

11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

**Estudio comparativo entre pimecrolimus
crema al 0.1% contra valerato de betametasona
crema al 0.1% en el tratamiento de vitiligo focal
y segmentario de menos de un año de
evolución.**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el diplomado de especialidad en

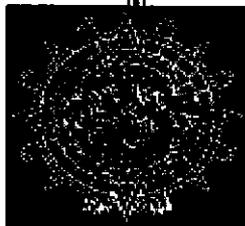
DERMATOLOGÍA

Presenta

Dra. Sonia E. Barrezueta Chea

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Rosa María Lacy Niebla



México, D.F.

2005

M-351612



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.

[Handwritten signature]

DR. FRANCISCO JAVIER RODRÍGUEZ SUÁREZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

[Handwritten signature]

DRA. RITA VALENZUELA ROMERO
JEEA DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA
DE PREGRADO Y POSTGRADO



Hospital General
"Dr. Manuel Gea González"

Subdirección de Enseñanza

[Handwritten signature]

DRA. ANA FLISSER STEINBRUCH
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN
PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION
DE INVESTIGACION

[Handwritten signature]

DR. LUCIANO DOMINGUEZ SOTO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA

[Handwritten signature]

DRA. ROSA MARÍA LACY NIEBLA
DIRECTORA DE TESIS

[Handwritten signature]
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: SONIA BARRERA

FECHA: 28/11/10

FIRMA: *[Handwritten signature]*

DEDICATORIA

El esfuerzo y dedicación de estos tres años de carrera así como esta tesis, te los dedico a ti...preciosa Doménica, porque supiste tenerme paciencia y me comprendiste en mis momentos más difíciles. Gracias por estar siempre a mi lado en las buenas y malas y perdóname por el tiempo que me faltó compartir contigo.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado salud y fortaleza para poder continuar con mis metas al lado de las personas que más adoro en este mundo.

A mi querido esposo por haberme aguantado durante todos estos años de carrera y por estar siempre a mi lado dando pasos fuertes conmigo y alentándome para seguir siempre adelante cuando todo parecía perdido.

A mi linda hija Doménica por ser mi amiga, mi compañía, mi paz y mi inspiración en todos los días vividos a través de estos largos años de carrera.

A mis padres por su apoyo y ayuda incondicional a lo largo de todos mis años de vida y los que quedan por venir....los adoro!

A mi hermano José..ya que sin él no hubiera nacido mi inspiración para estudiar esta carrera.

A mi hermana Samantha quien yo sé que de lejos me apoya en todo lo que haga y siempre está al pendiente de lo que me pueda suceder.

Al mis padres postizos...Dr. Kon y Doña Bertha que sé que me quieren como otra hija más.. , gracias por su apoyo y comprensión.

A Verónica y Xavier por darnos la mano en los momentos en que todos los necesitábamos y por abrirnos las puertas de este país.

Al Doctor Luciano Domínguez Soto por haberme dado la oportunidad de formar parte de su maravilloso equipo de trabajo, ahora también mi equipo de trabajo y mi segunda familia.

A la Doctora Judith Domínguez Cherit por extenderme la mano cuando lo necesité y pensé que todo estaba perdido.

Gracias a todos mis maestros...Dr. Roberto Arenas, Dra. María Elisa Vega, Dra. Rosa María Lacy por compartir sus enseñanzas conmigo y ayudar a poner cada día un granito de arena en mí para hacerme una destacada profesional... siempre los recordaré y se los agradeceré.

Por último pero no menos importantes a mis amigos...Lupita, Soraya, Marcia, Wendy y Adán porque con ustedes siempre me sentí en casa, se multiplicaron mis risas y se dividieron mis penas...los quiero mucho y nunca los olvidaré.

ÍNDICE

- I. INTRODUCCIÓN
- II. MARCO DE REFERENCIA
- III. OBJETIVO
- IV. JUSTIFICACIÓN
- V. HIPÓTESIS
- VI. DISEÑO DEL ESTUDIO
- VII. MATERIALES Y MÉTODOS
- VIII. VARIABLES
- IX. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- X. RESULTADOS
- XI. DISCUSIÓN
- XII. CONCLUSIÓN
- XIII. ANEXOS
- XIV. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una enfermedad adquirida común caracterizada por la presencia de máculas acrómicas bien circunscritas que aparecen como resultado de la pérdida de melanocitos epidérmicos. Es la causa más común de leucoderma con una incidencia a nivel mundial del 1% al 4%¹ en la que se ven afectadas todas las razas, pero dado el contraste que dejan las áreas de despigmentación con la piel no afectada, la enfermedad tiene mayor impacto en personas de raza negra.

No existe predilección por sexos, aunque hay una prevalencia mayor en el sexo femenino debido probablemente a que consultan más las mujeres que los hombres porque representa un grave problema cosmético.¹

El cuadro clínico del vitiligo es muy característico, hay máculas acrómicas o hipopigmentadas blanco-leche, de forma oval o redondeada que miden de milímetros a centímetros y que, de acuerdo a la distribución o área afectada, se ha clasificado al vitiligo en varios tipos. El focal se observa en el 20% de los pacientes y es muy común en niños; se presenta como una mácula acrómica de distribución fuera de los dermatomas. El tipo segmentario se presenta con máculas unilaterales con distribución en un dermatoma, es el más estable y de inicio temprano con afección en la mayoría de los casos del nervio trigémino (50%) seguido por cuello y tronco. Tiene una baja asociación con enfermedades autoinmunes. El vitiligo generalizado es el tipo más común y tiene distribución bilateral y simétrica que afecta áreas extensoras que incluyen codos, rodillas y articulaciones interfalángicas. El vitiligo universal es diseminado, se observan pocas máculas pigmentadas de piel normal y se asocia con enfermedades endócrinas.²

La etiología de la enfermedad es compleja, puede haber predisposición genética al igual que factores precipitantes tales como estrés emocional o físico y rara vez se asocia con medicamentos. Tradicionalmente se han planteado tres hipótesis de etiopatogenia; la primera de ellas es la hipótesis neural la cual surgió hace 40 años y se basa en el origen embriológico de melanocitos y células del sistema nervioso central, al igual que en la distribución a un dermatoma. La hipótesis de autodestrucción plantea la pérdida del mecanismo protector intrínseco que elimina productos tóxicos intermedios de la melanogénesis y como consecuencia se produce vacuolización y muerte celular.³

Finalmente, la hipótesis autoinmune es la más aceptada y se desarrolla a partir de la coexistencia del vitiligo con otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, anemia perniciosa, diabetes mellitus insulino-dependiente y alopecia areata.³

El diagnóstico de la enfermedad es clínico por la presencia de máculas acrómicas que generalmente se distribuyen de forma simétrica que es lo que se denomina imagen en espejo. Es de ayuda el uso de luz de Wood para aquellas máculas en áreas cubiertas del sol o en pacientes con fototipo I de Fitzpatrick. Algunas entidades con las que se hace el diagnóstico diferencial son pitiriasis alba, tinea versicolor, lupus eritematoso, piebaldismo y síndrome de Waardenburg muchas de las cuales no tienen distribución simétrica, se acompañan de la presencia de escamas en la superficie de la piel lesionada así como dan fluorescencia al usar luz de Wood.

