

11212

8
29



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

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

TRATAMIENTO DEL VITILIGO LOCALIZADO Y
ACROFACIAL CON CICLOSPORINA A TOPICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. NANCY PULIDO DIAZ



MEXICO, D. F.

FEBRERO 1995

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

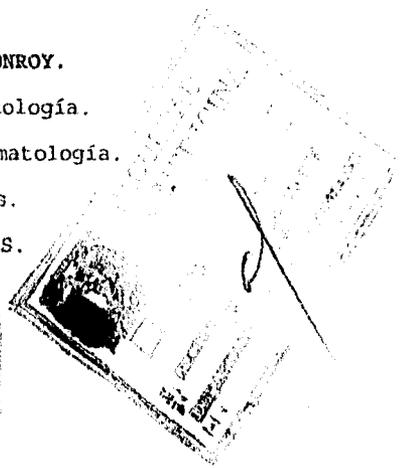
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

U₀B₀



DR. ARTURO ROBLES PARAMO.
Jefe de Enseñanza e Investigación.
Hospital de Especialidades.
Centro Médico La Raza, IMSS.

DR. FERNANDO MONTES DE OCA MONROY.
Jefe del Departamento de Dermatología.
Profesor Titular del Curso de Dermatología.
Hospital de Especialidades.
Centro Médico La Raza, IMSS.



he del C. de la Raza

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

DEDICATORIA.

A mis hijos:

Nancy Baltazar Pulido.

José Angel Baltazar Pulido.

A mi esposo:

José Angel Baltazar Torres.

A mis padres:

J. Refugio Pulido Flores.

María Dolores Díaz de Pulido.

AGRADECIMIENTOS.

A mis profesores del Curso de Especializaciónn y asesores de tesis y a todos los Médicos adscritos al Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, quiénes contribuyeron a mi formación durante esta etapa de mi vida profesional.

TRATAMIENTO DEL VITILIGO LOCALIZADO Y ACROFACIAL
CON CICLOSPORINA A TOPICA.

DRA. NANCY PULIDO DIAZ.

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.
CENTRO MEDICO LA RAZA.
IMSS.

INDICE.

Título.

Antecedentes científicos.

Problema.

Objetivos.

Hipótesis.

Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión.

Tipo de estudio.

Material y método.

Variables.

Universo de trabajo.

Método estadístico.

Resultados.

Discusión.

Conclusiones.

Bibliografía.

TRATAMIENTO DEL VITILIGO LOCALIZADO Y ACROFACIAL
CON CICLOSPORINA A TOPICA

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

El vitiligo es un trastorno melanocitopénico, hereditario o adquirido, caracterizado por máculas blancas cutáneas, progresivas y bien circunscriptas, anomalías oculares, autoanticuerpos y una elevada incidencia de trastornos asociados, en particular enfermedad tiroidea, diabetes mellitus y leucotriquia prematura (1).

La incidencia del vitiligo varía entre 1 al 8.8%, no respeta raza y se presenta en hombres y mujeres, aunque en algunas series se ha visto un predominio en el sexo femenino, quizá por mayor preocupación por un defecto cosmético (2).

Puede empezar desde el nacimiento hasta los 81 años de edad, con pico entre los 10 y 30 años, 30% tiene el antecedente de la enfermedad en algún familiar. En la mayoría de los pacientes la causa precipitante es desconocida, muchos atribuyen el comienzo a una crisis emocional, pérdida de trabajo, una muerte en la familia o una lesión física.

El vitiligo se clasifica en 1) Localizado, que se denomina focal cuando hay una o más máculas en un área aislada y segmentario cuando tiene una distribución dermatómica; 2) Generalizado, que puede ser acrofacial cuando involucra extremidades distales y cara y vulgar cuando presenta máculas diseminadas en distribución simétrica, clásica o asimétrica; 3) Universal, cuando hay compromiso corporal total y 4) Mixto, que se refiere al segmentario más vulgar o acrofacial (1).

Las enfermedades asociadas son hipertiroidismo, tiroiditis, diabetes mellitus I y II, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y anomalías pigmentarias del iris y la retina (4).

Histológicamente encontramos ausencia de melanocitos con tinciones de hematoxilina y eosina, queratinocitos vacuolados y presencia de linfocitos (2).

