



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

TRATAMIENTO DEL VITILIGO CON TACROLIMUS UNGÜENTO
AL 0.03% EN PACIENTES DE 2 A 15 AÑOS DE EDAD

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO COMPARATIVO

PRESENTADO POR: DRA. ROSA ISABEL ESTRADA AGUILA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ANGÉLICA BEIRANA PALENCIA
DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO

MÉXICO

2007



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.

DEDICATORIA

A Dios por haberme dado la vida y la oportunidad de alcanzar mis metas.

A mi papi lindo, lo quiero por confiar siempre en mí y darme su apoyo incondicional desde siempre.

A mi mami por enseñarme todo lo que a la fecha he aprendido.

A Persy por querer a mi hermana.

Carol y mi futuro sobrino que lo espero con amor.

Luisa y Mery porque siempre han estado al lado mío.

A mi esposo Julio por aguantarme cada hora, cada día, cada error. Y por ser mi apoyo aunque no lo parezca, siempre se lo agradeceré. Espero que nada en este mundo nos detenga ni separe porque hay mucho por vivir y gozar.

A mis suegros Julio y María Teresa por ser tan comprensivos y apoyarnos estos 4 años en México.

A mis cuñados: Milly, Arturo y Liz

A G R A D E C I M I E N T O S

A LA DRA OBDULIA RODRÍGUEZ,

Por permitirme realizar mi especialidad en este Centro Dermatológico que ahora es parte importante en mi vida.

AL DR. FERMIN JURADO,

Por los buenos consejos que siempre me dió y recordaré.

A LA DRA NOVALES,

Por sus regaños que con cariño recibí y llevaré en mi corazón.

A LA DRA. ANGELICA BERIRANA

Por sus enseñanzas y apoyo

AL INGE JOSÉ LUIS ANGELES,

Por su amistad y su gran ayuda para realizar la tesis.

A MIS AMIGOS: KARLA Y CÉSAR

Por ser siempre incondicionales y mi pañuelito de lágrimas estos años.

A MIS CONSENTIDAS

Mar, Paty, Emily y Cori, por apoyarme en las buenas y en las malas.

AL PUEBLO MEXICANO Por haberme abierto sus puertas durante estos 4 años en su tierra.

ÍNDICE

	Página
Definición	3
Etimología	3
Historia	3
Epidemiología	4
Etiología	
Teoría genética	5
Teoría autoinmune	6
Teoría autocitotóxica	6
Teoría neural	7
Factor psicológico	8
Clasificación	8
Cuadro clínico	9
Histopatología	10
Diagnóstico	11
Diagnóstico diferencial	11
Enfermedades asociadas	
Enfermedades cutáneas asociadas	12
Enfermedades oculares asociadas	12
Enfermedades audiológicas asociadas	12
Enfermedades sistémicas asociadas	12
Otras asociaciones	12
Tratamiento	
Tratamiento médico	13
Tratamiento quirúrgico	14
Tacrolimus	16
Tacrolimus y vitiligo	19

Protocolo de investigación

Planteamiento del problema	21
Justificación	21
Hipótesis	22
Objetivos	22
Diseño de estudio y metodología	23
Resultados	30
Seguimiento iconográfico	41
Conclusiones	46
Anexos	48
Bibliografía	51

VITILIGO

I. DEFINICIÓN.

El vitiligo es una leucodermia melanocitopénica idiopática adquirida, con pérdida de los melanocitos y si se encuentran son no funcionales, que clínicamente se caracteriza por la presencia de manchas acrómicas o hipocrómicas de topografía variable, redondas u ovaladas, bien definidas de diversos tamaños.¹⁻²

II. ETIMOLOGÍA.

Celso (53 a.C. – 7 d. C) le dió el nombre con el que se conoce en la actualidad “vitiligo”; para algunos expertos se origina del latín “vitilus” que significa ternera. Mosher y Fitzpatrick señalan que se origina a partir del término en latín “vitium” cuyo significado es “mancha” y le agregan el sufijo “igo”.³

III. HISTORIA.

Antiguamente a las personas con manchas blancas se les daba el nombre de “Zara ath”, lo cual se relata en el Levítico (Capítulo XIII) del antiguo testamento.⁴ Otros términos como “bonak”, “banak” y “baras” se utilizaron también en la literatura árabe para referirse al vitiligo.⁵

Cuadro No. 1 Historia del vitiligo⁶⁻⁸	
1500 a.C.	Papiro de Ebers: 1. Probablemente lepra 2. Cambio de color probablemente vitiligo
	Libro sagrado de la India “Killas” (blanco) probablemente vitiligo
800 a.C.	Charaka Samhita “Svrita” > “blancura esparcida”
624-544 a.C.	Libro sagrado del budismo Vinay Pitak “Kilas” o manchas blancas.
460-355 a.C.	Hipócrates: Enfermedades cutáneas acrómicas > “leucae”.
200 a.C.	<i>Manusmriti</i> “Charak”
53 a.C. – 7 d.C.	Aulo Cornelio Celso Vitiligo por primera vez.

Continuación de la Historia del vitiligo...	
1578	Johannes Gorroeus Describe enfermedad acrómica con áreas de piel sana, sin asperezas, ni escamas, ni ulceraciones, ni perturbaciones de la sensibilidad, que no es psoriasis, ni es liquen, ni es lepra".
1765	"Tratado del color humano" de Lecat reportan casos de metamorfosis de negros a blancos.
1777	Hafennefer, Turner y Lorry asociado y/o confundido con otras enfermedades.
1757-1812	William lo confunde con mastocitosis cutánea. Alibert lo designa como Acromia vitiligo dividiéndolo en congénito y adquirido.
1816-1890	Cazanave lo confunde con alopecia areata Wilson lo asocia a lupus vulgar
1833	Gull designa el xantelasma como vitiligo Bielt describe alteraciones pigmentarias.
1840	Gilbert lo presenta como un estado mórbido, muy poco frecuente en su tratado <i>Maladies Speciales de la Peau</i> .
1884	Munich habla sobre vitiligo endémico del Turquestán, como discromía no contagiosa.
1907	Brocq la clasifica dentro de las enfermedades cutáneas por alteración de la nutrición de tejidos.
Mitad de siglo XIX	Barenpung, Ardí, Bazin y diversos autores como Kaposi agrupan al vitiligo entre dermatosis discrómicas adquiridas.
1936	Darier sostiene que el vitiligo representa una de las facetas de la sífilis cutáneas.
1996	Le Poole IC en Ámsterdam realiza estudio de factores inmunológicos.
1999	Ronald describe incidencia de anticuerpos contra los melanocitos elevada. Kim en Corea observa asociación de vitiligo y anemia perniciosa. Overwijk menciona que el empleo de una vacuna viral recombinante inductora de antígenos causa protección tumoral contra melanoma e induce vitiligo.
2000	Taieb en Francia habla sobre mecanismos patogénicos intrínsecos y extrínsecos en vitiligo. Lazarova describe la presencia de niveles elevados de neuropéptido en piel afectada por vitiligo. Boisseau describe la prevalencia de vitiligo en pacientes con Lepra lepromatosa fue del 10.9%
2001	Zamani en Bélgica describe la asociación de genes HLA clase III con vitiligo en la población belga.
2002	Arcos y Burgos en E.E.U.U. describen la existencia de alteraciones genéticas con respecto a un microsatélite Loci de HLA.

IV. EPIDEMIOLOGÍA.

El vitiligo tiene una prevalencia mundial de 1 a 2%, de los cuales el 25% son niños, y en México según Saúl, ocupa entre el tercero y quinto sitio de todas las dermatopatías. Sin embargo hay autores que mencionan una prevalencia que varía de 0.14 a 8.8%.⁹

En un estudio que se realizó en el Hospital General de México se observó que la forma de presentación del vitiligo es igual a la observada en otras sociedades, aunque debido al color moreno de nuestra población las manchas acrómicas son más contrastantes; describen que esta patología ocupa el quinto lugar de frecuencia (4.2%) en ese centro hospitalario y en el Centro dermatológico Pascua de 1997 al 2001 la prevalencia fue de 3.3%, según datos obtenidos en el archivo clínico de esta institución.¹⁰

El vitiligo afecta a todas las razas y a ambos sexos por igual. Es más frecuente en hispanos (32%), caucásicos (22%), africanos y americanos (25%). Afecta a todos los grupos etarios. Aunque la edad promedio de inicio es antes de los 22 años. Puede aparecer a edades más tempranas en la mujer y un 50% de los enfermos presentan pérdida del pigmento antes de los 10 a 20 años.¹¹⁻¹⁴

V. ETIOLOGÍA.

La patogenia del vitiligo no está del todo definida, en la mayor parte de los casos se desconoce la causa precipitante. Se proponen diversas teorías para explicar el daño que sufre el melanocito; éstas proponen los distintos fenómenos que ocurren en la destrucción del sistema pigmentario de la piel, sin embargo, dicho mecanismo puede ser mucho más complejo de lo que se sugiere.^{15 y 16}

La destrucción del melanocito se observa primero en la epidermis y más tarde en el reservorio folicular.¹⁷ Entre los elementos que se mencionan en esta destrucción, ya sea solos o en conjunto, están: Autoanticuerpos, citotoxicidad, alteraciones enzimáticas, neuropéptidos, catecolaminas, moléculas de adhesión intercelular, interferinas, interleucinas, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de necrosis tumoral α , peróxido de hidrógeno, monoaminoxidasa A, tetrahidrobiopterina, genes, agentes virales, alteraciones estructurales y funcionales de la misma célula pigmentaria, apoptosis, etc.^{10 y 18}

Teoría genética.

Existe historia familiar del vitiligo en aproximadamente un 30 a 40% de los casos; la forma de transmisión hereditaria es autosómica dominante con penetrancia

incompleta y expresión variable, sin embargo mediante una serie de estudios realizados por Majumber y colaboradores en la India en 1993, con una serie grande de pacientes con esta enfermedad se concluye que esta dermatosis no es transmitida en forma autosómica dominante o recesiva. El hallazgo de múltiples locus autosómicos sobre los glóbulos rojos, tales como RH sobre el cromosoma 1, ACP1 sobre el cromosoma 2, MN sobre el cromosoma 4, así como un factor genético localizado en el cromosoma 6p21.3-21.4, sugieren un patrón de herencia genético multifactorial.¹⁹

Teoría autoinmunitaria.

Se sugiere la existencia de una aberración de la inmunovigilancia que produce destrucción, disfunción o ambas en los melanocitos. En esta hipótesis se propone la formación de autoanticuerpos contra antígenos del sistema melanogénico,^{20 y 21} lo que resulta en melanotoxicidad o inhibición de la formación de melanina.²² Estos autoanticuerpos circulantes dirigen a los antígenos de 65 kDa, ubicados en la superficie del melanocito²³ y se denominan VIT 90, VIT 75 y VIT 40.²⁴ Los anticuerpos de paciente con vitiligo se utilizan para detectar proteínas de 165, 90 y 68 kDa de células de melanoma.²⁵ Algo que favorece esta teoría es el hecho de que en el vitiligo pueden manifestarse conjuntamente trastornos autoinmunitarios.²⁶

Teoría autocitotóxica.

La citotoxicidad dirigida al melanocito puede ser un episodio secundario en la patogénesis de la enfermedad, y se ve influida por células T y apoptosis. Se piensa que existe disrupción en el mecanismo protector intrínseco de los melanocitos que eliminan elementos tóxicos, producto de la melanogénesis, como lo son los análogos de la tirosina e intermediarios (dopa, dopacromo, 5,6-DHI), ya que provoca la acumulación de índoles y radicales libres favoreciendo la destrucción de los melanocitos. También se ha descrito la presencia de altos niveles de peróxido de hidrógeno y bajos niveles de catalasa en pacientes con la enfermedad.^{27 y 28}

Teoría neural.

