMITATO EN OTRAS DESQUERATOSIS, COMO EN LA ICTIOSIS, FUERON IGUALMENTE DESCEPCIONANTES, CUANDO SE COMPARABAN CON LOS RESULTADOS ADQUIRIDOS POR VÍA SISTÉMICA.

GARY Y DIGIOVANNA DEMOSTRARON QUE EL TRETINOIN TÓPICO PUEDE PENETRAR LA EPIDERMIS (8). EL TRETINOIN PRODUCE ERITEMA Y ALGUNAS VECES UNA IRRITACIÓN CONSIDERABLE DE LA PIEL. DESDE EL DESCUBRIMIENTO DE LA VITAMINA A SE USÓ POR VÍA SISTÉMICA PARA TRATAR ENFERMEDADES QUE PRESENTABAN TRASTORNOS DE LA QUERATINIZACIÓN, COMO LA ENFERMEDAD DE DARTIER, PITIRIASIS RUBRA PILARIS EN LAS CUALES LAS QUERATOSIS FOLICULARES SE ASEMEJA A LAS LESIONES DE LA DEFICIENCIA DE LA VITAMINA A , APARTIR DE ENTONCES SE EMPEZÓ A USAR COMO TRATAMIENTO DE OTRAS DERMATOSIS.

EN 1926 FUE RELACIONADA LA VITAMINA A, CON CÁNCER DE BIDO A QUE RATAS ALIMENTADAS CON UNA DIETA BAJA DE VITAMINA A DEMOSTRARON EL DESARROLLO DE CARCINOMA GÁSTRICO (59).

EL ÁCIDO TRANS - RETINOICO TOTAL (TRETINOINA), META BOLITO NATURAL DEL RETINOL, SE HA EMPLEADO EN DIFERENTES - DERMATOSIS. SIN EMBARGO EL USO DE LA TRETINOINA SE VIÓ LLIMITADO POR SUS EFECTOS COLATERALES. LA TRETINOINA TÓPICA NO GANÓ ACEPTACIÓN RÁPIDAMENTE EN EL CÍRCULO DERMATOLÓGICO PROBABLEMENTE POR LA IRRITACIÓN CUTÁNEA, QUE FUE CONSIDERADA COMO UN EFECTO COLATERAL.

UN DATO IMPORTANTE EN LA HISTORIA DE LA TERAPÉUTICA TÓPICA Y SISTÉMICA DEL ÁCIDO RETINOICO ESTÁ REPORTADO EN 1968 CUANDO KLIGMAN ET AL (60), REPORTARON QUE LA ACCIÓN DEL TRETINOIN EN ACNÉ VULGAR NO FUE RESULTADO DE LA IRRITACIÓN, SINO QUE LA DROGA ACTUABA COMO AGENTE QUERATOLÍTICO. ESTE EFECTO SE TRADUCÍA EN ELIMINACIÓN RÁPIDA DE COMEDONES.

EN 1975 , SE REALIZÓ EL PRIMER SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE LA VITAMINA A ÁCIDA. EN ESTE PRIMER SIMPOSIUM SE ENFATIZÓ EN QUE LA VITAMINA A ÁCIDA A UNA CONCENTRACIÓN DEL 0.1 O AL 0.2 % EN SU APLICACIÓN TÓPICA, NO SE ASOCIABA CON PROPIEDADES TERATOGÉNICAS QUE SE HABÍAN VISTO CON LA ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA (61). EL TRETINOIN PENETRA LA PIEL Y SE ACUMULA EN LA DERMIS PAPILAR EN DONDE SE ABSORBE EN PEQUEÑAS CANTIDADES POR VÍA SANGUÍNEA Y VASOS LINFÁTICOS.

TAMBIÉN EN 1975, OTT Y BOLLAG (62), PUBLICARON SUS ESTUDIOS SOBRE ETRETINATO, LA FORMA AROMÁTICA DEL TRETINOIN.

ESTE ANÁLOGO MOSTRÓ EXCELENTES RESULTADOS EN PSORIASIS. SU EFECTO ANTIINFLAMATORIO TAMBIÉN SE BASA EN LA INHIBICIÓN DE LA QUIMIOTAXIS EN LOS NEUTRÓFILOS Y EOSINÓFILOS (63).

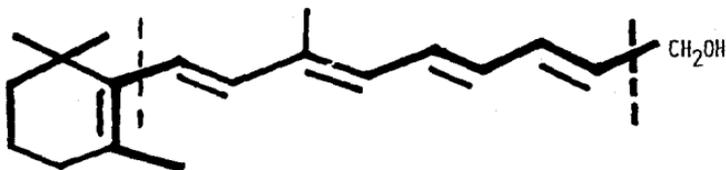
HASTA LA FECHA SE HAN SINTETIZADO MAS DE 1500 ANÁLOGOS DEL TRETINOIN, LOS CUALES ESTÁN SIENDO PROBADOS EN MODELOS IN VIVO E IN VITRO (8). ACTUALMENTE SE ENCUENTRAN DISPONIBLES EN EL MERCADO ANGLOSAJÓN DOS RETINOIDES SINTÉTICOS, CON DIFERENCIAS APRECIABLES EN LO QUE RESPECTA A SU ACTIVIDAD, SU FARMACODINAMIA Y SUS EFECTOS COLATERALES; ESTOS COMPUESTOS SON EL ÁCIDO 13 - CIS - RETINOICO (ISOTRETI - NOINA) Y EL TRIMETILMETOXIFENILO DEL ÉSTER ETÍLICO DEL - ÁCIDO RETINOICO (ETRETINATO).

FUNCIONES

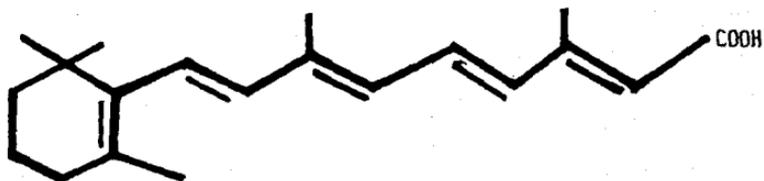
SE SABE QUE LA VITAMINA A ES INDISPENSABLE PARA EL CRECIMIENTO, LA DIFERENCIACIÓN Y MANTENIMIENTO DE LOS TEJIDOS EPITELIALES Y PARA LA REPRODUCCIÓN.

EL ÁCIDO RETINOICO ES UN METABOLITO OXIDATIVO DEL RETINOL. ESTE METABOLITO TIENE LA CAPACIDAD DE SUBSTITUIR FUNCIONES DE LA VITAMINA A PERO NO ES SU TOTALIDAD. EL ÁCIDO RETINOICO PUEDE REPLAZAR AL RETINOL EN LA PROMOCIÓN DEL CRECIMIENTO, EN EL MANTENIMIENTO DE LA DIFERENCIACIÓN DE LOS TEJIDOS EPITELIALES. SIN EMBARGO EL ÁCIDO RETINOICO NO TIENE LA CAPACIDAD DE SUBSTITUIR AL RETINOL EN EL MANTENIMIENTO DE LAS FUNCIONES REPRODUCTORAS NI AL RETINAL EN EL CICLO VISUAL (54, 65).

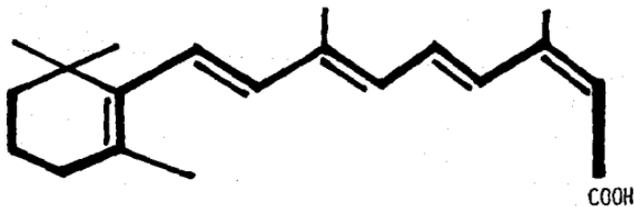
ESTRUCTURAS DE LOS RETINOIDES



ALCOHOL DE LA VITAMINA A, RETINOL



ACIDO TRANS-RETINOICO TOTAL, TRETINOINA



ACIDO 13-CIS-RETINOICO, ISOTRETINOINA

INGESTA Y TRANSPORTE DEL ACIDO RETINOICO

LOS RETINOIDES DERIVAN DE ÉSTERES RETINÍLICOS PRESENTES EN PRODUCTOS ANIMALES DE LA DIETA Y DE CAROTENOIDES - EN LOS VEGETALES AMARILLOS Y DE HOJAS VERDES. LOS ÉSTERES RETINÍLICOS INGERIDOS SON HIDROLIZADOS EN EL INTESTINO, - POR LO CUAL EL RETINOL LIBRE ES ABSORVIDO POR LAS CÉLULAS DE LA MUCOSA. EN FORMA ALTERNA DIFERENTES CAROTENOIDES PUEDEN ACTUAR COMO PRECURSORES RETINOIDES. EN EL INTESTINO - LOS CAROTENOIDES EXPERIMENTAN UN CLIVAJE OXIDATIVO DE LA DOBLE LIGADURA CENTRAL POR LA ACCIÓN DE LA BETA - CAROTENO 15 - 15' - DIOXIGENASA PARA FORMAR RETINAL. EN LA MUCOSA DEL INTESTINO, EL RETINAL SE REDUCE POR LA RETINALDEHÍDO REDUCTASA A RETINOL, LA FORMA ALCOHÓLICA.