En la patogénesis se habla de 3 teorías: la neural, la autodestructiva y la inmune. Para apoyar a la primera, se cree que hay liberación neural de un mediador que es tóxico para los melanocitos, que pudiera ser la acetilcolina. En relación a la segunda, se dice que un metabolito o un intermediario en la síntesis de melanina es tóxico para los melanocitos (indoles, radicales libres). La teoría inmunológica establece que una aberración de la vigilancia inmunológica causa destrucción de los melanocitos, este defecto puede surgir como una autoinmunización primaria con formación de autoanticuerpos contra un antígeno del sistema melanogénico o como un evento primario que daña al melanocito con liberación de sustancias antigénicas y subsecuente autoinmunización. Se han descrito anormalidades de la inmunidad humoral y mediada por células, el número de linfocitos T cooperadores está disminuído y los linfocitos T asesinos están aumentados. Estas alteraciones se encontraron en la enfermedad activa, además, la destrucción de melanocitos libera factores citotóxicos que destruyen también las células de Langerhans (1).

La creencia de que el vitiligo es intratable es errónea, se han visto resultados variables en algunas series con la siguiente terapéutica: Pantallas solares, cobertura cosmética o camuflaje,

hidrocortisona al 2.5% tópica, psoralenos tópicos y orales con UVA, microinjertos, trasplante autólogo in vitro de melanocitos y despigmentación con monobencylether de hidroquinona (1, 4, 5, 6).

En 1973 se obtuvo la ciclosporina principalmente del hongo *Tolypocladium* y se observó su efecto sobre la inmunidad celular y humoral en animales. Actúa en forma selectiva sobre los linfocitos, principalmente los T ayudadores, inhibiendo la transcripción del RNAm para la formación de linfocinas, interferón gama y factor de necrosis tumoral. Otros efectos adicionales son la disminución de células accesorias para la presentación del antígeno, además de inhibir la síntesis de fosfolipasa y la reducción del ácido araquidónico celular.

A pesar de que actualmente se obtienen niveles plasmáticos muy fidedignos de ciclosporina A, se ha observado una gran variedad de efectos colaterales como hipertensión arterial sistémica, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, alteraciones neurológicas, hipertriosis y riesgo de neoplasias (linfoma, melanoma maligno).

La ciclosporina A tópica combinada con aceite de maíz, aceite de oliva o propilenglicol como vehículos se ha utilizado para el tratamiento del liquen plano oral, penfigoide buloso y pénfigo vulgar, con dosis diferentes y resultados variables. Las propiedades lipofílicas de la ciclosporina A han impedido la fabricación de un preparado eficaz para la aplicación en forma tópica y la variabilidad de dosis y resultados hace pensar que aún no se ha logrado establecer el vehículo óptimo que permita la adecuada penetración de la ciclosporina A tópica (7-10).

El dimetilsulfóxido (DMSO) es un líquido higroscópico de olor oleáceo miscible en agua y alcohol que se emplea como base penetrante, que pasa la barrera epidérmica y se utiliza en mínimas cantidades para obtener la disolución del principio activo, por lo que pudiera utilizarse con la ciclosporina A para su uso tópico (3).

A la fecha, no existen reportes del uso de la ciclosporina A tópica en el manejo del vitiligo. En el presente estudio, partiendo de la teoría inmunológica en la etiología del vitiligo y considerando el efecto inmunomodulador de la ciclosporina A, se evalúa la utilidad de éste fármaco en el tratamiento de algunas formas de vitiligo.

PROBLEMA.

¿Tendrá utilidad la ciclosporina A tópica en el tratamiento del vitiligo?

OBJETIVOS.

- Conocer la utilidad de la ciclosporina A tópica en el tratamiento del vitiligo.

- Describir el tipo e incidencia de complicaciones de la ciclosporina A tópica.

HIPOTESIS.

Verdadera.

La ciclosporina A tópica es útil en el tratamiento del vitiligo localizado y acrofacial.

Nula.

La ciclosporina A tópica no es útil en el tratamiento del vitiligo localizado y acrofacial.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Edad de 20 a 60 años.
- Ambos sexos.
- Vitiligo localizado y acrofacial.
- Evolución igual o menor de 3 años.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Hipertensión arterial sistémica.
- Nefropatía.
- Hepatopatía.
- Alergia conocida al medicamento.
- Embarazo.
- Lactancia.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Abandono del tratamiento.
- Embarazo durante el estudio.
- Efectos secundarios adversos del medicamento.