Se sugiere la participación de mediadores neuroquímicos en la destrucción del melanocito e inhibición de la producción de melanina, lo que se confirma clínicamente con el vitiligo segmentario, vitiligo de piel neurológicamente afectada y vitiligo que respeta miembros paralizados. Se mencionan diversos neuropéptidos en la patogenia, y se les relacionaron la inducción de la respuesta inflamatoria inicial ²⁹, al que más se le atribuye participación en la despigmentación es el neuropéptido Y, el cual se observa en las manchas de vitiligo.³⁰ Mediante inmunofluorescencia se determinaron características inmunohistoquímicas de la epidermis, así como de los apéndices cutáneos de áreas marginales, lesiones de vitiligo y controles sanos. En todos ellos se estudió la sustancia P, péptido relacionado con la calcitonina, así como el polipéptido intestinal vasoactivo, neuropéptido Y, tanto en áreas marginales como de piel afectada con vitiligo.^{31 y 32} En relación con el vitiligo segmentario, se encontraron anormalidades de las fibras nerviosas dérmicas en las placas del mismo, lo que provoca perturbaciones vasomotoras en la secreción sudoral de las lesiones. Asimismo, se observó incremento significativo de α y β adrenorreceptores, por lo que existe disfunción de nervios simpáticos en la piel afectada.³³

Los pacientes con vitiligo no segmentario muestran altas concentraciones de catecolaminas y de algunos de sus metabolitos como: norepinefrina, normetanefrina, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol y ácido homovanílico. Dicha elevación se hace más evidente cuando el vitiligo se encuentra en estadio progresivo y reciente donde, además, hay aumento de epinefrina.³⁴ Las catecolaminas elevadas son importantes, pues aumentan la actividad de la monoaminoxidasa-A y, por tanto, se inactiva la catalasa, necesaria en la remoción del peróxido de hidrógeno y en la síntesis de melanina a partir de L-tirosina.³⁵

En el vitiligo progresivo, en comparación con el estable, hay elevación de las concentraciones séricas de las moléculas de adhesión intercelular ³⁶, molécula importante en los procesos inflamatorios, así como de interleucina-2R^{37 y 38}, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral α .³⁹ La elevación de estos elementos sugiere una fuerte relación con el daño al melanocito y, por ende, con la actividad

de la enfermedad. Además, la pérdida del melanocito se ve favorecida por la falta de integrinas, la ausencia de éstas provoca un efecto antiadhesivo, lo que contribuye a su pérdida.⁴⁰

Se han descrito otras teorías, tales como defectos intrínsecos en la estructura y función del retículo endoplásmico rugoso, deficiencia del factor de crecimiento de melanocitos, origen viral, alteraciones en la apoptosis del melanocito y alteraciones de los linfocitos T.¹⁸

Factores psicológicos.

Muchos pacientes con vitiligo experimentan baja autoestima, discriminación en el trabajo, depresión y vergüenza tanto en las relaciones sociales como sexuales.

Ocampo y cols estudiaron un grupo de 50 pacientes, demostrando, el estrés físico y psicológico causado por una enfermedad grave o cirugía mayor, vinculado tanto con el inicio del cuadro, como con los períodos de reactivación, así como se ha demostrado en otras publicaciones.⁴¹

VI. CLASIFICACIÓN.

Algunas clasificaciones clínicas que se le han dado al vitiligo son:

Koga en 1977 introduce una clasificación del vitiligo en 2 tipos basado en el patrón de distribución y en etiologías diferentes: El ***dermatómico (Tipo A)*** y el ***no dermatómico (Tipo B)***.

McBurney en 1979 amplía el concepto y distingue 4 tipos: 1) ***Localizado***, 2) ***Generalizado***, 3) ***Universal*** y 4) ***Perinévico***.

En 1980 Moftly propone una clasificación etiológica: 1) ***Autoinmune o progresivo, que sería el idiopático o vulgar***, 2) ***Segmentario (dermatómico)*** y 3) ***Químico*** (o vitiligo por contacto, leucodermia por quinonas o antioxidantes del caucho).^{42 y 43}

Más recientemente Mosher y colaboradores, en 3 tipos: ***Focal y segmentario, generalizado (puede ser diseminado o universal) y mixto***, sin embargo una diferencia cuantitativa y no cualitativa existe entre el tipo generalizado y universal.

En el 2000 Morgasin, propone desde el punto de vista general, y con la finalidad de unir criterios se ha propuesto que existen 2 tipos de vitiligo, con un mecanismo patogénico diferente. **El tipo A, no segmentario, y el tipo B, segmentario.**^{44 y 45} Sin embargo quizá la clasificación más aceptada según la extensión de las manchas se divide en:

Cuadro No. 2 Clasificación más utilizada ⁴⁶	
Localizado	Generalizado
Focal Acrofacial Areata	Diseminado Pequeñas máculas Grandes máculas Orodigital
Segmentario	Universal
Mixto	

Fuente: Morgasin S. Vitiligo. Piel 2000; 15: 436-41.

VII. CUADRO CLÍNICO.

El vitiligo es una enfermedad lentamente progresiva. Según Saúl, es una enfermedad monomorfa caracterizada por manchas acrómicas e hipocrómicas. Su topografía es muy variable, sin embargo los sitios más afectados son párpados, región peribucal, cuello, cara anterior de muñecas, dorso de manos, axilas y zona de la cintura.⁴⁷ En la mayoría de los casos se observa simetría de las lesiones, pero no en todos, ya que pueden adoptar una distribución irregular. En la vulva se manifiesta como una placa blanca bien definida de dibujo irregular sobre un fondo de piel normal o morena, con superficie flexible o normalmente lisa.⁴⁸

Se considera vitiligo estable cuando el enfermo no muestra nuevas lesiones, o cuando las lesiones viejas no experimentaron crecimiento en dos años,⁴⁹ y vitiligo activo cuando aparecen nuevas lesiones y agrandamiento de las viejas en los tres meses anteriores a la primera consulta.⁵⁰

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

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

Vitiligo tricrómico. Áreas acrómicas rodeadas por un halo de hiperpigmentación y zonas de hipopigmentación alternando con zonas despigmentadas totalmente. Cuando al igual que en el anterior se añade un cuarto color en áreas de repigmentación, como el café oscuro o marrón, se conoce como vitiligo **cuadricrómico**.^{10 y 51}

Raras veces puede observarse un borde palpable o con eritema leve, que corresponde al **vitiligo inflamatorio**, generalmente en las fases iniciales de la enfermedad. El **vitiligo zosteriforme** tiene una distribución dermatómica, segmentaria y es más común en cara, tronco y extremidades superiores.¹⁹

La mácula típica tiende a ser redonda u ovalada, de color blanco tiza o lechoso, límites definidos, a menudo festoneados, con un diámetro que va de varios milímetros hasta algunos centímetros, y de superficie lisa.⁵¹

VIII. HISTOPATOLOGÍA.

En biopsias de zonas lesionadas (perilesionales y sanas de pacientes con vitiligo inflamatorio) analizadas por inmunohistoquímica, se determinó la composición de los infiltrados y se encontró incremento de CD8/CD4 en la piel perilesional, mientras que en la dermis perilesional y lesionada se observó aumento de macrófagos; ésto, a su vez, sugiere reactividad inmunitaria local en la destrucción del melanocito.⁵² Al estudiar el vitiligo tricrómico (que es una variante del vitiligo activo), se observó disminución de melanocitos, degeneración vacuolar focal de células de la capa basal e inflamación ligera en la epidermis y la dermis.⁵³ Mediante microscopia de luz y electrónica se confirmó la implicación de melanocitos, queratinocitos y células de Langerhans, así como premelanosomas aislados o en grupos en la capa córnea y queratinocitos suprabasales en la epidermis normal y lesionada.

Montes y colaboradores, realizaron un estudio en base a biopsias de 20 pacientes con vitiligo con microscopia de luz y microscopia electrónica, donde observaron ausencia de melanocitos, aumento de las células de Langerhans, vacuolización

epidérmica, adelgazamiento de la membrana basal, infiltrado inflamatorio de células T y alteraciones neurales. Estos resultados explican el desarrollo del vitiligo, pero no explican de lleno el porque y como ocurre esto.⁵⁴

IX. DIAGNÓSTICO.

Debido a que son numerosos los fenómenos que se proponen para explicar el origen del vitiligo, tal vez en el transcurso del tiempo surjan aún más, sin embargo su explicación pueda ser mucho más compleja de lo que se ha propuesto. Esto podría sugerir que el vitiligo es un síndrome (***síndrome vitiligo***), más que una enfermedad nosológica definida, el cual puede formar una gama variada de padecimientos.⁵⁵

El diagnóstico del vitiligo es fácil de realizar clínicamente, aunque se puede utilizar la luz de Wood para descartar algún otro tipo de discromias.

Así es necesario realizar un buen interrogatorio y estudios paraclínicos para descartar asociación a alguna otra patología.⁵⁶

X. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

En el diagnóstico diferencial deben tomarse en cuenta padecimientos como:

- ★ Albinismo
- ★ Piebaldismo
- ★ Acromias postlesionales
- ★ Pitiriasis Alba
- ★ Pitiriasis versicolor
- ★ Síndrome de Waardenburg
- ★ Liquen estriado lineal
- ★ Hipomelanosia guttata idiopática
- ★ Esclerosis tuberosa
- ★ Nevo acrómico
- ★ Nevo anémico
- ★ Hipomelanosia de Ito
- ★ Caso indeterminado de lepra

★ Mal de pinto⁹

XI. ALTERACIONES Y ENFERMEDADES ASOCIADAS.

Enfermedades cutáneas asociadas. El vitiligo puede asociarse a leucotriquia (9% a 45%), canicie prematura (37%), halo nevo (8-10%), alopecia areata (32.2%), melanoma maligno (20%), liquen plano.^{57 y 58}

Alteraciones oculares asociadas. Puede presentarse anomalías de las coroides (30%) o en la pigmentación de iris (5%), la agudeza visual no presenta alteraciones,⁵⁹ otros autores refieren disminución en 5%.

Alteraciones audiológicas asociadas. Se encontró en el 16% de los pacientes menores de 40 años hipoacusia de dos a ocho khz lo cual significa una mínima afección de la capacidad auditiva. Si hay destrucción melanocitaria a nivel del oído interno, se afectará el metabolismo del manganeso y por lo tanto la producción de mucopolisacáridos será menor de lo normal y originará ausencia o disminución de biopotenciales excitatorios y la traducción de biopotenciales excitatorios y la traducción clínica será de una hipoacusia sensorioneural como la que se ha descrito, sin embargo necesita comprobarse esta hipótesis.⁶⁰

Enfermedades sistémicas asociadas. Las más frecuentes son las enfermedades tiroideas, la diabetes mellitus (5-7%), la anemia perniciosa (1.6% - 10.6%) y la enfermedad de Addison, de las patologías tiroideas las más frecuentes son el hipertiroidismo, hipotiroidismo, la enfermedad de Graves y la tiroiditis que pueden estar asociados hasta en un 30%. Se ha observado una correlación del HLA A13 en sujetos con vitiligo y enfermedad tiroidea, así como el HLA A12 en pacientes que iniciaron su patología antes de los 25 años.⁶¹

Otras asociaciones. Hepatitis C, linfocitopenia de células T CD4 idiopática, miocarditis de células gigantes, trasplante autólogo de médula ósea, lupus

eritematoso, leucemia en fase de recaída, psoriasis, síndrome de Vogt - Koyanagi – Harada.^{62 y 63}

Otras publicaciones incluyen: Micosis fungoide, acantosis nigricans e infección por VIH.⁶⁴

XII. TRATAMIENTO.

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

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

1. Interrupción en el progreso de la enfermedad, llevándola a un estado de mayor estabilidad.
2. Integridad del reservorio de melanocitos.