Las alternativas terapéuticas dependen mucho del tipo de vitiligo y algunas funcionan suprimiendo o modulando la respuesta inmune, aún así no existe realmente un tratamiento permanentemente efectivo pero la evidencia actual sugiere que los glucocorticoides tópicos y la terapia PUVA (psoralenos y radiación ultravioleta tipo A) son los más eficaces.⁴

Las máculas acrómicas del vitiligo durante el periodo de tratamiento, pueden presentar diferentes tipos de pigmentación de acuerdo con el tratamiento elegido, es así que se describe una pigmentación marginal, que va desde los bordes de la mácula hacia el centro; perifolicular, que se debe a estímulo de los melanocitos que se encuentran en la vaina radicular externa del folículo piloso por lo que la pigmentación se observa a nivel folicular; difusa cuando existe pigmentación en la toda la superficie de la mácula y combinada cuando se observan más de dos patrones de repigmentación.⁵

La evolución de menos de un año, la edad del paciente, el tipo de vitiligo (focal o segmentario) y la localización en cabeza y cuello son factores que favorecen una buena respuesta al tratamiento tópico.^{4, 6}

Otros tratamientos utilizados son radiación ultravioleta tipo B (UVB) de banda ancha y angosta, láser excimer e inmunomoduladores tópicos como inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), así como combinaciones como análogos de vitamina D (calcipotriol) con radiación ultravioleta A (UVA) todos con resultados variables.

II. MARCO DE REFERENCIA

El vitiligo es una enfermedad de etiología autoinmune en la cual se produce la destrucción del melanocito probablemente por aumento de la respuesta celular Th1. Como consecuencia, se produce un incremento en la producción de FNT- α , IFN- γ e IL-10 con posterior apoptosis celular.^{2, 3} Por ello la mayoría de los tratamientos para el vitiligo tienen como principal mecanismo de acción suprimir o modular la respuesta inmunológica para evitar este mecanismo de destrucción celular.

El tratamiento más utilizado en vitiligo focal o segmentario son los glucocorticoides tópicos que actúan inhibiendo la transcripción de genes que regulan la síntesis de citocinas como IL-1, IL-2 e IL-6 así como FNT- α . Sin embargo, el mecanismo de acción no es específico ya que modulan la respuesta inmunológica a diferentes niveles, dando como resultado inhibición no solo de las citocinas ya mencionadas sino también disminución en la función de células presentadoras de antígenos predisponiendo de esta manera a un estado temporal de inmunosupresión con mayor propensión a infecciones bacterianas o virales. Afecta también la síntesis de la colágena, produciendo atrofia tisular, así como telangiectasias y estrías, efectos que en muchos casos no son reversibles^{6, 7} y son vistos en pacientes tratados con esteroides por tiempo prolongado.

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus) pertenecen a la familia de macrolactámicos inmunosupresores derivados de la ascomicina. Han sido empleados en diferentes padecimientos dermatológicos tales como dermatitis por contacto, pioderma gangrenoso, psoriasis, alopecia areata dermatitis atópica y liquen escleroso, obteniéndose buenos resultados.

En el caso del pimecrolimus no existen reportes de pacientes con vitiligo tratados con este medicamento, sin embargo hay estudios en pacientes con dermatitis atópica y lupus eritematoso cutáneo donde su efecto ha sido

comparado con los de glucocorticoides de mediana a alta potencia.⁸ El pimecrolimus tiene un mecanismo de acción selectivo ya que inhibe la activación de los linfocitos T bloqueando la vía de la calcineurina e inhibiendo la producción de IFN- γ y FNT- α , ambos responsables de la apoptosis del melanocito.^{8, 9, 10} A pesar de tener un efecto inmunomodulador más selectivo que otros inhibidores de la calcineurina como ciclosporina y tacrolimus, la aplicación tópica tiene una baja absorción sistémica (menor de 2 ng/mL), por lo que el riesgo de producir inmunosupresión así como la inducción de neoplasias es muy bajo.^{11, 13}

Hay estudios que reportan como efectos adversos de los inhibidores de la calcineurina la irritación y sensación de quemaduras a nivel local, pero estos son mayores con la administración del tacrolimus al igual que síntomas similares a los de gripe y cefalea, pero no son considerados como significativos. La inmunosupresión es un efecto adverso potencial que en un momento dado podría condicionar al desarrollo de infecciones, sin embargo este no ha sido reportado con el uso tópico de pimecrolimus sino con el uso de tacrolimus de forma sistémica cuyas indicaciones originales y principales por esta vía incluyen el evitar la reacción injerto contra huésped en los pacientes transplantados renales, hepáticos, de corazón y de médula ósea.¹²

Por lo antes mencionado y, debido a que el pimecrolimus no tiene potencial atrofogénico ni suprime la función del eje de glándulas pituitaria y adrenal, se convierte en una alternativa terapéutica para pacientes con vitiligo u otras enfermedades autoinmunes donde se requiere de una terapia inmunomoduladora a largo plazo sin efectos colaterales.

III. OBJETIVO

GENERAL

Comprobar la seguridad y eficacia del pimecrolimus tópico contra valerato de betametasona tópica, en pacientes con vitiligo focal y segmentario.

