

Pelagra: más que una historia que contar

Pellagra: More than a medical chronicle to tell

Tamar Hajar Serviansky,¹ Gabriela Moreno Coutiño,² Roberto Arenas,² Iris L. Galván Martínez,³

¹ Residente de dermatología del Hospital General “Dr Manuel Gea González” (SSA).

² Médico adscrito de la Sección de Micología del Hospital General “Dr Manuel Gea González” (SSA).

³ Residente de dermatopatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” (SSA).

RESUMEN

Descripción desde 1735, la pelagra es una enfermedad causada por deficiencia de niacina. Ha causado grandes epidemias a lo largo de la historia, en relación con las poblaciones que consumían maíz como alimento principal en la dieta. En estos tiempos se presentan casos aislados.

Se describe como la enfermedad de las cuatro D: dermatitis, demencia, diarrea y defunción, aunque si se inicia el tratamiento temprano pueden evitarse la demencia y la defunción. El tratamiento se basa en una dieta balanceada y la administración exógena de niacina, ácido nicotínico o nicotinamida.

PALABRAS CLAVE: *pellagra, deficiencia nutricional, nicotinamida, ácido nicotínico, niacina.*

Introducción

La pelagra, causada por deficiencia de niacina, es una de las enfermedades crónicas por desgaste más representativas.^{1,2,3} El término proviene del italiano *pelle*, que significa piel, y *agra*, áspera.^{2,4}

Es un síndrome clínico que afecta la piel, el sistema nervioso central (SNC) y el aparato digestivo, caracterizada por las cuatro D: dermatitis, diarrea, demencia y defunción.⁵

Aspectos históricos

La historia de la pelagra es una de las más interesantes en medicina,⁶ por su relevancia en la salud pública.

En 1735, Gaspar Casal la describió por primera vez como “mal de la rosa”, en el libro *Historia natural y médica del principado de Asturias* (1762),⁷ quien lo representó como un padecimiento que afligía epidémicamente a los campesinos de Asturias.^{1,8} La denominó así porque todos los

ABSTRACT

Since 1735, Pellagra has been known, as a medical condition caused by niacin deficiency. Throughout history, numerous epidemics associated to populations with a diet based mainly on maize, have been reported. Nowadays, isolated cases are still diagnosed.

It is described as the disease with the four D's: dermatitis, diarrhea, dementia and death, although if adequate treatment is administered promptly, dementia and death can be avoided. Treatment is based on a balanced diet and the exogenous administration of niacin, nicotinic acid or nicotinamide.

KEYWORDS: *Pellagra, nutritional deficiency, nicotinamide, nicotinic acid, niacin.*

pacientes tenían una dermatosis característica en el dorso de las manos y pies con eritema,⁴ asociada con demencia y trastornos de la conducta, que se corregían con la ingesta de abundante leche; también describió que era más frecuente en la primavera y que las lesiones de la piel se encontraban en áreas expuestas al Sol. Evidenció que la dieta de los pacientes pelagrosos se basaba en la ingesta de maíz y que probablemente tuviera relación con la patogenia. Sin embargo, el primero en publicar la descripción de la pelagra fue el médico francés François Thierry (1755).^{9,6}

En 1771, Frapolli describió un síndrome en las áreas rurales de Italia que el pueblo conocía como *pelle agra* (piel áspera)¹ y él la denominó “vulgo Pelegrain”.⁴ Al igual que Casal, Frapolli identificó que la población afectada era la que consumía principalmente maíz, y se arriesgó a postular que la enfermedad podía deberse a una deficiencia en la alimentación.¹⁰ El primer hospital de pelagra

CORRESPONDENCIA

Dr. Tamar Hajar Serviansky ■ tamar_hajar@hotmail.com

Calzada de Tlalpan núm. 4800, col. Sección XVI, CP 14080, México, DF. Tel. (525) 4000-3057.

se estableció en Legano (1784) y fue ahí donde Gaetano Strambio llevó a cabo una de las primeras y mejores descripciones de los síntomas de la enfermedad.⁶

Se ha pensado que los pueblos indígenas del Nuevo Mundo se encontraban protegidos de la enfermedad al usar técnicas de procesamiento alcalino de cocción del maíz o “nixtamalización”, lo cual aumenta la biodisponibilidad de la niacina y el triptófano en la dieta.¹¹⁻¹³