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

1. Edad del paciente.
2. Tiempo de evolución.
3. Extensión de la enfermedad.
4. Tipo de vitiligo.
5. Topografía.

Tratamiento médico:

Hasta la actualidad no se cuenta con medicamentos ya sea tópicos como sistémicos que puedan lograr la repigmentación de las lesiones en todos los casos y sin producir daño.⁶⁵

Dentro de los utilizados se encuentran: Corticoesteroides (tópicos y sistémicos), fotoquimioterapia y PUVA han sido los de más uso en tratamiento para vitiligo. La respuesta varía, de 50% a 75%.

Numerosos inmunomoduladores y drogas citotóxicas se han utilizado entre ellos: Levamisol, ciclosporina, ciclofosfamida, 5-fluorauracilo, e isoprinosina con resultados variables y con reacciones adversas, limitando su uso a largo plazo.

Se ha observado repigmentación perifolicular y marginal en lesiones expuestas a la luz solar, durante los meses de verano es muy común este hallazgo, el cual ha sido la base para el tratamiento de vitiligo con fototerapia. El más utilizado es la modalidad de PUVA fotoquimioterapia. El fotosensibilizador puede ser administrado tópicamente u oralmente, dependiendo del área de superficie a tratar, cuyos resultados van de 30 a 50% (Más de 75% de repigmentación).^{66 y 67}

La fotoquimioterapia para el vitiligo incluye también L-fenilalamina/PUVA y Khellin/UVA (KUVA), ambos son buenas porque no producen reacciones fototóxicas. Nuevas terapias descritas en fototerapia para vitiligo son la luz ultravioleta B de banda estrecha y Láser Excimer 308-nm.⁶⁸

En asociación con monoterapia se encuentran diversas combinaciones como fototerapia más pseudocatalasa, minoxidil, calcipotriol y otras sustancias.

Otros utilizados son: Melagenina, Tosilate Supplast (IPD), Metharmon F (Hormona sexual esteroide-tiroidea), extracto de melón, análogos de la prostaglandina E₂ (PgE₂), inhibidores de la calcineurina, despigmentantes como el monobencil éter de hidroquinona al 20% (son de elección cuando hay afección de más del 80%). Otras opciones **alternativas** con resultados variables: Clofazimina, toques de éter, esencia de lima, emulsiones con alquitrán, ácido fólico/vitamina B12/vitamina C, hierbas medicinales.¹⁰

En la terapia **adyuvante** se puede mencionar:

1. Aplicación de filtro solar de amplio espectro.
2. Camuflaje cosmético.
3. Interconsulta a psicología o psiquiatría.¹⁸

Tratamiento quirúrgico:

Numerosas técnicas quirúrgicas se han mostrado exitosas en el tratamiento del vitiligo, y se utilizan principalmente en vitiligo estable por al menos 2 años.⁶⁹

Las diferentes técnicas se basan en el trasplante de melanocitos autólogos, que son transferidos de una parte pigmentada del cuerpo a la unión dermoepidérmica

de las máculas despigmentadas; los sitios donadores son áreas poco expuestas, como glúteos, muslos, axilas o piel cabelluda.

El tratamiento quirúrgico se divide en: a) Técnicas sin cultivo de células y b) Técnicas con cultivos de células.⁷⁰

a) Técnica sin cultivo de células:

1. Trasplante de melanocitos-queratinocitos en suspensión^{71 y 72}
2. Miniinjertos^{19 y 73}
3. Injertos epidérmicos por medio de ampollas⁷⁴
4. Injertos de piel de espesor parcial.

b) Técnica con cultivo de células.

1. Trasplante de melanocitos cultivados^{75 y 76}
2. Trasplante de melanocitos-queratinocitos cultivados^{77 y 78}

TACROLIMUS

DEFINICIÓN.

Es un macrólido (al igual que la ciclosporina y ascomicina), insoluble al agua, que induce inmunosupresión.

Es un neologismo compuesto por partes de la palabra ***Tsukuba*** más **macrólido** más **inmunosupresión**.⁷⁹

En diciembre del 2000, tacrolimus ungüento 0.03% fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el uso clínico de dermatitis atópica moderada a severa, en niños mayores de 2 años y el 0.1% para pacientes de 16 años en adelante.⁸⁰

ORIGEN.

Fue aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis* en 1984.

MECANISMO DE ACCIÓN.

El tacrolimus inhibe la activación y maduración de células T y bloquea la actividad transcripcional de varios genes de citocinas. Además interfiere con la función de las células de Langerhans, basófilos y mastocitos.

El tacrolimus antes conocido como FK506, se une a proteínas inmunofilas en el citoplasma de linfocitos llamados FK506-proteínas de unión (FKBP), de las cuales FKBP₁₂ es la más importante en expresar la actividad inmunosupresora.

La transcripción temprana de la activación de genes de células T, interleucina – 2 (IL-2) y otras citocinas promotoras del crecimiento es inhibido cuando el complejo droga – inmunofilina, se une a la calcineurina, interrumpiendo la señal de vías de transducción.⁸¹

El tacrolimus es 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina inhibiendo la síntesis de RNA mensajero, interleucina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (FNT), y otras citocinas. Estas citocinas son importante efectores de la inmunidad mediada por células supresoras de un gran grado por el tacrolimus que las

citocinas como la interleucina 4 (IL-4) que son asociadas con células T ayudadoras 2 y la inmunidad humoral.⁸²

FARMACOLOGÍA.

Algunos estudios han descrito niveles de tacrolimus en sangre. En un estudio en la fase I, pacientes con dermatitis atópica, la absorción tópica de tacrolimus 0.03% fue menos de 4% de un equivalente a la dosis oral dada para inmunosupresión. Los niveles en sangre fueron altos cuando la terapia tópica se inició, pero disminuyó al poco tiempo y cuando la piel se encontró sana. Lo que sugiere que la absorción es alta en piel enferma.⁷⁹

El tacrolimus es metabolizado en el hígado por el isoenzima citocromo P450 3A4 y excretada principalmente por la bilis.

Aproximadamente 99% de tacrolimus circulante se une a albumina y glicoproteínas α -ácido. Debido a que los niveles en sangre con aplicación tópica son bajos, lo anterior dicho principalmente se ve en la administración vía oral. Algunos pacientes, sin embargo, muestran niveles séricos importantes, así que el potencial de interacciones por la droga debe ser considerado en los pacientes que reciben tacrolimus por cualquier vía.⁸²

EFFECTOS ADVERSOS.

Existen reacciones en áreas de aplicación, como prurito, sensación de quemazón y eritema. El tacrolimus ungüento 0.03% bajo oclusión no reduce la síntesis de colágena ni induce atrofia en la piel de pacientes sanos o con dermatitis atópica.

No se han descrito efectos adversos sistémicos asociados con el uso tópico de tacrolimus.⁸³

USOS TERAPEUTICOS EN DERMATOLOGÍA.

Dermatitis atópica. Se han realizado numerosos estudios del tratamiento con tacrolimus en pacientes con atopia los cuales han demostrado que éste es eficaz y

seguro en dermatitis atópica moderada a severa aplicándolo 2 veces al día en niños mayores de 2 años.

Pioderma gangrenoso. Varios casos descritos y pequeños estudios describen el uso de tacrolimus en pioderma gangrenoso, principalmente el que se ha utilizado es el tacrolimus vía oral. El uso vía tópica ha sido efectivo para el tratamiento, en la descripción de un caso asociado, a prednisona vía oral, obteniendo buenos resultados.⁸⁴

Psoriasis. Se realizó un estudio donde se administró tacrolimus ungüento a otro grupo se le administró calcipotriol ungüento pero no hubo diferencia con respecto a los resultados. Sin embargo ambos mostraron buena respuesta.

Alopecia areata. Han sido estudiados en modelos animales con esta enfermedad, por vía sistémica sin una respuesta clara. Además con tacrolimus tópico se observó crecimiento del pelo al aplicar 5 veces a la semana por 4 a 8 semanas.

Lupus eritematoso. Existen pocos estudios acerca del tratamiento con tacrolimus en pacientes con lupus eritematoso, los cuales han tenido buena respuesta. Se han realizado estudios en modelos animales sugiriendo que tacrolimus vía tópica puede ser útil en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Además se ha administrado tacrolimus vía oral a pacientes obteniendo una respuesta favorable, que habían recibido tratamiento previo con ciclosporina y ciclofosfamida sin respuesta.⁸⁵

TACROLIMUS Y VITILIGO

Existen algunos estudios realizados dando tratamiento con tacrolimus al vitiligo, dentro de los cuales se pueden mencionar:

En 2002 Grimes y colaboradores realizaron un estudio en 6 pacientes con vitiligo generalizado, prescribieron tratamiento con tacrolimus ungüento obteniendo resultados moderados a excelentes en 5 de estos pacientes, sugiriendo el tacrolimus como una opción más para el tratamiento de vitiligo, que puede ser un tratamiento eficaz y seguro.⁸⁶

En el año 2003, Lepe y colaboradores realizan un trabajo doble-ciego utilizando tacrolimus ungüento 0.1% versus clobetasol por 2 meses para el tratamiento de vitiligo en 20 niños, valorando cada dos semanas algún efecto secundario al tratamiento. Dieciocho (90%) de los 20 experimentaron cierta repigmentación. El porcentaje medio de pigmentación fue de 49.3% para clobetasol y 41.3% para tacrolimus, concluyendo que el tacrolimus no produce atrofia u otro efecto adverso, que puede ser útil en pacientes jóvenes y en áreas de piel delicada, como párpados.⁸⁷

Travis y colaboradores dieron tratamiento con tacrolimus ungüento 0.1% a 3 pacientes (2 con vitiligo en cara y 1 con vitiligo en tronco) estos pacientes previamente estuvieron en tratamiento con esteroides tópicos de mediana potencia, por lo que se inicia tratamiento con tacrolimus 0.1% ungüento dos veces al día, el paciente no. 1 presentó pigmentación completa en 4 meses, el paciente no. 2 empezó a presentar pigmentación en 6 semanas y presentó repigmentación en 2 meses. El paciente no. 3 presentó buena respuesta en 4 semanas y repigmentación completa en 2 meses. Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios.⁸⁸

En 2004, Silverberg y colaboradores presentan un trabajo en el que observaron por lo menos una respuesta parcial al tacrolimus, en cabeza y cuello 89%, y en el tronco y extremidades 63% de los pacientes. El vitiligo del tipo segmentario mostró el mejor porcentaje de respuesta, concluyendo que el tacrolimus era efectivo

como alternativa en el tratamiento de vitiligo, particularmente que afectaba la cabeza y cuello.⁸⁹

Lan y colaboradores en el 2005, realizaron un estudio donde cultivaron melanocitos y melanoblastos acondicionados con varias concentraciones de FK506. Evidencia *in vitro* demostró que la interacción directa entre FK506 y los queratinocitos crea un medio favorable para el crecimiento y migración de melanocitos. Además estos hallazgos mencionan un mecanismo posiblemente explicando como el tacrolimus ungüento induce la repigmentación en pacientes con vitiligo.⁹⁰

Como otras modalidades en el tratamiento de vitiligo, el tacrolimus produce su mejor efecto cuando es utilizado en lesiones de la cara y cuello.⁹¹

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento para el vitiligo es muy variado, pero en realidad no hay uno específico hasta el momento. El tacrolimus se ha utilizado en otros países como Estados Unidos y Canadá para su tratamiento teniendo muy buenos resultados, y en México por su reciente introducción al mercado, aún no se cuenta con muchas investigaciones acerca del mismo, comparándolo con esteroides de baja potencia, en población pediátrica.

