

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**“ESTUDIO AUTOCONTROLADO DOBLE CIEGO DE  
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MELANOCITOS NO  
CULTIVADOS EN PACIENTES CON VITILIGO ESTABLE”**

Por

**M.C.P. Osvaldo Tomás Vázquez Martínez**

**Director de Tesis:** Dra. Herminia Guadalupe Martínez Rodríguez.

**Codirector de tesis:** Dr. Jorge Ocampo Candiani.

Como requisito para obtener el  
Grado de  
DOCTOR EN MEDICINA.

Diciembre del 2010

**“ESTUDIO AUTOCONTROLADO DOBLE CIEGO DE  
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MELANOCITOS NO  
CULTIVADOS EN PACIENTES CON VITILIGO ESTABLE”**

Aprobación de la Tesis:

---

**Dra. en C. Herminia Guadalupe Martínez Rodríguez**

Director de Tesis

---

**Dr. med. Oliverio Welsh Lozano**

Miembro de la Comisión de Tesis

---

**Dr. en C. Gerardo Padilla Rivas**

Miembro de la Comisión de Tesis

---

**Dra. en C. Rocío Ortiz López**

Miembro de la Comisión de Tesis

---

**Dr. med. Oscar de la Garza Castro**

Miembro de la Comisión de Tesis

---

**Dr. med. Gerardo E. Muñoz Maldonado**

Sub-Director de Estudios de Posgrado

**“ESTUDIO AUTOCONTROLADO DOBLE CIEGO DE  
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MELANOCITOS NO  
CULTIVADOS EN PACIENTES CON VITILIGO ESTABLE”**

Presentado por:

**M.C.P. Osvaldo Tomás Vázquez Martínez**

Este trabajo se realizó en el departamento de Dermatología y el laboratorio de Biología Celular del Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León”, bajo la dirección de la Dra. Herminia Guadalupe Martínez Rodríguez y la co-asesoría del Dr. Jorge Ocampo Candiani.

---

Dra. en C. Herminia Guadalupe Martínez Rodríguez

Director de Tesis

---

Dr. Jorge Ocampo Candiani

Codirector de Tesis

## **DEDICATORIA**

A Dios por todas las bendiciones que me ha dado a lo largo de mi vida y el permitirme llegar a este momento

A mis padres Osvaldo Vázquez Costilla y Blanca Aurora Martínez Cavazos por tener la visión de darme lo mejor, estudiar una carrera, apoyarme en mi especialidad y concluir este doctorado. Gracias por todo su esfuerzo, apoyo y amor.

A mis abuelos por todo el apoyo que recibí siempre.

A mis hermanos Blanca, Cristian y Eduardo por ser una parte importante en el desarrollo de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por todas las bendiciones en mi vida y permitirme llegar a este momento.

A mis maestros:

La Dra. Herminia G. Martínez Rodríguez a quien agradezco su tiempo, comprensión, paciencia en estos años y por el apoyo incondicional para este proyecto.

El Dr. Jorge Ocampo Candiani, a quien agradezco sus consejos, paciencia y voluntad para el desarrollo de cada uno de los proyectos que hemos realizados y particularmente en éste.

El Dr. Oliverio Welsh, quien con su gran experiencia realizó grandes contribuciones en el desarrollo de esta tesis.

El Dr. Gerardo Padilla, quien enriqueció ampliamente el análisis estadístico de esta tesis.

La Dra. Rocío Ortiz, quien realizó contribuciones importantes en el desarrollo de este proyecto.

A mis maestros la Dra. Minerva Gómez, Dr. Gildardo Jaramillo, Dr. Sergio González, Dr. Leobardo Velázquez, Dra. Maira Herz, Dra. Carmen Liy, Dr. Lucio Vera, MC. Dolores Baños, Dr. Julio Salas por su apoyo en este trabajo y por el ejemplo que son para mí.

A mis compañeros Claudia Ancer, Mayra Rodríguez, Brenda Chacón, Nelly Espinoza, Roger González, Dan López, Janeth Almaguer, Amelia Morales, Diana Garza por su amistad y ayuda.

A mi padre por ser un ejemplo a seguir, quien me ha enseñado a ser un hombre honesto, trabajador, leal y disciplinado.

A mi madre que siempre me ha impulsado en todas las metas que me he propuesto, por darme siempre su amor y apoyo incondicional.

A mis abuelos Tomás Martínez QEPD, Aurora Cavazos, Jesús Vázquez QEPD, Petrita Costilla QEPD con quien he compartido parte de mi vida y me han apoyado siempre.

A Silvia Muzquiz quien compartió este tiempo, me comprendió y apoyó durante mi especialidad y el desarrollo de este proyecto.

A todos los maestros de esta Facultad y Hospital Universitario quienes desinteresadamente me han apoyado con su ejemplo a conseguir las metas propuestas y me han brindado su apoyo.

**GRACIAS A TODOS...**

## INDICE GENERAL

Capitulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Definición.....	1
1.3 Patogénesis.....	1
1.3.1 Hipótesis neural.....	2
1.3.2 Hipótesis de la autodestrucción.....	3
1.3.3 Hipótesis autoinmune.....	3
1.4 Tipos de Vitiligo.....	4
1.4.1 Vitiligo focal.....	4
1.4.2 Vitiligo segmentario.....	4
1.4.3 Vitiligo generalizado.....	5
1.5 Características clínicas.....	5
1.6 Estabilidad del vitiligo.....	6
1.7 Histología.....	6
1.8 Mecanismos de repigmentación con tratamiento no quirúrgico.....	7



1.8.1	Mecanismo de repigmentación con tratamiento quirúrgico.....	8
1.9	Tratamiento.....	8
1.9.1	Tratamiento médico.....	8
1.9.2	Tratamiento quirúrgico.....	9
1.9.2.1	Técnica sin cultivo de células...	10
1.9.2.2	Técnica con cultivo de células...	12
1.10	Importancia.....	15
1.11	Originalidad.....	16
1.12	Justificación.....	17
1.13	Hipótesis.....	18
1.14	Objetivo general.....	18
1.15	Objetivos específicos.....	18
2.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
2.1	Material.....	19
2.1.1	Pacientes.....	19
2.2	Métodos.....	20
2.2.1	Previo al procedimiento quirúrgico..	21
2.2.2	Sitio donador.....	21

2.2.3	Obtención de melanocitos.....	22
2.2.4	Transplante de melanocitos.....	22
2.3	Recursos metodológicos.....	24
2.4	Métodos de evaluación.....	25
3.	RESULTADOS.....	26
4.	DISCUSIÓN.....	35
5.	CONCLUSIONES.....	37
6.	REFERENCIAS.....	38

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Paciente femenino de 35 años de edad.....	29
2. Paciente femenino de 43 años de edad.....	29
3. Paciente masculino de 39 años de edad.....	30
4. Paciente masculino de 38 años de edad.....	30
5. Paciente femenino de 48 años de edad.....	31
6. Paciente masculino de 40 años de edad.....	31
7. Paciente femenino de 36 años de edad.....	32
8. Paciente masculino de 40 años de edad.....	32
9. Paciente masculino de 42 años de edad.....	33
10. Paciente masculino de 44 años de edad.....	33
11. Paciente femenino de 35 años de edad.....	33

## LISTA DE TABLAS

Tabla

Página

I Porcentajes de repigmentación a los 3 y 12 meses ... 28

## **NOMENCLATURA**

TAM	Transplante autólogo de melanocitos
DA	Dermoabrasión
Desp	Despigmentación
FGF-b	Factor básico de crecimiento de fibroblastos
SCF	Factor de células madre

## **RESUMEN**

Oswaldo T. Vázquez Martínez

Fecha de obtención de grado:

Diciembre del 2010

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

**Título del Estudio: “ESTUDIO AUTOCONTROLADO DOBLE  
CIEGO DE TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MELANOCITOS NO  
CULTIVADOS EN PACIENTES CON VITILIGO ESTAB**

**Candidato para el grado de  
Doctor en Medicina**

### **Área de estudio: Dermatología**

El Vitiligo es un desorden específico de la piel, el cual puede ser heredado o adquirido, caracterizado por máculas bien circunscritas acrómicas o hipocrómicas en las cuales no existen melanocitos o no son funcionales, pueden ser redondas u ovals con márgenes bien delimitados, que pueden medir desde milímetros hasta afectar casi la totalidad del cuerpo. Existen múltiples terapias quirúrgicas y no quirúrgicas con resultados variables; dentro de los procedimientos quirúrgicos uno de los que tiene mejores resultados es el trasplante autólogo de melanocitos no cultivados en suspensión. En este estudio posterior a la selección de los pacientes se tomó una biopsia de piel de espesor parcial de aproximadamente 200 micras de la cual se aislaron los melanocitos – queratinocitos y se implantaron en una de las máculas despigmentadas, a la que previamente se realizó una dermoabrasión y en otra

de las máculas se realizó dermoabrasión sin transplantar melanocitos, para comparar los resultados. El parámetro principal de la eficacia del tratamiento es el porcentaje del área de repigmentación, el cual se midió en las máculas al 0, 3, 6 y 12 meses del implante. Es un estudio comparativo de dos técnicas que no ha sido realizado en un mismo paciente.