Previamente a la introducción del maíz por Colón en 1720, la pelagra era desconocida en Europa.⁶ Inicialmente se plantearon varias posibles causas, tales como la hereditaria y la infecciosa. Incluso Buniva, hacia el año 1800, intentó transmitirla y al no lograrlo descartó su posible etiología infecciosa. La relación entre “el mal de la rosa” de Casal en España y la pelagra en Italia se cuestionó por mucho tiempo, y hasta 1845 Roussel estableció que eran idénticas.⁶ A pesar de lo que se conocía de la enfermedad, se creía que era debida a un envenenamiento causado por una sustancia hipotética presente en el maíz o en los hongos que crecían en la planta,⁵ o bien que se podía presentar por una fermentación incipiente del grano.¹ En 1985, Kaposi notó que afectaba a la clase socioeconómica baja.⁴

En Estados Unidos se identificaron casos en 1902, y se volvió epidémica en el sur de América del Norte.⁹ Nuevamente, los principales factores de riesgo fueron la pobreza y dieta basada en el consumo de maíz.¹ En los Estados Unidos de América la sociedad se volvió “pelagrofóbica” y los pacientes eran rechazados y marginados,⁵ de manera similar a lo ocurrido con la lepra; esto fue hasta que el doctor Joseph Goldberger realizó investigaciones entre los internos de prisiones, asilos, orfanatorios y manicomios, con las que se anuló la posibilidad de un origen infeccioso,¹⁴ cuestión que había sido fuertemente apoyada por la Thompson-McFadden Pellagra Commission, la cual había concluido que la etiología era infecciosa.⁵ La teoría de que fuera originada por una deficiencia nutricional causó gran polémica sociopolítica, lo cual retrasó la aceptación de esta teoría.⁵ Para demostrarlo, administró una dieta balanceada a un grupo de huérfanos, curándolos a todos y, por el contrario, indujo la enfermedad al administrar una dieta deficiente a un grupo de presos voluntarios, y por primera vez en la historia logró reproducir experimentalmente una enfermedad por deficiencia.¹⁵

En 1916, Goldberger realizó una serie de experimentos que consistía en inocularse a él mismo o a sus ayudantes con sangre, exudados de la faringe, extractos de escamas y hasta excretas de los pacientes enfermos y, a pesar de que no obtuvo el contagio esperado, las conclusiones de estos experimentos no fueron aceptadas.¹⁵ En 1922, Joseph

Goldberger y Tanner identificaron a la nicotinamida como el factor preventivo de la pelagra (sustancia PP). Debido a estas investigaciones, Goldberger es considerado como el héroe de la epidemiología clínica estadounidense.¹⁵

En 1950, ciertos estudios demostraron que 60 mg de triptófano proveían el equivalente a 1 mg de niacina. Si se considera que la dieta occidental típica provee 1 g de triptófano al día, podemos inferir que los requerimientos dietéticos de niacina están cubiertos.¹⁰

Los primeros casos informados en México se encontraron en Yucatán y fueron descritos por Patrón Correa y Carrillo Gil.³

Epidemiología

Actualmente es poco común y solo se reportan casos aislados,² y en poblaciones predispuestas (alcohólicos y desnutridos).¹⁶ Sigue siendo endémica en áreas donde los vegetales verdes, la fruta y las proteínas animales son difíciles de conseguir, como en algunas áreas de África y Asia.¹⁷ La pelagra fue endémica en Egipto, hasta que remplazaron el maíz por trigo.

La mayoría de los reportes sobre la pelagra proviene de la India y se relacionan con la ingesta del cereal denominado Jowar o sorgo vulgar, descrito por Wilson en 1920,¹ cuya semilla se utiliza para hacer harina. Es un cultivo importante también en África, América Central y Asia Meridional. Aparentemente, el exceso de leucina contenida en el cereal interfiere con la conversión de triptófano a niacina.²

En la primera mitad del siglo pasado, una epidemia afectó a tres millones de personas en Estados Unidos, de los cuales murieron 100 000. La enfermedad tenía una mortalidad de 40% y muchos de los sobrevivientes tuvieron que recluirse en instituciones mentales por demencia.