¿Es el tacrolimus al 0.03% ungüento más efectivo y seguro en la repigmentación espontánea que el placebo en el tratamiento de las lesiones de vitiligo en población pediátrica de 2 años a 15 años, inmunocompetentes?

JUSTIFICACIÓN

Se sabe que el vitiligo es una enfermedad de causa desconocida caracterizada por presentar manchas ya sea hipocrómicas y/o acrómicas las cuales se pueden manifestar en cualquier topografía. El vitiligo además tiene implicaciones de índole social debido a que los maestros y los mismos compañeros los rechazan haciendo que el paciente se aisle y sufra daño psicológico. A pesar de que el tacrolimus tiene un precio alto en el mercado, es importante definir la efectividad y seguridad para tener más tratamientos a la mano a parte de los ya existentes, con esto se disminuiría los efectos secundarios que llegan a producir los esteroides a largo plazo u otro tipo de tratamiento que al paciente se le dificulte más darle seguimiento, por lo complicado que ellos lo consideren, sobre todo en el tratamiento de los niños. Además sería un tratamiento, tanto seguro como efectivo a largo plazo. Es importante hacer notar que además puede llegar a utilizarse en topografías donde no se puede utilizar esteroides por tiempo prolongado, por lo mismo se incluyó a los pacientes con vitiligo en cualquier topografía y superficie corporal afectada. Se valoró como responden los pacientes que presentaban cualquier tiempo de evolución al utilizar tacrolimus ungüento al 0.03%.

HIPÓTESIS

El tratamiento con tacrolimus 0.03% ungüento es más efectivo y seguro que el tratamiento con placebo en pacientes con vitiligo, de 2 años a 15 años, con lesiones en cualquier extensión y topografía.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General.

Determinar la efectividad y seguridad del uso del tacrolimus al 0.03% en comparación con placebo para el tratamiento de vitiligo, en pacientes pediátricos de 2 años a 15 años.

Objetivos específicos.

1. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los grupos en estudio.
2. Determinar área de superficie corporal afectada y cuál topografía responde más rápido.
3. Comparar la efectividad del tacrolimus al 0.03% ungüento en el tratamiento de vitiligo, en relación al placebo.
4. Comparar la seguridad entre tacrolimus y placebo al final del tratamiento.
5. Determinar la significancia estadística de los resultados obtenidos.

DISEÑO DE ESTUDIO Y METODOLOGÍA.

Vitiligo. Es una enfermedad pigmentaria adquirida, crónica, frecuente y de distribución mundial, caracterizada por la presencia de manchas hipocrómicas y/o acrómicas. La cual se diagnostica por observación clínica de las lesiones, tomando en cuenta el área de superficie corporal afectada en porcentaje.

Tipo de estudio.

Ensayo clínico comparativo, doble ciego y prospectivo.

Población de estudio.

Pacientes de 2 años a 15 años de edad que acudieron voluntariamente al Centro dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” por presentar vitiligo.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes de 2 años a 15 años de edad y cualquier estado socioeconómico.
2. Pacientes con lesiones en cualquier topografía y afección de superficie corporal.
3. Pacientes con cualquier tiempo de evolución.
4. Pacientes que suspendieron su tratamiento 15 días, previo a iniciar protocolo.
5. Pacientes cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

1. Pacientes que no acudan a sus consultas para seguimiento.
2. Pacientes que tuvieran hipersensibilidad conocida, a alguno de los componentes utilizados, que contraindiquen su aplicación.
3. Pacientes que estuvieran recibiendo tacrolimus ungüento 0.03% en ese momento.

Descripción general del estudio.

Los pacientes fueron captados de la consulta externa de dermatología del Centro “Dr. Ladislao de la Pascua” durante los meses de junio a septiembre del 2006. Se les realizó historia clínica dermatológica, se les comentó a los padres o tutores acerca del protocolo y se les hizo firmar una carta de consentimiento ^(Anexo 1), al aceptar se inició tratamiento con tacrolimus 0.03% ungüento y con placebo asignado al azar, administrando el medicamento por el médico con apoyo del laboratorio médico Serral S.A.

Luego se obtuvieron datos para llenar la hoja de recolección de datos. ^(Anexo 2)

Desde el primer día se tomaron fotos control de inicio, y posterior se citaron a la segunda, cuarta, octava y décimo segunda semana, a manera de completar 3 meses, así también para valorar efectos colaterales del medicamento o el placebo. Al finalizar el protocolo continúan asistiendo a control a su consultorio para revisión y si respondió al tacrolimus, valorar si lo sigue, si el paciente no responde se le ofrecieron otras pautas terapéuticas.

Método de muestreo.

Selección por muestreo no probabilística de casos consecutivos con asignación aleatoria del tratamiento.

Tamaño de la muestra.

48 pacientes con diagnóstico clínico de vitiligo con afección de cualquier topografía y cualquier superficie corporal que acuden al “Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua”.

24 pacientes por cada grupo

Fórmula.

$$N= 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (p) (q)/ d^2$$

n= Número de sujetos necesarios en total

Z α = Valor de Z correspondiente al riesgo α fijado

Z β = Valor de Z correspondiente al riesgo β fijado

p= probabilidad de éxito (promedio ponderado de p1 y p2)

El complemento de **p** (éxito) es **q** (fracaso) y **p+ q = 1**

La **d²** corresponde a la diferencia entre el éxito del tratamiento A y tratamiento B al cuadrado.

$$n = 2 (1.96 + 0.842)^2 (0.40 (0.60)/ (0.04)^2$$

$$n = 2 (7.85)(0.40)(0.60)/ (0.04)^2$$

$$n = 3.768/0.16= \mathbf{24}$$

* **NOTA:** 24 pacientes cada grupo*

Procedencia de los sujetos.

Pacientes procedentes de la ciudad de México y zona metropolitana, con el objetivo de facilitar que acudieran a sus citas de control.

Definición de variables.

*** Variables de intervención:**

- Adherencia al tratamiento:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Tacrolimus 0.03 % en ungüento	Macrólido inmunosupresor que proviene del hongo <i>streptomyces tsukubaensis</i> .	Aplicación 2 veces al día sobre manchas en cantidad suficiente para cubrir la misma.	Ordinal	0.1 cc / cm ²
Placebo	Preparado sin sustancias farmacológicamente activas, pero de idéntica apariencia con el que se utilizará para tratar al grupo control.	Diario 2 veces al día sobre manchas.	Ordinal	0.1 cc / cm ²

★ Variables de resultado:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Efectividad	Evaluación del efecto de un tratamiento en condiciones habituales	Se registra en base a la respuesta por el uso del medicamento a lo largo de 3 meses	Ordinal	0% sin respuesta 1 – 50% mejoría leve 51-80% mejoría moderada 81-99% mejoría importante
Eritema localizado	Área de enrojecimiento en superficie corporal donde se aplicó el medicamento	Se registra en base a la exploración física del paciente	Dicotomica	Presencia Ausencia
Ardor	Sensación quemante descrita por el paciente	Se registra en base a la sintomatología que refiere el paciente al interrogatorio	Dicotomica	Presencia Ausencia
Prurito	Sensación que va desde un ligero hormigueo hasta escozor.	Se registra en base a la sintomatología que refiere el paciente al interrogatorio	Dicotomica	Presencia Ausencia
Hipersensibilidad al medicamento	Intolerancia a las sustancias activas del medicamento aplicado	Se registra en base a la sintomatología que refiere el paciente al interrogatorio y a la exploración física	Dicotomica	Presencia Ausencia

★ Otras variables de estudio:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Unidad de medida
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Edad en años desde el momento del estudio.	De razón	Años
Sexo	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino.	Se registra con base al sexo de asignación social.	Dicotómica	Femenino Masculino
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo transcurrido entre la aparición de las lesiones y la fecha en que el paciente es valorado por primera vez.	Registro de fecha probable de inicio y la fecha de valoración por primera vez.	De razón	Meses
Topografía	Área de superficie corporal en la que presentan las lesiones	Registro en base a la regla de los 9*	Ordinal	1-49% 50-99% 100*

* Regla de los 9: Cada área del cuerpo se encuentra dividida en porcentaje por lo que se va sumando para determinar el porcentaje afectado.

Aspectos éticos.

En la hoja de consentimiento se incluían los objetivos de estudio, beneficios, el tratamiento y los efectos esperados del tratamiento, la cual firmó el padre o tutor.

Recursos.*** Humanos.**

Valoración y seguimiento por 2 observadores:

Un médico de base dermatólogo pediatra y un residente de dermatología.

*** Técnicos.**

Cámara fotográfica Sony Cyber-shot, DSC-H1.

*** Financieros.**

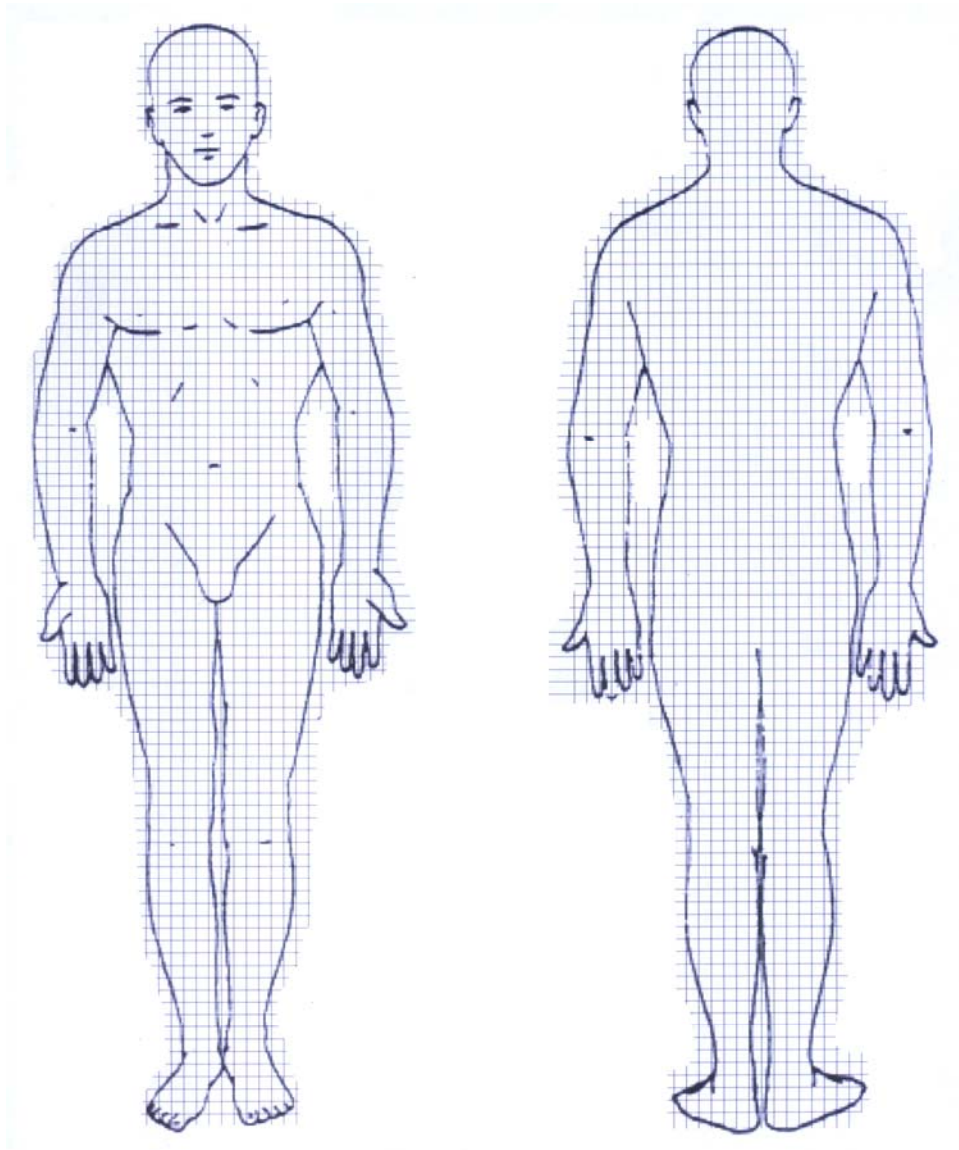
Donativo: Cubierto por laboratorio médico Serral que produce el medicamento.