**Contribuciones y Conclusiones:**

En 7 de los 11 pacientes se presentó una mayor pigmentación con la DA + TAM; 2 de estos repigmentaron más del 50% con DA + TAM, en 2 más fue muy similar con ambas técnicas; sin embargo ligeramente mejor con TAM, 2 más repigmentaron menos del 20% pero únicamente en el área tratada con DA + TAM, 1 pigmentó al inicio solo con TAM y despigmentó posteriormente. Dos de los pacientes repigmentaron más desde el inicio con DA, sin embargo al final los resultados fueron similares con ambas técnicas. Otros dos de los pacientes fallaron en la repigmentación con ambos métodos lo cual nos sugiere que la enfermedad estaba activa o se activó después de los procedimientos.

La DA + TAM presentó una mayor repigmentación que la DA solamente sin el uso de tratamiento coadyuvante en un seguimiento a 12 meses. Se requiere de un mayor número de pacientes y estudios controlados para evaluar el porcentaje de éxito de la DA + TAM empleando diferentes tipos de tratamientos coadyuvantes y evaluar cual produce mejores resultados.

# CAPITULO I

## 1. INTRODUCCION

### 1.1 Antecedentes

El Vitiligo es una hipomelanosis cutánea adquirida con una incidencia de 0.5 - 2% a nivel mundial, sin predilección por género o raza.<sup>1</sup>

### 1.2 Definición

Se caracteriza por máculas bien circunscritas acrómicas o hipocrómicas en las cuales no existen melanocitos o no son funcionales, se asocia frecuentemente con anomalías oftálmicas tales como la iritis.<sup>2-4</sup>

### 1.3 Patogénesis

En ocasiones no existen melanocitos en las máculas de vitiligo lo cual indica que puede existir un mecanismo destructivo de esta célula.<sup>5</sup> El impacto del vitiligo en las células madre de los melanocitos es aún desconocido, sin embargo se conoce la expresión de tres factores de transcripción PAX 3, SOX 10 y MITF, los cuales forman parte importante de la diferenciación de estas células y por tanto de la repigmentación perifolicular.<sup>6</sup>

Los queratinocitos epidérmicos producen diferentes factores que ayudan al crecimiento y diferenciación de los melanocitos, tales como factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF-b) y factor de células madre (SCF). En estudios recientes se demostró la reducción en la expresión del SCF y del FGF-



b en las máculas despigmentadas en comparación con la epidermis pigmentada de los pacientes con vitiligo.<sup>7</sup>

En pacientes con vitiligo generalizado se han encontrado locus oligogénicos de susceptibilidad autoinmune, denominados AIS1 (1p31.3-p32.2). Adicionalmente se reportaron señales en los cromosomas 1, 7, 8, 11, 19 y 22 que se sugieren como ligandos.<sup>8, 9</sup> Estos genes varían según la raza por lo que se piensa que el vitiligo está asociado a heterogeneidad genética.<sup>10</sup>

Tradicionalmente existen tres hipótesis que explican el vitiligo: Hipótesis neural, Hipótesis de la autodestrucción y la Hipótesis autoinmune.<sup>11</sup>

**1.3.1 Hipótesis neural:** Se basa en observaciones que describen que el estrés o un trauma emocional, pueden provocar la enfermedad; el origen embrionario de los melanocitos y del sistema nervioso aunado a la distribución segmentaria en los dermatomas son algunos de los argumentos que apoyan esta teoría; el contacto directo de las terminaciones nerviosas libres con los melanocitos ha sido demostrado en el vitiligo, además se ha descubierto un gran número de neuropéptidos en la piel que actúan en la melanogénesis, lo cual apoya esta teoría. Otras alteraciones en la síntesis de las catecolaminas, acetilcolina y monoaminoxidasa alteran también la función del melanocito produciendo compuestos tóxicos lo cual puede desarrollar la enfermedad.<sup>12, 13</sup>

**1.3.2 Hipótesis de la autodestrucción:** Esta teoría fue propuesta por Lerner y se basa en que los melanocitos en el vitiligo, pierden el mecanismo de protección intrínseco por medio del cual se eliminan metabolitos tóxicos como la DOPA, DOPA-cromo, 5,6-dihydroxyindol que se producen en la vía de la melanogénesis.<sup>1</sup> Ciertas sustancias químicas como la hidroquinona inducen hipomelanosis histológicamente indistinguibles de la del vitiligo. La melatonina es un estimulador de la síntesis de melanocitos sin producción de melanina y produce la acumulación de metabolitos tóxicos, que pueden llegar a dañar al melanocito, liberando proteínas celulares que a su vez pueden producir una reacción autoinmune secundaria. Una gran cantidad de estudios reportan evidencia de un aumento en el estrés oxidativo en la epidermis de los pacientes con vitiligo.<sup>14</sup> También la presencia de altos niveles de peróxido de hidrógeno y bajos niveles de catalasa han sido reportados en pacientes con la enfermedad.<sup>15</sup>

**1.3.3 Hipótesis autoinmune:** La asociación del vitiligo con enfermedades autoinmunes sugiere una base inmunológica.<sup>16</sup> Se puede asociar a una gran cantidad de enfermedades autoinmunes como enfermedad tiroidea, anemia perniciosa, enfermedad de Adisson, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis, artritis reumatoide, psoriasis y diabetes mellitus.<sup>17</sup> La presencia de infiltrados de células T en la periferia de áreas de vitiligo fue la primera evidencia de la inmunidad celular en la patogénesis del vitiligo, se han observado células T CD4 - CD8 en la lesiones y en estudios recientes de piel afectada, se demostró

una alta frecuencia de linfocitos cutáneos activados de piel perilesional.<sup>18, 19</sup> La participación de la inmunidad humoral fue demostrada por la presencia de anticuerpos que van dirigidos contra antígenos específicos tales como la tirosinasa, factores de transcripción (SOX 9 y SOX 10), entre otras proteínas específicas del melanocito como P-mel17 y el receptor de superficie 1 (MCHR1).<sup>20</sup> El nivel sérico de anticuerpos se correlaciona con la actividad y extensión del área despigmentada.<sup>1</sup>

Otras teorías han sido reportadas como un defecto intrínseco en la estructura y función del retículo endoplásmico rugoso,<sup>21</sup> deficiencia del factor de crecimiento de melanocitos,<sup>22</sup> origen viral por citomegalovirus,<sup>23</sup> alteraciones en la apoptosis del melanocito y alteraciones en la adhesión de los melanocitos,<sup>5, 24</sup> sin embargo solo se reportan con poca evidencia científica por lo que se consideran como teorías alternas.

## **1.4 Tipos de Vitiligo**

**1.4.1 Vitiligo focal:** Mácula aislada, simétrica, limitada en tamaño y número.

**1.4.2 Vitiligo Segmentario:** Máculas unilaterales localizadas en un dermatomo o en una porción de un dermatomo, se considera que tiene un curso más estable, se presenta a una edad más temprana que otros tipos de vitiligo y no es familiar. El área trigeminal es el sitio aislado más comúnmente involucrado (50%), cerca de la mitad de los casos se relacionan con poliosis.<sup>25</sup>

**1.4.3 Vitiligo Generalizado:** Es el tipo más común de vitiligo y se caracteriza por múltiples máculas producidas por la disminución de los melanocitos,<sup>26</sup> generalmente simétricas, involucrando las superficies exteriores principalmente las articulaciones interfalángicas, codos y rodillas. Puede presentarse de forma periungueal solamente o involucrando mucosas como en el labio, pene distal, pezones, etc. Se subdivide en vitiligo acrofacial involucrando la porción distal de los dedos y áreas periorificiales faciales. El vitiligo universal es en el cual se involucra la mayoría del cuerpo, observándose solo pequeñas máculas de pigmento normal, este tipo de vitiligo se ha asociado con el síndrome de neoplasia endocrina.<sup>25</sup>

### **1.5 Características Clínicas**

La mácula característica del vitiligo es hipocrómica o acrómica, redonda u oval con márgenes bien delimitados que puede medir desde milímetros hasta casi la totalidad del cuerpo.

Existen diferentes variaciones en la presentación del vitiligo, describiéndose como *Tricrómico* cuando existe un color intermedio entre las áreas acrómicas del vitiligo y la piel pigmentada. *Cuadricrómico* cuando existen cuatro colores, en ocasiones con áreas hiperpigmentadas. *Pentacrómico* cuando se observan áreas acrómicas, bronceadas, hiperpigmentadas, gris o blanco y normal. En el vitiligo inflamatorio, se observa una apariencia eritematosa en el borde, simulando una tiña versicolor.<sup>25</sup> En pacientes con fototipos claros o lesiones en áreas cubiertas es necesaria la exploración con la luz de Wood.