ESPECÍFICOS

- Determinar el tiempo de repigmentación en pacientes con vitiligo tratados con pimecrolimus.
- Determinar el tiempo de repigmentación en pacientes con vitiligo tratados con valerato de betametasona.
- Evaluar el tipo de repigmentación en pacientes con vitiligo tratados con pimecrolimus.
- Evaluar el tipo de repigmentación en pacientes con vitiligo tratados con valerato de betametasona.
- Comparar resultados de las dos terapéuticas.
- Evaluar la presentación de efectos colaterales de pacientes con vitiligo tratados con pimecrolimus.
- Evaluar la presentación de efectos colaterales de pacientes con vitiligo tratados con valerato de betametasona.
- Evaluar los grupos de edades con mejor respuesta al pimecrolimus.
- Evaluar los grupos de edades con mejor respuesta a valerato de betametasona.
- Conocer cual de los dos tratamientos ofrece mejor resultado terapéutico.

IV. JUSTIFICACIÓN

El vitiligo es un padecimiento frecuente en los pacientes que acuden a la consulta externa de Dermatología de nuestro hospital y representa una de las enfermedades psicológicamente devastantes ya que el paciente que padece de esta patología tiene lesiones cutáneas que no sólo afectan su autoestima sino también sus relaciones personales y la interrelación que el individuo tiene con la sociedad, lo cual se refleja de muchas maneras, una de las cuales es la discriminación o rechazo para ejercer diferentes tipos de trabajo.

El paciente con vitiligo es más propenso a la depresión y a sentir desprecio de sí mismo debido a que por su aspecto cosmético se siente rechazado y no es capaz de integrarse a la sociedad de forma completa.³

El encontrar un tratamiento alternativo para los pacientes con vitiligo de corta evolución y con menos efectos colaterales que los corticosteroides ayudaría a incrementar su autoestima debido a que hemos visto pacientes con vitiligo con una pérdida total de confianza en cuanto a tratamientos médicos.

V. HIPÓTESIS

Si el vitiligo es producido por un mecanismo autoinmune, y el pimecrolimus tiene una acción inmunomoduladora específica y carece de los efectos secundarios de los corticosteroides, entonces el pimecrolimus repigmentará las manchas de pacientes con vitiligo sin efectos colaterales y en menor tiempo que los corticoides tópicos.

VI. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio clínico, controlado, ciego y prospectivo.

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes que acudieron a la consulta externa del departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el periodo comprendido entre marzo a septiembre de 2005.

Los criterios de inclusión al estudio fueron pacientes de cualquier edad y sexo, con vitiligo focal o segmentario diagnosticados clínicamente y que tuvieran una evolución menor de un año. Además se requería de la firma de un consentimiento informado (**Anexos**). Si el paciente se encontraba recibiendo tratamiento previo, tópico o sistémico, se esperaba un periodo de limpieza de tres semanas, tiempo en el cual se iniciaría el estudio.

Se consideraron criterios de exclusión a los pacientes que se encontraran recibiendo tratamiento con glucocorticoides sistémicos por cualquier otro padecimiento, hipersensibilidad a los medicamentos del estudio y pacientes con otras enfermedades dermatológicas o sistémicas y que se encontraran recibiendo tratamiento para ellas.

Los criterios de eliminación fueron el deseo del paciente de no continuar con el estudio, pacientes que no acudieran a las visitas de seguimiento cada tres semanas al igual que aquellos que no siguieran de forma adecuada las instrucciones de aplicación tópica de los medicamentos o que presentaran efectos secundarios serios por el tratamiento que obligaran la suspensión del tratamiento.

Una vez ingresado el paciente en el protocolo de estudio, en la primera visita (basal) se realizó la historia clínica completa y se registraron los datos relevantes en la hoja de captura de datos (**Anexos**). Se midieron las lesiones y se tomaron fotografías iniciales de las mismas. Se explicó la naturaleza de la enfermedad así como del estudio y que el mismo paciente sería su propio control. Se proporcionaron los medicamentos a los pacientes y se indicó el modo de

aplicación de los mismos, que fueron asignados de forma aleatoria pimecrolimus crema 0.1% y valerato de betametasona crema al 0.1%. Así mismo, se mostró el paciente al "observador ciego" y se citó cada 3 semanas hasta completar el periodo de tres meses. En las citas subsecuentes se interrogó sobre los cambios y/o molestias presentados durante el tiempo de tratamiento y los pacientes eran evaluados por el observador ciego, se tomaron medidas de las lesiones, así como fotos de control. Se valoró el color de la mácula, tipo de repigmentación, la presencia de eritema, atrofia, telangiectasias, estrías, ardor y prurito. La repigmentación se valoró como mínima al obtener una mejoría del 0% al 25%, moderada del 25% al 50% y marcada más de 75%. El color de la mácula se clasificó en acrómica o hipocrómica. El tipo de repigmentación se registró como perifolicular, marginal, difusa o combinada. El prurito y eritema se valoraron de una hasta tres cruces (+). Se valoraron la presencia de estrías, atrofia, telangiectasias o dermatitis por contacto así como otros efectos colaterales.

VIII. VARIABLES

Independientes:

Nominales.- Pacientes en tratamiento con pimecrolimus y betametasona, sexo, tratamientos previos.

Intervalo.- Edad y tiempo de evolución.

Ordinal.- Topografía.

Dependientes:

Eficacia.-

- **Ordinales:** Repigmentación, tipo de repigmentación, eritema, prurito.
- **Intervalo:** Color de la lesión.

Seguridad.-

- **Nominales.-** Atrofia, estrías, telangiectasias, ardor, prurito, dolor, dermatitis por contacto.

IX. TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Además se realizó prueba de homogeneidad de Varianza; si ésta demostraba homogeneidad, entonces se aplicó la prueba de T de Student o Análisis de Varianza; si no había homogeneidad de Varianza se usó estadística no paramétrica. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) se consideró de $p < 0.05$.

Se utilizaron gráficos de barras, en pastel y líneas de dispersión.

X. RESULTADOS

El estudio se realizó en el área de consulta externa del departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" mediante la evaluación clínica de pacientes con vitiligo focal y segmentario durante el periodo comprendido entre marzo y septiembre de 2005 previa firma del consentimiento informado.

Se reclutaron 10 pacientes de los cuales 8 pertenecían al género femenino (80%) y 2 al género masculino (20%) (**gráfico 1**). Los grupos de edades fueron variables teniendo pacientes desde 11 años de edad hasta 68 años de edad con una media de 35.3 años (**gráfico 2**).

El tiempo de evolución de la enfermedad varió desde 6 meses, encontrándose aquí la mayoría de los pacientes, (**gráfico 3**) hasta 1 año. Cabe recalcar que algunos de los pacientes ingresados al protocolo habían iniciado su enfermedad hace 10 años, pero para propósitos del estudio se tomaron en cuenta las máculas de menos de un año de evolución.

