

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
DERMATOLOGÍA**

**“TRATAMIENTO COMBINADO CON CLOBETASOL Y TERAPIA  
COGNITIVO CONDUCTUAL EN PACIENTES ADULTOS CON  
VITÍLIGO”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICA**



**PRESENTADO POR: DRA. ANA MARTHA CABALLERO CENTENO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DR. FERMIN JURADO SANTA CRUZ  
MC. MA. LUISA PERALTA PEDRERO**



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.

**Tratamiento combinado con clobetasol y terapia  
cognitivo conductual en pacientes adultos con vitiligo.**

**Dra. Ana Martha Caballero Centeno**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**



---

**Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret**



---

**Director de Educación e Investigación**



**Tratamiento combinado con clobetasol y terapia  
cognitivo conductual en pacientes adultos con vitiligo.**

**Dra. Ana Martha Caballero Centeno**

**Vo. Bo.  
Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**



---

**Director de Tesis**

**Vo. Bo.  
Dra. Ma. Luisa Peralta Pedrero**



---

**Directora de Tesis**

## Resumen

**Introducción.** El vitíligo es una enfermedad con baja prevalencia poblacional (1-2%), en México es de las 10 dermatosis más frecuentes en la consulta dermatológica; en el Centro Dermatológico Pascua ocupa el tercer lugar en frecuencia en la consulta externa. Aunque cursa con una evolución benigna, tiene un alto costo social y familiar.

**Objetivo.** Comparar la efectividad del tratamiento tópico con clobetasol y terapia cognitivo conductual Vs tratamiento tópico con clobetasol en pacientes adultos con vitíligo de reciente inicio. Como objetivo específico determinar el nivel de ansiedad y depresión basal en ambos grupos antes y después de las intervenciones.

**Material y métodos.** El estudio se realizó en el Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” que pertenece a los servicios de salud del Departamento del Distrito Federal. Se incluyeron pacientes de la consulta externa de primera vez o subsecuentes que acudieran con el diagnóstico de vitíligo de menos de 2 años de evolución, de 18 a 40 años de edad, sin enfermedades sistémicas concomitantes. Previa firma de consentimiento informado se realizó entrevista psicológica en donde los pacientes debían presentar niveles de ansiedad y/o depresión de leves a moderados para ser ingresados al estudio. Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizando 2 grupos: el grupo control recibió tratamiento tópico con clobetasol y el grupo experimental además recibió terapia psicológica cognitivo conductual. Por parte de dermatología los pacientes de ambos tuvieron citas de control cada 2 semanas, el tratamiento fue aplicado por parte de los pacientes durante 2 meses. El grupo experimental recibió 8 sesiones semanales (2 meses). Todos los pacientes tuvieron seguimiento durante 2 meses después del término de la intervención terapéutica (2 citas mensuales).

**Resultados.** A los 2 meses de tratamiento los pacientes de ambos grupos presentaron entre sí una diferencia en mejoría de 7.9% siendo predominante en el grupo experimental, a los cuatro meses de tratamiento los grupos obtuvieron una diferencia de 5.2%, predominando nuevamente el grupo experimental. Teniendo en cuenta nuestra hipótesis que consideraba que la mejoría de repigmentación en los pacientes con vitíligo de reciente inicio en el grupo experimental sería 15% mayor que en el grupo control, no se demostró estadísticamente; se determinó un índice

$T = -0.99$  que le corresponde una probabilidad de error de  $p = 0.334$ .

**Conclusiones.** A pesar de que se observó una discreta mejoría en el grupo que experimental, no se sustenta que se generalice el ofrecer tratamiento de este tipo de

manera rutinaria a los pacientes, sin embargo, coincidimos con otros autores en cuanto a combinar diferentes terapéuticas en los pacientes con vitíligo, para obtener mejores resultados.

Palabras clave: Vitíligo, clobesol, terapia cognitivo conductual.