YA EN EL INTESTINO EL RETINOL LIBRE ES ESTERIFICADO - (PRINCIPALMENTE EN LA FORMA DE RETINIL PALMITATO), SE UNDE A ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA PARA FORMAR QUILOMICRONES Y ES TRANSPORTADO POR VASOS LINFÁTICOS Y DESPUÉS POR LA -- CIRCULACIÓN SANGUÍNEA HASTA EL HÍGADO. EN EL HÍGADO EL RETINOL ES ALMACENADO EN SU FORMA ESTÉRICA EN LAS CÉLULAS DENOMINADAS ITO.

EL RETINOL LIBRE SE ENCUENTRA UNIDO A UNA PROTEÍNA FIJADORA EN UNA PROPORCIÓN. CUANDO ES LIBERADO DESDE EL HÍGADO, EL COMPLEJO RETINOL - RBP SE FIJA A LA PREALBÚMINA UNA PROTEÍNA SÉRICA QUE RECIENTEMENTE HA SIDO DENOMINADA TRANS

TIRETINA.

A NIVEL MOLECULAR, EL RETINOL LLEGA A LA CÉLULA EFECTORA UNIDO A LA PROTEÍNA SÉRICA DE TRANSPORTE. EL COMPLEJO RETINOL- RBP SE FIJA A RECEPTORES ESPECÍFICOS DE MEMBRANA EN LAS CÉLULAS EFECTORAS. EN EL INTERIOR DE LA CÉLULA EFECTORA EXISTE UNA PROTEÍNA CITOSÓLICA FIJADORA ESPECÍFICA PARA EL RETINOL.

LA VITAMINA A ES TRANSPORTADA EN EL SUERO EN LA FORMA DE TRANS-RETINOL TOTAL, Y ES EN ESA FORMA QUE SE PRESENTA A LAS CÉLULAS EFECTORAS. UNA VEZ EN EL INTERIOR DE LA CÉLULA EL RETINOL A MENUDO DEBE SER COVERTIDO EN OTROS METABOLITOS ANTES DE PODER ACTUAR FISIOLÓGICAMENTE (8, 64).

MECANISMO DE ACCION DE LOS RETINOIDES

LOS RETINOIDES EJERCEN UNA DIVERSIDAD DE EFECTOS BIOLÓGICOS:

- 1.- REGULACIÓN DE LA DIFERENCIACIÓN A NIVEL DE LAS CÉLULAS EPITELIALES Y OTRAS.
- 2.- EN LA INHIBICIÓN DEL EFECTO PROMOTOR DE TUMOR DURANTE LA CARCINOGENÉISIS EXPERIMENTAL.
- 3.- EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO TUMORAL.
- 4.- EFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE Y LA INFLACIÓN.
- 5.- MODIFICACIONES DE LA ADHERENCIA E INTERACCIÓN CELULARES.

ESTOS EFECTOS PUEDEN SER COMPRENDIDOS A NIVEL CÉLULAR A TRAVÉS DE LA ACCIÓN DE LOS RETINOIDES SOBRE TRES PARÁMETROS:

- A) CAPACIDAD DE PROLIFERACIÓN.
- B) ESTADO DE DIFERENCIACIÓN.
- C) COMPOSICIÓN DE LA SUPERFICIE CELULAR.

A NIVEL MOLECULAR SE HAN IDENTIFICADO VARIAS ACCIONES DE LOS RETINOIDES QUE PODRÍAN SER RESPONSABLES DE LA REGULACIÓN DE DICHSO PARÁMETROS. ESTAS ACCIONES INCLUYEN LOS EFECTOS DE LOS RETINOIDES SOBRE LA SÍNTESIS DEL RNA, LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS, LA GLUCOSILACIÓN POSTRANSLACIONAL DE PROTEÍNAS, LA SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS, LA LABILIZACIÓN DE LAS MEMBRANAS Y LOS EFECTOS SOBRE ENZIMAS ESPECÍFICAS -

TALES COMO LA ORITINA, DECARBOXILASA Y LA COLAGENASA.

EN GENERAL SE PIENSA QUE LOS RETINOIDES ESTIMULAN LOS PROCESOS DE INMUNIDAD HUMORAL Y CELULAR, PERO TAMBIÉN SE HAN OBSERVADO EFECTOS INHIBITORIOS. LOS RETINOIDES PUEDEN ACTUAR COMO COADYUVANTES EN ESTOS PROCESOS, CON UN INCREMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS EN RESPUESTA A UNA VARIEDAD DE ANTÍGENOS, Y PUEDEN EJERCER EFECTOS DIVERSOS SOBRE LA INMUNIDAD MEDIADAS POR CÉLULAS. UNA PARTE DE LOS EFECTOS ANTITUMORALES DE LOS RETINOIDES PUEDE DEBERSE A ESTOS EFECTOS INMUNES.

DOSIS REDUCIDAS DE ÁCIDO RETINOICO IN VITRO ESTIMULAN LA CITOTOXICIDAD MEDIADAS POR CÉLULAS CONTRA LOS TUMORES, MIENTRAS QUE POR EL CONTRARIO, LAS DOSIS ALTAS LA SUPRIMEN. EL ÁCIDO RETINOICO ES UN COADYUVANTE ESPECÍFICO PARA LA INDUCCIÓN DE LOS LINFOCITOS T CITOTÓXICOS (KILLER) Y NO ES UN MITÓGENO O UN COADYUVANTE DE LAS CÉLULAS T, EN GENERAL. EL ETRETINATO HA DEMOSTRADO ESTIMULAR DOS SISTEMAS IN VITRO DE INMUNIDAD TUMORAL:

- 1.- INCREMENTO DE LA CAPACIDAD DE CÉLULAS ESPLÉNICAS TRATADAS PARA LISIS ERITROCITOS DE POLLO RECUBIERTOS POR ANTICUERPOS.
- 2.- INTENSA ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS PERITONEALES CONVIRTIENDOLOS EN ALTAMENTE CITOSTÁTICOS PARA LAS CÉLULAS P 815 DE MASTOCITOS.

EL ÁCIDO RETINOICO Y EL RETINOL EN CONCENTRACIONES NOTÓXICAS INHIBEN POR COMPLETO LA EXPRESIÓN DE LOS RECEPTORES Fc E INCREMENTAN LA PRODUCCIÓN DE ARGINASA. ES POSIBLE QUE LOS EFECTOS DE LOS RETINOIDES SOBRE LOS MACRÓFAGOS TENGAN LUGAR AJRAVÉS DE LA INHIBICIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS, DADO QUE LAS PROSTAGLANDINAS E 1 E 2 INHIBEN LA ACTIVIDAD TUMORICIDA DE LOS MACRÓFAGOS.

LOS RETINOIDES TAMBIÉN PUEDEN AFECTAR LA PROLIFERACIÓN LINFOCÍTICA ESTIMULADA POR MITÓGENOS. LA VITAMINA A INCREMENTA LA PROLIFERACIÓN LINFOCÍTICA ESTIMULADA POR EXTRACTOS DE CÁNDIDA AL-BICANS Y TRICHOPHYTES, MIENTRAS QUE EL ÁCIDO-RETINOICO NO INCREMENTA LA RESPUESTA PROLIFERATIVA DE LOS CULTIVOS LINFOCITICOS MIXTOS A LA FITOHEMAGLUTINA (PHA).

LOS LINFOCITOS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE DARIER MUESTRAN UNA RESPUESTA ANORMALMENTE ELEVADA A LA LECTICINA. EL TRATAMIENTO DE ESTOS LINFOCITOS CON ETRETINATO REDUCE EL GRADO DE RESPUESTA. EL ETRETINATO TAMBIÉN EJERCE UN EFECTO BLOQUEADOR SOBRE LA SECRECIÓN DE INMUNOGLOBULINAS POR PARTE DE LAS CÉLULAS B NORMALES Y PSORIÁSICAS.

LOS EFECTOS INMUNOESTIMULANTES DE LOS RETINOIDES HAN CONDUCTIDO AL USO DE ESTOS AGENTES COMO TERAPÉUTICA CUADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO CON CÁNCER.

SE HA OBSERVADO UNA SECRECIÓN AUMENTADA DE ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON RETINOIDES DE UNA VARIEDAD DE ESTIRPES CELULARES DE ORIGEN MESEMQUIMÁTICO, INCLUYENDO CÉLULAS DE CARCINOMA EMBRIONARIO, CÉLULAS MUSCULARES DEL EMBRIÓN DE POLLO, FIBROBLASTOS DE POLLO, CÉLULAS SINOVIALES HUMANAS Y OTRAS. EL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO ES UNA POTEASA QUE DETERMINA EL CLIVAJE DEL PLASMINÓGENO PARA FORMAR PLASMINA, LA ENZIMA QUE CATALIZA LA FIBRINOLISIS. EL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO PUEDE SER UN FACTOR DE IMPORTANCIA EN EL PROCESO DE LA REMODELACIÓN TISULAR.

LA COLAGENASA ES OTRA PROTEASA CUYA PRODUCCIÓN ESTÁ -- AFECTADA POR LOS RETINOIDES. A DIFERENCIA DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO, LA COLAGENASA POR LO COMÚN ES SUPRIMIDA POR LOS RETINOIDES.

TAMBIÉN SE HA OBSERVADO QUE LOS RETINOIDES SON INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE PROSTAGLANDINAS EN LAS CÉLULAS SINOVIALES REUMATOIDEAS. LA N - (4-HIDROXIFENIL) RETINAMIDA INHIBE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS Y TAMBIÉN INHIBE LA CARCINOGENESIS MAMARIA.