De los 10 pacientes reclutados, 6 habían recibido tratamiento con diversos medicamentos entre los cuales se encontraban psoralenos tópicos y exposición solar (2 pacientes), hidrocortisona (2 pacientes), PUVA (1 paciente) y retinoides tópicos (1 paciente). Todos ellos se sometieron a un periodo de lavado para que pudieran empezar el estudio (**gráfico 4**).

Al momento de iniciar el estudio, un paciente presentaba alopecia areata y otro paciente presentó hipotiroidismo y liquen escleroso y atrófico. En cuanto a la topografía de la enfermedad, 3 pacientes presentaron vitiligo focal en área preauricular, mandibular y maleolo medial y lateral; el resto de los pacientes (70%) presentaron afección del dorso de manos, axilas, codos y/o muñecas.

La repigmentación de las máculas se evaluó como nula si no se presentaba, como mínima si la repigmentación lograda era del 1% al 25%, moderada si era del 25% al 50%, marcada del 50% al 75% y muy marcada si la repigmentación lograda era igual o mayor al 75%. De igual manera se diferenciaron los tipos de repigmentación en perifoliculicilar, marginal, difusa o combinada. Los efectos colaterales como telangiectasias, atrofia, estrías u otros fueron evaluados en cada visita y anotados en la hoja de vaciamiento de datos respectiva. El eritema era evaluado con cruces, que de acuerdo a la intensidad llegaban hasta 3, cada cruz correspondía a un porcentaje de 25. Al prurito se lo valoró con un valor de 0 si no había prurito, de + si lo consideraba leve, de ++ si lo consideraba moderado y de +++ si lo consideraba severo.

Se comparó la repigmentación producida por pimecrolimus (**tabla 1**) y valerato de betametasona (**tabla 2**) analizando los datos por promedios por semanas y desviación estándar de cada uno de los grupos, no encontrando diferencia estadística en cuanto a la evolución semanal. Sin embargo, al comparar ambos medicamentos, se observó una mejor respuesta con el grupo tratado con pimecrolimus (**gráfico 5**) a pesar de tener una $p=0.36$ (**tabla 3**) lo que indica que esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Se evaluó la respuesta eritema por semana para cada uno de los medicamentos, encontrándose que en el caso del pimecrolimus (**gráfico 6 y tabla 4**) se alcanzó un mayor eritema en la semana 6 a la 9 en comparación con valerato de betametasona que se presentó en el mismo periodo de tiempo pero en menor intensidad (**gráfico 7**). Al comparar ambos medicamentos existió la tendencia a aumentar el eritema a partir de la semana 3 y 4 y disminuir hacia el final del periodo de seguimiento (semana 12) (**gráfico 8**). Al realizar la prueba de p de significancia reveló $p= 0.31$ misma que no es estadísticamente significativa (**tabla 5**) a pesar de que el eritema causado por el pimecrolimus fue más intenso.

De los 10 pacientes estudiados, 4 presentaron efectos colaterales con el tratamiento con valerato de betametasona: 1 telangiectasias, 1 dermatitis acneiforme (**gráfico 9**), 1 foliculitis y 1 paciente desarrolló una verruga plana. Ningún paciente en tratamiento con pimecrolimus experimentó efectos colaterales.

En todos los pacientes tratados con pimecrolimus se presentó repigmentación marginal. De los pacientes tratados con valerato de betametasona, 7 presentaron repigmentación marginal, 1 repigmentación perifolicular y 2 pacientes repigmentación difusa. (**gráfico 10**)

La repigmentación total no se consiguió en ninguno de los casos; 1 paciente refirió prurito importante en las máculas antes de ser tratadas, que cedió al ser tratadas con pimecrolimus. El grupo con mejor respuesta al tratamiento con pimecrolimus fue el que comprendía pacientes alrededor de los 40 años de edad y con vitiligo de menos de 6 meses de evolución. No hubo respuesta favorable en los pacientes que presentaban otras enfermedades asociadas como alopecia areata, liquen escleroso y atrófico e hipotiroidismo. La repigmentación fue marcada (del 50% al 75%) en ambos grupos con una intensidad mayor para el grupo de pimecrolimus en la semana 9 del estudio.

XI. DISCUSIÓN

El vitiligo es un padecimiento autoinmune cuyo tratamiento representa un reto para el dermatólogo debido a que a pesar de que existen múltiples medidas terapéuticas ninguna es permanentemente efectiva.

La mayoría de los tratamientos van enfocados a tratar de regular la respuesta inmunológica que en estos pacientes se encuentra alterada, lo cual se explica por la hipótesis autoinmune que plantea la destrucción del melanocito por la producción de citocinas proinflamatorias como FNT- α , IFN- γ e IL-10, que inducen la activación del mecanismo de apoptosis celular y, al mismo tiempo, inhiben la melanogénesis y la proliferación de los melanocitos,³ lo cual se traduce clínicamente con la presencia de máculas acrómicas.

Dependiendo del tipo de vitiligo, se pueden seleccionar algunos de los tratamientos como son: glucocorticoides tópicos para vitiligo focal, terapia con psoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA) para casos de vitiligo focal, segmentario o generalizado; PUVA e injertos autólogos de piel normocrómica para vitiligo estable o refractario a tratamiento; terapia con luz ultravioleta B (UVB) de banda ancha o angosta para vitiligo segmentario y generalizado y tratamientos más recientes como los análogos de la vitamina D (calcipotriol).²

El tratamiento standard para pacientes con vitiligo focal son los glucocorticoides tópicos ya sean de alta o baja potencia, siendo estos últimos usados en niños y en máculas localizadas en axilas, cara o cuello. Debido al mecanismo de acción inespecífico de los glucocorticoides, éstos no pueden ser utilizados por largos periodos de tiempo, ya que no solo actúan disminuyendo la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6 y FNT- α ^{6, 7} sino también bloqueando la producción de factores solubles que afectan la supervivencia y la maduración de las células de Langerhans, interfiriendo con su capacidad para presentar antígenos y favoreciendo la apoptosis de estas células,

estableciéndose por lo tanto un estado de inmunosupresión temporal.⁷ Por otro lado, afectan la síntesis de la colágena por parte de los fibroblastos⁹ por lo que pueden verse efectos adversos desde los 7 días de administrado el medicamento, como atrofia, estrías o presencia de telangiectasias⁶ motivo por el cual no pueden ser utilizados a largo plazo.