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio prospectivo, experimental, longitudinal, descriptivo y comparativo entre los grupos en estudio y el grupo control.

MATERIAL Y METODO.

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, vistos en la Consulta Externa del Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS, durante los meses de agosto y septiembre de 1994. Se formaron 3 grupos de 10 pacientes cada uno. El primer grupo (A) recibió una mezcla de 50 ml. de ciclosporina A solución más 25 ml. de dimetilsulfóxido más 25 ml. de propilenglicol; el segundo grupo (B) recibió una mezcla de 50 ml. de ciclosporina A solución más 50 ml. de aceite de maíz y el tercer grupo (C) recibió 100 ml. de aceite de maíz solo. Cada tratamiento se aplicó en forma tópica sobre las lesiones 2 veces al día durante 4 meses. Todos los pacientes se evaluaron antes del tratamiento y a los 2 y 4 meses del estudio. La evaluación incluyó la respuesta clínica de las lesiones, documentada por iconografía y se consideró: Curación, si hubo repigmentación al 100% de las máculas; Mejoría, si hubo repigmentación de las máculas en 50% a 99% y Fracaso, si las máculas no se modificaron o se repigmentaron menos del 50%. Toma de biopsia de una de las lesiones al inicio y al final del estudio, en donde se observó si había o no aumento de melanocitos. Además, se monitorizaron los posibles efectos adversos del medicamento mediante biometría hemática completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, pruebas de función renal y manifestaciones clínicas de alergia al fármaco.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Vitiligo localizado y acrofacial.
- Ciclosporina A.
- Dimetilsulfóxido.

VARIABLE DEPENDIENTE.

- Mejoría clínica (Repigmentación).

UNIVERSO DE TRABAJO.

Se estudiaron 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, vistos en la Consulta Externa del Departamento de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS, durante los meses de agosto y septiembre de 1994.

METODO ESTADISTICO.

Los resultados se expresan como frecuencias, se utilizó la prueba de Chi cuadrada para comparar los resultados entre los 3 grupos. Un valor de $p < 0.01$ se considera estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 30 pacientes, 21 (70%) mujeres y 9 (30%) hombres, con edad promedio de 33.93 ± 10.3 años, divididos en 3 grupos, cada uno formado por 10 pacientes. El Grupo I recibió ciclosporina A solución más diaminodifenilsulfóxido (domoso) más propilenglicol. El grupo II recibió ciclosporina A solución más aceite de maíz y el Grupo III recibió sólo aceite de maíz. Las características clínicas de los tres grupos se muestran en las tablas I a III.

Las diferencias entre los tres grupos se muestran en la tabla IV. Los tres grupos tuvieron la misma distribución por sexo; 7 mujeres y 3 hombres (fig. 1) y no mostraron diferencias significativas en cuanto a la edad promedio, 36.1 ± 13.98 años para el Grupo I, 33.7 ± 9.57 años para el grupo II y 32 ± 6.73 años para el Grupo III (fig.2) con $P = 0.414$.

Veinte pacientes (66.7%) correspondieron a vitiligo acrofacial y 10 (33.3%) a vitiligo localizado. En los grupos I y III predominó significativamente el vitiligo acrofacial (80% y 70% respectivamente) mientras que en el grupo II existió la misma proporción (50%) de ambos tipos (fig. 3).

El tiempo promedio de evolución tampoco fue significativamente diferente para los 3 grupos ($P = 0.397$): 17.1 ± 14.19 meses para el Grupo I, para el Grupo II 16.3 ± 11.61 meses y 21 ± 12.62 meses para el Grupo III (fig. 4).

Las enfermedades asociadas que se presentaron fueron 5 hipertiroidismo, 3 en el Grupo I, 1 en el II y 1 en el III; 1

artritis reumatoide en el Grupo I; 1 dermatitis atópica en el Grupo II; 1 psoriasis en el Grupo I y 1 alopecia universal en el grupo I (fig. 5).

En cuanto a la respuesta clínica, no hubo casos de curación. Hubo 13 casos de mejoría; 6 en el Grupo I, 4 en el Grupo II y 3 en el Grupo III y 17 fracasos; 4 en el Grupo I, 6 en el Grupo II y 7 en el Grupo III (fig. 6) sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, con $P = 0.369$.

No hubo alteraciones en los exámenes de laboratorio tomados para evaluar efectos colaterales de los fármacos y como efecto secundario sólo se presentó irritación local en 3 (10%) pacientes, todos del grupo I.