METABOLISMO DE LOS RETINOIDES

ESTUDIOS CON RADIOISÓTOPOS MOSTRARON QUE UNA PEQUEÑA CANTIDAD DE ÁCIDO RETINOICO ES FORMADA IN VIVO APARTIR DEL RETINOL ADMINISTRADO A DOSIS FISIOLÓGICAS (66). ESTA PEQUEÑA CANTIDAD ES CONVERTIDA CON RAPIDEZ EN OTROS METABOLITOS A NIVEL DE LOS TEJIDOS (67), EXPERIMENTOS POSTERIORES INDICARON QUE EL ÁCIDO RETINOICO ES UN METABOLITO NORMAL DEL RETINOL. EL ÁCIDO 13 - CIS - RETINOICO POSEE EFECTOS BIOLÓGICOS POTENTES, PERO INCLUSO SE HAN IDENTIFICADO PRODUCTOS METABÓLICOS ULTERIORES AL ACIDO - 13- CIS - RETINOICO.

EN EL HÍGADO EN PARTICULAR SE PRODUCE ÁCIDO RETINOICO APARTIR DEL RETINOL. EL RETINOL Y EL ÁCIDO RETINOICO NO SE ALMACENAN EN EL HÍGADO (66).

COMPUESTOS CONJUGADOS DE ÁCIDO TRANS - RETINOICO TOTAL Y 13 - CIS RETINOICO CON EL ÁCIDO GLUCORÓNICO HAN SIDO AISLADOS DE LA BILIS (68).

SE HA OBSERVADO LA FOSFORILACIÓN Y LUEGO LA GLUCOSILACIÓN PRINCIPALMENTE CON MANOSA, DEL TETINOL Y DE UN DERIVADO HIDROXILADO DEL ÁCIDO RETINOICO. LOS DERIVADOS RETINIL FOSFATO Y RETINIL - P - AZÚCAR ACTUAN COMO PORTADORES DE MONOSACÁRIDOS Y PUEDEN FUNCIONAR COMO INTERMEDIARIOS EN LAS

REACCIONES CELULARES DE GLUCOSILACIÓN. EL PAPEL ESPECÍFICO DESEMPEÑADO POR CADA UNO DE ESTOS METABOLITOS RETINOIDES NO HA SIDO DILUCIDADO.

NINGUNO DE LOS METABOLITOS DEL RETINOL ES MAS BIOLÓGICAMENTE ACTIVO QUE EL RETINOL PER SE.

REPORTES DE ENFERMEDADES QUE RESPONDEN A LOS RETINOIDES

SE HA REPORTADO EL USO DEL TRETINOIN EN EL MANEJO PRE Y POSTOPERATORIO DE LA DERMOABRASIÓN, CON RESULTADOS VARIABLES. STEPHEN Y COLS. ESTUDIARON A 123 PACIENTES CON CICATRICES DE ACNÉ, DE LOS CUALES 88 RECIBIERON PRETRATAMIENTO POR LO MENOS DURANTE DOS SEMANAS CON TRETINOIN CREMA A UNA CONCENTRACIÓN DEL 0.05 %. EN ESTE ES EVIDENTE LA DIFERENCIA ENTRE EL GRUPO QUE RECIBIÓ PRETRATAMIENTO Y EL QUE NO LO RECIBIÓ, EL GRUPO QUE RECIBIÓ TRATAMIENTO MOSTRÓ REPETILIZACIÓN COMPLETA A LOS 7 DÍAS. LOS PACIENTES QUE NO RECIBIERON EL TRATAMIENTO CON TRETINOIN PRESENTARON LA REPETILIZACIÓN A LOS 11 DÍAS. OTRO DATO OBSERVADO EN EL GRUPO TRATADO CON TRETINOIN POSTERIOR A LA DERMOABRASIÓN FUE QUE NO SE PRESENTÓ HIPERPIGMENTACIÓN NI MILIA. EN EL GRUPO QUE NO RECIBIÓ TRETINOIN, SE PRESENTÓ MILIA E HIPERPIGMENTACIÓN POSTINFLAMATORIA EN UN 28 % (69) .

SE HA REPORTADO EL USO DEL ÁCIDO RETINOICO TÓPICO PARA ESTIMULAR EL CRECIMIENTO DE PELO, TANTO EN LA ALOPECIA ANDROGÉNICA COMO EN LA ALOPECIA AREATA.

CAIL Y COLS. ESTUDIARON UN GRUPO DE 56 PACIENTES CON ALOPECIA ANDROGENÉTICA EN EL QUE OBSERVARON UN CRECIMIENTO DE PELO DE 66 %, EN PACIENTES TRATADOS CON TRETINOIN AL 0.05%

EN UN PERÍODO DE UN AÑO. TAMBIÉN SE OBSERVÓ EL CRECIMIENTO DE PELO EN EL 58 % DE PACIENTES ESTUDIADOS, CON EL USO DEL TRETINOIN SOLO (70) .

EL USO DE RETINOIDES EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ ES YA BIEN CONOCIDO, CON EXCELENTES RESULTADOS EN PACIENTES CON ACNÉ CONGLOBATA CON EL USO DE RETINOIDES ORALES (ACUTANE). ASÍ MISMO EL TRETINOIN TÓPICO AL 0,05 % O AL 0,1% HA MOSTRADO RESULTADOS ASOMBROSOS EN EL ACNÉ COMEDÓNICO (71). KLIGMAN REPORTA EXCELENTES RESULTADOS EN EL ACNÉ INFLAMATORIO POSTERIOR AL USO DE RETINOIDES TÓPICOS (72) .

DEBEN DE SER MUY BIEN SELECCIONADOS LOS CASOS, PARA EL USO DE RETINOIDES ORALES, YA QUE ESTOS PRODUCEN IMPORTANTES EFECTOS COLATERALES Y ALGUNOS DE ELLOS IRREVERSIBLES (CUADRO No. 4) .

MADHU Y PTHAK RECOMIENDAN PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA PRIMERO QUE NADA, EVITAR LA EXPOSICIÓN AL SOL, USO DE FILTROS SOLARES EN FORMA REGULAR Y APLICACIÓN TÓPICA DE UNA CREMA O LOCIÓN QUE CONTENGA HIDROQUINONA AL 2 %, ÁCIDO RETINOICO AL 0,05 % O AL 0,1 % Y CORTICOSTEROIDES (73) .

TOMAS REPORTA EL USO DE LA VITAMINA A EN EL TRANSPLANTE DE CORNEA. LOS RETINOIDES PUEDEN ESTIMULAR LA REPARACIÓN SUPRIMIDA POR LOS ESTEROIDES. ASÍ MISMO REPORTA LOS BENE -

FICIOS DE LOS RETINOIDES EN LOS PROCESOS DE CICATRIZACIÓN (73).

MEYSKENS Y LIBBIE MENCIONAN EL ROL DE LA TRETINOINA TÓPICA EN MELANOMA Y NEVO DISPLÁSICO (74).

EL EFECTO DE LOS RETINOIDES EN CÉLULAS DISPLÁSICAS Y NEOPLÁSICAS HA SIDO ESTUDIADO IN VITRO, VIVO Y EN HUMANOS. PUEDEN SER DIVIDIDOS EN EFECTO CITOTÓXICO Y EFECTO SUPRESOR DEL TUMOR (8). EL EFECTO CITOTÓXICO CAUSA REGRESIÓN DEL TUMOR POR UNA DESTRUCCIÓN DIRECTA DE LAS CÉLULAS MALIGNAS O NEOPLÁSICAS. LA SUPRECIÓN TUMORAL ES INDEPENDIENTE DEL PROCESO MALIGNO O NEOPLÁSICO.

SURWIT MENCIONA EL USO DEL TRETINOIN TÓPICO COMO TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA CERVICAL.

BERRETTI Y GRUPPER (54), REPORTARON QUE EL TOTAL DE SEIS QUERATOACANTOMAS PRESENTARON REGRESIÓN TOTAL DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ETRETINATO A UNA DOSIS INICIAL DE 1.0 MG/DÍA Y UNA DOSIS DE MANTENIMIENTO DE 0.5 MG/DÍA. LOS CARCINOMAS BASOCELULARES TRATADOS A ESTAS MISMAS DOSIS, PRESENTARON UNA RESPUESTA MENOS FAVORABLE. SOLAMENTE 3 DE 42 TUMORES (7%) PRESENTARON REGRESIÓN COMPLETA. SE OBSERVÓ RECAÍDA DESPUÉS DE SUSPENDER LA ADMINISTRACIÓN DEL ETRETINATO, EN LOS CARCINOMAS QUE RESPONDIERON PARCIALMENTE.

TAMBIÉN SE HA REPORTADO EL USO DEL ÁCIDO RETINOICO COMO TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LAS QUERATOSIS ACTÍNICAS, CON RESULTADOS VARIABLES.

KLIGMAN REPORTA QUE SE OBTIENEN EXCELENTES RESULTADOS EN LA PIEL QUE PRESENTA FOTOENVEJECIMIENTO CON EL USO DE ÁCIDO RETINOICO AL 0.05 % (75) .

SON MÚLTIPLES LAS DERMATOSIS QUE HAN SIDO TRATADAS CON ÁCIDO RETINOICO, LAS CUALES HAN PRESENTADO RESULTADOS VARIABLES (CUADRO No. 3).