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus) son agentes inmunomoduladores obtenidos de dos bacterias: *Streptomyces tsukubaensis* (tacrolimus) y *Streptomyces hygroscopicus* (pimecrolimus). Ambos tienen un mecanismo de acción selectivo sobre la calcineurina, la cual, al ponerse en contacto con el calcio liberado por la activación de los linfocitos T, defosforila ciertas proteínas o factores de transcripción que viajan al núcleo celular y empiezan la producción de citocinas proinflamatorias. Al bloquearse la calcineurina, se detiene la producción de citocinas y con ello el fenómeno inflamatorio. Debido a que la calcineurina se requiere para múltiples procesos, la administración sistémica de sus inhibidores se asocia con importantes efectos colaterales como son hipertensión, nefrotoxicidad, hipomagnesemia, hiperkalemia, alteraciones psiquiátricas, hiperlipidemias e inmunosupresión siendo estos reportados con el uso de tacrolimus.¹² Sin embargo al ser administrado de forma tópica su absorción o paso al torrente sanguíneo es mínimo o nulo (menor de 2ng/mL) por lo que el riesgo de producir inmunosupresión es muy bajo.^{9, 11, 12, 13}

Estos medicamentos han sido aprobados por el *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento tópico de dermatitis atópica, sin embargo su empleo no se ha visto limitado ya que en la actualidad hay diversos estudios en otras entidades tales como pioderma gangrenoso, psoriasis, alopecia areata, dermatitis por contacto y lupus eritematoso cutáneo, habiendo en esta última patología estudios con pimecrolimus con excelentes resultados.⁸

^{9, 11} Una diferencia remarcable entre el tacrolimus y pimecrolimus es que a pesar

de que ambos tienen el mismo mecanismo de acción, el pimecrolimus produce menos ardor y sensación de quemadura al ser aplicado sobre la piel afectada.⁹

A pesar de que no existen estudios de pimecrolimus en pacientes con vitiligo, consideramos que es una buena opción de tratamiento, por lo que este estudio fue diseñado para comprobar la eficacia y seguridad de pimecrolimus en crema al 0.1% en el tratamiento de pacientes con vitiligo focal o segmentario de menos de un año de evolución, ya que se sabe que son estos pacientes los que tienen buena respuesta al tratamiento al igual que aquellos cuyo vitiligo sea localizado en cara o cuello.⁴

Para comprobar la eficacia se evaluó la repigmentación así como el grado de eritema producidos tanto con el pimecrolimus y valerato de betametasona obteniéndose resultados muy similares. La repigmentación apareció a partir de la semana 6 del estudio en ambos pacientes siendo más marcada en los pacientes tratados con pimecrolimus. A pesar de esto, ningún paciente repigmentó de forma total, probablemente esto se haya debido al corto período de tiempo en que fueron evaluados ambos medicamentos. El eritema inició en ambos grupos a partir de la semana 6 del estudio, sin embargo fue más intenso en el grupo tratado con pimecrolimus como se ha observado en otros estudios. Al comparar ambos medicamentos pudimos observar que la repigmentación y el grado de eritema del grupo pimecrolimus fue similar al tratado con valerato de betametasona con lo cual confirmamos lo ya enunciado por *Kreuter et al* en su estudio realizado en pacientes con lupus eritematoso cutáneo tratados con pimecrolimus, en el que sugiere que el mecanismo terapéutico de éste último es similar al de un glucocorticoide tópico de mediana o alta potencia.⁸

El tipo de repigmentación observado en todos los pacientes tratados con pimecrolimus fue marginal mientras que en el grupo de valerato de betametasona se observó el mismo tipo de repigmentación en 7 pacientes, además de repigmentación difusa en 2 y perifolicular en uno, contrario a lo

reportado en otros estudios.⁵ Se considera que el tipo de repigmentación depende del tratamiento que se elija, no hay reportes en cuanto al tipo de repigmentación producida por pimecrolimus pero en nuestro estudio predomina el tipo marginal la cual es considerada por *Parsad et al* como la más estable en un 93.3% y ha sido observada también en pacientes con vitiligo tratados con calcipotriol.⁵ Se sabe que este tipo de repigmentación está dada por la migración de los melanocitos desde los bordes de piel no afectada, lo que significaría que el pimecrolimus no solo actuaría como inmunomodulador sino también como quimioatrayente, aunque se necesitarían más estudios para comprobarlo.

La seguridad del pimecrolimus contra valerato de betametasona se valoró de acuerdo a la aparición de efectos colaterales, que en el caso de 4 pacientes tratados con valerato de betametasona fueron foliculitis, dermatitis acneiforme, verruga vulgar y telangiectasias, las cuales aparecieron a la semana 9 de tratamiento. No se reportaron efectos colaterales en pacientes tratados con pimecrolimus lo cual nos demuestra que el mecanismo de acción es específico en contraste con los glucocorticoides tópicos que, al bloquear la acción de las células de Langerhans, predisponen a un estado de inmunosupresión temporal,⁷ lo cual suponemos explicaría la aparición de la verruga plana.

Los grupos de edades observados con mejor respuesta al tratamiento fueron aquellos alrededor de los 40 años de edad con vitiligo con menos de seis meses de evolución. En nuestro estudio además, predominaron los pacientes de género femenino (80%) en comparación con los del género masculino (20%), lo cual concuerda con lo reportado con la literatura debido probablemente a que las mujeres se encuentran más preocupadas y acuden a consulta médica por el problema estético que ocasionan estas lesiones. Los pacientes se encontraban en una media de edad de 35.3 años. El tipo de vitiligo que predominó en nuestros pacientes fue segmentario (7 pacientes) y focal (3 pacientes). Solo en un paciente se reportó la aparición de nuevas lesiones durante la semana 9 de tratamiento.

No se observó pigmentación en pacientes con vitiligo asociado con alopecia areata, hipotiroidismo o liquen escleroso y atrófico y, a pesar de que existen estas asociaciones reportadas en la literatura³, no existen reportes que mencionen un tratamiento específico para el vitiligo asociado con enfermedades autoinmunes, lo cual sería tema de futuras investigaciones.

XII. CONCLUSIÓN

Éste es el primer estudio que compara la eficacia y seguridad de un inhibidor de la calcineurina, en este caso pimecrolimus, contra valerato de betametasona la cual representa la terapia standard en el vitiligo focal o segmentario.