En los países desarrollados no se encuentra como enfermedad carencial, sin embargo, se identifica en poblaciones específicas como entre alcohólicos, ancianos con abandono social, enfermos mentales internados y quienes padecen de malabsorción.¹⁸

En México, se halla en todo el país, con predominio en la península de Yucatán, quizás por el exceso en el lavado del maíz que se acostumbra en esa zona.¹⁹

Fisiopatología

Nomenclatura

La vitamina B₃, también denominada niacina, ácido nicotínico o vitamina PP, está compuesta por dos vitámeros (distintas sustancias que tienen la misma acción vitamínica): el ácido nicotínico o niacina y la nicotinamida o

niacinamida. Por lo tanto, existen cuatro nombres para dos vitámeros de una vitamina¹ (figura 1)

Es una vitamina hidrosoluble, cuya fórmula química ($C_6H_5NO_2$) es muy estable con el calor, por lo que no se pierde durante la cocción de alimentos; en cambio, si el alimento que la contiene es lavado repetidamente, puede ser arrastrada por el agua.¹ Es requerida para la función celular adecuada como elemento esencial en la coenzima I [forma oxidada de la nicotinamida adenina dinucleótido (NAD)] y coenzima II [forma reducida del fosfato de la nicotinamida adenina dinucleótido (NADP)]. Estos compuestos son importantes para la glucólisis, el metabolismo de proteínas y aminoácidos, así como de piruvatos, biosíntesis de pentosas, metabolismo del glicerol y ácidos grasos.⁴

Triptófano

En general, las vitaminas son sustancias que no puede sintetizarlas el organismo, lo cual no es totalmente cierto en el caso de la niacina, porque puede sintetizarla el hígado a partir del triptófano (figura 2). En este mismo órgano la nicotinamida es convertida a N-metil-nicotinamida (principal metabolito), que se excreta por la orina. Por otro lado, una parte de la niacina es elaborada por los microorganismos del intestino grueso. El aminoácido triptófano tiene una actividad “niacina”, es decir, que 60 mg de triptófano tienen la misma actividad que 1 mg de niacina y es necesaria la presencia de vitamina B₆ para esta conversión (figura 2).^{3,20}

Fuentes de la niacina

La nicotinamida y el ácido nicotínico se encuentran en una gran variedad de alimentos. El ácido nicotínico está principalmente en las plantas, mientras que la nicotinamida predomina en los productos animales como el hígado, las aves, y carnes sin grasa.

Requerimientos de la niacina

Los requerimientos de la niacina son proporcionales al gasto energético de cada persona. Se recomiendan de 2 a 12 mg/día para niños, 14 mg/día para mujeres adultas, 16 mg/día para hombres adultos y 18 mg/día para mujeres embarazadas o en lactancia.

Funciones de la niacina

A dosis no vitamínicas (1 a 4 g/día) reduce el nivel de colesterol, que se acompaña de aumento de la excreción de esterolos neutros en las heces. Por el contrario, su ingestión excesiva modifica el metabolismo cardiaco. Todo ello se debe a que la niacina disminuye la movilización de los

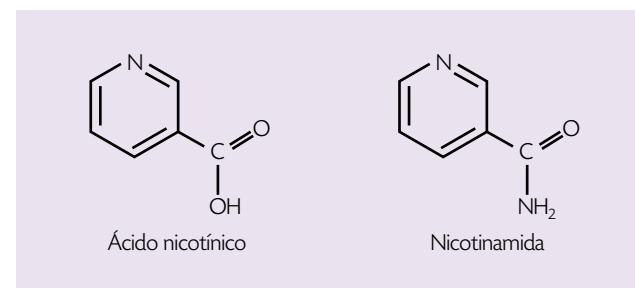


Figura 1. Características químicas del ácido nicotínico.

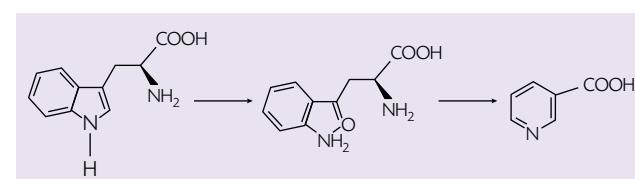


Figura 2. Biosíntesis de la niacina: triptófano → quinurenina → niacina.