## INDICE

<b>Antecedentes.....</b>	<b>1</b>
Definición .....	1
Epidemiología .....	1
Etiología.....	1
Enfermedades asociadas.....	6
Vitíligo Infantil.....	7
Clasificación.....	8
Cuadro clínico.....	10
Diagnóstico .....	12
Evaluación.....	13
Tratamiento .....	13
<b>Aspectos Psicológicos del vitíligo .....</b>	<b>28</b>
<b>Vitíligo y comorbilidad con depresión y ansiedad .....</b>	<b>31</b>
<b>Tratamientos psicológicos.....</b>	<b>34</b>
<b>Protocolo de Investigación .....</b>	<b>37</b>
Justificación.....	38
Planteamiento del Problema.....	38
Hipótesis.....	39
Objetivos Generales y específicos .....	39
Sujetos, material y métodos .....	40
Tamaño de muestra.....	41
Población de estudio.....	42
Definición de variables de estudio.....	42
Plan de análisis.....	45
<b>Resultados.....</b>	<b>50</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>61</b>
<b>Iconografía.....</b>	<b>63</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>65</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>68</b>

## **ANTECEDENTES**

### **VITILIGO**

#### **Definición**

El vitiligo es un trastorno discrómico, idiopático, y adquirido que se caracteriza por la presencia de máculas acrómicas circunscritas con pérdida crónica y progresiva de los melanocitos de la epidermis, por un mecanismo que aún no se ha identificado sin embargo, se ha relacionado en algunos casos con la presencia de autoanticuerpos así como la asociación con otras enfermedades autoinmunes como tiroiditis y diabetes mellitus.<sup>1-3</sup>

Se considera un padecimiento con gran repercusión estética y por lo tanto social para las personas afectadas.

#### **Epidemiología**

El vitiligo se presenta con una distribución universal, de las discromías es la más frecuente, se considera que afecta del 1 al 2 % de la población general; en México ocupa el 3er lugar entre todas las dermatosis. En el Centro Dermatológico Pascua se encuentra dentro de las 10 dermatosis más frecuentes.<sup>3-5</sup>

La enfermedad se manifiesta en cualquier edad, especialmente entre los 20 y 40 años, siendo más frecuente en mujeres; 50% de los casos inician antes de los 20 años. El promedio de inicio en la edad infantil es a los 6 años de edad.<sup>6,7</sup>

El vitiligo se manifiesta en las personas genéticamente predispuestas, se dice que esta enfermedad se trata de un trastorno poligénico con expresión variable. Cerca del 20% de los pacientes con vitiligo tienen un familiar de primer grado con la enfermedad, los hijos de los afectados tienen 1.7 veces más probabilidades de presentar esta enfermedad.<sup>6</sup>

#### **Etiología**

Es un trastorno de la pigmentación, en el cual no se ha podido dilucidar la etiopatogenia exacta; es sabido que la destrucción del melanocito se observa primero en la epidermis, y más tarde en el reservorio folicular. Entre los elementos que se mencionan en esta destrucción, ya sean solos o en conjunto se pueden agrupar en diversas teorías que se han postulado para tratar de explicar el “¿por qué del vitiligo?”. Las teorías son las siguientes: Genética, autoinmunitaria, autocitotóxica, neural, bioquímica, viral, apoptosis, defecto intrínseco de los melanocitos.



### **a) Teoría genética**

Esta teoría se sustenta ya que el 20% de los pacientes con vitíligo cuentan con antecedente familiar, lo que otorga la susceptibilidad de padecerlo. No se ha encontrado un patrón de herencia con un rasgo genético autosómico único.

Existe una relación con Antígeno leucocitario humano (HLA) y se ha demostrado de manera constante una asociación entre HLA DR4 y vitíligo, otros haplotipos involucrados son el HLA Dw7, DR1, B13, A2, B21, Cw6; esto dependerá de la población o grupo étnico que se esté estudiando.<sup>2</sup>

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán se encontró que en población mestiza mexicana existe la asociación con el HLA-DRB1\*04 en pacientes con vitíligo y enfermedades tiroideas autoinmunes, así el HLA.DRB1\*08 se encuentra como un factor protector frente a estas enfermedades.<sup>8</sup>

Las variantes del gen NALP1 localizado en cromosoma 17p13, confieren susceptibilidad para la asociación de vitíligo con enfermedades autoinmunes (enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes autoinmune en adultos, artritis reumatoide, psoriasis, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Addison).<sup>9</sup>