CUADRO No. 3

ENFERMEDADES QUE RESPONDEN A LOS RETINOIDES

ACNÉ:

- ACNÉ QUÍSTICO*
- ACNÉ PAPULAR†
- ACNÉ ROSÁCEA*
- FOLICULITIS POR GRAMNEGATIVOS*
- HIDRADENITIS SUPURATIVA†
- ACNÉ ESTEROIDE†
- ACNÉ OLEOSO†

TRASTORNOS DE LA QUERATINIZACIÓN:

LAS ICTIOSIS:

- ICTIOSIS VULGAR
- ICTIOSIS LAMINAR
- ERITRODERMIA ICTIOSIFORME CONGÉNITA NO AMPOLLAR
- HIPERQUERATOSIS EPIDERMOLÍTICA
- ICTIOSIS LIGADA A X
- QUERATODERMIA PALMOPLANTAR
- MAL DE MELEDEA†
- SÍNDROME DE PAPILLON-LEFEVRE†
- ENFERMEDAD DE DARIER*
- PITIRIASIS RUBRA PILARIS*
- ERITROQUERATODERMIA VARIABLE*
- ENFERMEDAD DE KYRLE†
- PAQUIONIQUIA CONGÉNITA†

QUIMIOTERAPIA Y QUIMIOPROFILAXIS DEL CÁNCER Y LAS LESIONES

PRECANCEROSAS DE LA PIEL:

- CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES†
- CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS†
- QUERATOSIS ACTÍNICAS*
- QUERATOACANTOMA*
- LEUCOPLAGUIAS†
- ENFERMEDAD DE BOWEN†
- MICOSIS FUNGOIDES†
- METÁSTASIS CUTÁNEAS DE MELANOMA MALIGNO†

PSORIASIS:

PSORIASIS VULGAR*
PSORIASIS PUSTULOSA DE VON ZUMBUSCH*
PSORIASIS PUSTULOSA PALMOPLANTAR*
PSORIASIS ERITRODÉRMICA*
ARTRITIS PSORIÁSICA †

ENFERMEDADES DIVERSAS: ‡

NEVOS EPIDÉRMICOS VERRUGOSOS
DERMATOSIS PUSTULOSA SUBCORNEANA
IMPÉTIGO HERPETIFORME
SÍNDROME DE REITER
VERRUGAS
EPIDERMODISPLASIA VERRUGIFORME
LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE
LIQUEN PLANO
ACANTOSIS NIGRICANS
SARCOIDOSIS CUTÁNEA
ESCLEROMIXEDEMA

- MUY EFECTIVO.
- † EFECTIVIDAD VARIABLE.
- ‡ REGISTRADO COMO EFECTIVO.

FITZPATRICK (8).

CUADRO No. 4
TOXICIDAD POR RETINOIDES

AGUDA:

MUCOCUTÁNEA:

QUEILITIS
DERMATITIS FACIAL
XEROSIS CON PRURITO
CONJUNTIVITIS
SEQUEDAZ DE LA MUCOSA NASAL
EPISTAXIS MENORES
FRAGILIDAD DEL ESTRATO CÓRNEO
DESPELLEJAMIENTO PALMOPLANTAR
PÉRDIDA DEL CABELLO
BOCA SECA CON SED
PARONQUIA
PIEL PEGAJOSA*
ANORMALIDADES DE LA PLACA UNGUEAL*
OPACIDADES CORNEANAS†
LESIONES SIMILARES A GRANULOMAS PIOGÉNICOS EN EL ACNE†

SISTÉMICAS:

CEFALEAS*
ARTRALGIAS*
MIALGIAS*
TERATOGENICIDAD (ANORMALIDADES DE LA CABEZA, DEL PABELLÓN
AURICULAR Y DEL CORAZÓN)
ABORTO ESPONTÁNEO
SEUDOTUMOR CEREBRAL †
DEPRESIÓN MENTAL †
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

LABORATORIO:

HIPERLIPEMIA:

INCREMENTO DE LOS TRIGLICÉRIDOS, VLDL
INCREMENTO DEL COLESTEROL, LDL*
DISMINUCIÓN DE LAS, HDL*
XANTOMAS ERUPTIVOS †
PANCREATITIS HEMORRÁGICA AGUDA †
ELEVACIÓN DE LAS PRUEBAS FUNCIONALES HEPÁTICAS:
AST, ALT, FOSFATASA ALCALINA, LDH, BILIRRUBINA

ELEVACIÓN DEL RECUENTO PLAQUETARIO*

LEUCOPENIA

HIPERURICEMIA CON GOTA †

HIPERCALCEMIA

ELEVACIÓN DE LA CREATINA FOSFOQUINASA Y MIALGIAS DESPUÉS
DEL EJERCICIO †

CRÓNICA:

MUCOCUTÁNEA: NINGUNA

SISTÉMICA:

ANORMALIDADES VERTEBRALES SIMILARES A LA HIPEROSTOSIS--
ESQUELÉTICA DIFUSA IDIOPÁTICA: *

FORMACIÓN DE OSTEOFITOS Y DE PUENTES ÓSEOS

CALCIFICACIÓN DEL LIGAMENTO VERTEBRAL ANTERIOR

CIERRE PREMATURO DE LA EPÍFISIS †

DE LABORATORIO: NINGUNA

* INFRECUENTES.

† RARAS.

FITZPATRICK (8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

EL VITILIGO NO TIENE TRATAMIENTO EFICAZ. SE PROPONE SABER SI EL ÁCIDO RETINOICO TÓPICO, SUBSTANCIA FOTOIRRITANTE, MAS LUZ ULTRAVIOLETA PUEDE SER MAS EFECTIVO EN LA PIGMENTACIÓN DE LAS MANCHAS DEL VITILIGO QUE LA LUZ ULTRAVIOLETA SOLA.

JUSTIFICACION

EN LA ACTUALIDAD NO SE CUENTA AÚN CON UN TRATAMIENTO SATISFACTORIO PARA EL PADECIMIENTO YA MENCIONADO, PUESTO QUE LOS RESULTADOS DE LOS TRATAMIENTOS QUE SE HAN USADO HASTA EL MOMENTO HAN SIDO MUY POBRES. EL VITILIGO ES MUY COMÚN, CON UN IMPACTO IMPORTANTE SOBRE LA AUTOESTIMA DE LOS PACIENTES POR LA FORMA QUE AFECTA SU ESTÉTICA. ES NECESARIO CONTINUAR BUSCANDO UN TRATAMIENTO EFICAZ.

HIPOTESIS

(H_1). EL ÁCIDO RETINOICO TÓPICO A TRAVÉS DE UNA DERMATITIS POR CONTACTO MÁS EL FENÓMENO DE SENSIBILIDAD A LA LUZ ULTRAVIOLETA ES MEJOR QUE LA SENSIBILIDAD A LA LUZ ULTRAVIOLETA SOLA, PARA LA PIGMENTACIÓN DE LAS MANCHAS DEL VITILIGO.

(H_0). EL ÁCIDO RETINOICO MÁS LUZ ULTRAVIOLETA NO ES MEJOR QUE LA LUZ ULTRAVIOLETA SOLA PARA TRATAR EL VITILIGO.

OBJETIVOS

- ENCONTRAR UNA MEJOR OPCIÓN DE TRATAMIENTO A LOS PACIENTES CON VITILIGO.
- DEMOSTRAR QUE EL ÁCIDO RETINOICO, CONJUNTAMENTE CON LA RADIACIÓN ULTRAVIOLETA ES CAPAZ DE PRODUCIR REPIGMENTACIÓN DE LA PIEL EN CASOS DE VITILIGO.

MATERIAL Y METODOS

SE ESTUDIARON 20 PACIENTES CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE VITILIGO, CON AFECCIÓN DE LA SUPERFICIE CUTÁNEA MENOR AL 30 % Y DE NO MAS DE 7 AÑOS DE EVOLUCIÓN, EN PACIENTES ENTRE LOS 10 Y LOS 65 AÑOS DE EDAD, SIN IMPORTAR SEXO, OCUPACIÓN, ESTADO CIVIL NI PROCEDENCIA, QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S. S. EN MÉXICO D. F.

SE UTILIZÓ COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO LA HISTORIA CLÍNICA, HACIENDO ÉNFASIS EN ANTECEDENTES FAMILIARES, ÁREAS AFECTADAS (TOPOGRAFÍA), EXTENSIÓN DEL PADECIMIENTO, TRATAMIENTOS PREVIOS Y ENFERMEDADES CONCOMITANTES.

A CADA UNO DE LOS 20 PACIENTES EN ESTUDIO, SE APLICÓ TÓPICAMENTE ÁCIDO RETINOICO EN CREMA A UNA CONCENTRACIÓN DE 0.05 % EN UNA DE LAS LESIONES. EN OTRAS DE LAS LESIONES SE APLICÓ UNA SUBSTANCIA INERTE, TRATANDO DE QUE AMBAS LESIONES TUVIERAN CARACTERÍSTICAS SIMILARES. FUERON APLICADAS - AMBAS SUBSTANCIAS EN EL MISMO PACIENTE PARA ELIMINAR LAS VARIABLES CONSTITUCIONALES QUE PUDIERAN MODIFICAR LOS RESULTADOS EN ESTE ESTUDIO COMPARATIVO.

SE USÓ COMO FUENTE DE LUZ LA EMITIDA POR EL SOL, QUE GENERA RADIACIONES ULTRAVIOLETA DE ESPECTRO COMPLETO.