TABLA I
CARACTERISTICAS CLINICAS DE GRUPO I
(CICLOSPORINA + DOMOSO)

| No. | SEXO | EDAD EN AÑOS | TIPO DE VITILIGO | TIEMPO DE EVOLUCION (*) | ENFERMEDAD ASOCIADA | RESPUESTA CLINICA | EFFECTOS SECUNDARIOS |
|-----|------|--------------|------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| 1 | F | 42 | A | 6 | - | ME | IRRITACION |
| 2 | M | 46 | A | 6 | HT, AU | ME | - |
| 3 | F | 44 | A | 8 | PS | ME | - |
| 4 | F | 24 | A | 8 | - | ME | IRRITACION |
| 5 | F | 19 | L | 24 | HT | FR | - |
| 6 | M | 22 | A | 3 | - | FR | - |
| 7 | F | 63 | L | 8 | HT | ME | - |
| 8 | F | 44 | A | 36 | - | ME | IRRITACION |
| 9 | M | 25 | A | 36 | AR | FR | - |
| 10 | F | 32 | A | 36 | - | FR | - |

F= FEMENINO, M= MASCULINO, A= ACRO FACIAL, L= LOCALIZADO, ()= MESES, HT= HIPERTIROIDISMO, AU= ALOPECIA UNIVERSAL, PS= PSORIASIS, AR= ARTRITIS REUMATOIDE, ME= MEJORIA, FR= FRACASO.*

TABLA II
CARACTERISTICAS CLINICAS DE GRUPO II
(CICLOSPORINA + ACEITE)

| No. | SEXO | EDAD EN AÑOS | TIPO DE VITILIGO | TIEMPO DE EVOLUCION (*) | ENFERMEDAD ASOCIADA | RESPUESTA CLINICA | EFFECTOS SECUNDARIOS |
|-----|------|--------------|------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| 11 | F | 26 | L | 5 | - | FR | - |
| 12 | F | 33 | L | 12 | - | FR | - |
| 13 | F | 33 | A | 8 | - | ME | - |
| 14 | F | 58 | A | 12 | - | ME | - |
| 15 | M | 30 | L | 35 | - | FR | - |
| 16 | F | 39 | A | 36 | - | ME | - |
| 17 | M | 24 | L | 12 | HT | ME | - |
| 18 | F | 35 | A | 6 | - | FR | - |
| 19 | F | 29 | A | 12 | DA | FR | - |
| 20 | M | 30 | L | 24 | - | ME | - |

F= FEMENINO, M= MASCULINO, A= ACROFACIAL, L= LOCALIZADO, (*)= MESES, HT= HIPERTIROIDISMO,
 DA= DERMATITIS ATOPICA, ME= MEJORIA, FR= FRACASO.

TABLA III
CARACTERISTICAS CLINICAS DE GRUPO III
(ACEITE SOLO)

| No. | SEXO | EDAD EN AÑOS | TIPO DE VITILIGO | TIEMPO DE EVOLUCION (*) | ENFERMEDAD ASOCIADA | RESPUESTA CLINICA | EFFECTOS SECUNDARIDS |
|-----|------|--------------|------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| 21 | F | 29 | A | 8 | - | FR | - |
| 22 | F | 42 | A | 36 | - | FR | - |
| 21 | F | 35 | L | 24 | - | FR | - |
| 24 | M | 38 | A | 8 | - | ME | - |
| 25 | M | 40 | A | 36 | - | ME | - |
| 26 | F | 25 | L | 24 | - | FR | - |
| 27 | M | 32 | L | 36 | - | ME | - |
| 28 | F | 28 | A | 8 | - | FR | - |
| 29 | F | 30 | A | 6 | - | FR | - |
| 30 | F | 21 | A | 24 | HT | FR | - |

F= FEMENINO, M= MASCULINO, A= ACROFACIAL, L= LOCALIZADO, ()= MESES, HT= HIPERTIROIDISMO, DA= DERMATITIS ATOPICA, ME= MEJDRIA, FR= FRACASO.*