Métodos de evaluación clínica.

Se llevó a cabo un seguimiento iconográfico de las lesiones a lo largo de 3 meses, el cual se tomo como base para cuantificar el tamaño de la superficie afectada, trazando en un diagrama del cuerpo humano cuadrículado en mm² el área de inicio y final de tratamiento, para unificar la escala de medida y poder evaluar el porcentaje de repigmentación alcanzado. Mediante la siguiente expresión.

Mejoría= $(1 - \text{área final} / \text{área inicio})$

De tal forma que el paciente es su propio control.



Métodos matemáticos.

Análisis descriptivo

Se calcularon frecuencias de las variables epidemiológicas y se elaboraron tablas y gráficas de barras para su análisis.

Análisis estadístico

Como son grupos independientes y las mediciones de la superficie afectada se realizaron en escala de intervalo, la prueba sugerida para contrastar las hipótesis

establecidas es la t de Student, con un valor de probabilidad de error igual o menor a 0.05.

Donde:

$$t = \frac{X_1 - X_2}{\sigma_p \sqrt{1/N_1 + 1/N_2}}$$

t = Valor estadístico de prueba

X_1 = Valor promedio del grupo 1

X_2 = Valor promedio del grupo 2

N_1 = Tamaño de la muestra del grupo 1

N_2 = Tamaño de la muestra del grupo 2

σ_p = Desviación estándar ponderada de ambos grupos

Nota: Para su cálculo se utilizó el paquete estadístico SSPS

RESULTADOS

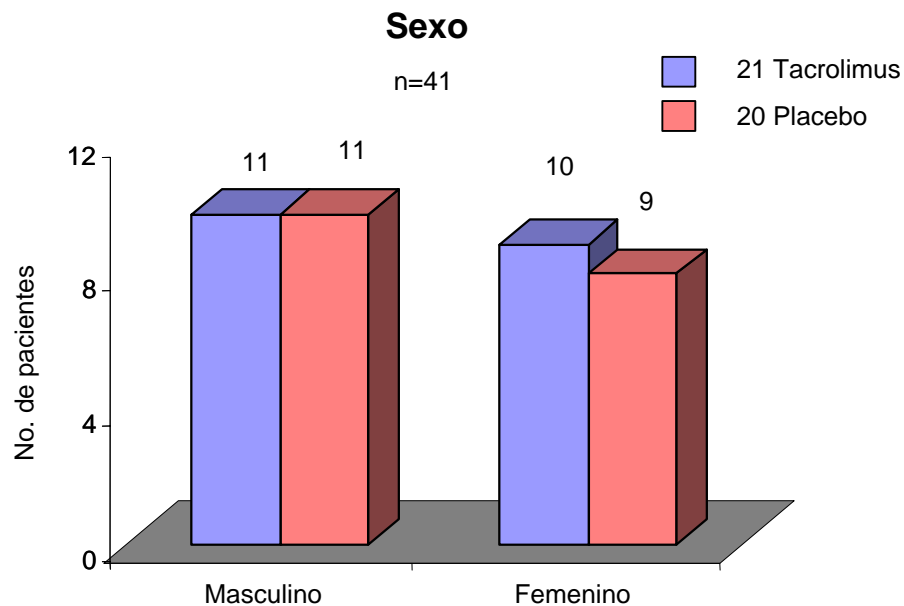
Se estudiaron 48 pacientes con diagnóstico de vitiligo que cumplieron con los criterios de inclusión provenientes de la consulta externa de dermatología del Centro “Dr. Ladislao de la Pascua” durante los meses de junio a septiembre del 2006 los cuales se dividieron en dos grupos de 24 sujetos asignados de forma consecutiva. De estos abandonaron 7 pacientes, 4 de tacrolimus y 3 de placebo.

Características clínico epidemiológicas

Sexo

Se observó una proporción H/M de 1.1 en el grupo tacrolimus y de 1.2 en el grupo placebo.

Sexo	Tacrolimus	Placebo	Total
Masculino	11	11	22 (53.6%)
Femenino	10	9	19 (46.4%)
Total	21	20	41



Fuente: Consulta externa del CDP

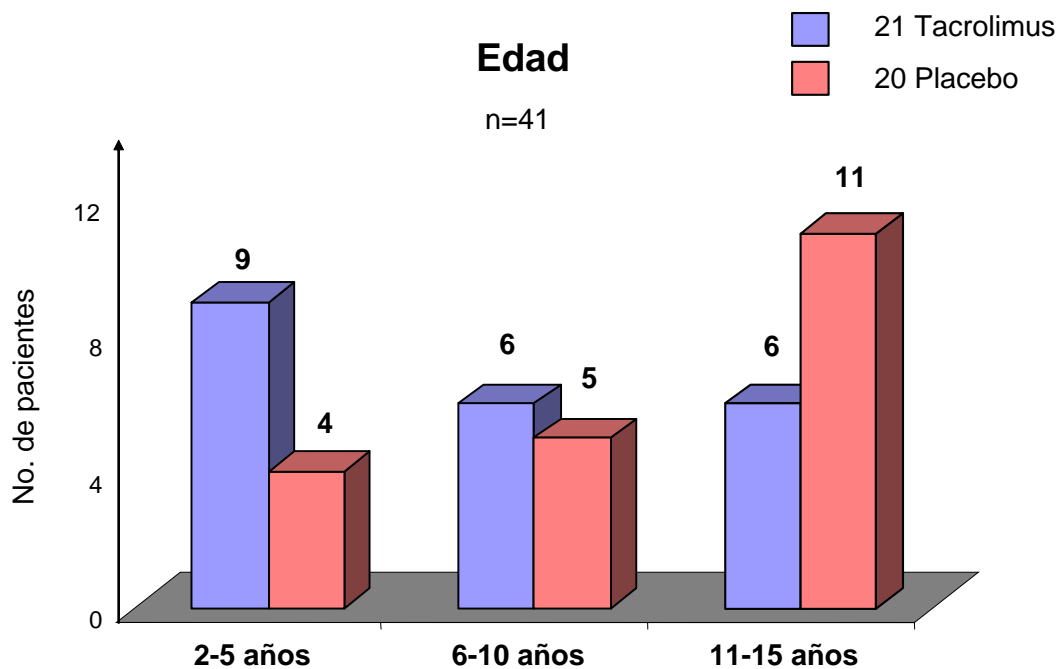
Gráfica 1

Edad

El rango de 2-5 años fue el que más pacientes recibió el tratamiento con tacrolimus, en cambio en el placebo fue de 11 a 15 años, diferencia que no modificó los resultados de los tratamientos.

Tabla 2.- Clasificación por grupos de edad

Edad	Tacrolimus	Placebo	Total
2-5 años	9	4	13
6-10 años	6	5	11
11-15 años	6	11	17
Total	21	20	41



Fuente: Consulta externa del CDP

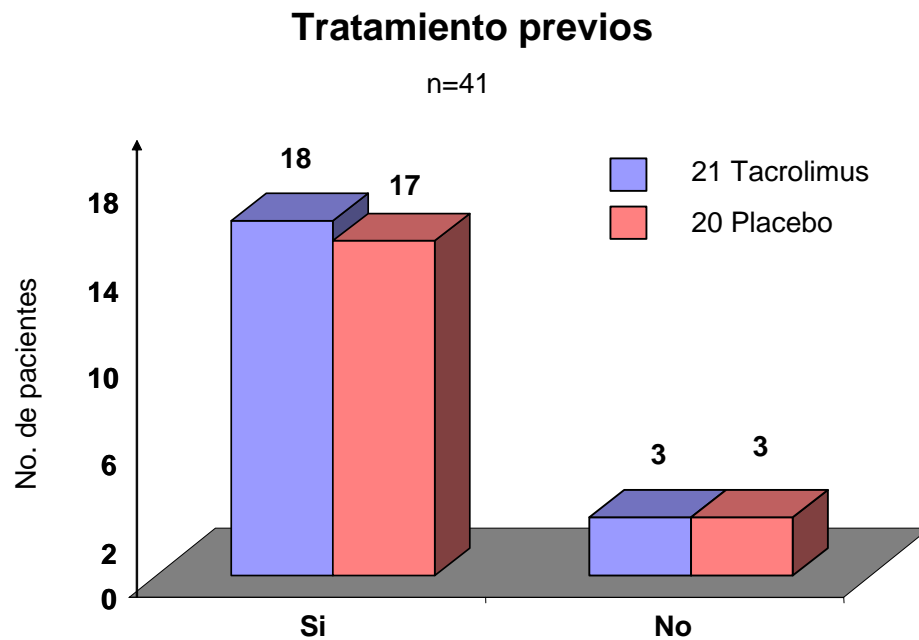
Gráfica 2

Tratamientos previos

El 85% de los pacientes ya habían utilizado un tratamiento previo tópico, el cual se suspendió al menos 15 días antes de iniciar el estudio, para no alterar los resultados.

Tabla 3.- Tratamientos previos

Tx-previo	Tacrolimus	Placebo	Total
Si	18	17	35
No	3	3	6
Total	21	20	41



Fuente: Consulta externa del CDP

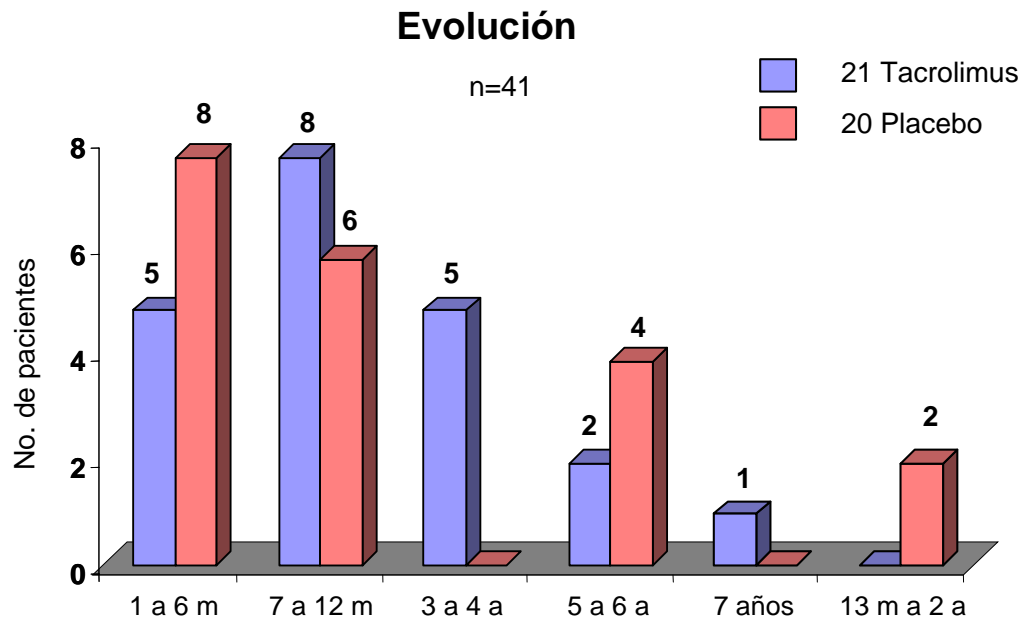
Gráfica 3

Evolución

El 65% de los pacientes tenían un tiempo de evolución de un mes a un año, sin modificar la respuesta al tratamiento.