## **1.6 Estabilidad del Vitiligo**

El criterio más importante en la selección de pacientes en los que se realizan técnicas quirúrgicas es la estabilidad del Vitiligo.<sup>27</sup> Este parámetro variable así como su patogénesis, y se ha reconocido en las últimas tres décadas. Se describen diferentes períodos que van desde 4 meses hasta 3 años dependiendo de los autores.<sup>28,29</sup> Desafortunadamente estos parámetros son solo subjetivos dependiendo del investigador y documentados arbitrariamente.<sup>1</sup> El concepto básico de estabilidad en vitiligo es considerado poco claro y dudoso, por lo que cada autor considera diferentes períodos de tiempo.<sup>30</sup>

Se deben considerar también otros factores como: 1) No presentar aumento en el tamaño de las lesiones en un determinado período de tiempo, 2) No presentar nuevas lesiones, 3) No desarrollar fenómeno de Köebner (Inducción del vitiligo por un traumatismo) por historia clínica o inducción experimental 4) Repigmentación por el tratamiento o espontánea.<sup>1</sup> Recientemente se propuso como un período de estabilidad suficiente para repigmentación a pacientes con no menos de 1 año.<sup>31,32</sup>

## **1.7 Histología**

En las máculas de Vitiligo puede no haber melanocitos identificables por inmunohistoquímica, sin embargo pueden observarse melanocitos hipofuncionantes.<sup>1</sup> En ocasiones se observan macrófagos cargados de

melanina sobre todo en pieles oscuras.<sup>33</sup> El contenido de células de Langerhans en las máculas de vitiligo ha sido reportado como normal.<sup>25</sup> En un estudio se reportó que las máculas de vitiligo nunca dejan de tener melanocitos.<sup>34</sup> En estudios recientes de piel afectada se demostró una alta frecuencia de linfocitos cutáneos activados de la piel perilesional en la vecindad de áreas con ausencia de melanocitos.<sup>18,19</sup>

### **1.8 Mecanismos de repigmentación con tratamiento no quirúrgico**

La repigmentación puede ser perifolicular, difusa o marginal, dependiendo del nivel de estimulación de las células pigmentarias; ya que al estimular al melanocito alrededor del pelo se produce pigmento de manera perifolicular, difusa cuando no tiene un patrón definido, mientras que al estimular a las células perilesionales se produce una repigmentación marginal.<sup>1</sup>

El mecanismo de repigmentación perifolicular es uno de los más estudiados, se lleva a cabo por la proliferación de melanocitos en la raíz del pelo, migración de éstos a través del mismo y posterior unión a la epidermis adyacente.<sup>35</sup> La repigmentación depende de la disponibilidad de células melanocíticas, factores de migración y mitógenos que permiten a los melanocitos proliferar y repigmentar la epidermis acrómica.<sup>1</sup> Después de la exposición a diferentes agentes terapéuticos como la luz ultravioleta, los queratinocitos secretan una serie de factores de crecimiento de melanocitos que activan a las células hipofuncionantes que rodean al folículo piloso.<sup>35</sup> La velocidad de repigmentación es mayor cuando comienza con un patrón difuso comparado

con el folicular, sin embargo la repigmentación perifolicular es más estable que la difusa.<sup>1</sup>

### **1.8.1 Mecanismos de repigmentación con tratamiento quirúrgico**

Este tipo de tratamiento consiste en implantar melanocitos en áreas sin éstos o que se encuentran inactivos, el tipo de repigmentación que se produce es del tipo difuso. El melanocito transplantado tiene la habilidad de migrar al estar en contacto con la capa basal de la epidermis en el área receptora, lo cual se lleva a cabo en 7 a 8 días. En series de pacientes tratados a largo plazo se observó que los pacientes con vitiligo diseminado presentaron una repigmentación incompleta con cualquiera de las modalidades quirúrgicas.<sup>36</sup> Se puede presentar una hiperpigmentación inicial por la estimulación de los melanocitos y cuando se presenta hipopigmentación es por la reactivación de la enfermedad.<sup>1</sup>

## **1.9 Tratamiento**

Para el tratamiento del vitiligo existen una gran cantidad de métodos tanto quirúrgicos como no quirúrgicos. Los cosméticos como maquillajes convencionales y preparaciones de autobronceado son métodos prácticos y rápidos que se pueden utilizar en una gran cantidad de pacientes.

### **1.9.1 Tratamiento Médico**

La repigmentación de las áreas acrómicas puede llevarse a cabo por medio de la aplicación de glucocorticoides tópicos, sobre todo en el caso de un vitiligo

localizado; se utilizan esteroides de baja potencia en áreas de piel delgada como en el área facial, axila o en la piel de los niños, cambiando a esteroides más potentes en áreas de piel más gruesa sobre todo de adultos.

Uno de los métodos que más se utiliza es la aplicación de psoralenos tanto por vía oral como tópica con la subsecuente exposición a luz ultravioleta de tipo A con una longitud de onda de 320 a 400 nm; este espectro de luz tiene una penetrancia hasta la dermis; sin embargo menos del 20% de los casos presentan una repigmentación total.<sup>11,37</sup>

La luz ultravioleta de tipo B de banda estrecha es considerada actualmente el tratamiento de elección del vitiligo para niños de más de 6 años y adultos;<sup>38</sup> utilizando un espectro de luz de 311 nm; en donde se presenta una penetrancia hasta la capa basal de la epidermis.<sup>39</sup> En ocasiones se pueden utilizar laser que inducen repigmentación como el Excimer laser.

En pacientes con más del 80% de la superficie corporal afectada por el vitiligo se recomienda la despigmentación total con éter monobencílico de hidroquinona al 20%, ya que se obtienen mejores resultados que el tratar de repigmentarlos.<sup>11</sup>

### **1.9.2 Tratamiento quirúrgico**

Numerosas técnicas quirúrgicas se han demostrado como exitosas en el tratamiento del vitiligo, utilizándose principalmente en vitiligo estable, el cual se presenta en aproximadamente el 5% de los pacientes con Vitiligo.<sup>40</sup> En



ocasiones se puede inducir repigmentación con una simple dermoabrasión,<sup>41</sup> por la estimulación mecánica que aumenta las citocinas y a su vez estimulan a los melanocitos a producir melanina.

El tratamiento quirúrgico se divide en:

a) técnicas sin cultivo de células y b) técnicas con cultivos de células.<sup>42</sup>

#### **1.9.2.1 Técnica sin cultivo de células:**

1. ***Transplante de melanocitos-queratinocitos en suspensión:*** Se describió por primera vez en 1992 por Gauthier y Surleve-Bazeille,<sup>43</sup> se mejoró en 1998 por Olsson y Juhlin<sup>44</sup> al adicionar medio de cultivo para melanocitos y posteriormente se modificó en el 2001 por van Geel y colaboradores<sup>45</sup> al adicionar ácido hialurónico a la suspensión celular. En el 2004 Mulekar demostró un alto porcentaje de repigmentación en vitiligo unilateral tratado con la técnica de suspensión.<sup>37</sup> La suspensión de células epidérmicas se obtiene de una muestra de piel de espesor parcial, la cual se disgrega con solución de tripsina al 0.25%, posterior a la digestión enzimática se separan las células formando una suspensión que posteriormente se implanta por medio de una dermoabrasión en las máculas acrómicas.<sup>32,46</sup> Este método es muy utilizado por lo rápido del procedimiento y provee una repigmentación uniforme en más del 50% de los casos.<sup>37</sup> La inyección de la unidad melanocito queratinocito en las

ampollas producidas con nitrógeno líquido ha tenido buenos resultados.<sup>43</sup>

2. **Mini injertos:** Estos son fáciles de realizar, es un procedimiento sencillo con un manejo ambulatorio y económico, sin embargo sus principales desventajas son la producción de cicatrices en empedrado y además se deben realizar múltiples biopsias.<sup>46</sup> Se obtienen excelentes resultados en palmas y plantas.<sup>47</sup>
3. **Injertos epidérmicos por medio de ampollas:** Se basa en la formación de ampollas por medio de presión negativa tanto en las áreas pigmentadas como despigmentadas, seguida por la eliminación del techo de dichas ampollas y la colocación de la superficie pigmentada en las máculas a pigmentar. Este es el tratamiento de elección en lesiones localizadas o en áreas de difícil pigmentación, es un método indoloro y con excelentes resultados.<sup>11</sup> Sus ventajas son: ser un injerto epidérmico, tener excelentes resultados cosméticos, el sitio donador sana sin cicatriz o despigmentación y por tanto puede volver a ser utilizado. Sus desventajas son; que es tardado, las muestras son difíciles de manejar y que solo se produce una repigmentación localizada exclusivamente al área del implante.<sup>47</sup>
4. **Injertos de piel de espesor parcial:** Este método se utiliza en superficies muy extensas, con la desventaja de que pueden presentarse cicatrices en empedrado, un largo periodo de recuperación, la necesidad de utilizar anestesia general y por lo tanto internamiento. Sus ventajas

son que es el mejor método para cubrir múltiples lesiones en un solo tiempo quirúrgico y sus desventajas son que se requiere de entrenamiento especial para la obtención del injerto y no es posible cubrir áreas como las palmas y plantas.<sup>47</sup>

### **1.9.2.2 Técnica con cultivo de células**

1. ***Transplante de melanocitos cultivados:*** Es un método en el cual los melanocitos obtenidos de una superficie pigmentada del cuerpo se cultivan en el laboratorio con el posterior transplante en áreas desprovistas de los mismos, sus principales ventajas son que se requiere solo una pequeña muestra de piel pigmentada, que se puede procesar o guardar congelada para futuros trasplantes<sup>48</sup> y pueden cubrirse grandes áreas con excelentes resultados tanto en color como en textura de la piel.<sup>42</sup> Sus limitaciones son que requiere de un periodo de 10 días a 8 semanas para el proceso completo del transplante,<sup>49</sup> en la mayoría se utiliza suero bovino, el cual puede producir reacciones inmunológicas, se requiere personal médico, técnico y de enfermería capacitado en transplante de células, tiene un costo elevado por los materiales y reactivos utilizados y puede presentar una ligera hiperpigmentación en las primeras semanas.<sup>42</sup> Se han reportado mejores resultados en áreas como la cabeza, cuello o tronco con repigmentación hasta de un 96% de la lesión, sin embargo, existen áreas como manos, pies, región

perioral y periocular en las que se ha descrito menor porcentaje de repigmentación.<sup>50</sup>

2. **Transplante de melanocitos-queratinocitos cultivados:** Esta técnica permite el cultivo de la unidad melanocito-queratinocito, el cual puede ser cultivado en membranas de ácido hialurónico u otras sustancias, el queratinocito regula el crecimiento y diferenciación del melanocito, permite una mayor cantidad de auto injertos y no existe el riesgo teórico de carcinogénesis.<sup>50</sup> El resto de la técnica es el mismo que el utilizado para el cultivo de melanocitos.