ácidos grasos del tejido adiposo y, en compensación, aumenta la utilización del glucógeno muscular.²¹

La nicotinamida tiene un efecto inhibidor, el cual es dosis dependiente de citocinas proinflamatorias como IL-1-beta, IL-6, IL-8, IL-12 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Además, induce la activación de macrófagos inducidos por FNT-caquectina e inhibe la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 y el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II. La nicotinamida es una inhibidor potente de la fosfodiesterasa e inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, liberación de histamina de mastocitos y transformación de linfocitos inducidos por antígenos. La nicotinamida aumenta la biosíntesis de ceramidas que, al ser degradadas producen esfingosina, la cual, a su vez, inhibe la proteincinasa C, que disminuye la proliferación de células basales.

Debido a que la deficiencia de niacina afecta la función celular de múltiples órganos y tejidos es por lo que la expresión clínica de la pelagra es tan diversa. Los cambios patológicos en la piel incluyen dilatación vascular, proliferación del endotelio, infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos, hiperqueratosis y atrofia epidérmica. La reacción tan prominente de fotosensibilidad que ocurre en estos pacientes puede deberse a deficiencia de ácido urocáncico y/o por acumulación cutánea de ácido quinurénico.⁴

Además, hay inflamación de las mucosas y atrofia en casi todo el tracto gastrointestinal. Los cambios patológicos del sistema nervioso pueden encontrarse en el cerebro, médula espinal y nervios periféricos. Los hallazgos incluyen desmielinización y degeneración.

Clasificación

Se clasifican en forma primaria y secundaria. La primaria resulta de una dieta insuficiente de ácido nicotínico (niacina) o triptófano. Por ejemplo, una dieta parenteral total de larga duración o anorexia nerviosa;¹⁰ las dietas restrictivas dan como resultado deficiencias nutricionales tales como hipo o avitaminosis.²² Incluso hay autores que sugieren que la anorexia nerviosa es una forma de pelagra subclínica.²³ Y hay casos en los que pacientes con dermatitis atópica y alergia a los alimentos también pueden desarrollarla por dietas restrictivas.²⁴

La secundaria ocurre cuando hay cantidades adecuadas de niacina en la dieta, pero existen otras enfermedades que interfieren con la absorción o procesamiento. Por ejemplo, la malabsorción por diarrea crónica, yeyuno-ileitis, gastroenterostomía, gastrectomía subtotal, colitis crónica, particularmente colitis ulcerativa crónica, o enteritis regional y tuberculosis del tracto gastrointestinal; el alcoholismo que da como resultado una dieta con absorción deficiente de triptófano y niacina;^{25,26} alteraciones metabólicas como el síndrome de Hartnup y tumores carcinoides,²⁷ inducidas por medicamentos como 6-mercaptopurina, isoniazida,²⁸ etonamida,²⁹ 5-fluorouracilo, piracinamida, fenitoína, cloranfenicol, azatioprina,³⁰ fenobarbital y algunos quimioterapéuticos.³¹

Además, se sabe que las micotoxinas depletan los reservorios de niacina en los tejidos (la amida de niacina),¹⁰ y existen otras asociaciones como el tratamiento con diálisis y en pacientes cirróticos.³²

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede producir un estado tipo pelagra. Los niveles de triptófano están disminuidos, y se ha propuesto que las dosis altas de niacina pudieran postergar la progresión del VIH a SIDA.^{33,34}

Manifestaciones clínicas

La tríada clásica de pelagra es dermatitis, demencia y diarrea, aunque los síntomas no tienen que aparecer en este orden. Las lesiones cutáneas pueden ser el signo inicial.^{22,35} Hay síntomas que pueden preceder a las lesiones cutáneas, tales como debilidad, pérdida de apetito, alteraciones gastrointestinales leves, y alteraciones emocionales o psiquiátricas. Hay autores que lo definen como un estado de envejecimiento temprano.³⁶

Las manifestaciones cutáneas son patognomónicas. De hecho, el diagnóstico de pelagra es muy complicado cuando no aparecen. Su distribución se determina especialmente por las áreas fotoexpuestas,³⁷ por el roce y por la presión.

Los tres tipos principales de dermatitis que pueden encontrarse son: *a)* una reacción de fotosensibilidad,

b) lesiones perineales, y *c)* engrosamiento y pigmentación de la piel sobre prominencias óseas.