POSTERIORMENTE A LA APLICACIÓN DEL ÁCIDO RETINOICO Y DE LA SUBSTANCIA INERTE, LOS PACIENTES SE EXPUSIERON A LA LUZ SOLAR EN FORMA PROGRESIVA EN TIEMPO, INICIANDO CON 2 MINUTOS Y AUMENTANDO UN MINUTO CADA 30. DÍA HASTA QUE LOGRARON UNA RESPUESTA ERITEMATOSA.

EL TIEMPO PROMEDIO DIARIO DE EXPOSICIÓN SOLAR FUE EL MÍNIMO PARA ALCANZAR UNA RESPUESTA ERITEMATOSA.

ESTE ESQUEMA SE LLEVÓ ACABO POR UN PERÍODO DE 10 SEMANAS.

SE TOMARON CONTROLES ICONOGRÁFICOS AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO, UTILIZANDO LAS MISMAS CONSTANTES FOTOGRÁFICAS.

RESULTADOS

SE ESTUDIARON UN TOTAL DE 20 PACIENTES, DE LOS CUALES EL 100% TERMINARON EL ESTUDIO, 18 (90%) CORRESPONDIERON AL SEXO FEMENINO Y 2 (10%) AL MASCULINO. EL GRUPO ETARIO EN DONDE SE APRECIÓ UN MAYOR NÚMERO DE CASOS FUE ENTRE LOS 10 Y 20 AÑOS DE EDAD, SIENDO EL 30 % DEL TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS (TABLA I).

AL INICIO DEL ESTUDIO 18 PACIENTES PRESENTABAN VITILIGO DISEMINADO Y 2 LOCALIZADO (TABLA II). EL 95 % DE LOS PACIENTES TENÍAN UNA EVOLUCIÓN DEL PADECIMIENTO DE MÁS DE 1 AÑO Y MENOS DE 6 AÑOS (TABLA III).

DURANTE EL ESTUDIO A CADA UNO DE LOS PACIENTES, SE LES PRACTICARON 2 EVALUACIONES, UNA A LAS 5 Y OTRA A LAS 10 SEMANAS DE TRATAMIENTO. SE TOMARON EN CUENTA TANTO LAS LESIONES TRATADAS CON ÁCIDO RETINOICO COMO LAS TRATADAS CON LA SUBSTANCIA INERTE.

EN LA PRIMERA EVALUACIÓN DE LAS LESIONES TRATADAS CON LA SUBSTANCIA INERTE SE OBSERVÓ AUSENCIA DE ERITEMA EN 18 PACIENTES Y LEVE EN 2, DE LOS CUALES UNO PRESENTÓ PIGMENTACIÓN MOTEADA Y OTRO DIFUSA. EN LOS PACIENTES QUE PRESENTARON PIGMENTACIÓN, ESTA FUE MENOR AL 10 %. 2 DE LOS PACIENTES , REFIRIERON ARDOR, Y NO SE PRESENTÓ DESCAMACIÓN NI PRU

RITO EN NINGUNO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS (TABLAS IV,VI).

EN LAS LESIONES TRATADAS CON ÁCIDO RETINOICO EN LA PRIMERA EVALUACIÓN SE OBSERVÓ: ERITEMA LEVE EN 5 PACIENTES Y MODERADO EN 14. PIGMENTACIÓN LEVE EN 10 PACIENTES Y MODERADA EN 4. DE LOS 14 PACIENTES QUE PRESENTARON PIGMENTACIÓN EN 8 FUE TIPO DIFUSO Y EN 7 MOTEADO. LA EXTENSIÓN DE LA PIGMENTACIÓN FUE EN 13 PACIENTES MENOR AL 10% Y EN 1 PACIENTE FUE DEL 15 %. SE PRESENTÓ DESCAMACIÓN LEVE EN 16 PACIENTES Y MODERADA EN 4. REFIRIERON PRURITO LEVE EN 4 PACIENTES Y MODERADO EN 1. ÁRDOR LEVE LO REFIRIERON 4 (TABLAS IV, Y VI).

LA SEGUNDA EVALUACIÓN SE REALIZÓ A LAS 10 SEMANAS. LAS LESIONES QUE FUERON TRATADAS CON SUBSTANCIA INERTE PRESENTARON: PIGMENTACIÓN EN FORMA LEVE EN UN PACIENTE Y MODERADA EN OTRO. SIENDO EL TIPO DE PIGMENTACIÓN EN UNO DE ELLOS DIFUSO Y EN OTRO MOTEADO. LA EXTENSIÓN DE LA PIGMENTACIÓN EN AMBOS CASOS FUE MENOR AL 10 %. EL ERITEMA, LA DESCAMACIÓN, EL PRURITO Y EL ÁRDOR NO SE PRESENTARON EN NINGUNA DE LAS LESIONES DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO (TABLAS V Y VI).

EN LAS LESIONES TRATADAS CON ÁCIDO RETINOICO A LAS 10 SEMANAS SE OBSERVÓ: ERITEMA AUSENTE, LEVE MODERADO EN 5, 10 Y 5 PACIENTES RESPECTIVAMENTE. PIGMENTACIÓN LEVE EN 6 Y MODERADA EN 12 PACIENTES, EN 8 FUE DE TIPO DIFUSO Y EN 10 DE

TIPO MOTEADO. LA EXTENSIÓN DE LA PIGMENTACIÓN FUE EN 5 PACIENTES, MENOR AL 10% Y EN 9 ENTRE EL 11 Y EL 20 % (TABLAS V Y VI).

ENTRE LA PIGMENTACIÓN OBSERVADA AL FINAL DEL ESTUDIO EN LAS LESIONES TRATADAS CON SUBSTANCIA INERTE Y LAS TRATADAS CON ÁCIDO RETINOICO, EXISTE UNA DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA (CON UNA P DE 0.01).

TABLA I

DISTRIBUCION POR GRUPO ETARIO

GRUPO ETARIO	NO. DE CASOS	PORCENTAJE
10-20	6	30
21-30	5	25
31-40	3	15
41-50	4	20
51-60	1	5
60-65	1	5
TOTAL	20	100

TABLA 11

TOPOGRAFIA

TOPOGRAFIA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
LOCALIZADA	2	10
DISeminada	18	90
GENERALIZADA	0	0
TOTAL	20	100

COMISARIA DE LA POLICIA
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

TABLA III

EVOLUCION

TIEMPO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MENOS DE 1 AÑO.	1	5
DE 1 A 2 AÑOS.	4	20
DE 2 A 3 AÑOS.	8	40
DE 3 A 4 AÑOS.	2	10
DE 4 A 5 AÑOS.	4	20
DE 5 A 6 AÑOS.	1	5
DE 6 A 7 AÑOS.	0	0
TOTAL	20	100

TABLA IV

EVALUACION GLOBAL A LA 5° SEMANA DE TRATAMIENTO
SUBSTANCIA INERTE VS. ACIDO RETINOICO
(SIGNOS)

	SUBSTANCIA INERTE	ACIDO RETINOICO
1.- ERITEMA		
AUSENTE	18*	0*
LEVE	2*	6*
MODERADA	0*	14*
2.- PIGMENTACIÓN		
<u>INTENSIDAD</u>		
AUSENTE	18*	6*
LEVE	2*	10*
MODERADO	0*	4*
<u>TIPO</u>		
AUSENTE	18*	6*
DIFUSO	1*	8*
MOTEADO	1*	7*
<u>EXTENSIÓN EN %</u>		
0	18*	5*
1-10	2*	14*
11-20	0*	1*
3.- DESCAMACIÓN		
AUSENTE	20*	0*
LEVE	0*	16*
MODERADO	0*	4*

* NÚMERO DE LESIONES.

TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS 20

NÚMERO DE LESIONES TRATADAS CON INERTES : 20

NÚMERO DE LESIONES TRATADAS CON AC. RETINOICO: 20.

TABLA V

EVALUACION GLOBAL A LA 10° SEMANA DE TRATAMIENTO
SUBSTANCIA INERTE VS. ACIDO RETINOICO
(SIGNOS)

	SUBSTANCIA INERTE	ACIDO RETINOICO
1.- ERITEMA		
AUSENTE	20*	5*
LEVE	0*	10*
MODERADO	0*	5*
2.- PIGMENTACIÓN		
<u>INTENSIDAD</u>		
AUSENTE	18*	2*
LEVE	1*	6*
MODERADO	1*	12*
<u>TIPO</u>		
AUSENTE	18*	2*
DIFUSO	1*	8*
MOTEADO	1*	10*
<u>EXTENSIÓN EN %</u>		
0	18*	2*
1-10	2*	9*
11-20	0*	9*
3.- DESCAMACIÓN		
AUSENTE	20*	12*
LEVE	0*	8*

* NÚMERO DE LESIONES

TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS: 20

NÚMERO DE LESIONES TRATADAS CON INERTES: 20

NÚMERO DE LESIONES TRATADAS CON AC. RETINOICO: 20

TABLA VI

EVALUACION GLOBAL A LA 5ª Y 10ª SEMANA DE TRATAMIENTO
SUBSTANCIA INERTE VS. ACIDO RETINOICO
(SINTOMAS)