Las técnicas utilizadas para preparar el área receptora del implante pueden ser 1) por medio de una dermoabrasión,<sup>37,46</sup> 2) por ampollas formadas por succión,<sup>32</sup> 3) por ampollas formadas con nitrógeno líquido<sup>32</sup> o en áreas de difícil acceso se puede utilizar 4) láser de dióxido de carbono o Erbium :YAG.<sup>51</sup>

La dermoabrasión se produce con una fresa redonda de diamante hasta observar un puntilleo de sangre,<sup>37</sup> que es cuando se llega a la dermis papilar, sus ventajas son que es un procedimiento rápido y se puede controlar la profundidad de la abrasión; sin embargo los resultados dependen de la experiencia del operador. Las ampollas formadas por la aplicación de nitrógeno líquido tienen la ventaja de ser un método sencillo y económico con la desventaja de que se tienen que hacer un día antes del implante.<sup>43</sup> El láser tiene la ventaja de ser muy rápido, removiendo la epidermis en 7 a 10 minutos, además de tener un alto perfil de seguridad, las desventajas de este método

son la posible producción de cicatrices, hiperpigmentación y tener un alto costo.<sup>50</sup>

El trasplante de melanocitos puede ser utilizado para diferentes trastornos de la pigmentación cutánea, tales como: leucoderma químico o mecánico, piebaldismo<sup>52</sup> y vitiligo.<sup>44</sup>

Para este estudio seleccionamos la técnica de trasplante autólogo de células no cultivadas en suspensión, ya que es un método sencillo, rápido, fácil de realizar y con excelentes resultados descritos por los autores en diversas publicaciones, el 56% de los pacientes con vitiligo estable que son tratados con esta técnica tienen resultados excelentes con rangos de repigmentación del 95 al 100%, un 11% tiene buenos resultados con una repigmentación del 65 al 94%, moderados en el 9% con repigmentación del 25 al 64% y pobre el 24% con repigmentación del 0 al 24%.<sup>37,46</sup>

### **1.10 Importancia**

El Vitiligo es una patología que aunque no es transmisible ni mortal produce un intenso estrés social y en algunas personas por el color de piel morena es más susceptible de observar un contraste entre la piel normal y las áreas acrómicas.<sup>47</sup> Existen diferentes terapias no quirúrgicas, las cuales solo ofrecen resultados temporales, son caras y se utilizan por largos períodos de tiempo. Con la terapia de trasplante autólogo de melanocitos no cultivados en suspensión que realizaremos se ha reportado una alta eficacia, evaluada por la repigmentación de las máculas acrómicas, además de ser un procedimiento con mínimas complicaciones y que el costo a largo plazo comparado con otras terapias es inferior. Es de importancia mencionar que esta terapia se lleva a cabo solamente en pacientes con vitiligo que ha sido estable por al menos 1 año.<sup>42</sup>

### **1.11 Originalidad**

En este estudio se comparó la dermoabrasión por si misma contra la dermoabrasión con transplante de melanocitos en suspensión. Se realizó un estudio auto controlado y doble ciego, lo cual no había sido reportado en la literatura, además de haber desarrollado este tipo de procedimiento por primera vez en México. Fue un estudio comparativo auto controlado de dos técnicas -dermoabrasión (DA) y dermoabrasión más transplante de Melanocitos (DA-TAM)-, el cual no había sido realizado en un mismo paciente, por lo que fue importante desarrollarlo, para con esto comparar los resultados de persona a persona y de una técnica con otra.

### **1.12 Justificación**

La incidencia del vitiligo varía de 1 a 2 % de la población,<sup>46</sup> todas las razas se encuentran afectadas por igual y ambos géneros pueden presentarlo, sin embargo el género femenino es el que acude con más frecuencia a consulta por la importancia estética de esta alteración de la piel.<sup>25</sup> En pacientes con vitiligo estable es posible realizar esta técnica de trasplante de melanocitos y con ello mejorar su calidad de vida e interacción con el entorno social.

Ya que no hay un procedimiento completamente efectivo, se justifica plenamente probar nuevas técnicas y las variaciones ya descritas; que permitan acumular mayor información sobre el tratamiento de esta enfermedad.



### **1.13 Hipótesis**

El porcentaje de repigmentación en máculas acrómicas de pacientes con vitiligo estable, es mayor con el uso combinado de la técnica de trasplante autólogo de melanocitos no cultivados en suspensión y dermoabrasión que únicamente realizando dermoabrasión.

### **1.14 Objetivo general**

Determinar la efectividad clínica del trasplante autólogo de melanocitos no cultivados por dermoabrasión Vs dermoabrasión únicamente en pacientes con vitiligo estable del norte del país que acuden al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la UANL.

### **1.15 Objetivos específicos**

- 1) Determinar la efectividad clínica (porcentaje de repigmentación) del trasplante Autólogo de Melanocitos no cultivados por medio de dermoabrasión contra un área control (DA).
- 2) Describir los efectos secundarios de las técnicas empleadas.

## **CAPITULO II**

### **2. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **2.1 MATERIAL:**

##### **2.1.1 Pacientes:**

Se ingresaron todos los pacientes con vitiligo estable, que acudieron al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la U.A.N.L. de Agosto del 2005 a Julio del 2007; y que cumplieran con los criterios de inclusión.

##### **a) Criterios de inclusión:**

- 1) Pacientes con Vitiligo diseminado, segmentario o focal.
- 2) Lesiones estables por al menos 1 año antes del procedimiento.
- 3) Pacientes mayores de 18 años.

##### **b) Criterios de exclusión:**

- 1) Involucro de más del 30% de la superficie corporal afectada.
- 2) Paciente con vitiligo en región acrofacial únicamente.
- 3) Pacientes menores de 18 años.
- 4) Pacientes con enfermedades crónicas sin adecuado manejo.
- 5) Pacientes con enfermedades autoinmunes.
- 6) Pacientes embarazadas.
- 7) Pacientes mayores de 70 años.
- 8) Pacientes VIH positivos.

- 9) Pacientes con Hepatitis B.
- 10) Antecedente de cicatrices queloides.
- 11) Desarrollo de fenómeno de Köebner.

**c) Lugar de referencia:**

Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la U.A.N.L.

**d) Tipo de tratamiento:**

Transplante autólogo de melanocitos no cultivados en suspensión por medio de dermoabrasión comparado con un área control.

## **2.2 Métodos**

El protocolo se aprobó por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina de la UANL. (DE05-013) La consulta inicial requirió de una historia clínica detallada, la exploración física de todo el cuerpo, toma de iconografía, discusión de la terapia de transplante autólogo de melanocitos, sus variantes de implantación y la firma del consentimiento informado, en el que se explicó ampliamente el procedimiento, las complicaciones que pudiera haber presentado el paciente y se informó que era un procedimiento ambulatorio. Se solicitaron exámenes de laboratorio como biimetría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo, ELISA para VIH y antígeno de superficie de hepatitis B como prueba de escrutinio. El transplante de melanocitos se realizó en 11 pacientes de ambos sexos con vitiligo disseminado o segmentario que no

involucraba más del 30% de superficie corporal, siendo estable por al menos 1 año.<sup>42,46</sup> Se apoyó en la técnica de obtención de células descrita por Mulekar y Tegta,<sup>32,37</sup> la cual está basada en la técnica original de Gauthier-Surleve-Bazeille<sup>43</sup> y Olsson-Juhlin,<sup>44</sup> ya que es el procedimiento más sencillo, rápido y con un alto grado de eficacia.

### **2.2.1 Previo al procedimiento quirúrgico**

- Premedicación:

5 mg. de Diazepam (Si fuera necesario en pacientes ansiosos)

125 mg. Famciclovir como profilaxis de recurrencias de Herpes. (Solo si existía el antecedente)

- Medicación:

Cefalexina 500 mg. 2 veces al día por 7 días.

125 mg. Famciclovir dos veces al día por 1 semana, en pacientes con antecedente de herpes.

### **2.2.2 Sitio donador**

La selección del sitio donador fue en base al área que producía un menor impacto en las actividades que realizaba el paciente, debiendo seleccionar entre región interna de la pierna o región glútea.

Se practicó asepsia en el sitio donador con yodo povidona, etanol y posteriormente se anestesió con lidocaína al 1% simple. La biopsia fue tomada de la región previamente seleccionada de un tamaño aproximado de una décima parte del área a cubrir.<sup>37</sup> Por medio de un dermatomo se tomó la

muestra de 200 micras,<sup>37</sup> posterior a la obtención de la muestra, ésta se transfirió a un bote con solución salina estéril, en el cual fue transportada al laboratorio para la obtención de las células. Posteriormente el sitio donador se cubrió con apósitos estériles y mupirocina en ungüento por una semana.