TABLA IV
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS 3 GRUPOS

| | GRUPO I | GRUPO II | GRUPO III |
|------------------------------|------------------|------------------|----------------|
| SEXO: | | | |
| MASCULINO | 3 | 3 | 3 |
| FEMENINO | 7 | 7 | 7 |
| EDAD: | 36.1 ± 13.98 | 33.7 ± 9.57 | 32 ± 6.73 |
| TIPO DE VITILGO: | | | |
| ACROFACIAL | 8 | 5 | 7 |
| LOCALIZADO | 2 | 5 | 3 |
| TIEMPO DE EVOLUCION: | 17.1 ± 14.19 | 16.3 ± 11.61 | 21 ± 12.62 |
| RESPUESTA CLINICA: | | | |
| CURACION | 0 | 0 | 0 |
| MEJORIA | 6 | 5 | 7 |
| FRACASO | 4 | 5 | 3 |
| EFFECTOS SECUNDARIOS: | | | |
| IRRITACION | 3 | 0 | 0 |

FIGURA 1
DISTRIBUCION POR SEXO

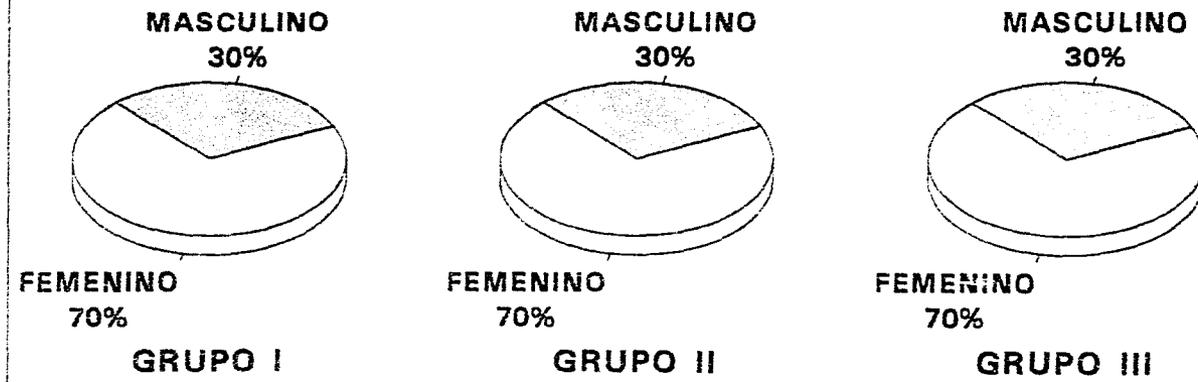


FIGURA 2
EDAD PROMEDIO

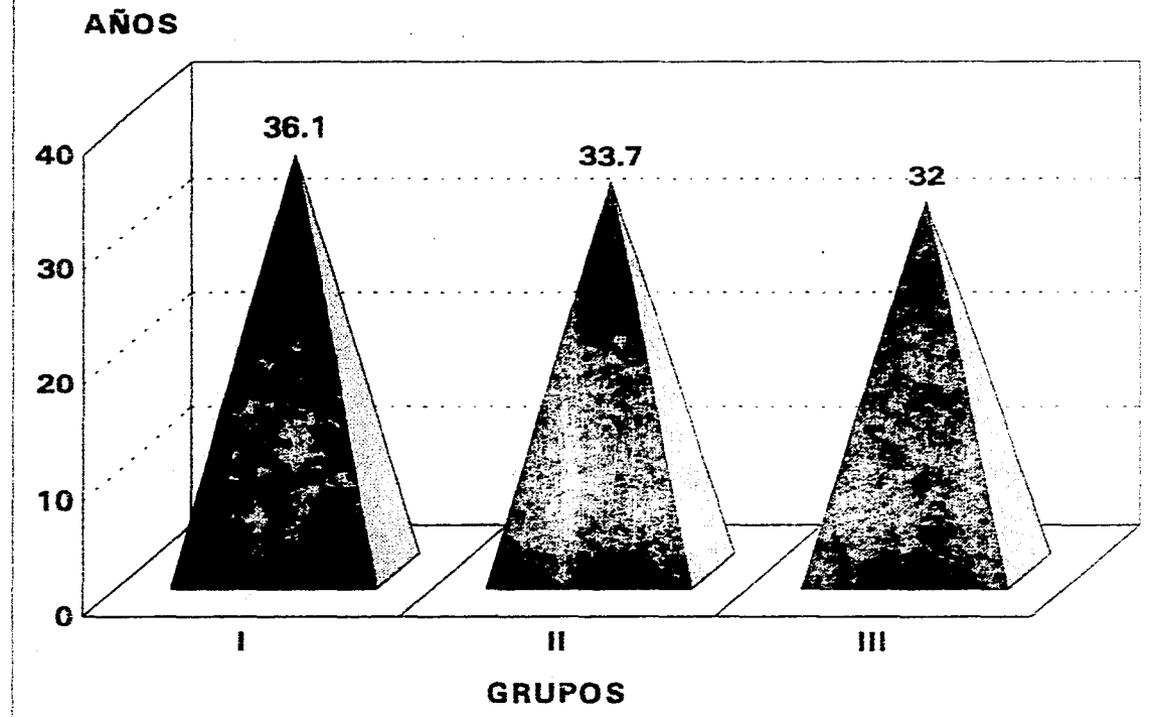


FIGURA 4
TIEMPO PROMEDIO DE EVOLUCION

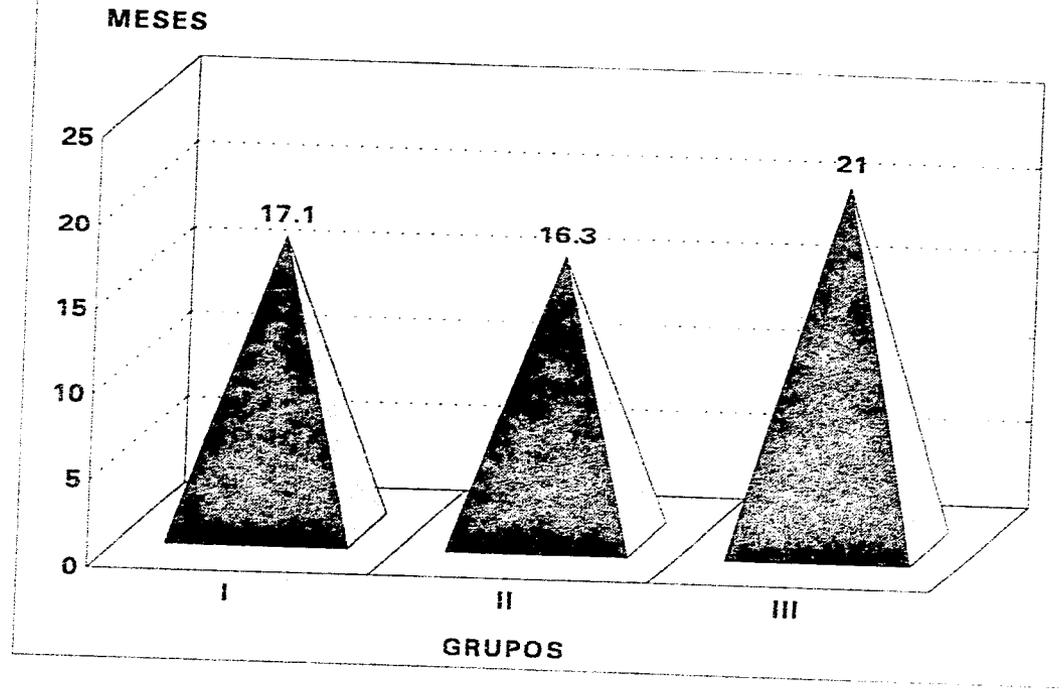


FIGURA 5
ENFERMEDADES ASOCIADAS

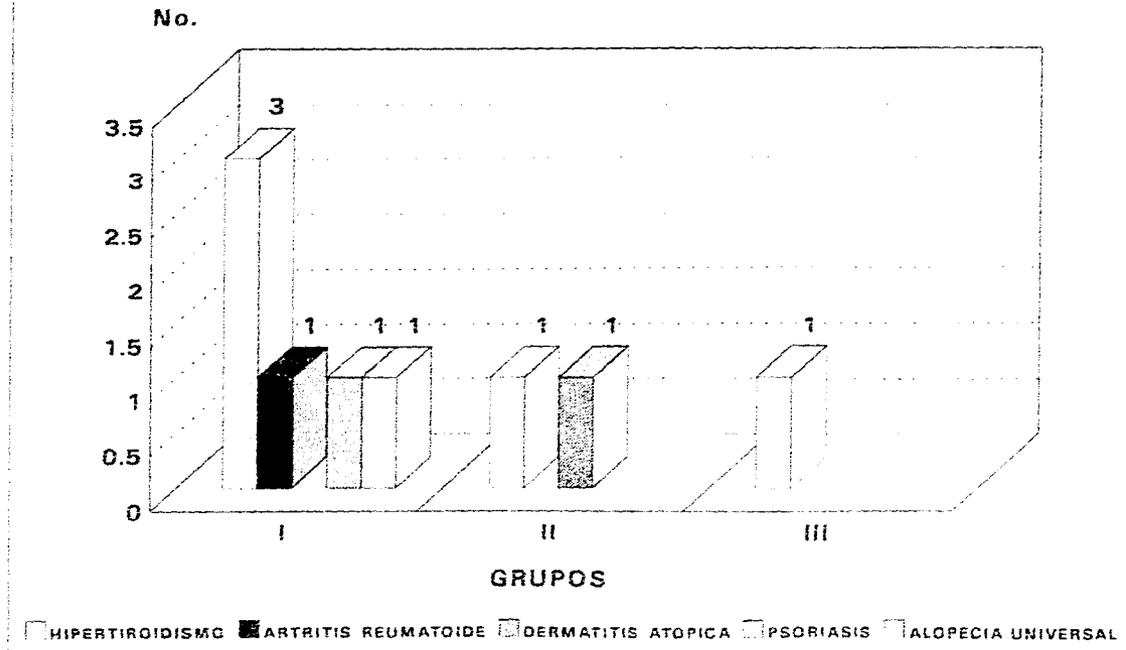
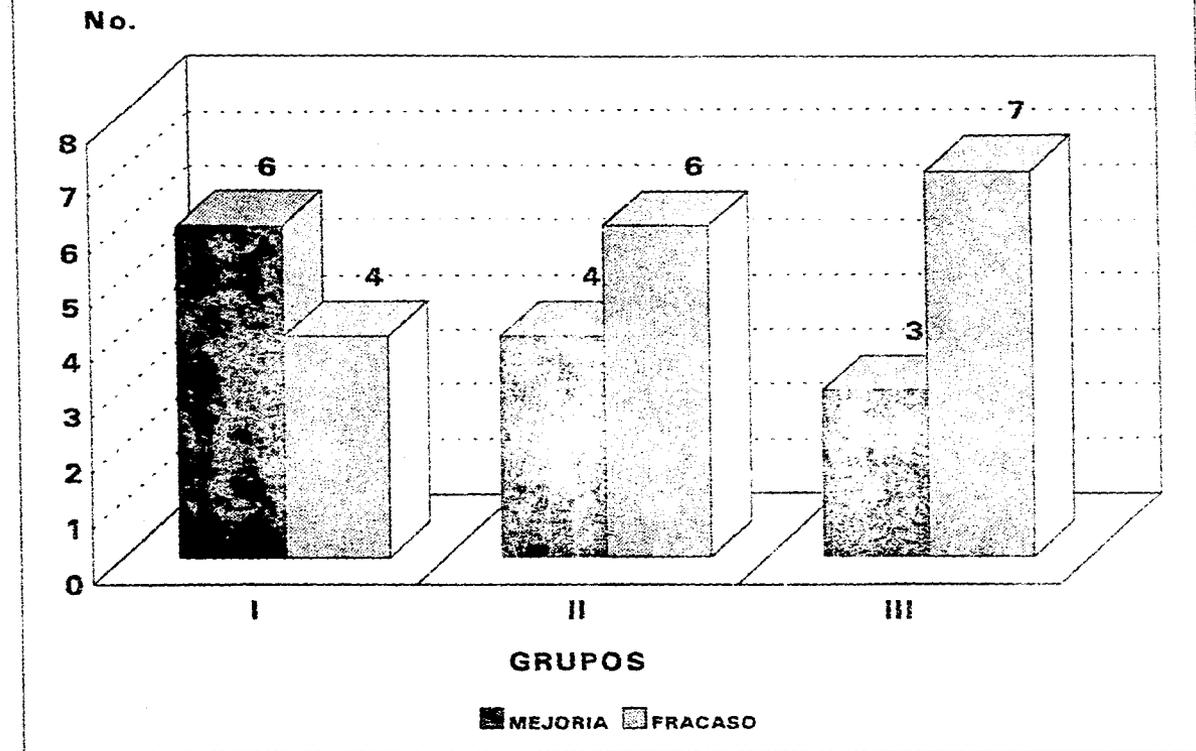


FIGURA 6
RESPUESTA CLINICA



DISCUSION.