Tabla 4.- Tiempo de evolución

Evolución	Tacrolimus	Placebo	Total
1 a 6 m	5	8	13
7 a 12 m	8	6	14
13 m a 2 a	0	2	2
3 a 4 a	5	0	5
5 a 6 a	2	4	6
7 años	1	0	1
Total	21	20	41



Fuente: Consulta externa del CDP

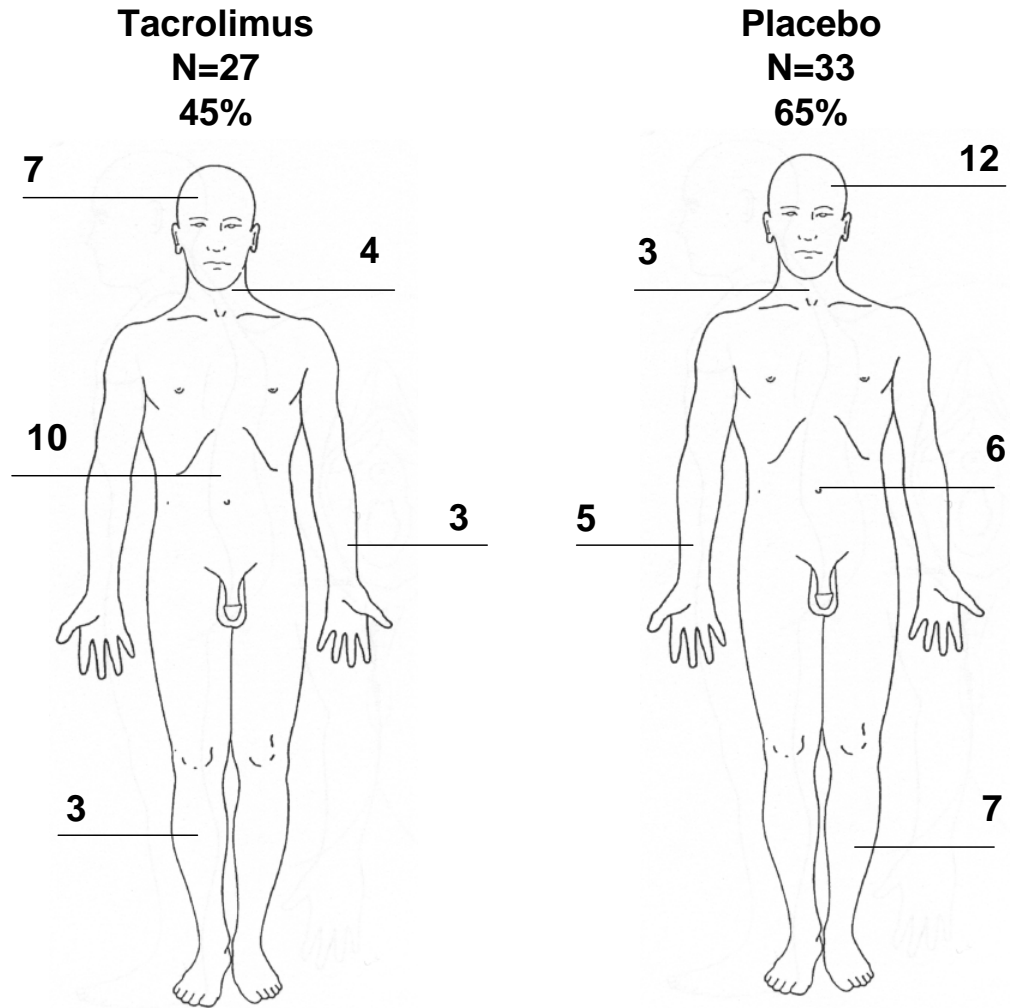
Gráfica 4

Topografía

Algunos pacientes presentaron lesiones en diversos segmentos del cuerpo siendo la principal topografía en cabeza (31.7%%), seguida de tronco (26.7%), extremidades inferiores (16.7%) y en menor grado en extremidades superiores (13.3%) y cuello (11.7%)

Tabla 5.- Topografía

Topografía	Tacrolimus	Placebo	Total
Cabeza			
Piel cabelluda	1	0	1
Párpados	4	10	14
Frente	1	0	1
Mentón	1	0	1
Mejillas	0	1	1
Comisura labial	0	1	1
Cuello	4	3	7
Tronco			
Tórax anterior	3	1	4
Abdomen	4	2	6
Genitales	3	2	5
Nalgas		1	1
Extremidades Superiores			
Manos	2	3	5
Brazos	1		1
Codos	0	2	2
Extremidades Inferiores			
Rodillas	2	3	5
Piernas	1	3	4
Tobillos	0	1	1
Total	27	33	60



Gráfica 5

Evaluación clínica.

Se determino la mejoría clínica por el cambio de la superficie afectada en cada uno de los pacientes y de forma general por el promedio del grupo entre el inicio y final del tratamiento

Tacrolimus

Se observó un promedio de 4.5% de mejoría al final del tratamiento en 7 de 21 pacientes y solo tres tuvieron una respuesta mayor del 50%. 14 pacientes no respondieron al tratamiento, y uno mínima respuesta.

Paciente Sexo/edad	Afección inicial Cm ²	Afección final Cm ²	Mejoría %
4/F/12	4	4	0.0%
6/F/6	10	10	0.0%
8/F/8	4	4	0.0%
13/M/10	15	15	0.0%
15/M/10	18	18	0.0%
17/M/12	7	7	0.0%
19/M/8	1	1	0.0%
21/M/7	5	5	0.0%
23/M/5	10	10	0.0%
25/F/15	3	3	0.0%
26/F/2	84	84	0.0%
36/M/12	17	17	0.0%
39/M/14	36	36	0.0%
43/M/13	4	4	0.0%
28/F/11	30	29	3.3%
47/F/5	9	7	22.2%
10/F/6	6	4	33.3%
30/M/4	7	4	42.9%
32/M/5	2	1	50.0%
34/F/4	2	1	50.0%
41/F/10	3	0.5	83.3%
Promedio	13.2	12.6	13.6%

Placebo

En el grupo al que se le administró placebo se obtuvo una mejoría de 9.6% en 9 pacientes de 20 y en 4 fue mayor al 50%. En 11 casos no se obtuvo mejoría alguna.

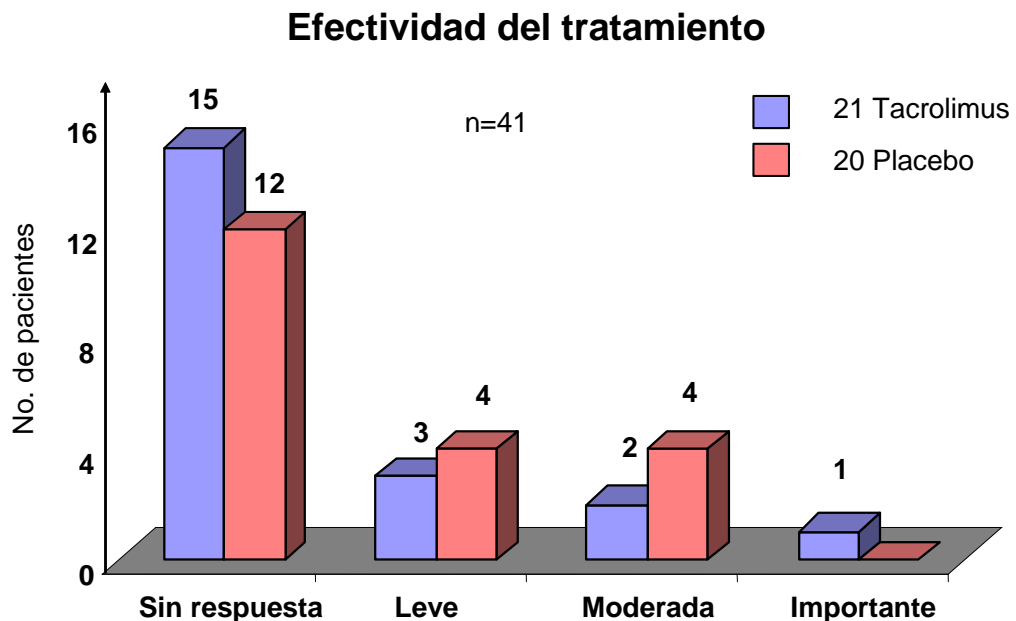
Paciente Sexo/edad	Afección inicial Cm ²	Afección final Cm ²	Mejoría %
5/M/11	3	3	0.0%
9/F/10	38	38	0.0%
11/F/14	2	2	0.0%
12/F/12	27	27	0.0%
14/M/3	39	39	0.0%
16/M/12	11	11	0.0%
18/F/11	3	3	0.0%
40/M/15	5	5	0.0%
42/M/15	7	7	0.0%
46/M/14	11	11	0.0%
48/F/2	15	15	0.0%
27/M/5	56	55	1.8%
24/F/9	18	16	11.1%
1/M/2	11	9	18.2%
31/M/11	48	39	18.8%
3/M/12	15	12	20.0%
20/F/11	13	6	53.8%
35/M/8	3	1	66.7%
37/F/9	3	1	66.7%
22/F/10	6	2	66.7%
promedio	16.7	15.1	16.2%

Efectividad del tratamiento.

Se observó una efectividad muy pobre en ambos tratamientos siendo mayor el placebo (9.6%) sobre el tacrolimus (4.5%) en una relación de 2:1, solo el 40% de los casos tratados con placebo tuvieron una respuesta de leve(4) a moderada(4), y los tratados con tacrolimus, 3 tuvieron una respuesta leve, 2 moderada y uno importante.

Tabla 8.- Efectividad del tratamiento

Respuesta clínica	Tacrolimus	Placebo	Total
Sin respuesta	15(71.4%)	12(60%)	27
Leve	3(14.3%)	4(20%)	7
Moderada	2(9.5%)	4(20%)	6
Importante	1(4.8%)	0	1
Total	21	20	41
Promedio mejoría	4.5%	9.6%	



Fuente: Consulta externa del CDP

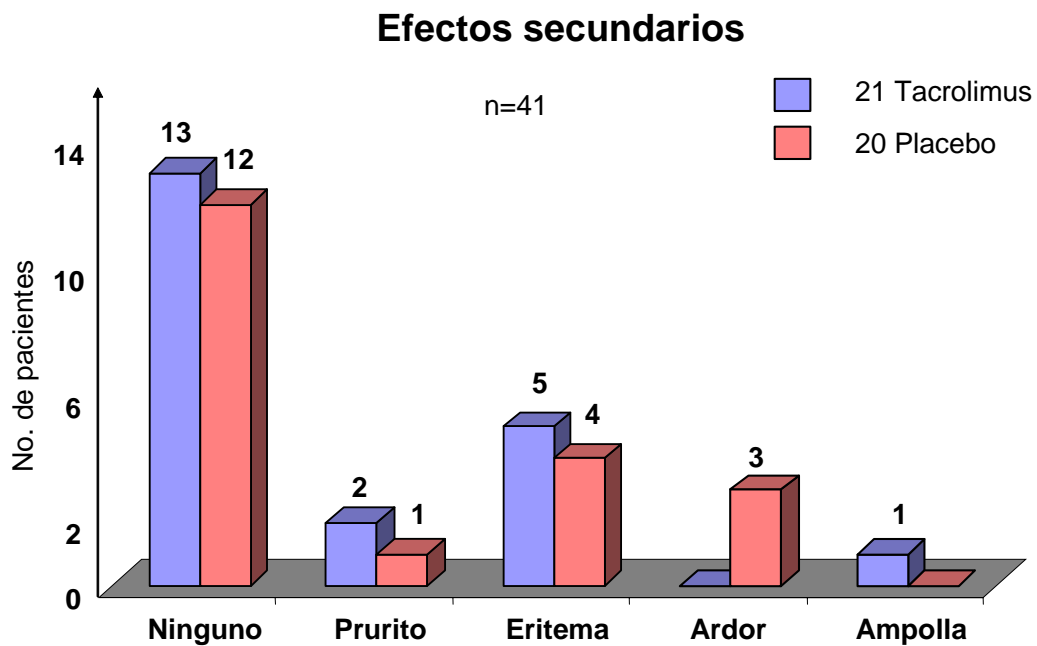
Gráfica 6

Seguridad del tratamiento.