<u>5ª SEMANA</u>	SUBSTANCIA INERTE	ÁCIDO RETINOICO
1.- PRURITO		
AUSENTE	20*	15*
LEVE	0*	4*
MODERADO	0*	1*
2.- ARDOR		
AUSENTE	18*	15*
LEVE	2*	4*
MODERADO	0*	1*
<u>10ª SEMANA</u>		
1.- PRURITO		
AUSENTE	20*	18*
LEVE	0*	2*
MODERADO	0*	0*
2.- ARDOR		
AUSENTE	20*	20*
LEVE	0*	0*
MODERADO	0*	0*

* NÚMERO DE LESIONES

TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS: 20

NÚMERO DE LESIONES TRATADAS CON INERTES: 20

NÚMERO DE LESIONES TRATADAS CON AC. RETINOICO: 20

COMENTARIOS

LA APLICACIÓN DE LA FOTOTERAPIA EN DERMATOLOGIA PARTE DEL DESCUBRIMIENTO DE LA LÁMPARA DE VAPOR DE MERCURIO A ALTA PRESIÓN COMO BUEN AGENTE TERAPÉUTICO DE LA PSORIASIS. EL INTERÉS QUE EN LA ACTUALIDAD HA DESPERTADO LA FOTOTERAPIA EN DERMATOLOGIA SE DEBE A DOS HECHOS FUNDAMENTALES: EN PRIMER LUGAR, A QUE PODEMOS DISPONER DE FUENTES DE RADIACIÓN ULTRAVIOLETA ARTIFICIAL MÁS PERFECCIONADAS, QUE PERMITEN SU EMPLEO DE FORMA ADECUADA, MANEJANDO INTENSIDADES Y BANDAS DE RADIACIÓN PERFECTAMENTE CONOCIDAS Y OBJETIVAMENTE VALORABLES (8, 76). EN SEGUNDO LUGAR, LA FARMACOLOGIA ACTUAL NOS HA PERMITIDO DISPONER DE UNA SERIE DE SUSTANCIAS QUÍMICAS, CUYA ACCIÓN COMBINADA CON LA RADIACIÓN, PERMITE OBTENER ACCIONES BIOLÓGICAS NUEVAS, HECHO FUNDAMENTAL QUE HA DADO LUGAR A UNA NUEVA CONCEPCIÓN DE LA FOTOTERAPIA ACTUAL: LA FOTOQUIMIOTERAPIA (77).

ENTRE LAS APLICACIONES DE LA FOTOQUIMIOTERAPIA ACTUAL SE INCLUYEN; 1) TRATAMIENTO FOTOQUIMIOTERÁPICO CON APLICACIÓN TIPO GOKERMAN O INGRAM, EN PSORIASIS. 2) TRATAMIENTO FOTOQUIMIOTERÁPICO CON PSORALENOS EN VITILIGO Y PSORIASIS. 3) TRATAMIENTO FOTODINÁMICO DE LAS DERMATOSIS VIRALES. 4) TRATAMIENTO DE HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL CON LUZ VISIBLE.

ADEMÁS DE ESTAS POSIBILIDADES, SE HALLAN EN FASE DE EX

PERIMENTACIÓN NUEVAS FORMAS DE FOTOQUIMIOTERAPIA, VERVIGRACIA FOTOQUIMIOTERAPIA CON HEMATOPORFIRINAS PARA TRATAMIENTO DE - NEOPLASIAS.

NO EXISTEN REPORTES PREVIOS EN LA LITERATURA DEL USO DEL ÁCIDO RETINOICO COMBINADO CON LUZ ULTRAVIOLETA COMO TRATAMIENTO DEL VITILIGO, SIN EMBARGO ES BIEN CONOCIDO EL EFECTO FOTOIRRITANTE DEL ÁCIDO RETINOICO. PARTIENDO DE QUE LOS PSORALENOS SON ÚTILES EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO POR SU EFECTO FOTOIRRITANTE, CABE LA POSIBILIDAD DE QUE SE PRESENTE LA MISMA RESPUESTA CON EL ÁCIDO RETINOICO POR SU EFECTO FOTOIRRITANTE EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO. EN NUESTRO ESTUDIO FUE POSIBLE COMPROBAR QUE EL ÁCIDO RETINOICO, ES CAPAZ DE PRODUCIR IRRITACIÓN LOCAL DE LA PIEL Y PIGMENTACIÓN EN LAS MANCHAS DE VITILIGO, CON RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS (CON UNA P DE 0.01).

UNA DE LAS HIPÓTESIS NOS SUGIERE QUE EL VITILIGO PODRÍA SER UN PADECIMIENTO AUTOINMUNE (8,15,20), POR LO CUAL LAS CÉLULAS DE LANGERHANS' TENDRÍAN QUE ESTAR INVOLUCRADAS DE ALGUNA MANERA (21). SE HA REPORTADO UNA SUBSTITUCIÓN DE LOS MELANOCITOS POR LAS CÉLULAS DE LANGERHANS' EN PIEL AFECTADA DE VITILIGO. ASÍ MISMO SE HA REPORTADO UNA DISMINUCIÓN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS EN LA PIEL TRATADA CON ÁCIDO RETINOICO TÓPICO. POR LO CUAL PARA FAVORECER LA REPIGMENTACIÓN DE LAS MANCHAS DE VITILIGO, ATRAVÉS DE UN EFECTO INDEPENDIENTE AL FOTOIRRITANTE, SE PROPONE QUE EL ÁCIDO RETINOICO PODRÍA PRODUCIR

CIR REPIGMENTACIÓN AL PROVOCAR UNA DISMINUCIÓN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS' Y NO PERMITIR QUE ESTAS SUSTITUYAN A LOS MELANOCITOS. ASÍ MISMO AL EXISTIR UNA DISMINUCIÓN DE LAS CÉLULAS DE LANGERHANS', ESTAS NO SERÍAN CAPACES DE CAPTAR ANTÍGENOS Y ASÍ MISMO LA POSIBILIDAD DE FORMACIÓN DE ANTICUERPOS ANTIMELANOCITOS SERÍA MENOR.

AUN QUEDA MUCHO POR ESTUDIAR SOBRE EL VITILIGO, EL ÁCIDO RETINOICO Y LAS CÉLULAS DE LANGERHANS'. CONTINUAN SIENDO ESTA ENTIDAD, ESTA SUSTANCIA Y ESTAS CÉLULAS UN RETO Y UNA ESPERANZA PARA MUCHOS INVESTIGADORES.

NUESTROS RESULTADOS FUERON MUY SIMILARES A LOS ESPERADOS, OBSERVAMOS UNA PIGMENTACIÓN MAYOR EN LOS PACIENTES QUE UTILIZARON ÁCIDO RETINOICO QUE EN LOS PACIENTES QUE USARON LA SUSTANCIA INERTE. UNA POSIBLE EXPLICACIÓN LA DARÍAN LAS TEORÍAS ANTES DESCRITAS.

CABE MENCIONAR QUE TAMBIÉN EXISTE LA POSIBILIDAD DE QUE SE PRODUZCA UNA REPIGMENTACIÓN EXPONTÁNEA, HECHO QUE NO INTERFIERE EN NUESTROS RESULTADOS, YA QUE EN ESTE ESTUDIO FUERON APLICADAS AMBAS SUSTANCIAS EN EL MISMO PACIENTE, ELIMINANDO ESA POSIBILIDAD, TANTO COMO LAS VARIABLES CONSTITUCIONALES.

NO SE OBSERVÓ IRRITACIÓN SEVERA DE LA PIEL, AL COMBINAR EL ÁCIDO RETINOICO CON LA LUZ SOLAR, COMO SE REPORTA

EN LA LITERATURA, QUE OBLIGARA A LOS PACIENTES A INTERRUMPIR O SUSPENDER EL TRATAMIENTO.

LA PIGMENTACIÓN NO FUE TAN IMPORTANTE EN EXTENSIÓN E INTENSIDAD COMO SE ESPERABA, PROBABLEMENTE PORQUE LA DURACIÓN DEL ESTUDIO NO FUE SUFICIENTE. HAY QUE RECALCAR QUE TODOS LOS PACIENTES EN LOS QUE SE OBSERVÓ PIGMENTACIÓN, REFIRIERON EN LA ÚLTIMA CONSULTA, BUENOS RESULTADOS, OBSERVANDO REPIGMENTACIÓN MAYOR A LA PRESENTE EN LAS CONSULTAS ANTERIORES, LO QUE NOS SUGIERE QUE SERÍA CONVENIENTE EFECTUAR UN ESTUDIO POR UN TIEMPO MAS PROLONGADO.

EL 90 % DE LOS PACIENTES QUE SOLICITARON TRATAMIENTO, CORRESPONDIERON AL SEXO FEMENINO, ESTANDO ACORDE A LO REPORTADO EN LA LITERATURA. ÉSTA DIFERENCIA SE PRESENTA POR QUE LAS MUJERES TIENDEN A PREOCUPARSE MAS POR LOS PROBLEMAS ESTÉTICOS, HECHO QUE DÍA A DÍA TIENDE A INVERTIRSE.

HAY QUE SEÑALAR QUE ESTE ESTUDIO NOS FUE ÚTIL, PARA CONOCER QUE EL ÁCIDO RETINOICO NO ES LA PANACEA, SIN EMBARGO ES UNA OPCIÓN MAS EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO, QUE AUGURA RESULTADOS PROMETEDORES EN EL MANEJO DE UNA ENTIDAD QUE EN MUCHAS OCASIONES SE COMBIERTE EN UN PADECIMIENTO ANGUSTIANTE PARA EL PACIENTE Y PARA EL MÉDICO MISMO, AL NO EXISTIR SUFICIENTES OPCIONES TERAPÉUTICAS.