Si bien es cierto que no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la eficacia de los dos medicamentos utilizados y en la producción de eritema, los pacientes tratados con pimecrolimus tuvieron igual o mayor repigmentación y eritema más marcado que los pacientes tratados con valerato de betametasona.

A pesar de que se ha reportado ardor y prurito leve y transitorio con la aplicación tópica de pimecrolimus que obliga al paciente a suspender su aplicación,¹¹ en nuestro estudio no hubo efectos colaterales presentes en los pacientes tratados con este medicamento, debido a que su absorción sistémica es nula o muy baja para producir un efecto de inmunosupresión,¹³ por lo que podríamos concluir que el pimecrolimus debe ser considerado como una opción terapéutica en pacientes con vitiligo focal o segmentario menores de un año de evolución debido a su eficacia y seguridad.

Basado en los hallazgos de nuestro estudio, se sugieren nuevas investigaciones donde se pueda analizar si existe un tratamiento óptimo para pacientes con la asociación de vitiligo y otras enfermedades autoinmunes así como también tomar en cuenta para estudios posteriores la medición de factores celulares tales como IL-10, IFN- γ y FNT- α como indicadores de respuesta al tratamiento aplicado.

Finalmente, se requiere de mayor número de pacientes y aplicaciones prolongadas de los inhibidores de la calcineurina para evaluar más adecuadamente la respuesta de los pacientes con vitiligo focal o segmentario con lesiones de menos de un año de evolución, como se ha realizado en

estudios para tratamientos de dermatitis atópica. La única limitante de hacer futuros estudios comparativos con los corticosteroides estribaría en los efectos secundarios de estos últimos cuando se aplican por períodos de tiempo prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs S, Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-666.
2. Ortonne J, Bahadoran P, Fitzpatrick T, Mosher D, Hori Y. Hypomelanoses and hypermelanoses. In *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill. Sixth edition; 2,003. 839-847.
3. Grimes E P. White patches and bruised souls: advances in pathogenesis and treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S5-7.
4. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares J, Ruvalcaba A. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs. clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003; 139(5): 581-585.
5. Davinder P, Roma P, Sunil D, Bhushan K. Clinical study of repigmentation pattern with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 63-7.
6. Cockayne S, Messenger A, Gawkrödger D. Vitiligo treated with topical corticosteroids: children with head and neck involvement respond well. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 964-5.
7. Adelbeld B, Meingassner J, Hoetzenecker W. Pimecrolimus does not affect viability of dendritic cells in contrast to corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:272-274.
8. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Pawlak F, Freitag M. Pimecrolimus 1% cream for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 407-10.

9. Nghiem P, Rearsom G, Langley R. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 228-241.
10. Deng H, Tanojo H, Lenn J, Cubico C. In vitro human skin study of application of pimecrolimus and valerato-17-betametasona. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 144-45.
11. Bornhörd E, Burgdorf W, Wallenburg A. Macrolactam inmunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 344-47.
12. Orozco M L. Lineamientos en dermatitis atópica: perspectiva actual en el tratamiento, Junio 2004.
13. Ho V, Gupta A, Kaufman R. Efficacy and security of pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis. *The Journal of Pediatrics* 2003; 142: 155-62.

ANEXOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

Fecha:

Registro:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Fecha:

Lugar de residencia:

Número de registro:

Tiempo de evolución:

Topografía

- Cara
 - Frente
 - Párpados
 - Nariz
 - Peribucal
 - Mejilla: izquierda
derecha
- Extremidades superiores
 - Derecho
 - Antebrazo
 - Brazo
 - Codos
 - Dorso de manos
 - Dorso de dedos
 - Izquierdo
 - Antebrazo
 - Brazo
 - Codos
 - Dorso de manos
 - Dorso de dedos
- Extremidades inferiores
 - Derecho
 - Muslo
 - Piernas
 - Rodilla
 - Dorso pies
 - Dorso ortejos
 - Izquierdo
 - Muslo
 - Pierna
 - Rodilla
 - Dorso pies
 - Dorso ortejos
- Tórax anterior
- Espalda
- Abdomen
- Glúteos
- Genitales
- Axilas
- Ingles

Morfología:

VARIABLES	BASAL	SEMANA 3	SEMANA 6	SEMANA 9	SEMANA 12
*Repigmentación					
**Color de la mácula					
***Tipo de repigmentación					
****Eritema					
Atrofia					
Telangiectasias					
Estrías					
*****Prurito					
OTROS					

* Repigmentación: mínima 0%-25%, moderada 25%-50%, marcada 50%-75% y muy marcada más del 75%.

** Color de la mácula: acrómica o hipocrómica.

*** Tipo repigmentación: Perifolicular, marginal, difusa o combinada.

**** Eritema: + a 3+

***** Prurito: leve (+), moderado (++) , grave (+++)

Atrofia, telangiectasias, estrías: Si o No

OBSERVACIONES:

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UNA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dirección de Investigación, Subdirección de Investigación Biomédica, División de Investigación Clínica.

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. Se me ha explicado que padezco de la enfermedad llamada vitiligo y se me propone participar en el proyecto que compara dos medicamentos untados y que ambos sirven para cubrir las lesiones causadas por mi enfermedad mas no previene la aparición de lesiones nuevas.
- II. Se me ha informado que al formar parte de este estudio deberé asistir cada tres semanas por un lapso de tres meses a la consulta externa de Dermatología en las cuales se tomarán fotos de mis lesiones. Además se me practicarán mediciones corporales de las manchas que son totalmente inofensivas.
- III. Se me explicó que una de las cremas que voy a emplear puede provocar adelgazamiento de la piel donde se aplica, al igual que la aparición de lesiones de acné, foliculitis, enrojecimiento y comezón los cuales se resolverán con las indicaciones del médico al final del estudio.
- IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y el de otros pacientes.
- V. Se me explicó que se usarán dos cremas diferentes las cuales debo de aplicar en miembros o extremidades diferentes para poder compararse los resultados, sin que esto afecte necesariamente el curso de mi enfermedad.
- VI. Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.
- VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.
- VIII. Autorizo la publicación de resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad. IX. En caso de que se presente algún malestar debido al medicamento, se me brindará la oportunidad de cambiar a otro o en su caso abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento.
- X. Los antibióticos serán proporcionados gratuitamente por el laboratorio "farmacéutico involucrado" durante el tiempo que dure el estudio (3 meses), se me aclaró también que en caso de que presentara algún problema derivado de tratamiento de este estudio se me garantiza atención médica permanente en esta institución.
- XI. No se me realizarán estudios adicionales.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Estudio comparativo entre pimecrolimus crema al 0.1% contra valerato de betametasona crema al 0.1% en el tratamiento de vitiligo focal y segmentario de menos de 1 año de evolución.