Siempre es una dermatosis bilateral y simétrica que afecta cara, cuello, dorso de manos y "v" del escote, así como zonas de fricción, como codos, rodillas, muñecas, escroto y vulva. Inicialmente, la manifestación cutánea más frecuente es eritema que asemeja una quemadura solar. En algunos casos hay progresión con presencia de piel edematosas, vesículas y ampollas (pénfigo pelagroso), que pueden romperse, dejando grandes áreas denudadas, erosiones y costras.

En la segunda etapa, la piel se endurece, se pigmenta, se fisura y se vuelve áspera.

Hasta en 77 a 97% de los casos se afecta el dorso de las manos, y se le conoce como "guantelete pelagroso".

En la cara, el eritema puede afectar principalmente el área del nervio trigémino, que da el aspecto en "alas de mariposa", similar al del lupus eritematoso (figura 3).⁴

Además puede observarse un anillo alrededor del cuello en forma de collar, que puede ir desde la línea de implantación del pelo, hasta las prominencias vertebrales y que puede extenderse hasta el manubrio del esternón en forma de corbata, dando una de las manifestaciones patognomónicas, denominada "el collar y la corbata de Casal" (figura 4).³⁵

Los cambios en las uñas no son patognomónicos. Son delgadas, quebradizas y puede haber líneas transversales.

La mucosa oral se afecta en una tercera parte de los casos, que se manifiesta como queilitis, estomatitis angular y glositis, que pueden acompañarse de disfagia (figura 5).⁴

En 50% de los casos hay diarrea, gastritis, disminución de las enzimas duodenales y gastritis atrófica, debido a inflamación de la mucosa y atrofia, que involucra gran



Figura 3. Pelagra infantil.



Figura 4. Collar de Casal, signo de la pelagra.



Figura 5. Manifestaciones orales de la pelagra, con guantelete.

parte del tracto gastrointestinal. La implicación gastrointestinal lleva a un estado de malabsorción que, junto con la anorexia conllevan a un estado de malnutrición y eventualmente a la caquexia.

Las alteraciones mentales pueden pasar inadvertidas, como cuando los pacientes están ligeramente deprimidos o apáticos.³⁸ Las alteraciones neurológicas incluyen cefalea, irritabilidad, baja concentración, ansiedad, ilusiones, alucinaciones, estupor, apatía, fotofobia, temblor, ataxia, paresia espástica, fatiga y depresión. La fatiga y el insomnio progresan a encefalopatía, que se caracteriza por confusión, pérdida de la memoria y psicosis. Conforme avanza la pelagra, los pacientes se tornan desorientados, estuporosos y comatosos hasta que finalmente mueren.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la historia clínica y el examen físico, considerando que los antecedentes nutricionales son de gran importancia.

No hay estudios de laboratorio específicos para el diagnóstico, sin embargo, hay alteraciones que pueden ser

sugestivas, tales como anemia, hipoproteinemia, niveles elevados de calcio, niveles disminuidos de potasio y de fósforo, alteración en las pruebas de función hepática y aumento en los niveles de porfirinas.

El diagnóstico puede ser altamente sugestivo cuando se analizan los niveles séricos de niacina, triptófano, NAD y NADP. Una excreción combinada de N-metilnicotinamida y piridona de menos de 1.5 mg en 24 horas indica deficiencia severa de niacina.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye la dermatitis solar, dermatitis por fotosensibilizantes, lupus eritematoso, porfirias, enfermedad de Kwashiorkor, ictiosis vulgar y laminar y enfermedad de Hartnup.¹⁹

Histopatología

Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos. Hay hiperqueratosis con paraqueratosis confluyente, acantosis irregular e hiperpigmentación de la capa basal. En lesiones tempranas hay vacuolización de los queratinocitos en

las capas superficiales de la epidermis,³⁹ que le dan una apariencia más pálida.^{40,41} Hay tapones foliculares de queratina y ampollas intraepidérmicas o subepidérmicas. En la dermis es común encontrar telangiectasias e infiltrado inflamatorio perivascular por linfocitos. En lesiones más avanzadas hay hiperplasia psoriasiforme, hiperplasia de las glándulas sebáceas y dilatación folicular (figuras 6 y 7).^{39,40} Estos hallazgos son muy similares a los que encontramos en el eritema necrolítico migratorio, deficiencia esencial de ácidos grasos, acrodermatitis enteropática y otras enfermedades carenciales, por lo que se requiere correlación clínico-patológica para hacer el diagnóstico de pelagra.⁴¹

Dado que los hallazgos son inespecíficos para esta entidad, se requiere hacer correlación clínico-patológica para el diagnóstico de pelagra.