### **2.2.3 Obtención de los melanocitos.**

El procedimiento se llevó a cabo en un área limpia y en una campana de flujo laminar vertical. La muestra fue transferida en una caja de Petri en la que se aplicó tripsina al 0.25%, aproximadamente 4ml, posteriormente se lavó y se cambió a otra caja de Petri en la que se volvió a aplicar 4ml tripsina al 0.25%. Se revisó que la epidermis estuviera hacia arriba y se incubó por 50 minutos a 37°C. La dermis se separó de la epidermis y fue transferida a un tubo de Falcon con 3ml de medio DMEM F12, el cual se mezcló por 15 segundos. La epidermis en la caja de Petri se cortó en pequeñas piezas, se lavó con medio DMEM F12 y se transfirió a otro tubo con el mismo medio. Posteriormente se mezcló con un Vortex por 15 segundos, se centrifugó por 6 minutos, de tal manera que los melanocitos y queratinocitos quedaron en el fondo y el resto de las células epidérmicas flotarían en el medio, el cual fue desechado.

### **2.2.4 Transplante de los melanocitos.**

El sitio receptor se marcó previamente con la ayuda de la Luz de Wood, en el vitiligo diseminado se utilizaron dos máculas acrómicas. Posteriormente se realizó la asepsia del área con yodo povidona y etanol al 70%. Se realizó la anestesia del área a pigmentar con la aplicación de lidocaína al 1%<sup>37</sup> o técnica

tumesciente (3cc. lidocaína 1% + 0.2ml. epinefrina + 7cc. Solución fisiológica). Se utilizó la técnica de dermoabrasión ya que presenta mínimas complicaciones y no se presentaron efectos secundarios a largo plazo, además de ser un estímulo mecánico que puede producir pigmentación por sí mismo.

### **Área 1**

Se realizó una dermoabrasión del área previamente demarcada hasta la unión dermo-epidérmica, el punto ideal es cuando se observa un puntillero de sangrado.<sup>37</sup> El área fue cubierta con gasas impregnadas de solución salina, posteriormente se retiraron y las células fueron colocadas en el área desnuda cubriéndose con una membrana de colágeno; la cual ayudó a las células transplantadas a mantenerse en su lugar, además de proveer un medio óptimo para el crecimiento celular y desarrollo de la nueva vascularización. Se colocaron apósitos de gasas con solución salina y se cubrió con un soporte de poliuretano transparente y revestido por un adhesivo acrílico químicamente inerte (Tegaderm ®). El apósito se retiró 1 semana después del trasplante.<sup>37,46</sup>

### **Área 2**

Se realizaron los mismos pasos que en el área 1 pero sin implantar células, cegando al paciente y al dermatólogo evaluador.

### **2.3 Recursos metodológicos**

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo, de cohorte, doble ciego; que se llevó a cabo en los departamentos de Dermatología y Bioquímica del Hospital Universitario y la Facultad de Medicina de la UANL.

La selección de pacientes se llevó a cabo en el año 2007 utilizándose la forma de consentimiento informado y la autorización del comité de Investigación y Ética de esta Institución. **(DE05-013)** Solo se aceptaron pacientes mayores de 18 años de edad con vitiligo estable, definido éste por no presentar avance de las lesiones en el último año, fueron excluidos los pacientes con involucro de más del 30% de la superficie corporal, con enfermedades crónicas sin adecuado manejo, quienes presentaban vitiligo acrofacial únicamente, pacientes con enfermedades autoinmunes, mujeres embarazadas, VIH positivo, con Antígeno de superficie positivo de Hepatitis B, con antecedente de cicatrización queiloide o que desarrollaban fenómeno de Köebner.

## **2.4 Métodos de evaluación**

El parámetro principal de la eficacia del tratamiento fue el porcentaje del área de repigmentación, este porcentaje fue objetivamente evaluado con la medición de las máculas a los 0, 3 y 12 meses del implante. El tamaño de las máculas se evaluó con la toma de iconografía en un fondo negro a una distancia de 40 centímetros utilizando un ángulo recto de la lente con respecto a la mácula acrómica, bajo las mismas condiciones de iluminación, posteriormente se analizaron en un programa computacional (Scion Image J, NIH) para medir el área de repigmentación de cada lesión en  $\text{cm}^2$  a los cero, tres y doce meses del procedimiento.<sup>37</sup>

Se asignaron dos grupos de lesiones utilizando la dermoabrasión en ambas, y trasplantando melanocitos no cultivados en suspensión en una de ellas.



## CAPITULO III

### 3. RESULTADOS

Se trataron un total de 11 pacientes los cuales cumplían los criterios de inclusión, antes establecidos; la edad promedio fue de 40 años, la mitad de los pacientes presentaban una edad de 40 años o menos, lo anterior con la dispersión de los datos con respecto a la media de 3.95 años. El grupo de pacientes presentó un ligero predominio femenino con un 54.5% de los casos, siendo el restante 45.5% perteneciente al género masculino, la principal ubicación de las lesiones fue en tronco en el 64% de los pacientes, seguido de extremidades en 27% y área facial en 9%.

El parámetro principal de la eficacia del tratamiento fue el porcentaje de repigmentación que se presentó en las máculas tratadas. Los 11 pacientes tenían vitiligo estable por al menos 1 año antes del procedimiento. Los pacientes 1 y 7 repigmentaron más del 50% con DA-TAM a los tres meses, siendo un área dos veces mayor que en únicamente DA aumentando progresivamente hasta los 12 meses, (**Tabla 1**) los pacientes 6 y 11 pigmentaron de manera similar con ambas técnicas siendo ligeramente mejor con DA-TAM. El paciente 4 pigmentó ligeramente a los 3 meses y aumentó su pigmentación a los 12 meses pobremente con DA-TAM. El paciente 9 pigmentó únicamente con DA-TAM a los 3 meses y disminuyó ligeramente a los 12 meses, despigmentado con DA. El paciente 2 pigmentó de manera discreta con DA-TAM a los 3 meses; sin embargo la pigmentación disminuyó progresivamente hasta despigmentarse. Los pacientes 8 y 10 pigmentaron más a los tres meses con DA; sin embargo los resultados fueron similares a los 12 meses con ambas

técnicas. Los pacientes 3 y 5 despigmentaron con ambas técnicas desde el inicio. (Ver figuras 1 a 11)

Como efectos colaterales únicamente una paciente presentó un eritema persistente por 6 meses en ambas áreas tratadas, resolviéndose posteriormente.

**Tabla 1**

Paciente	Edad([Años)/Sexo	Tipo de Vitiligo	Sitio Anatómico	DA -TAM		DA	
				% Repig 3m	% Repig 12m	% Repig 3m	% Repig 12 m
1	35/F	Segmentario	Área facial	<b>66</b>	<b>69</b>	<b>14</b>	<b>50</b>
2	43/F	Generalizado	Tronco	<b>16</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>
3	39/M	Generalizado	Tronco	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>
4	38/M	Generalizado	Extremidades	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>
5	48/F	Generalizado	Tronco	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>
6	40/M	Segmentario	Tronco	<b>11</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>19</b>
7	36/F	Generalizado	Tronco	<b>57</b>	<b>90</b>	<b>28</b>	<b>81</b>
8	40/F	Generalizado	Tronco	<b>6</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	<b>22</b>
9	42/M	Generalizado	Extremidades	<b>27</b>	<b>19</b>	<b>Desp</b>	<b>Desp</b>
10	44/M	Generalizado	Tronco	<b>25</b>	<b>45</b>	<b>13</b>	<b>20</b>
11	35/F	Generalizado	Extremidades	<b>82</b>	<b>96</b>	<b>80</b>	<b>88</b>

DA.- Dermoabrasión

DA-TAM.- Dermoabrasión + trasplante autólogo de melanocitos.