### **b) Teoría autoinmune**

Se sugiere la existencia de una aberración de la inmuno-vigilancia que produce la destrucción, disfunción o ambas de los melanocitos. En esta hipótesis se propone la formación de autoanticuerpos contra antígenos del sistema melanogénico, de lo que resulta la inhibición de formación de melanina. Estos anticuerpos se dirigen a los antígenos 65-75kDa ubicados en la superficie del melanocito, y se denominan VIT 90, VIT 75, VIT 40.<sup>10</sup> Song et al reportaron que el 60% de los pacientes con vitíligo tienen de tipo 69kDa.<sup>11</sup>

El fundamento de esta teoría es la asociación que existe entre vitíligo con otras enfermedades autoinmunes como la Tiroiditis de Hashimoto, Lupus eritematoso sistémico, la presencia de anticuerpos antinucleares contra células tiroideas.<sup>5</sup>

La síntesis de melanina requiere de tirosinasa para llevar a cabo la conversión de tirosina a Dopa. La tirosinasa se considera como uno de los principales autoantígenos, esto a su vez, se corrobora con los anticuerpos antitirosinasa. En los modelos de estudio para vitíligo se han encontrado tres proteínas como antígenos: tirosinasa, la proteína relacionada con la tirosinasa 1 (TRP-1) y la proteína relacionada con la tirosinasa 2 (TRP-2). La TRP-1 es reconocida por los autoanticuerpos.

Existen similitudes de la autoinmunidad observada en vitíligo con la inmunidad del melanoma; la TRP-1 se ha encontrado expresada en la superficie celular de los melanocitos de pacientes con melanoma.<sup>11</sup>

En estudios realizados en células mononucleares de sangre periférica usando anticuerpos mononucleares con citometría de flujo, se encontraron aberraciones en células T y Natural killer (NK) en pacientes con vitíligo.

Estudios inmunohistoquímicos de piel perilesional en vitíligo generalizado mostraron un infiltrado de células T CD4 y CD8 (con proporción inversa de CD8/CD4), las cuales expresan activación molecular como receptores de IL-2, y Complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH-II), estas expresan interferón e incrementan la expresión de ICAM-1.

Localmente se encuentra activación de linfocitos T circulantes. Estudios in Vitro demuestran un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias IL6 e IL-8 por monocitos de los pacientes con vitíligo activo.<sup>5,11</sup>

### **c) Teoría autocitotóxica**

Es también llamada de autodestrucción tóxica del melanócito, esta teoría es apoyada por evidencia clínica y por diferentes estudios de laboratorio. La tirosina es el precursor para la síntesis de la melanina, es un compuesto fenólico; esta molécula experimenta una serie compleja de reacciones oxidativas antes de producir la melanina. Los intermediarios de estas reacciones son citotóxicos y se localizan en las membranas de los melanosomas.

Leaner en 1971 propuso que los melanocitos tienen un mecanismo protector fundamentado genéticamente que elimina productos tóxicos como DOPA, DOPAcromo y 5, 6-dihidroindol, creados durante la melanogénesis. Las personas con deficiencias de estos mecanismos acumulan los productos melanotóxicos, lo que ocasiona despigmentación.<sup>12</sup>

Se ha encontrado una reducción de hasta 30% en la actividad de la enzima tioredoxina-reductasa en la piel acrómica que por el contrario se ve aumentada en piel normal. Se piensa que esta enzima se encuentra en la superficie de los queratinocitos humanos y que podría funcionar como primera línea de defensa contra la lesión celular provocada por radicales libres.<sup>4</sup>

#### **d) Teoría Neural**

Embriológicamente los melanocitos derivan de la cresta neural y también están en el epitelio del pigmento de la retina, conducto uveal, oído interno y en las leptomeninges.

6

Clínicamente el vitíligo sigue a veces una distribución dermatómica que sugiere la participación de nervios periféricos.

En el vitíligo de tipo segmentario los neuropéptidos se encuentran elevados, tanto en piel afectada como en piel marginal.