Tratamiento

A lo largo de la historia se han documentado más de 200 tratamientos propuestos para la pelagra. Entre ellos se en-

contraba la dieta, el arsénico, el aceite de castor, la quinina, la estricnina y las aguas sanadoras de manantiales.⁵

Actualmente, el tratamiento se basa en la administración exógena de niacina (ácido nicotínico) o nicotinamida, que cura el síndrome y no está asociada a los efectos adversos que puede producir el ácido nicotínico, como el enrojecimiento facial. La dosis de nicotinamida indicada para la pelagra aguda en un adulto es de 100 mg, por vía oral, cada 6 horas, hasta la resolución de la mayoría de los síntomas, seguido de 50 mg, cada 8 a 12 horas, hasta que las lesiones cutáneas sanan. En casos con síntomas neurológicos o gastrointestinales severos se administra 1 g, tres a cuatro veces al día, por vía parenteral. En niños, se administra de 10 a 50 mg por vía oral, cada 6 horas, hasta la resolución de los síntomas y signos de pelagra. Dosis más pequeñas, tales como 10 mg/día, pueden ser adecuadas en casos de pelagra endémica. La terapia debe incluir otras vitaminas como complejo B, zinc y magnesio, así como una dieta alta en calorías.

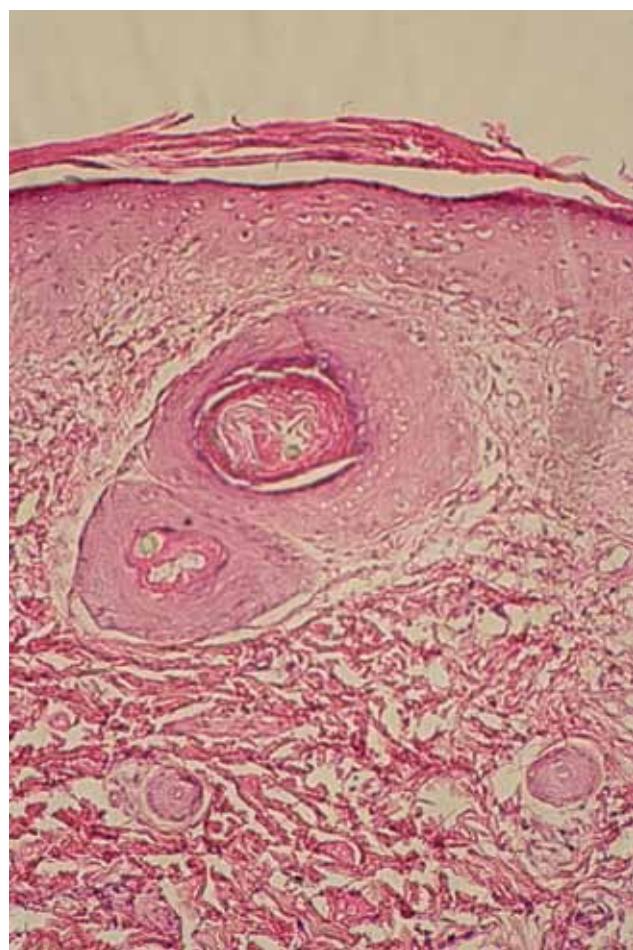


Figura 6. Presencia de hiparparaqueratosis focal con ligera acantosis irregular de la epidermis.