Desp.- Depigmentación

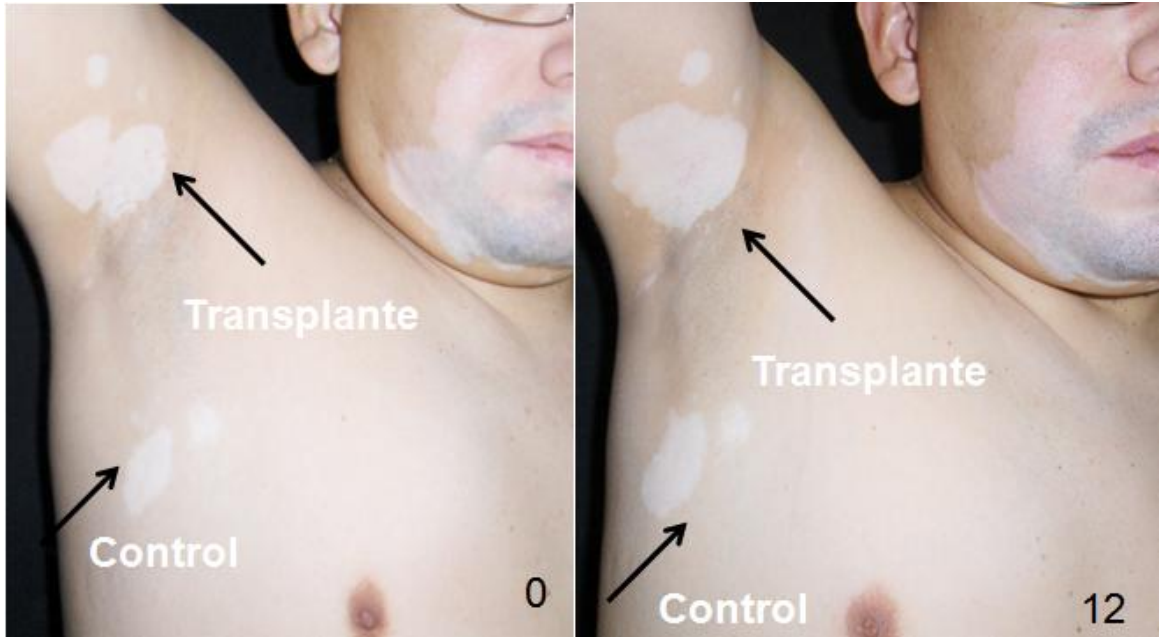
## Figuras



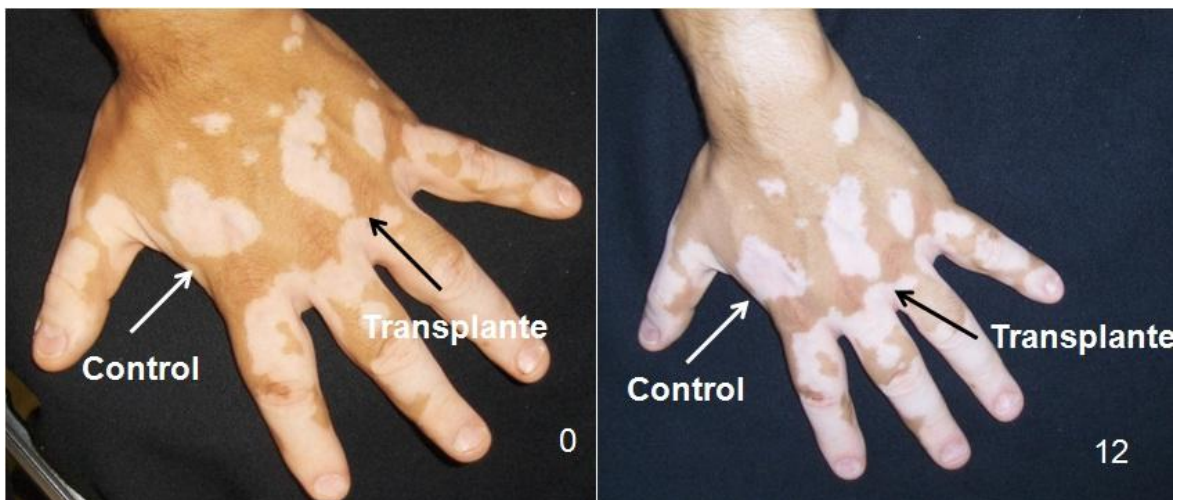
**Figura 1.** – Paciente femenina de 35 años de edad quien presentó una repigmentación parcial con ambas técnicas siendo ligeramente mayor en el área transplantada.



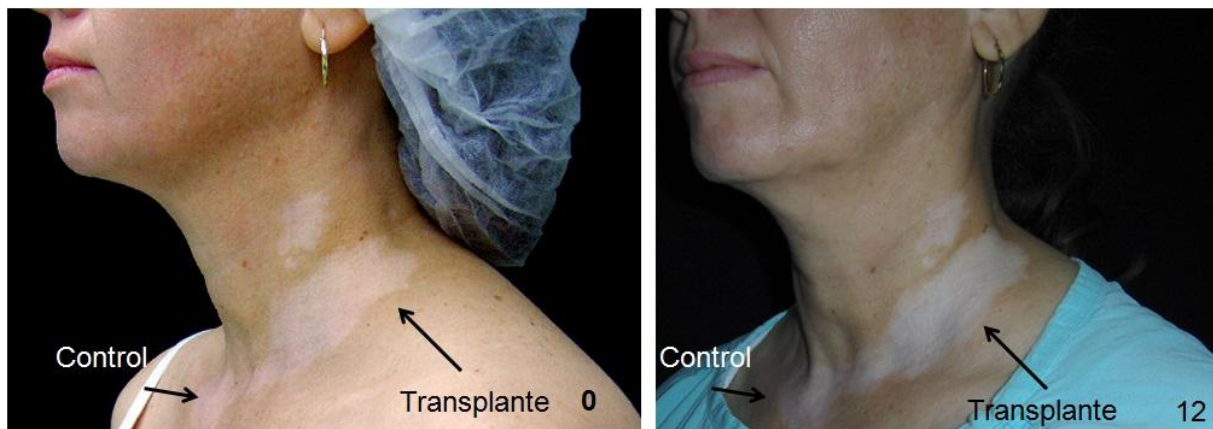
**Figura 2.** Paciente femenina de 43 años de edad quien presentó un aumento en el área despigmentada a los 12 meses.



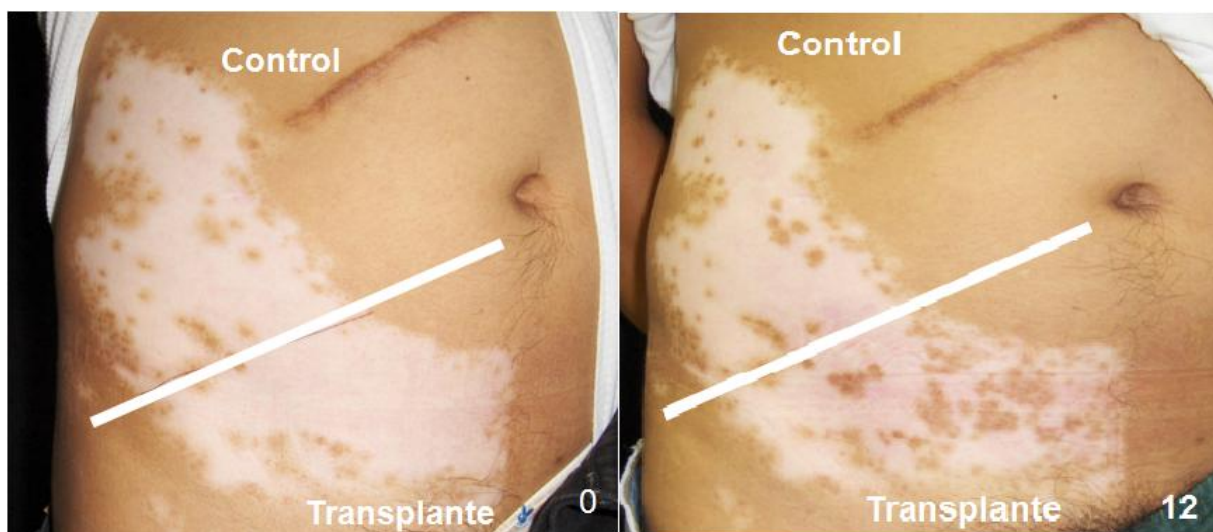
**Figura 3.** – Paciente masculino de 39 años de edad quien presentó un aumento el área despigmentada con ambas técnicas.



**Figura 4.-** Paciente masculino de 38 años de edad en quien ambas máculas permanecieron sin cambios significativos con ambas técnicas.

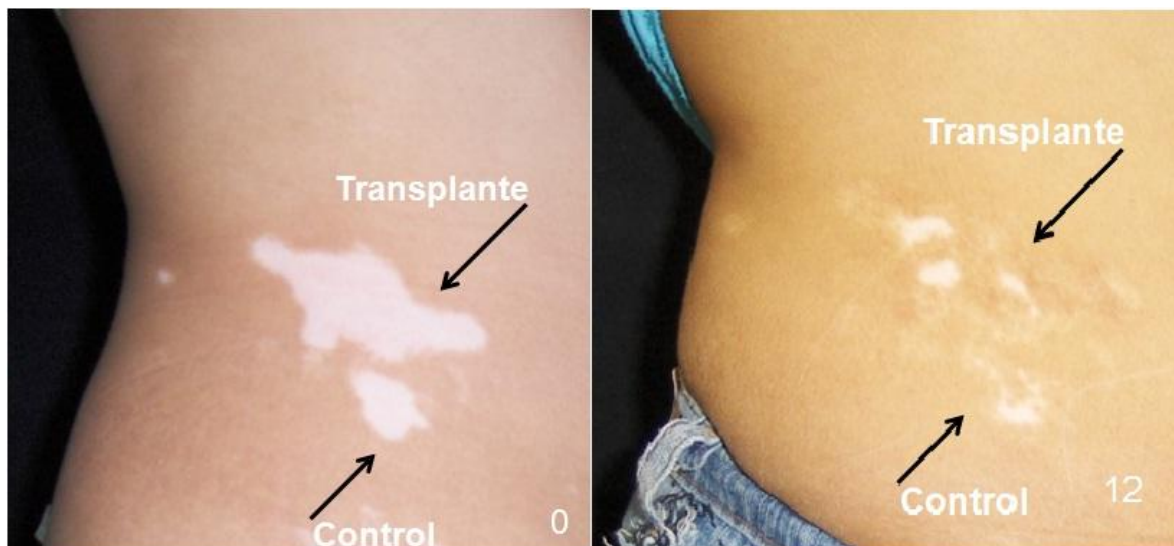


**Figura 5.-** Paciente femenina de 48 años de edad en quien no se observaron cambios significativos.

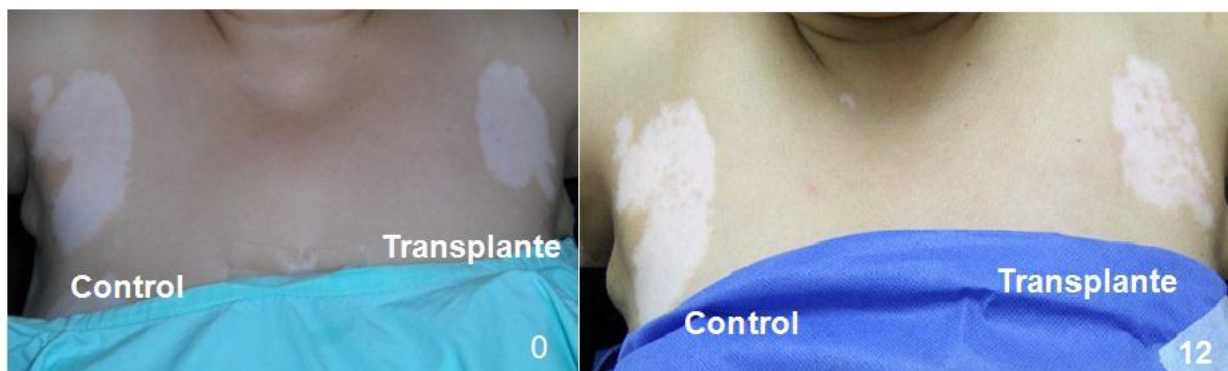


**Figura 6.-** Paciente masculino de 40 años de edad quien presentó mayor pigmentación en el área transplantada que en el control.