CONCLUSIONES

- LA PIGMENTACIÓN DE LAS MANCHAS DE VITILIGO FUE MAYOR CON EL ÁCIDO RETINOICO MAS LUZ ULTRAVIOLETA, QUE CON LA LUZ ULTRAVIOLETA SOLA (CON UNA P DE 0.01).
- EL TIPO DE PIGMENTACIÓN OBSERVADA FUE: EN ALGUNAS LESIONES DIFUSA Y EN OTRAS MOTEADA, SIN PREDOMINAR ALGUNA DE ELLAS.
- NO SE OBSERVÓ PIGMENTACIÓN DEL 100 % EN NINGUNA DE LAS LESIONES AL MOMENTO DE TERMINAR EL ESTUDIO (A LAS 10 SEMANAS).
- NO SE PRESENTARON EFECTOS ADVERSOS NI POR EL ÁCIDO RETINOICO NI POR LA LUZ ULTRAVIOLETA.

ES CONVENIENTE REALIZAR UN ESTUDIO CON UNA MUESTRA MAYOR Y POR UN TIEMPO MAS PROLONGADO PARA PODER VALORAR LA UTILIDAD DEL ÁCIDO RETINOICO EN LA TERAPÉUTICA DEL VITILIGO.

NOMBRE: M H I

SEXO: FEMENINO.

EDAD: 58 AÑOS.

OCUPACION: AMA DE CASA.

ESCOLARIDAD: 4º AÑO DE PRIMARIA.

ORIGINARIA Y RESIDENTE DE: MORELIA MICHOACÁN.

QUIEN PRESENTA:

DERMATOSIS DISEMINADA A AMBAS AXILAS Y CARA ANTERIOR DE
TORAX.

EVOLUCIÓN: 3 AÑOS.

MANCHA . TRATADA CON: ACIDO RETINOICO

INICIO DE TRATAMIENTO

FIN DE TRATAMIENTO

NOMBRE: B G L

SEXO: FEMENINO.

EDAD: 17 AÑOS.

OCUPACION: ESTUDIANTE.

ESCOLARIDAD: 2º AÑO DE PREPARATORIA.

ORIGINARIA Y RESIDENTE DE: DISTRITO FEDERAL.

QUIEN PRESENTA:

DERAMTOSIS DISEMINADA A CUELLO Y ABDOMEN .

EVOLUCIÓN: 8 MESES.

MANCHA TRATADA CON: SUBSTANCIA INERTE.

INICIO DE TRATAMIENTO

FIN DE TRATAMIENTO.

MANCHA TRATADA CON : ACIDO RETINOICO.

INICIO DE TRATAMIENTO

FIN DE TRATAMIENTO.

NOMBRE: M. R. A.

SEXO: MASCULINO

EDAD: 38 años.

OCUPACION: EMPLEADO FEDERAL.

ESCOLARIDAD: PREPARATORIA

ORIGINARIO Y RESIDENTE DEL: ESTADO DE MÉXICO.

QUIEN PRESENTA:

DERMATOSIS DISEMINADA A CARA Y EXTREMIDADES SUPERIORES DE CARA AFECTA MENTÓN, COMISURAS Y LABIO INFERIOR. DE MIEMBROS SUPERIORES AFECTA CARA DORSAL DE MANOS Y ANTEBRAZOS EN SU TERCIO DISTAL.

EVOLUCIÓN : 3 años.

MANCHA TRATADA CON : ACIDO RETINOICO.

INICIO DE TRATAMIENTO

FIN DE TRATAMIENTO

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CAMPOS F J, IBARRA G. VITILIGO EN MADRE E HIJO. DERMATOLOGIA REV MEXICANA. 1972; 16: 22-33.
- 2.- DEGOS R. DERMATOLOGIE , MEDICALES FLAMMARION PARIS. 1953: 95-99.
- 3.- NAIR B K. VITILIGO - A RETROSPECT. INT J DERMATOL. 1978; 17: 755-757.
- 4.- LEE S. VITILIGO IN A HISTORIC PORTRAIT. HAUTARZT. 1982; 33: 355-356.
- 5.- KORANNE R V, DERM D, SACHDEVA K G. VITILIGO. INT J DERMATOL. 1988; 27: 676-681.
- 6.- SUTTON R L , ON DEFINITION OF VITILIGO. ARCH DERMATOL 1965; 91: 288-291.
- 7.- FITZPATRICK T B. HYPOMELANOSIS. J SOUTH MED ASSN. 1964; 57: 995-98.
- 8.- FITZPATRICK T B, EISEN A Z , WOLFF K, ET AL. DERMATOLOGIA EN MEDICINA GENERAL. 3°ED. EDITORIAL PANAMERICANA MÉXICO. 1988; 947-960.

- 9.- LA SANTA BIBLIA. ANTIGUA VERSIÓN DE CASIDORO DE REYNA 1569. THOMAS NELSON PUBLISHERS NEW YORK. 1960.
- 10.- FAHMY I R, ABOU S. VITILIGO. J PHARM FARMACOL. 1948;20: 281-285.
- 11.- MORALES L M. VITILIGO, ESTUDIO PSICOSEXUAL COMPARATIVO DE 30 PACIENTES. TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGÍA ~~EN EL~~ CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA MÉXICO, 1980.
- 12.- LERNER A B. VITILIGO. J INVEST DERMATOL. 1959; 32: 281-284.
- 13.- GOMEZ V M. LA CONSULTA DERMATOLÓGICA DEL HOSPITAL JUAREZ DE LA CIUDAD DE MÉXICO. MEMORIAS DEL 5° CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGÍA. CIUDAD DE MÉXICO 1969; 198-202.
- 14.- BEHL P N, BHATIA R K. 400 CASES OF VITILIGO A CLINICO-THERAPEUTIC ANALYSIS. INT J DERMATOL. 1971;17:51-54.
- 15.- ROOK A, WILKINSON D S, EBLING F J, ET AL. TRATADO DE DERMATOLOGÍA. 4ª ED. EDICIONES DOYMA S. A. BARCELONA 1988.
- 16.- GARZA TOBA M. TRES MIL ENFERMOS DE LA PIEL OBSERVADOS PERSONALMENTE EN LA CLÍNICA TACUBAYA DEL ISSSTE. CON -

SIDERACIONES CLÍNICAS Y SOCIALES. MEMORIAS DEL 3° CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGÍA, MONTERREY N. L. MÉXICO. 1965; 425-434.

- 17.- GARZA TOBA M. SUMAS PARA LA PSICOGENIA DEL VITILIGO, (A PROPÓSITO DE 500 CASOS PERSONALES). MEMORIAS DEL 5° CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGÍA. MEDICINA REV. MEXICANA. 1976; 56: 267-274.
- 18.- LAHIRI K D. LEUCODERMA. INT J DERMATOL. 1959; 4: 78-86.
- 19.- SEHGAL V N. A CLINICAL EVALUATION OF 202 CASES OF VITILIGO. CUTIS. 1974;14 : 440-445.
- 20.- SAÚL A. LECCIONES DE DERMATOLOGÍA. 10° ED. EDITORIAL FRANCISCO MENDEZ CERVANTES MÉXICO. 1983; 431-439.
- 21.- PALKOWSKI M R, NORDLUND M L, RHEINS L A, ET AL. LANGERHANS' CELLS IN HAIR FOLLICLES OF THE DEPIGMENTING C57Bl/ LER-VIT. MOUSE A MODEL FOR HUMAN VITILIGO. ARCH DERMATOL. 1987;123: 1022-1028.
- 22.- LERNER A B . VITILIGO . J INVEST DERMATOL . 1959; 32: 285-289.
- 23.- ALLISON J R, CURTIS A. VITILIGO AND PERNICIOUS ANEMIA.

- ARCH DERMATOL. 1955; 72: 407- 412.
- 24.- CUNLIFFE W. VITILIGO, THYROID DISEASE AND AUTOINMUNITY.
BR J DERMATOL. 1968; 80: 138-142.
- 25.- DEMIS J, WEINER M. ALOPECIA UNIVERSALIS, ONYCHODYSTRO-
PHY AND TOTAL VITILIGO. ARCH DERMATOL. 1963; 88: 131-
135.
- 26.- LERNER A B. VITILIGO AM J MED. 1971; 51: 141-146.
- 27.- BETTERLE G, PESERICO A, BERSANI G. VITILIGO AND AUTO -
INMUNE POLYENDOCRINE, DEFICIENCIES WITH AUTOANTIBODIES
TO MELANIN-PRODUCING CELLS. ARCH DERMATOL. 1979; 115:
364-369.
- 28.- BETTERLE C, DEL PRETE C F, PESERICO A. AUTOANTIBODIES
IN VITILIGO. ARCH DERMATOL. 1976; 112: 138-144.
- 29.- PORTER J, BEUF A, NORDLUND J, ET AL. PERSONAL RESPON-
SES OF PATIENTS TO VITILIGO: THE IMPORTANCE OF THE PA-
TIENT PHYSICIAN INTERACTION. ARCH DERMATOL. 1978; 114:
1384-1385.
- 30.- NAUGHTON G K, REGGIARDO D, BYSTRYN J C. CORRELATION BE-

- TWEEN VITILIGO ANTIBODIES AND EXTENT OF DEPIGMENTATION
IN VITILIGO. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 978-981.
- 31.- MONCADA B, SANDOVAL M, GONZALEZ R. INCREASED NUMBERS
OF LANGERHANS' CELLS IN VITILIGO. ARCH DERMATOL. 1987;
123: 1267-1268.
- 32.- ARENAS R. DERMATOLOGÍA, ATLAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIE
TO. 1ª ED. EDITORIAL MCGRAW-HILL DE MÉXICO. 1989: 108-
110.
- 33.- CAMPOS F C, IBARRA G, CAMPOS R. VITILIGO EN MADRE E HIJO,
CONSIDERACIONES PSIQUIÁTRICAS. DERMATOLOGÍA REVISTA ME-
XICANA. 1972; 16: 22-33.
- 34.- DUTTA A K, MANDAL S B. A CLINICAL STUDY OF 650 VITILIGO
CASES AND THEIR CLASSIFICATION. INDIAN J DERMATOL. 1969;
14: 103-106.
- 35.- SEGHAL V N. A CLINICAL EVALUATION OF 202 CASES OF VITI -
LIGO. CUTIS 1974; 14: 439-443.
- 36.- SWEET R D. VITILIGO A KOBNER PHENOMENON. BR. J DERMATOL.
1978; 99: 223-224.
- 37.- HALDER R M, GRIMES P E, COWAN C A, ET AL. CHILDHOOD
VITILIGO. J AM ACAD DERMATOL. 1987; 16: 948-954.