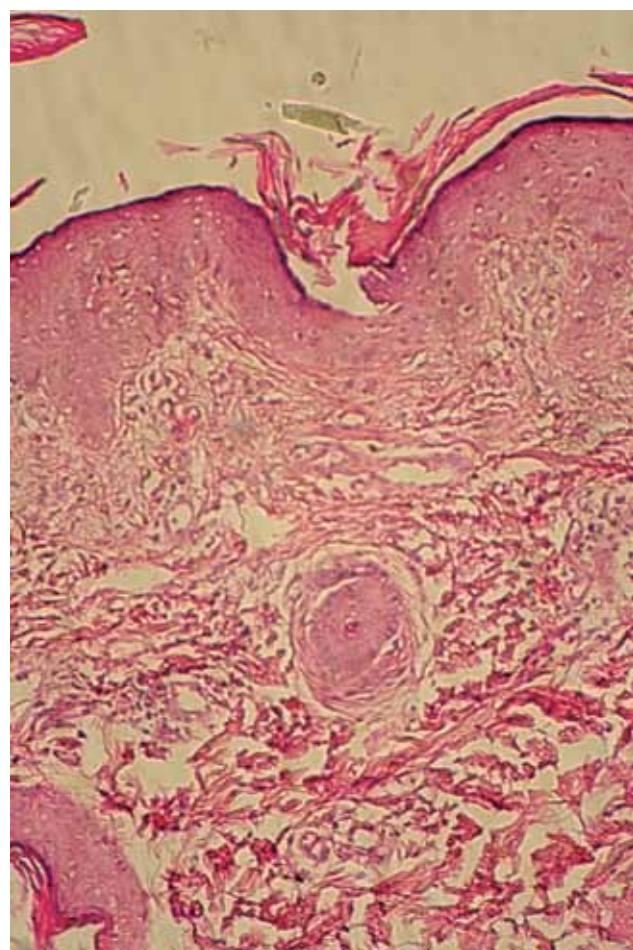


Figura 7. Epidermis con acantosis irregular y tapón folicular. En la dermis hay algunos capilares dilatados.

Algunos datos sugieren que la administración de niacina a pacientes VIH positivos puede ser benéfico, aun si no se sospecha el diagnóstico clínico de pelagra, ya que frecuentemente tienen niveles bajos de niacina y triptófano.^{33,34}

El tratamiento tópico de las lesiones cutáneas incluye emolientes, los cuales ayudan a mitigar las molestias.

Es importante descartar pelagra secundaria en todos los pacientes.

Pronóstico

Sin tratamiento, la pelagra resulta en falla orgánica múltiple y la muerte. La morbilidad es directamente proporcional al grado de daños causados en órganos y sistemas afectados.

En la fase aguda la dermatosis suele tener una sensación ardorosa o dolorosa; en la fase resolutiva puede dejar manchas residuales hipo e hiperpigmentadas.