El 39% manifestó haber tenido un efecto secundario, siendo el más importante el eritema con 9 casos y en menor grado el prurito y el eritema en 3 casos respectivamente. Solamente en un caso se presentó una ampolla.

Tabla 9.- Seguridad del tratamiento

Efectos secundarios	Tacrolimus	Placebo	Total
Ninguno	13	12	25
Prurito	2	1	3
Eritema	5	4	9
Ardor	0	3	3
Ampolla	1	0	1
Total	21	20	41



Fuente: Consulta externa del CDP

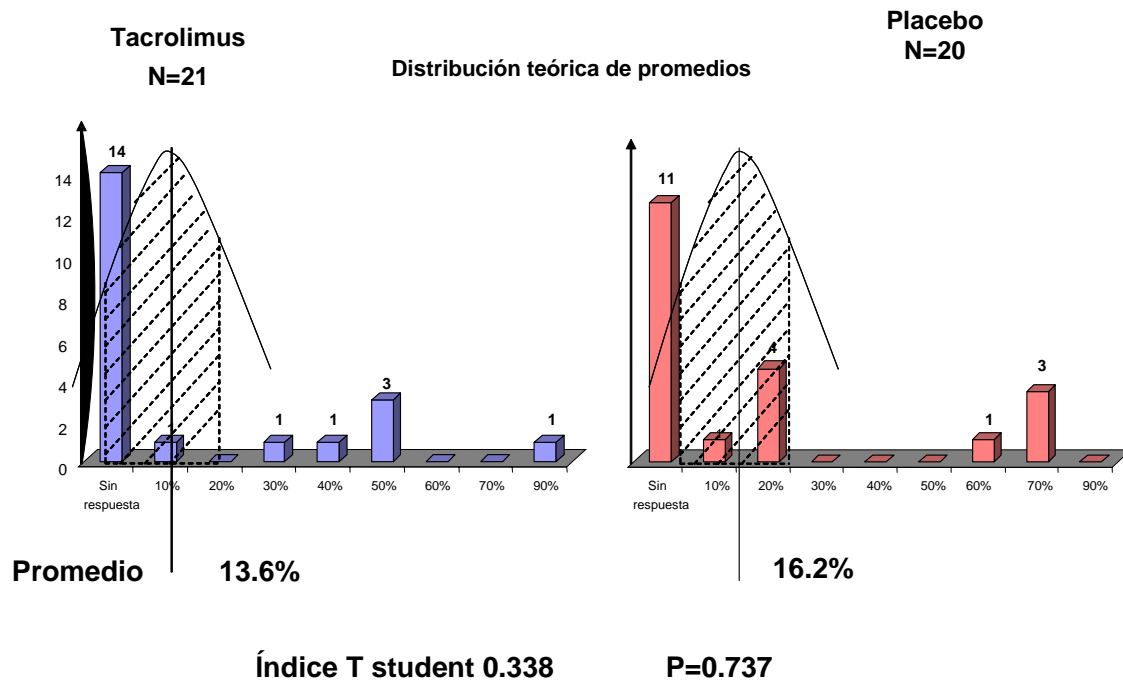
Gráfica 7

Significancia estadística.

Se comparó el promedio de mejoría por grupo a los 3 meses de tratamiento para calcular un índice mediante la prueba estadística t de student que determina si las diferencias observadas son debidas al medicamento aplicado o a otras causas.

Encontrando un valor de $t=0.338$ que corresponde a una probabilidad de 73%, que es mayor a la probabilidad establecida en los estudios clínicos, por lo tanto las observaciones no son estadísticamente significativas. Y desde el punto de vista clínico el tacrolimus no ofrece un resultado favorable en el tratamiento del vitiligo.

Significancia estadística



Gráfica 8

SEGUIMIENTO ICONOGRÁFICO

Tacrolimus. Respuesta favorable.

Paciente no. 32/M/5 años de edad, con afección en cuello y mejoría del 50%.



Paciente no. 34/F/4 años de edad, con afección en párpado inferior, izquierdo y mejoría del 50%.



Paciente no. 41/F/10 años de edad, con afección de párpado superior e inferior del lado derecho, con mejoría del 83.3%.



Tacrolimus. Sin respuesta

Paciente no. 13/M/10 años de edad, con afección en abdomen sin respuesta.



Paciente no.25/F/15 años de edad, con afección de cuello, sin mejoría.



Placebo. Respuesta favorable

Paciente no. 22/F/10 años de edad, con afección de párpado superior e inferior y mejilla derechos, con respuesta de 66.7%.



Paciente no. 31/M/11 años de edad, con afección de párpados superiores e inferiores, con mejoría de 18.8%.



Paciente no. 35/M/8 años de edad, con afección de párpados superiores, con mejoría de 66.7%.



Placebo. Sin respuesta

Paciente no. 5/M/11 años de edad, con afección de párpado superior y labio superior derecho, sin respuesta.



Paciente no. 40/M/15 años de edad, con afección de cuello, sin respuesta.



CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Con los datos obtenidos se puede concluir que:

- ◆ No hubo una respuesta favorable del tacrolimus ungüento al 0.03%, en el tratamiento para vitiligo.
- ◆ En relación al sexo no se observó diferencias coincidiendo con lo que describe la literatura.
- ◆ El grupo de edad que se encontró más afectado es el de 11 a 15 años.
- ◆ La mayoría de pacientes tratados habían recibido un tratamiento previo, aún así no respondieron al tacrolimus.
- ◆ Los pacientes presentaron un tiempo de evolución del padecimiento de menos de 1 año, sin embargo esto no modificó el resultado.
- ◆ La topografía de las lesiones fue principalmente en cara y de ésta, los párpados.
- ◆ En 7 de 21 pacientes se observó respuesta al tratamiento con tacrolimus y solo 3 de 21 tuvieron mejoría de más de 50%. En cambio 9 de 20 pacientes respondieron al placebo y de éstos 4 una mejoría más de 50%.
- ◆ Se observó poca respuesta al tacrolimus, solamente 6 pacientes de los 21 respondieron al mismo, comparando con los 9 pacientes de 20 tratados con placebo, dando a conocer que no existe una diferencia significativa entre ambos y que el tacrolimus no es uno de los medicamentos de elección para el vitiligo.
- ◆ Como efectos adversos se presentó con mayor frecuencia eritema en 9 casos, cabe hacer notar que tanto el placebo como el tacrolimus produjeron éste, 4 y 5 pacientes respectivamente.
- ◆ Es importante mencionar que los resultados que se esperaban en el tratamiento con tacrolimus no fueron favorables, pero al observar que algunos de los pacientes mostraron respuesta tanto al tacrolimus como al placebo podríamos hacer algunas consideraciones; respecto al aspecto

psicológico y la atención médica personalizada que durante el estudio recibieron, podría causar la adecuada respuesta al placebo. El vitiligo es un padecimiento de evolución impredecible, algunas veces existe involución espontánea, en otros la topografía no es muy noble para la respuesta a cualquier tratamiento. Los antecedentes genéticos o inmunológicos que pueden acompañar a la enfermedad también son factores que modifican la respuesta al tratamiento. En general es una dermatosis de difícil manejo por su cronicidad.

- ◆ A pesar de que los resultados en este estudio no fueron favorables, el tacrolimus podría ser una opción en vitiligo para niños, cuya topografía es cara y/o genitales, en donde no se pueden usar esteroides por tiempo prolongado o en forma oclusiva.
- ◆ Es necesario hacer otros estudios a mayor tiempo de seguimiento, ya que probablemente 3 meses no son suficientes para valorar la respuesta con los inhibidores de calcineurina.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a ____ de _____ del 2006.

Yo _____

Por medio de la presente, manifiesto:

Que tengo conocimiento respecto a la naturaleza crónica e impredecible de mi enfermedad _____, la cual en la mayoría de las ocasiones requiere de tratamiento prolongado con posibilidad de recidivas.

Que se me ha informado sobre el protocolo de estudio que se lleva a cabo para su tratamiento, el cual consiste en la aplicación diaria de un medicamento en crema 2 veces al día sobre cada una de mis lesiones, durante un período no menor de 12 semanas. Manifiesto expresamente conocer que el tratamiento no puede ser suspendido antes de terminar el tratamiento y que deberé acudir a mis consultas de seguimiento a las semanas 2, 4, 8, y 12 de la cita del día de hoy.

Estoy consiente que el tratamiento que utilizaré a partir de hoy puede provocar en algunos pacientes la aparición de eritema local (enrojecimiento del sitio en donde aplico el tratamiento), ardor y/o comezón, los cuales son de naturaleza leve y que, en casos de presentarse, debo dar aviso al investigador responsable. Del mismo modo, me comprometo a no utilizar otro tipo de tratamiento o remedio casero durante el período de estudio.

Con pleno consentimiento de lo anterior acepto que mi hijo, voluntariamente y bajo mi estricta responsabilidad, participar en el estudio "Efectividad y seguridad del uso de tacrolimus al 0.03% ungüento en comparación con placebo para el tratamiento de vitiligo". Entiendo que del presente estudio se derivarán beneficios al ampliar los conocimientos sobre los medicamentos en cuestión. Y deslindo a cualquier tipo de responsabilidad a los investigadores responsables por cualquier secuela o complicación derivada del uso del tratamiento y no especificada en este formato.