- 38.- LEVER W F, SCHAUMBURG-LEVER G. HISTOPATOLOGÍA DE LA PIEL. EDITORIAL INTER - MÉDICA, MONTEVIDEO. 1988: 414-415.
- 39.- JARRETT A, SZABÓ G. THE PATHOLOGICAL VARIETIES OF VITILIGO AND THEIR RESPONSE TO TREATMENT WITH MELADININE. BR J DERMATOL. 1956; 68: 313- 318.
- 40.- HATCHONE N, AIBA S, KATO T, ET AL. POSSIBLE FUNCTIONAL IMPAIRMENT OF LANGERHANS' CELLS IN VITILIGINOUS SKIN. ARCH DERMATOL. 1987; 123: 51-54.
- 41.-VIGNALE R, PACIEL J, CALANDRIA L. IMMUNOLOGICAL CHANGES IN COMMON VITILIGO. MED CUTAN IBERO LAT AM. 1988; 16: 343-347.
- 42.- GILHAR A, PILLAR T, EIDELMAN S, ET AL. VITILIGO AND - IDIOPATHIC GUTTATE HYPOMELANOSIS, REPIGMENTATION OF SKIN FOLLOWING ENGRAFTMENT ONTO NUDE MICE. ARCH DERMATOL 1989; 125: 1363-1366.
- 43.- WIKFF D. MELANIN IN THE INNER EAR. ARCH OTOLARYNGOL. 1981; 14: 195-211.
- 44.- LAGUNES L R. VITILIGO E HIPOACUSIA. TESIS DE POST-GRADO EN DERMATOLOGÍA , HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO S.S.1990: 14.

- 45.- TOSTI A, BARDAZZI F, TOSTI G, ET AL. AUDIOLOGIC ABNORMALITIES IN CASES OF VITILIGO. J AM ACAD DERMATOL. 1987; 17: 230-233.
- 46.- NORDLUND J J. HYPOPIGMENTATION, VITILIGO, AND MELANOMA. ARCH DERMATOL. 1987; 123: 1005-1008.
- 47.- BYSTRYN J C, RIGEL D, FRIEDMAN R J, ET AL. PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF HYPOPIGMENTATION IN MALIGNANT MELANOMA. ARCH DERMATOL. 1987; 123: 1053-1055.
- 48.- FABELLA R. GRAFTING TRANSPLANTATION OF MELANOCYTES FOR REPIGMENTING VITILIGO AND OTHER TYPES OF LEUKODERMA. INTERNAT J OF DERMATOL. 1989; 28: 363-369.
- 49.- GEORGE A O. VITILIGO IN IBADAN, NIGERIA INCIDENCE, PRESENTATION, AND PROBLEMS IN MANAGEMENT. INTERNATIONAL J DERMATOL. 1989; 28: 385-387.
- 50.- FABELLA R. TREATMENT OF LOCALIZED VITILIGO BY AUTOLOGOUS MINIGRAFTING. ARCH DERMATOL. 1988; 124: 1649- 1655.
- 51.- FABELLA R, ESCOBAR C, BORRERO I. TRANSPLNTATION OF IN VITRO-CULTURED EPIDERMIS BEARING MELANOCYTES FOR REPIGMENTING VITILIGO. J AM ACAD DERMATOL. 1989;21 : 257-264.

- 52.- HAPPLE R, ECHTERNACH K. INDUCTION OF HAIR GROWTH IN ALOPECIA AREATA WITH DINITROCHOROBENZENE. LANCET. 1977; 8: 1002-1006.
- 53.- SCHEFFER C G. TOPICAL TREATMENT FOR SEVERE DRY - EYE DISORDERS. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 860-866.
- 54.- HAAS A, ARNDTH K. SELECTED THERAPEUTIC APPLICATIONS OF TOPICAL TRETINOIN. J AM ACAD DERMATOL. 1986;15: 870-877.
- 55.- ANDERS V. CLINICAL USE OF VITAMINA A AND ITS DERIVATIVES PHYSIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS. CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOL. 1985; 10: 133-143.
- 56.- GOODMAN A, GILMAN A. THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THE RAPEUTICA. McMILLAN PUBLISHING Co Inc. 1980: 1541-1549.
- 57.- TSENG S. STAGING OF CONJUCTIVAL SQUAMOUS METAPLASIA BY IMPRESSION CYTOLOGY. OPHTHALMOLOGY. 1985; 92: 728-733.
- 58.- BOLLAG W. VITAMIN A AND RETINOIDS: FROM NUTRITION TO PHARMACOTHERAPY IN DERMATOLOGY AND ONCOLOGY. LANCET. 1983; 4: 860-863.

- 59.- JOHN H. ALL-TRANS - RETINOIC ACID AND CUTANEOUS CANCERS. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 772-778.
- 60.- KLIGMAN A M, FULTON J E JR, PLEWIG G. TOPICAL VITAMIN A ACID IN ACNE VULGARIS. ARCH DERMATOL. 1969;99: 469-476.
- 61.- STUTTGEN G, BRAUN-FALCO O, KLIGMAN A M, ET AL. THE THERAPEUTIC USE OF VITAMIN A ACID. ACTA DERM VENEREOL. 1975; 55: SUPPL.
- 62.- GUNTER S. HISTORICAL PERSPECTIVES OF TRETINOIN. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 735-740.
- 63.- ORFANOS C E, BAUER R. EVIDENCE FOR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF ORAL SYNTHETIC RETINOIDS: EXPERIMENTAL FINDINGS AND CLINICAL EXPERIENCE. BR J DERMATOL. 1983; 109: 55-60.
- 64.- PECK G L. EFFECTS OF RETINOID ACID EMBRYONIC CHICK SKIN. J INVEST DERMATOL. 1977; 69: 463-466.
- 65.- SANI B P. DETERMINATION OF BINDING AFFINITIES OF RETINOIDS TO RETINOIC ACID - BINDING PROTEIN AND SERUM ALBUMIN. BIOCHEM J. 1978; 171: 711-716.

- 66.- FRANK C. RETINOIC ACID: BIOCHEMISTRY AND METABOLISM .
J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 741-747.
- 67.- ZILE M. CHARACTERIZATION OF RETINOL B- GLUCORONIDE AS
A MINOR METABOLITE OF RETINOIC ACID IN BILE. PROC NATL
ACAD Sci. 1980; 77: 3230-3235.
- 68.- SKARE K L, SIETSEMA W K, DE LUCA H F. BILIARY METABO
LITES OF ALL-TRANS RETINOIC ACID IN THE RAT: ISOLATION
AND IDENTIFICATION OF A NOVEL POLAR METABOLITE. BIO-
CHEMISTRY. 1982; 21: 3308-3317.
- 69.- STEPHEN H. TRETINOIN IN THE PREOPERATIVE AND POSTOPE-
RATIVE MANAGEMENT OF DERMABRASION. J AM ACAD DERMATOL.
1986; 15: 878-879.
- 70.- GAIL S, NIA T, WESLEY G. TOPICAL TRETINOIN FOR HAIR
GROWTH PROMOTION. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 880-
883.
- 71.- LEYDEN J J, SHALITA A R. RATIONAL THERAPY FOR ACNE
VULGARIS: AN UPDATE ON TOPICAL TREATMENT. J AM ACAD
DERMATOL. 1986;15: 907-914.
- 72.- KLIGMAN A M. TOPICAL VITAMIN A ACID IN ACNE VULGARIS
ARCH DERMATOL 1969; 99: 469-474.

- 73.- PATHAK M, FITZPATRICK T, KRAUS E. USEFULNESS OF RETINOIC ACID IN THE TREATMENT OF MELASMA. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 894- 899.
- 74.- MEYSKENS F, EDWARDS L, LEVINE N. ROLE OF TOPICAL TRETINOIN EN MELANOMA AND DYSPLASTIC NEVI. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 822-825.
- 75.- KLIGMAN A M, GROVE G L, HIROSE R. TOPICAL TRETINOIN - FOR PHOTOAGED SKIN. J AM ACAD DERMATOL. 1986; 15: 836-859.