REFERENCIAS

- Bourges, H. "La pelagra y la niacina". *Cuadernos de Nutricion IV*. 1984; 7(1): 3-10.
- Kaliaperumal K, Devinder MT. "Pellagra and skin". *Int Jour Dermat*. 2002; 41(8): 476-481.
- Colón-Cuesta F, Reyes-Hernández F, Pérez-Alcocer YM et al. "Pellagra, presentación de un caso y revisión bibliográfica". *Bol Clin Hosp Infant*. 2007; 24(2): 98-103.
- Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. "Pellagra: Dermatitis, dementia, and diarrhea". *Int J Dermatol*. 2004; 43(1): 1-5.
- Elmeore, JG, Feinstein AR. "Joseph Goldberger: An unsung hero of American Clinical Epidemiology". *Ann Intern Med*. 1994; 121: 372-375.
- Sebrell, HW. "History of pellagra". *Federation Proceedings*. 1981; 40(5): 1520-1522.
- Fariña-Pérez LA. "Knowledge of the urogenital diseases in the work of Gaspar Casal, natural and medical history of the Principality of Asturias". *Arch Esp Urol*. 2008; 60(8): 909-915.
- López-Piñero JM. "Gaspar Casal: descripción ecológica de la pelagra, primera enfermedad carencial". *Rev Esp Salud Pública*. 2006; 411-415.
- Kumaravel R. "Pellagra in the United States: A historical perspective". *South Med J Mar*. 2000; 93(3): 272-277.
- Prousky JE. "Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: A systematic review of the literature". *Altern Med Rev*. 2003; 180-185.
- Katz, SH, Hediger ML, Valleroy LA. "Traditional maize processing techniques in the New World". *Science* 1974; 184: 765-773.
- Carpenter KJ. "Effects of different methods of processing maize on its pellagrogenic activity". *Federation Proceedings*. 1981; 1531-1535.
- Paine RR, Brenton BP. "The paleopathology of pellagra: Investigating the impact of prehistoric and historical dietary transitions to maize". *Journal of Anthropological Sciences*. 2006; 86: 125-135.
- Morabia A. "Joseph Goldberger's research on the prevention of pellagra". *J R Soc Med*. 2008; 101(11): 566-568.
- Evans, BK. "Joseph Goldberger: An unsung hero of american clinical epidemiology". *Ann Intern Med*. 1994; 121(1): 372-375.
- Piqué-Durán, E, Pérez-Cejudo JA, Cameselle D, Palacios-Llopis S, García-Vázquez O. "Pellagra: A clinical, histopathological, and epidemiological study of 7 cases". *Actas Dermosifiliogr*. 2012; 103(1): 51-58.
- Stratigos JD, Katsambas A. "Pellagra: A still existing disease". *Br J Dermatol*. 1977; 99-106.
- Delgado-Sánchez L, Godkar D, Nirajan S. "Pellagra: Rekindling of an old flame". *Am J Ther*. 2008; 15(2): 173-175.
- Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 4^a ed, México, McGraw Hill, 2009: 579-582.
- Krehl WA. "Discovery of the effect of tryptophan on niacin deficiency". *Federation Proceedings*. 1981; 1527-1530.
- Giugliano RP. "Niacin at 56 years of age-time for an early retirement?" *New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 2318-2320.
- Jagielska G, Tomaszewicz-Libudzic CE, Brzozowska A. "Pellagra: A rare complication of anorexia nervosa". *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007; 16: 417-420.
- Cleary MJ, Cleary JP. "Anorexia nervosa: A form of subclinical pellagra". *Int Clin Nutr Rev*. 1989; 9: 137-143.
- Ladoyanni E, Cheung ST, North J, Tan Y. "Pellagra occurring in a patient with atopic dermatitis and food allergy". *JEADV*. 2006; 21: 394.
- Linares Torres P, Casal Esteban V, Barbado Hernández FJ et al. "Encefalopatía pelagroide en el alcohólico crónico". *Emergencias*. 1998; 10(4): 263-264.
- Soyun Ch, Jung-Chul Ch, Jee-Ho Ch, Kyung-Jeh S, Kee-Chan M, Jai-Kyoung K. "Wet pellagra". *International Journal of Dermatology*. 2001; 539-544.
- Castiello RJ, Lynch PJ. "Pellagra and the carcinoid syndrome". *Arch Derm*. 1972; 105: 574-577.
- Bilgili SG, Karadag AS, Calka O, Altun F. "Isoniazid-induced pellagra". *Cutan Ocul Toxicol*. 2011; 30(4): 317-319.
- Garg G, Khopkar U. "Ethionamide-induced pellagroid dermatitis resembling lichen simplex chronicus: A report of two cases". *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77(4): 534.
- Oliveira A, Sanches M, Selores M. "Azathioprine-induced pellagra". *J Dermatol*. 2011; 38(10): 1035-1037.
- Yokomizo, Y et al. "Two cases of pellagra associated with chemotherapy of docetaxel, estramustine, dexamethasone". *Hinyokika Kiyo*. 2010; 56(10): 585-588.
- Ernst E. "Adverse effects of herbal drugs in dermatology". *British Journal of Dermatology*. 2000; 143: 923-929.
- Murray MF. "Niacin as a potential AIDS preventive factor". *Med Hypothesis*. 1999; 53: 375-379.
- Murray MF, Langan N, MacGregor RR. "Increased plasma tryptophan in HIV-infected patients treated with pharmacologic doses of nicotinamide". *Nutrition*. 2001; 17(7-8): 654-656.
- Shaun I. "The 'gauntlet' of pellagra". *Int J Derm*. 1998; 37: 599.
- Williams AC, Hill LJ, Ramsden DV. "Nicotinamide, NAD(P)H, and methyl-group homeostasis evolved and became a determinant of ageing diseases: Hypotheses and lessons from pellagra". *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012 (en prensa).
- Wan P, Moat S, Anstey A. "Pellagra: A review with emphasis on photosensitivity". *Br J Dermatol*. 2011; 164(6): 1188-1200.
- Brown, TM. "Pellagra: An old enemy of timeless importance". *Psychosomatics*. 2010; 476-481.
- McKee PH, Calonje E, Brenn T, Lazar A. *McKee's pathology of the skin with clinical correlation*. Vol. 2. 4^a ed, Boston, Elsevier, 2011: 565-566.
- Weedon D. *Skin Pathology*. 3^a ed, London, Churchill Livingstone Elsevier, 2009: 483-484.
- Barnhill R, Crowson AN, Magro C. *Dermatopathology*. 3^a ed, Nueva York, McGraw-Hill, 2010: 76-77.