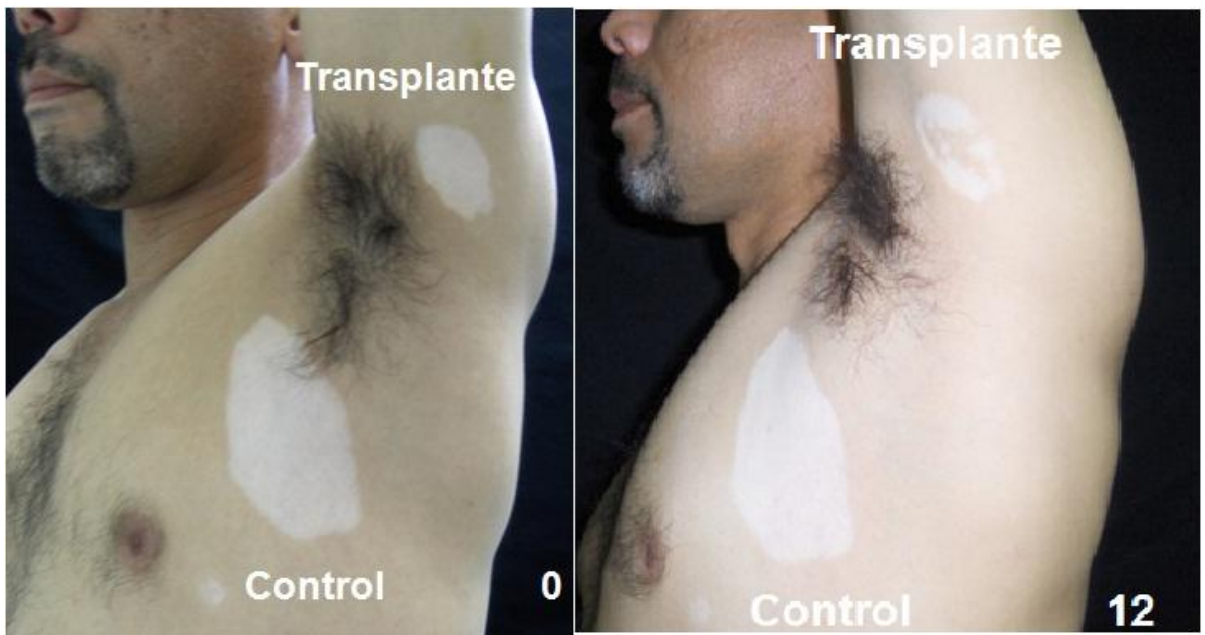
**Figura 7.-** Paciente femenina de 36 años de edad presentó repigmentación con las dos técnicas, observándose ligeramente mayor en el área transplantada.



**Figura 8.-** Paciente femenina de 40 años de edad quien presentó mayor repigmentación en el área transplantada.

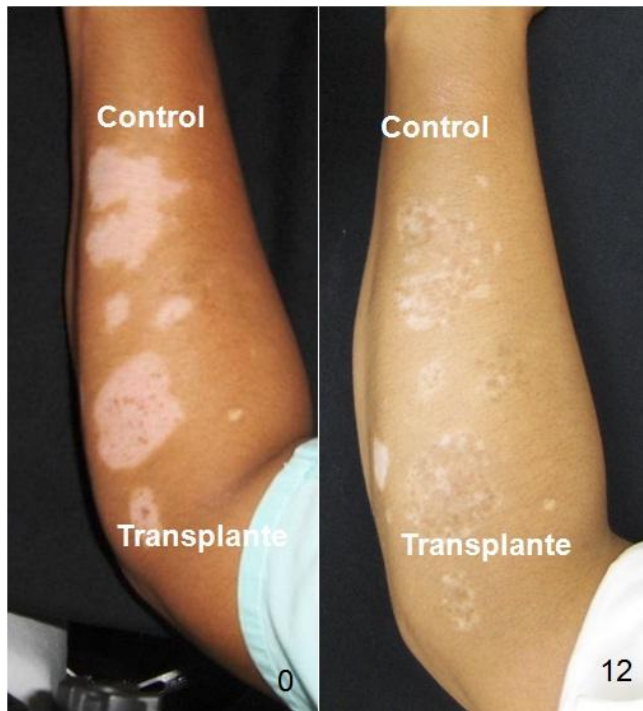


**Figura 9.-** Paciente masculino de 42 años de edad quien presentó mayor repigmentación en el área transplantada.



**Figura 10.-** Paciente masculino de 44 años de edad quien presentó mayor repigmentación en el área con transplante.





**Figura 11.-** Paciente femenina de 35 años de edad quien presentó mayor repigmentación en el área con transplante.

## CAPITULO IV

### 4. DISCUSIÓN

El Vitiligo es una enfermedad que aunque no es transmisible ni mortal puede inducir un intenso estrés en las personas que la padecen, particularmente en individuos de piel morena (Fototipo III de Fitzpatrick) debido al contraste con la piel normal,<sup>47</sup> las mujeres acuden con más frecuencia a consulta debido a la importancia estética de este padecimiento. Los métodos quirúrgicos de repigmentación incluyen mini injertos, dermoabrasión con la aplicación de 5FU, injerto de piel por medio del techo de ampollas o piel de espesor parcial. Otro método es el trasplante celular de melanocitos en suspensión sin cultivar, el cual ha sido aceptado como una buena opción para obtener la repigmentación.

32,43,46

Se han reportado estudios que comparan la dermoabrasión con el uso de tratamientos coadyuvantes como el 5 fluorouracilo;<sup>53</sup> pero no se han reportado estudios donde se comparen los resultados con el trasplante de melanocitos-queratinocitos en suspensión no cultivados, debido a ello desarrollamos un estudio piloto en el que se comparó el resultado del tratamiento de dos máculas acrómicas en cada paciente tratando una de ellas con DA + TAM con DA, donde se evaluó el porcentaje de repigmentación con ambos métodos a los 3 y 12 meses.

En el presente estudio encontramos que 7 de 11 pacientes presentaron una mayor repigmentación al usar DA-TAM y en 4 de 11 no hubo repigmentación.

En el primer grupo dos repigmentaron más del 50% con DA-TAM, otros dos pacientes repigmentaron un 20% con este método, con posterior

despigmentación. En otros dos la repigmentación fue parecida con ambas técnicas aunque se observó un leve predominio en la repigmentación de los casos tratados con DA-TAM. Del grupo de pacientes que repigmentaron más del 50% (DA-TAM) uno de ellos pigmentó en un inicio y despigmentó posteriormente. Es posible que en los pacientes en los que no hubo repigmentación o ésta no fue significativa pueda haberse debido a la ausencia de tratamientos coadyuvantes. Se comprobó que el criterio más importante en la selección de pacientes en los que se realizaron técnicas quirúrgicas es el tiempo para considerar el vitiligo estable.<sup>27</sup> Se han descrito diferentes períodos de estabilidad que varían desde 4 meses hasta 3 años,<sup>28</sup> para el presente estudio tomamos 1 año como período de estabilidad;<sup>31,32</sup> el cuál fue descrito recientemente. El hecho de que 2 pacientes hayan despigmentado con ambas técnicas nos sugiere que el criterio de un año de estabilidad de la enfermedad no es suficiente para todos los casos.

Debemos de enfatizar que los reportes de autores como los Doctores Davinder Parsad y Sanjeev Mulekar han sido acompañados de tratamiento coadyuvante, lo cual explicaría las diferencias entre los índices de repigmentación reportados, comparados con los nuestros.<sup>32, 37</sup>

La mayoría de los trabajos reportan los resultados de repigmentación a los 3 meses y si comparamos nuestros hallazgos, los porcentajes de repigmentación a este período son similares a lo reportado en la literatura. Sin embargo al prolongar el estudio observamos un reinicio en el proceso de despigmentación en algunos pacientes.

Debido a la dificultad de obtener individuos con los criterios de vitiligo estable, no fue posible incluir un número mayor de casos ya que empleamos el universo de pacientes con vitiligo estable de la población atendida en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la UANL.

## **CAPITULO V**

### **5. CONCLUSIONES**

- 1) Aunque DA-TAM presentó un mayor porcentaje de repigmentación que con el tratamiento de DA solamente, ésto no fue estadísticamente significativo.
- 2) La DA por si sola indujo repigmentación en algunos casos.
- 3) Es necesario utilizar tratamientos adyuvantes para proteger y estimular a los melanocitos, ya que algunos pacientes que inicialmente presentaron pigmentación, despigmentaron posteriormente; lo que indica que los melanocitos que inicialmente se replicaron fueron inhibidos posteriormente.
- 4) En nuestro estudio no fue suficiente el criterio de estabilidad de un año para definir el vitiligo como estable.