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

Firma de paciente o tutor

Firma de un testigo

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“EFICACIA DEL TACROLIMUS 0.03% UNGÜENTO EN COMPARACIÓN CON
VEHÍCULO PARA EL TRATAMIENTO DE VITILIGO”**

No. Progresivo _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Lugar de origen: _____ Lugar de residencia: _____

Fecha de ingreso al estudio: _____

Diagnóstico clínico: _____

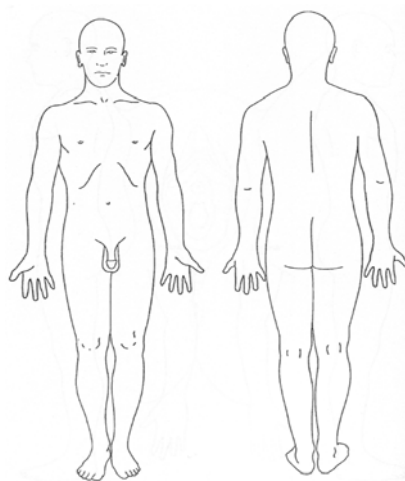
Tiempo de evolución del padecimiento: _____

Tratamientos previos SI () NO ()

Fecha: _____ Tratamiento recibido _____

Porcentaje de afección corporal: _____

Topografía: _____



Evolución:

Semana	2 ^{da.} Semana	4 ^{ta.} Semana	8 ^{va.} semana	12 ^{da.} Semana
0% sin respuesta				
1-49% mejoría leve				
50-99% mejoría importante				
100% curación				

Efectos colaterales:

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro R, Feria A y Navarro Q. El melanocito en el vitiligo. *Dermatol Rev Mex* 2005; 49: 59-68.
2. Zanini M, Walkan C, D'Apparecida C, Machado S. Vitiligo: há ou ñao melanocitos? *Med Cut* 2002; 30(4): 152-3.
3. Escobar CE. Vitiligo. Actualización. *Piel* 1990; 5: 269-281.
4. Nuñez A. Vitiligo *Medicina Rev Mex* 1966; XLVI: 147-53.
5. Koranne R, Derm D, Sachdeva K. Vitiligo. *Int J Dermatol* 1988; 27: 676-81.
6. Goldman L, et al. White spots in Biblical times. *Arch Dermatol* 1966; 27: 676-81.
7. Nair B. Vitiligo-A retrospect. *Int J Dermatol* 1978; 17: 755-57.
8. Jurado F. Melagenina. Una alternative en el tratamiento del vitiligo. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología 1988.
9. Amado Saúl. Lecciones de Dermatología. 14a. Ed. Méndez Editores. 2001: 474-81.
10. Cervantes A. Estudio piloto para determinar la eficacia del pimecrolimus crema al 1% en el tratamiento de pacientes con vitiligo localizado de tipo facial. Tesis de postgrado en dermatología 2004.
11. Román D, Mateos A, Sánchez E, Valero J et al. Vitiligo: Caracteres clínicos en una muestra de niños mestizos mexicanos. *Act Dermatol Derrmatopatol* 2001; 1:67-8.
12. Handa S, Kaur I. Vitiligo: Clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol* 1999; 26: 653-57.
13. Cho S, Kang HC, Hahm JH. Characteristics of vitiligo in korean children. *Pediatric Dermatol* 2000; 17: 189-93.
14. Barona M, Arrunátegui A, Falabella R, Alzate A. An epidemiologic case-control study in a population with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 621-5.
15. Ortone JP. Dyschromies. *Encycl Med Chir. Paris.* 5-1978. *Dermato*12280 A-10.
16. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-66.

17. Taieb A. Intrinsic and extrinsic pathomechanism in vitiligo. *Pigment cell Res* 2000; 13 (Suppl 8); 41-47.
18. Vásquez-Martínez O, Velásquez-Arenas L, Méndez-Olvera N, Ocampo-Candiani J. Vitiligo. Panorama general y terapéutica actual. *Dermatol CMQ* 2006; 4: 187-92.
19. García V. Miniinjertos autólogos epidérmicos en pacientes con vitiligo estable. Tesis de postgrado en dermatología 2003.
20. Brostoff J, Autoantibodies in patients with vitiligo. *Lancet* 1969; 21:177-8.
21. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation. *J Invest Dermatol* 1983; 81:540-2.
22. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Polano MK, et al. Atlas de dermatología clínica. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
23. Park YK, Kim NS, Hann SK, et al. Identification of autoantibody to melanocytes and characterization vitiligo antigen in vitiligo patient. *J Dermatol Sci* 1996; 11: 111-20.
24. Cui J, Arita Y, Bystryn JC. Characterization of vitiligo antigens *Pigment Cell Res* 1995; 8: 53-59.
25. Rocha IM, Oliveira LJ, De Castro, et al. Recognition of melanoma cell antigens with antibodies present in sera from patients with vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39: 840-3.
26. Klisnick A, Schmidt J, Dupont JL, et al. Vitiligo in multiple autoimmune syndrome: A retrospective study of 11 cases and review of the literature. *Rev Med Interne* 1998; 19:348-52.
27. Behrens-Williams SC, Peters EM, Schallreuter KU. In vivo delayed-type hypersensitivity in 109 patients with vitiligo. *Int J Dermatol* 2000; 39: 593-8.
28. Tsuruta D, Hamada T, Teramae H, et al. Inflammatory vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 129-31.
29. Sánchez-Carpintero I, Espana-Alonso A. Role of neuropeptides in dermatology. *Rev Neurol* 1997; (Suppl 3): 222-31.
30. Al'Abadie MS, Senior HJ, Bleehen SS, et al. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol* 1994; 13: 160-5.

31. Liu PY, Bondesson L, Lontz W et al. The occurrence of cutaneous nerve endings and neuropeptides in vitiligo vulgaris: a case-control study. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 670-5.
32. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, et al. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* 2000; 108: 262-7.
33. Wu CS, Yu HS, Chang HR, et al. Cutaneous blood flow and adrenoreceptor response increase in segmental type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci* 2000; 23: 53-62.
34. Cucchi ML, Frattini P, Santagostino G, et al. Higher plasma catecholamine and metabolite levels in the early phase of nonsegmental vitiligo. *Pigment Cell Res* 2000; 13: 28-32.
35. Falabella R, Escobar CE, Barona MI. Consideraciones terapéuticas en el manejo del vitiligo. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1999; 28: 173-91.
36. Hwang JH, Ahn JS, Kim SD, et al. The changes of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 after systemic steroid treatment in vitiligo. *J Dermatol Sci* 1999; 22: 11-6.
37. Caixia T, Hongwen F, Xiran L. Levels of soluble interleukin-2 receptor in the sera and skin tissue fluids of patients with vitiligo. *J Dermatol Sci* 1999; 21: 59-62.
38. Yeo UC, Yang YS, Park KB, et al. Serum concentration of soluble interleukin-2 receptor in vitiligo patients. *J Dermatol Sci* 1999; 19: 182-8.
39. Morett S, Spallanzani A, Amato L, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: Imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Rev* 2002; 15: 87-92.
40. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, et al. Tenascin overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol* 1997; 137: 171-8.
41. Ocampo A. Factores psicológicos en vitiligo. Tesis de postgrado en dermatología 2006.
42. Schwartz R, Kryszka C. Vitiligo. *Cutis*. 1997; 60: 239-44.
43. Escobar RC. Vitiligo. Actualización. *Piel* 1990; 5: 269-81.

44. Kyung S, Jung H. Segmental vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 671-74.
45. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988; 118:223-28.
46. Morgasin S. Vitiligo. *Piel* 2000; 15: 436-41.
47. Mascaró JM. Claves para el diagnóstico clínico en dermatología 2da. Ed. Barcelona: Doyma, 1992.
48. Hewitt J, Pelisse M, Panel B. Enfermedades de la vulva. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 1989.
49. Savant SS. Autologous miniatura punch skin grafting in stable vitiligo. *Indian J Dermatol Venerol Leprol* 1992; 58: 328-30.
50. Cui J, Arita Y, Bystrin JC. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 812-5.
51. Ortonne JP, Bahadoran P, Fitzpatrick TB, Mosher D y Hori Y. Hypomelanoses and hipermelanoses. In: Fredberg I, Eisen A, Wolff I, Austen K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*. 6th ed. New York: McGraw – Hill; 2003. p 836-81.
52. Le Poole IC, van den Wijgaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol* 1996; 148: 1219-28.
53. Hann SK, Kim YS, Yoo JH, et al. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(4): 589-96.
54. Montes L, Abulafia J, Wilborn W, Hyde B, Montes C. Value of histopathology in vitiligo *Int J Dermatol*. 2003; 42(1): 57-61.
55. Jiménez AF. Vitiligo. *Piel* 1987; 2: 519-23.
56. Nordlung J, Halder R, Grimes P. Manejo del vitiligo. *Act Terap Dermatol* 1994; 17: 369-72.
57. Elston D, Clayton A, Meffert J et al. Migratory poliosis: A forme fruste of alopecia areata? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1076-77.
58. Rubisz J, Bucher S, Itin P. Vitiligo associated with lichen planus. Is there a pathogenic relationship? *Dermatology* 1996; 192: 176-78.

59. Cowan CI, Halder RM, Grimes P, et al. Ocular disturbances in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 17-24.
60. Tosti A, Bordáis F, Tosti G, Monti L. Audiologic Abnormalities in cases of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 230-33.
61. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M et al. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Dermatol Venereol* 1994; 74: 120-23.
62. Tsuruta D, Hamada T, Teramae H. Inflammatory vitiligo in vogt – Koyanagi – Harada disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 129-31.
63. De Alba L, Dobler G. Lupus eritematoso y vitiligo. Reporte de un caso. *Rev Centro Dermatol Pascua* 1993; 2(1): 6-8.
64. Blume L, Spieker T, Reupke H. Generalised acanthosis nigricans with vitiligo. *Acta Dermatol Venereol* 1996; 76: 377-80.
65. Jimbow K. Vitiligo. *Therapeutic Advances. Dermatologic Clinics* 1998; 16: 2.
66. Alarcón H, Gutiérrez R, Gracida C. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000; 9: 177-88.
67. Lotti T. Vitiligo: Problemas y soluciones. *Dermatología CMQ* 2003; 1: 184-87.
68. Puig L, Alegre M. Nuevas perspectivas terapéuticas para el vitiligo. *Piel* 1995; 10: 449-51.
69. Chen YF, Yang PY, Hu DN, Kuo FS, Hun ChS, Hung ChM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: Analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 68-74.
70. Mulekar SV. Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation. *Report Int J Dermatol* 2004; 1-5.
71. Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE. Autologous grafting with non cultured melanocytes: A simplified method for treatment of depigmented lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 191-94.
72. Mulekar SV. Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2003; 42: 132-36.
73. Mutalik S, Ginzburg A. Surgical management of stable vitiligo: A review with personal experience. *Dermatol Surg* 2000; 26: 248-54.

74. Czahkowski R. Comparison of melanocytes transplantation methods for the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 2004; 30: 1400-05.
75. Andreassi L, Pianigiani E, Andreassi A, Taddeucci P, Biagioli M. A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo. *Int J Dermatol* 1998; 37: 595-98.
76. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt MM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1543-48.
77. Guerra L, Capurro S, Melchi F, Primavera G, Bondanza S, Cancedda R, Luci A, Da Luca M, Pellegrini G. Treatment of "stable" vitiligo by timed surgery and transplantation of cultured epidermal autograft. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1380-89.
78. Olsson MJ, Juhlin L. Leucoderma treated by transplantation of basal cell layer enriched suspension. *Br J Dermatol* 1998; 138: 644-48.
79. Wallemacq P and Verbeeck R. Comparative clinical pharmacokinetics of tacrolimus in paediatric and adult patients. *Clin pharmacokinet* 2001; 40 (4): 283-295.
80. Tan J and Langley R. Safety and efficacy of tacrolimus ointment 0.1% in atopic dermatitis: A Canadian open-label multicenter study.
81. Berger T, Duvic M, van Voorhees A and Frieden I. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: Safety concerns. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 818-23.
82. Alaiti S, Kang S, Fielder VC, et al. Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis – A phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 69-76.
83. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: Results of a single – center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998; 351: 832.
84. Schuppe H, Homey B, Assmann T, et al. Topical tacrolimus for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 832.

85. Zabawski E, Costner M, Cohen J, Cockerell C. Tacrolimus: Pharmacology and therapeutic uses in dermatology. *Int J Dermatol* 2000; 39: 721-27.
86. Grimes P, Soriano T, and Dytoc M. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 789-91.
87. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz C, Torres-Rubalcava A. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch dermatol* 2003; 139: 581-85.
88. Travis L, Weinberg J, Silverberg N. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol* 2003; 139: 571-74.
89. Silverberg N, Lin P, Travis L, Farkey-Li J, Mancini A, Wagner A, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 760-6.
90. Lan C, Chen G, Chio M, Wu C, Chang C and Yu H. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favourable milieu for cell migration via keratinocytes: Possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2005; 153: 498-505.
91. Plettenberg H, Assmann T, Ruzicka T. Childhood vitiligo and tacrolimus. *Arch Dermatol* 2003; 139: 351-53.