El neuropéptido Y de manera normal se encuentra localizado en tejido neural y médula adrenal; en la piel se ha encontrado en fibras nerviosas perivasculares, en la capa basal de la epidermis y en la vaina radicular externa del pelo;<sup>13</sup> su función es regular la síntesis de melanina y la transferencia de melanosomas a queratinocitos, este puede ser liberado por varios estímulos, que incluyen traumatismos (posible explicación para el fenómeno de Koebner).<sup>14</sup>

Los pacientes con vitíligo no segmentario muestran altas concentraciones de catecolaminas y de algunos de sus metabolitos como: norepinefrina, normetanefrina, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol y ácido homovanílico. Dicha elevación se hace más evidente cuando el vitíligo se encuentra en estadio progresivo y reciente donde además, hay aumento de epinefrina. Las catecolaminas elevadas son importantes, pues aumentan la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) y por tanto, se inactiva la catalasa que es necesaria para la remoción del peróxido de hidrógeno y en la síntesis de melanina a partir de L- tirosina.<sup>10</sup>

En vitíligo progresivo hay elevación de las concentraciones séricas de las moléculas de adhesión intercelular, Interleucina-2R, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, lo que daña de manera importante al melanocito.

#### **e) Teoría bioquímica**

Se ha comprobado *in Vitro* que los melanocitos son susceptibles a la tensión oxidativa, esta puede llevar a la acumulación de  $H_2O_2$  y a la inactivación de la catalasa. La ausencia de catalasa produce acumulación de radicales tóxicos de superóxido. La L- tirosina es el sustrato principal de la síntesis de catecol en los queratinocitos y en la síntesis de melanina en los melanocitos. La L- tirosina se produce de la fenilalanina y la reacción es regulada por la enzima hidroxilasa de fenilalanina; esta enzima está bajo el control de las pteridinas incluyendo la 5, 6, 7 y 8-tetrahidrobiopterina.

El defecto en la producción de estas últimas originan la acumulación de fenilalanina epidérmica y la reducción de L-tirosinasa. La síntesis alterada de

pteridinas lleva a la acumulación concomitante de  $H_2O_2$ .<sup>6</sup> Clínicamente corresponde a la fluorescencia mediante lámpara de Wood de color amarillo/verde o azulado.<sup>2</sup>

En las personas que presentan vitíligo existen otras fuentes de radicales libres como la biosíntesis aumentada de catecolaminas asociada a niveles incrementados de monoaminoxidasa A y una inhibición de la tiorredoxina/tiorredoxina (TR/TR) reductasa por el calcio. Los queratinocitos en el vitíligo presentan una captación defectuosa de calcio, lo que conduce a incremento de calcio intercelular, que inhiben la TR/TR reductasa en el citoplasma, así como la membrana celular de los queratinocitos y melanocitos.

Todas estas alteraciones bioquímicas que causan un estrés oxidativo, una acumulación de compuestos melanocitotóxicos, la inhibición de los procesos naturales de desintoxicación pueden ayudar a destruir los melanocitos en la piel con vitíligo.

Cuando los melanocitos no están completamente ausentes de la epidermis despigmentada, pueden reestablecer su función al remover el peróxido de hidrógeno.<sup>15</sup>

#### **f) Teoría Viral**

En los modelos de experimentación que se realizan en pollos de la línea *Smyth* con dicho padecimiento, se han relacionado agentes virales, siendo el virus del herpes uno de los posibles implicados en la causa de la enfermedad.<sup>16</sup> También se ha identificado ADN de citomegalovirus tanto en la piel afectada como en piel sana de pacientes con vitíligo.<sup>17</sup>

#### **g) Apoptosis en el vitíligo**

Aún no está del todo demostrada su etiopatogenia en el vitíligo. Se estudiaron los genes p53, p21, Bcl-2 y Bax que la inducen y no se encontraron diferencias en melanocitos normales y melanocitos del vitíligo; por lo que se sugiere la poca posibilidad de que las alteraciones de las moléculas reguladoras de apoptosis causen vitíligo.<sup>18</sup>

#### **h) Defecto intrínseco de los melanocitos**

Los melanocitos del vitíligo pueden tener un defecto intrínseco que cause su muerte. Los melanocitos cultivados mostraron varias alteraciones, como dilatación del retículo

endoplásmico rugoso (RER), lo que sugiere que una anomalía de la estructura y/o función del mismo es capaz de desempeñar un papel en la patogenia del vitíligo.<sup>19</sup>

Aunque todas estas teorías son muy atractivas e interesantes, aún no se ha demostrado el por qué de la pérdida de los melanocitos epidérmicos y foliculares, ya que están involucrados mecanismos patogénicos distintos. Es posible que a lo que llamamos vitíligo no se trate de una enfermedad única, *sino de un síndrome compuesto de una variedad de diversas enfermedades.*