El vitiligo es un transtorno melanocitopénico hereditario o adquirido caracterizado por máculas blancas cutáneas progresivas y bien circunscritas, anomalías oculares, autoanticuerpos y una elevada incidencia de transtornos asociados.

Se ha descrito que el vitiligo es más frecuente en mujeres quizá por mayor preocupación por un defecto cosmético. En nuestro estudio se presentó esta misma tendencia, ya que el 70% de nuestros pacientes fueron del sexo femenino. Puede empezar desde el nacimiento hasta los 81 años de edad, con pico entre los 10 y 30 años. El presente estudio mostró una edad promedio de 33.93 ± 10.3 años, lo cual está de acuerdo con la literatura. El vitiligo es un transtorno frecuentemente asociado a enfermedades autoinmunes, en particular a enfermedad tiroidea. La presente serie mostró preponderancia para enfermedad tiroidea, seguida de artritis reumatoide, dermatitis atópica y alopecia universal. De los tipos de vitiligo estudiados por nosotros, el acrofacial fue 2 veces más frecuente que el localizado, lo cual también ha sido reportado así en la literatura.

En el tratamiento del vitiligo se han utilizado múltiples fármacos entre los que se encuentran los psoralenos tópicos y orales con UVA, hidrocortisona, pantallas solares y otras modalidades como camuflajes, microinjertos y trasplante autólogo in vitro de melanocitos. Hasta la fecha no hay reportes en la literatura del uso de ciclosporina A para el manejo de esta patología. El presente estudio evaluó la utilidad de la ciclosporina A tópica para producir curación o mejoría clínica del vitiligo, comparandola con placebo.

Los resultados mostraron que no se presentó ningún caso de curación en ninguno de los grupos. Hubo más casos de mejoría clínica en el grupo tratado con ciclosporina A más DOMOSO en comparación con cualquiera de los otros dos grupos, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Si se juntan los pacientes que recibieron ciclosporina A y se comparan con los que sólo recibieron placebo, se encuentran más casos de mejoría en los primeros, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

Por lo anterior, nuestros resultados no permiten concluir que la ciclosporina A tópica sea útil para el tratamiento del vitiligo de los tipos acrofacial y localizado, y será conveniente continuar la investigación en este campo.

CONCLUSIONES.

- El vitiligo es más frecuente en mujeres.

- El tipo de vitiligo más frecuente es el acrofacial.

- La patología asociada más frecuente es el hipertiroidismo.

- No se observaron efectos secundarios graves del fármaco.

- No se puede determinar el vehículo apropiado para el uso de ciclosporina A tópica.

- La ciclosporina A tópica no mostró utilidad para el tratamiento del vitiligo acrofacial y localizado.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Mosher DB, Fitzpatrick TB, Hori Y, Ortone JP. Disorders of melanocytes. En Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et. al. Dermatology in General Medicine. 4a. ed. McGraw-Hill, 1993, p 923-33.
- 2.- Lever WF. Enfermedades pigmentarias. En Lever WF, Schaumburg LG. Histopatología de la piel. 7a ed. Intermédica, 1991, p 463.
- 3.- Piñol AJ. Terapéutica. En Gay RJ. Dermatología. 8a ed. Científico Médica, 1976, p 110.
- 4.- Nordlun J, Halder RM, Grimes P. Management of vitiligo, other treatment in development. En Madin S, McClean D. Dermatologic Clinics. 1993;11:27-33.
- 5.- Goldstein E. Non-psoralen treatment of vitiligo, part 1, cosmetic, colorin agents and corticosteroids. Int J Dermatol. 1992;31:4.
- 6.- Golstein E. Non-psoralen treatment of vitiligo, part 2, less commonly used and a experimental therapy. Int J Dermatol. 1992;31:5.
- 7.- Sowden JM, Allen BR. Cyclosporine A in dermatology: A historical overview. Int J Dermatol. 1992;31:520-3.

8.- Eisen D, Griffiths CEM, Ellis CN. Cyclosporine wash for oral
lichen planus. Lancet. 1990;335:335-6.

9.- Balato N, De Rosa S, Bordone F. Dermatological application of
cyclosporine. Arch Dermatol. 1989;125:1430-1.

10.- Eisen D, Ellis CN, Voorhes JS. Topical cyclosporine for oral
bullous disorders. JAAD. 1990;23:936-7.