Nombre y firma del paciente o responsable legal

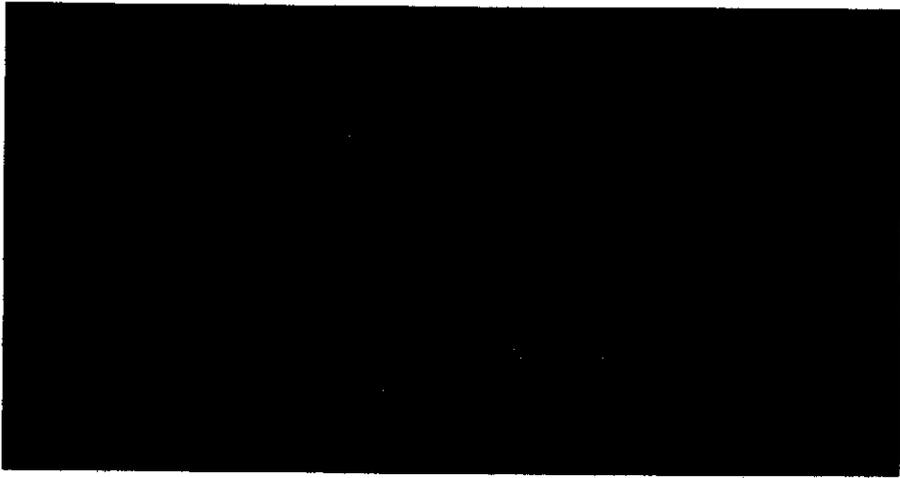
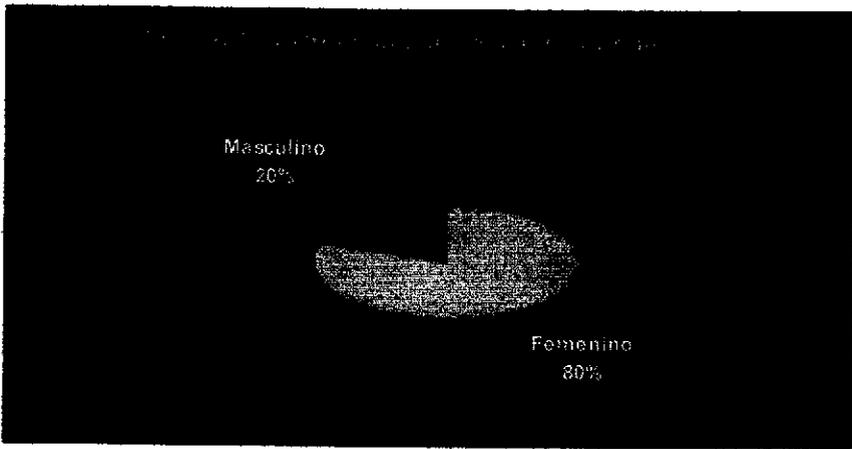
Nombre, y firma del testigo 1
Dirección
Relación que guarda con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2
Dirección
Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Simón Kawa, vicepresidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 56 66 60 21