## CAPITULO VI

### 6. REFERENCIAS

1. Gupta, S., et al., *Surgical Management of Vitiligo*. 1a. ed. 2007, Massachusetts USA: Blackwell.
2. Gupta, S. and B. Kumar, *Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion, and type of disease on outcome*. J Am Acad Dermatol, 2003. **49**(1): p. 99-104.
3. Kovacs, S.O., *Vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 1998. **38**(5 Pt 1): p. 647-66; quiz 667-8.
4. Hann, S.K. and J.J. Nordlund, *Definition of vitiligo*, in *Vitiligo*, J.N. SK Hann, Editor. 2000, Blackwell Science: London. p. 3.
5. Grimes, P.E., *White patches and bruised souls: advances in the pathogenesis and treatment of vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(1 Suppl): p. S5-7.
6. Sommer, L., *Checkpoints of melanocyte stem cell development*. Sci STKE, 2005. **2005**(298): p. pe42.
7. Lee, A.Y., et al., *Less keratinocyte-derived factors related to more keratinocyte apoptosis in depigmented than normally pigmented suction-blistered epidermis may cause passive melanocyte death in vitiligo*. J Invest Dermatol, 2005. **124**(5): p. 976-83.
8. Fain, P.R., et al., *A genomewide screen for generalized vitiligo: confirmation of AIS1 on chromosome 1p31 and evidence for additional susceptibility loci*. Am J Hum Genet, 2003. **72**(6): p. 1560-4.
9. Alkhateeb, A., et al., *Mapping of an autoimmunity susceptibility locus (AIS1) to chromosome 1p31.3-p32.2*. Hum Mol Genet, 2002. **11**(6): p. 661-7.
10. Fuessel Haws, A.L., et al., *Nested PCR with the PGMY09/11 and GP5(+)/6(+) primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples*. J Virol Methods, 2004. **122**(1): p. 87-93.
11. Czajkowski, R., *Comparison of melanocytes transplantation methods for the treatment of vitiligo*. Dermatol Surg, 2004. **30**(11): p. 1400-5.
12. Orecchia, G.E., *Neural pathogenesis*, in *Vitiligo*, J.N. SK Hann, Editor. 2000, Blackwell Science: London. p. 142.
13. Schallreuter, K.U., et al., *Increased monoamine oxidase A activity in the epidermis of patients with vitiligo*. Arch Dermatol Res, 1996. **288**(1): p. 14-8.
14. Schallreuter, K., *Biochemical theory of vitiligo: A role of pteridines in pigmentation*, in *Vitiligo*, ed. J.N. edited by SK Hann. 2000, London: Blackwell Science. 151.
15. Schallreuter, K.U., et al., *In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H2O2) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase*. J Investig Dermatol Symp Proc, 1999. **4**(1): p. 91-6.
16. Bystryn, J.C., *Theories on the pathogenesis of depigmentation: Immune Hypothesis*, in *Vitiligo*. 2000. p. 129.
17. Laberge, G., et al., *Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo*. Pigment Cell Res, 2005. **18**(4): p. 300-5.

18. Badri, A.M., et al., *An immunohistological study of cutaneous lymphocytes in vitiligo*. J Pathol, 1993. **170**(2): p. 149-55.
19. van den Wijngaard, R., et al., *Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site*. Lab Invest, 2000. **80**(8): p. 1299-309.
20. Ongenaes, K., N. Van Geel, and J.M. Naeyaert, *Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo*. Pigment Cell Res, 2003. **16**(2): p. 90-100.
21. Boissy, R.E., *The intrinsic (genetic) theory for the cause of vitiligo*, in *Vitiligo*. 2000. p. 123.
22. Puri, N., M. Mojamdar, and A. Ramaiah, *In vitro growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects*. J Invest Dermatol, 1987. **88**(4): p. 434-8.
23. Grimes, P.E., J.S. Sevall, and A. Vojdani, *Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo*. J Am Acad Dermatol, 1996. **35**(1): p. 21-6.
24. Gauthier, Y., et al., *Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo*. Br J Dermatol, 2003. **148**(1): p. 95-101.
25. Fitzpatrick, *Dermatology in General Medicine* 6a. ed, ed. E.A. Freedberg IM, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S. 2003, Boston Massachusetts: Mc Graw Hill.
26. Spritz, R.A., *The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases*. J Dermatol Sci, 2006. **41**(1): p. 3-10.
27. Njoo, M.D., et al., *Association of the Kobner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris*. Arch Dermatol, 1999. **135**(4): p. 407-13.
28. Falabella, R., C. Escobar, and I. Borrero, *Treatment of refractory and stable vitiligo by transplantation of in vitro cultured epidermal autografts bearing melanocytes*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(2 Pt 1): p. 230-6.
29. Boersma, B.R., W. Westerhof, and J.D. Bos, *Repigmentation in vitiligo vulgaris by autologous minigrafting: results in nineteen patients*. J Am Acad Dermatol, 1995. **33**(6): p. 990-5.
30. Malakar, S., K. Lahiri, and R.S. Malakar, *How unstable is the concept of stability in surgical repigmentation of vitiligo?* Dermatology, 2000. **201**(2): p. 182-3.
31. Parsad, D., et al., *Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches*. J Am Acad Dermatol, 2004. **50**(1): p. 63-7.
32. Tegta, G.R., et al., *Efficacy of autologous transplantation of noncultured epidermal suspension in two different dilutions in the treatment of vitiligo*. Int J Dermatol, 2006. **45**(2): p. 106-10.
33. Boissy, R., *Histology of vitiliginous skin*, in *Vitiligo* S. Hann, Nordlund, JJ, Editor. 2000, Blackwell Science: London. p. 23.
34. Tobin, D.J., et al., *Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo*. J Pathol, 2000. **191**(4): p. 407-16.
35. Cui, J., L.Y. Shen, and G.C. Wang, *Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo*. J Invest Dermatol, 1991. **97**(3): p. 410-6.

36. Olsson, M.J. and L. Juhlin, *Long-term follow-up of leucoderma patients treated with transplants of autologous cultured melanocytes, ultrathin epidermal sheets and basal cell layer suspension*. Br J Dermatol, 2002. **147**(5): p. 893-904.
37. Mulekar, S.V., *Long-term follow-up study of 142 patients with vitiligo vulgaris treated by autologous, non-cultured melanocyte-keratinocyte cell transplantation*. Int J Dermatol, 2005. **44**(10): p. 841-5.
38. Ortonne, J.P., *Vitiligo and other disorders of hypopigmentation.*, in *Dermatology*, J.J. Bologna, J. and Rapini, R (eds), Editor. 2003, Mosby: New York. p. 947 - 73.
39. Westerhof, W. and L. Nieuweboer-Krobotova, *Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A*. Arch Dermatol, 1997. **133**(12): p. 1525-8.
40. Falabella, R., *Surgical therapies for vitiligo*, in *Vitiligo*, J.N. SK Hann, Editor. 2000, Blackwell Science. p. 193.
41. Savant, S., *Therapeutic spot and regional dermoabrasion in stable vitiligo*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 1996. **62**: p. 139 - 145.
42. Chen, Y.F., et al., *Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: analysis of 120 cases*. J Am Acad Dermatol, 2004. **51**(1): p. 68-74.
43. Gauthier, Y. and J.E. Surleve-Bazeille, *Autologous grafting with noncultured melanocytes: a simplified method for treatment of depigmented lesions*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(2 Pt 1): p. 191-4.
44. Olsson, M.J. and L. Juhlin, *Leucoderma treated by transplantation of a basal cell layer enriched suspension*. Br J Dermatol, 1998. **138**(4): p. 644-8.
45. van Geel, N., et al., *Modified technique of autologous noncultured epidermal cell transplantation for repigmenting vitiligo: a pilot study*. Dermatol Surg, 2001. **27**(10): p. 873-6.
46. Mulekar, S.V., *Melanocyte-keratinocyte cell transplantation for stable vitiligo*. Int J Dermatol, 2003. **42**(2): p. 132-6.
47. Mutalik, S. and A. Ginzburg, *Surgical management of stable vitiligo: A review with personal experience*. Dermatol Surg, 2000. **26**(3): p. 248-54.
48. Andreassi, L., et al., *A new model of epidermal culture for the surgical treatment of vitiligo*. Int J Dermatol, 1998. **37**(8): p. 595-8.
49. Njoo, M.D., et al., *A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo*. Arch Dermatol, 1998. **134**(12): p. 1543-9.
50. Guerra, L., et al., *Treatment of "stable" vitiligo by Timedsurgery and transplantation of cultured epidermal autografts*. Arch Dermatol, 2000. **136**(11): p. 1380-9.
51. Kaufmann, R., et al., *Grafting of in vitro cultured melanocytes onto laser-ablated lesions in vitiligo*. Acta Derm Venereol, 1998. **78**(2): p. 136-8.
52. Njoo, M.D., L. Nieuweboer-Krobotova, and W. Westerhof, *Repigmentation of leucodermic defects in piebaldism by dermabrasion and thin split-thickness skin grafting in combination with minigrafting*. Br J Dermatol, 1998. **139**(5): p. 829-33.
53. Sethi, S., et al., *Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of dermabrasion, dermabrasion combined with topical 5% 5-fluorouracil cream,*



*and dermabrasion combined with topical placentex gel in localized stable vitiligo.* Int J Dermatol, 2007. **46**(8): p. 875-9.