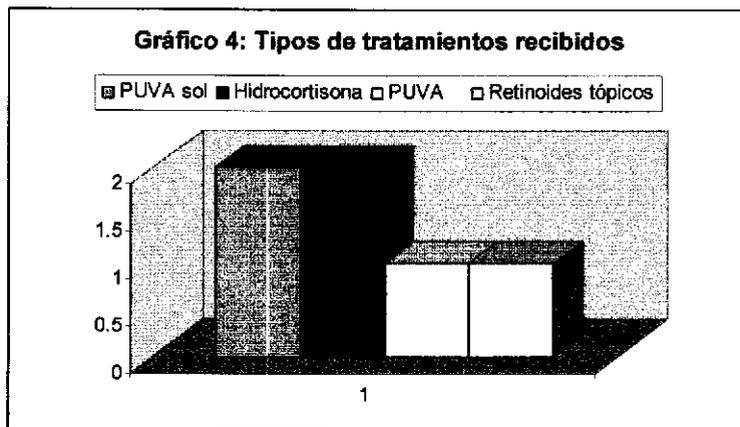


Gráfico 5: Comparación de ambos repigmentación de ambos medicamentos

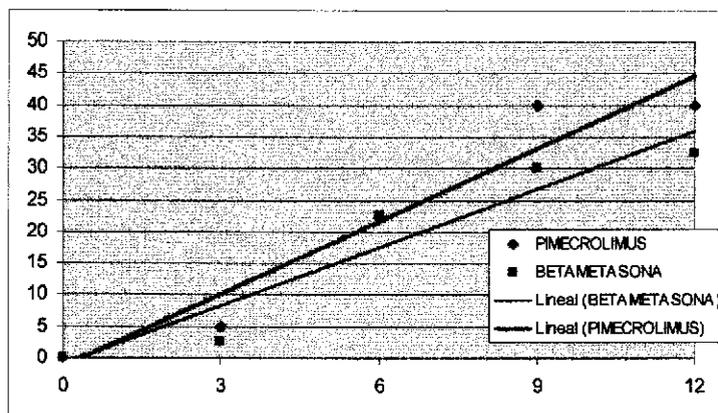


Gráfico 6: Grado de eritema por semana en pacientes con Pimecrolimus

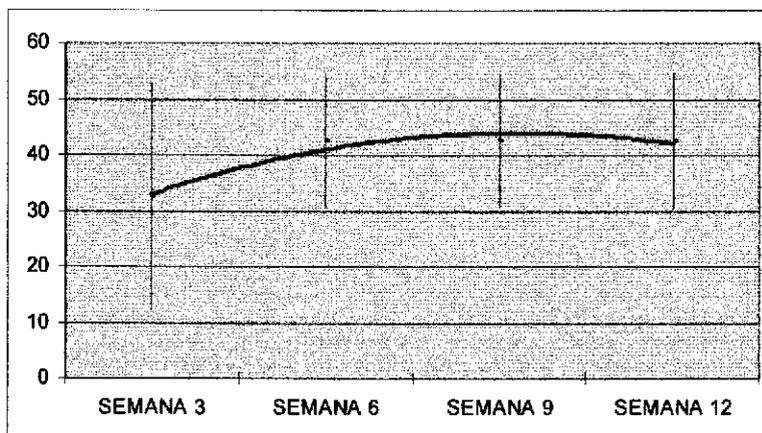


Gráfico 7: Grado de eritema en pacientes con Valerato de Betametasona

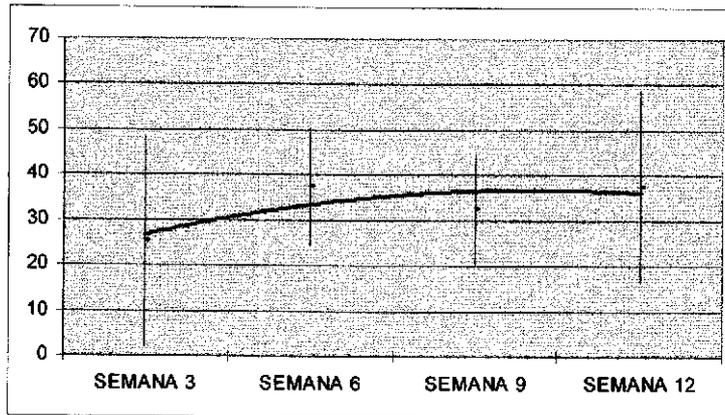


Gráfico 8: Comparación del grado de eritema entre Pimecrolimus y Valerato de Betametasona

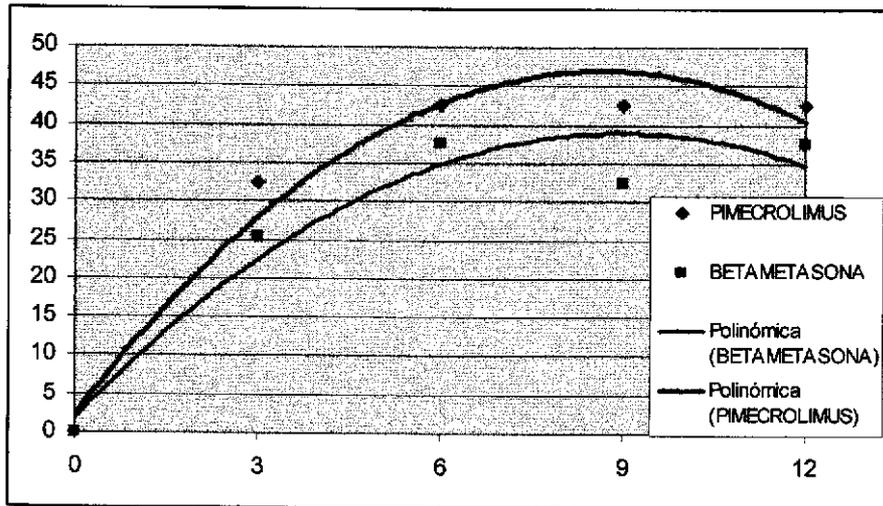


Gráfico 9: Paciente del grupo de valerato de betametasona con Dermatitis acneiforme



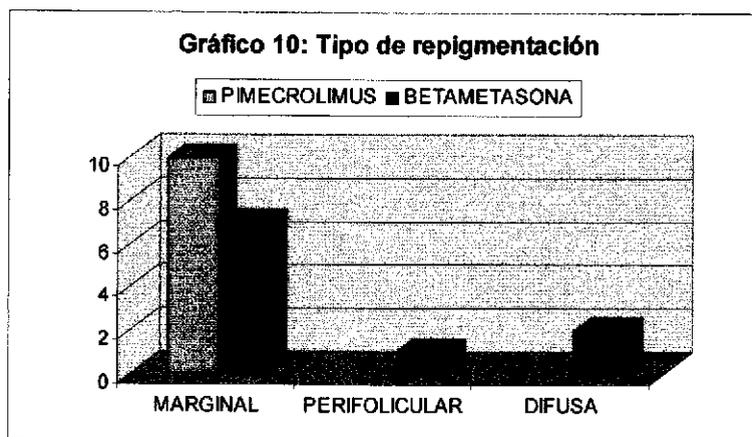


Tabla 1: Análisis de varianza

PIMECROLIMUS

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
Semana 3	10	50	5	111.111
Semana 6	10	225	22.5	62.5
Semana 9	10	400	40	166.667
Semana 12	10	400	40	166.667

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	8421.875	3	2807.291667	22.1507	2.6614E-08	2.866265557
Dentro de los grupos	4562.5	36	126.7361111			
Total	12984.375	39				

Tabla 2: Análisis de varianza

REPIGMENTACION

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
SEMANA 3	10	25	2.5	62.5
SEMANA 6	10	225	22.5	62.5
SEMANA 9	10	300	30	111.111
SEMANA 12	10	325	32.5	284.722

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	5546.875	3	1848.958333	14.2	2.8918E-06	2.866265557
Dentro de los grupos	4687.5	36	130.2083333			
Total	10234.375	39				

Tabla 3: Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

Repigmentacion

	<i>Pimecrolimus</i>	<i>Betametasona</i>
Media	21.5	17.5
Varianza	355	234.375
Observaciones	5	5
Varianza agrupada	294.6875	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	0.368425039	
P(T<=t) una cola	0.361057438	
Valor crítico de t (una cola)	1.859548033	
P(T<=t) dos colas	0.722114875	
Valor crítico de t (dos colas)	2.306004133	

Tabla 4 Análisis de varianza

PIMECROLIMUS

RESUMEN

Grupos	Cuenta	Suma	Promedio	Varianza
SEMANA 3	10	325	32.5	423.6111
SEMANA 6	10	225	22.5	62.5
SEMANA 9	10	400	40	166.6667
SEMANA 12	10	400	40	166.6667

ANÁLISIS DE VARIANZA

Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	2062.5	3	687.5	3.355932	0.02933363	2.866265557
Dentro de los grupos	7375	36	204.8611111			
Total	9437.5	39				

Tabla 5 Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas iguales

ERITEMA

	<i>PIMECROLIMUS</i>	<i>BETAMETASONA</i>
Media	32	26.56
Varianza	338.75	245.418
Observaciones	5	5
Varianza agrupada	292.084	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	0.503286198	
P(T<=t) una cola	0.314162588	
Valor crítico de t (una cola)	1.859548033	
P(T<=t) dos colas	0.628325176	
Valor crítico de t (dos colas)	2.306004133	