### **Enfermedades asociadas**

Como se ha comentado previamente el vitíligo se puede relacionar con la coexistencia de enfermedades autoinmunes. La asociación más marcada se produce con la disfunción tiroidea, tanto con el hipertiroidismo como con hipotiroidismo (Enfermedad de Graves, Tiroiditis de Hashimoto). Otras que se han relacionado en menor frecuencia son: diabetes, psoriasis, artritis reumatoide, anemia perniciosa, enfermedad de Addison.<sup>9</sup>

### **Vitíligo y enfermedad ocular**

El aparato uveal del ojo (iris, cuerpo ciliar y coroides), así como el epitelio pigmentado de la retina, contienen células pigmentarias. La alteración ocular más importante asociada con vitíligo es la uveítis, cuya forma más grave se asocia con el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. Este síndrome es un trastorno multisistémico caracterizado por uveítis, meningitis aséptica, afectación ótica, poliosis y vitíligo sobre todo en región de cabeza y cuello.

El síndrome de Alezzandrini es un trastorno raro que se caracteriza por el blanqueamiento del pelo de piel cabelluda, cejas, pestañas, despigmentación de la piel de la frente, nariz, mejilla, el labio superior y la barbilla, apareciendo de manera ipsilateral con los cambios visuales.<sup>2</sup>

### **Vitíligo infantil**

El vitíligo vulgar es el tipo que más a menudo se observa en niños, si bien la frecuencia del vitíligo segmentario es mayor en comparación con la de los adultos. La incidencia de endocrinopatías asociadas es mucho menor que en la población adulta con vitíligo.<sup>20</sup>

*Kakourou et al* encontraron una prevalencia de tiroiditis de Hashimoto de 24.1% en niños y adolescentes con vitíligo, sin encontrar una correlación entre el tipo de vitíligo,

la edad de inicio o el sexo, por lo que los autores sugieren una revisión anual del funcionamiento tiroideo de los pacientes.<sup>20.1</sup>

## **Características clínicas**

### **Morfología**

Desde el punto de vista clínico el vitíligo parece ser característico, sin embargo existen variantes por el aspecto de las manchas durante su evolución, por lo que los autores señalan las siguientes variedades:

#### *Vitíligo Moteado*

Es una variante clínica inusual que se caracteriza por pequeñas máculas hipomelanóticas de 1 a 2mm de diámetro, separadas por una mácula hiperpigmentada en una piel que por lo demás es normal.

#### *Vitíligo inflamatorio*

Existe eritema en el margen macular, similar al de la tiña versicolor, puede presentar eritema en toda la macula posterior a la exposición solar.<sup>1-2</sup>

#### *Vitíligo Azul*

Se pueden observar en áreas que ya están afectadas por la hiperpigmentación posinflamatoria a la que da lugar el vitíligo.

#### *Vitíligo Tricrómico*

Se le llama así a las máculas que muestran una zona marrón de extensión variable, entre la piel normal y la que se encuentra del todo despigmentada, dando la impresión de tricromía, al observarse el color normal de la piel, un color intermedio marrón y el acrómico.

En este tipo de vitíligo la cantidad de melanocitos también es intermedia, lo que explica que la progresión centrífuga resulta más lenta que en el vitíligo típico.<sup>21</sup>

#### *Vitíligo Cuadricrómico*

Es otra de las variantes y refleja la presencia de un cuarto color marrón oscuro, en los sitios donde existe repigmentación perifolicular.<sup>2</sup>

#### *Vitíligo Pentacrómico*

Esta variedad se ha descrito en pacientes no tratados en donde se observan cinco tonos de color (negro, marrón oscuro, marrón medio, marrón claro y blanco).<sup>1</sup>

### **Clasificación de Vitíligo**

Se han realizado muchos intentos para clasificar los diferentes tipos de vitíligo, a menudo con resultados confusos, en este trabajo referiremos tres de ellas: la clasificación de Koga, de acuerdo a la extensión de enfermedad de la Escuela Mexicana de Dermatología y la clasificación sajona (Clasificación de Fitzpatrick).

### 1. Clasificación de Koga

Lo divide en 2 tipos, el tipo A o no segmentario y tipo B o segmentario. Esta clasificación tiene un valor pronóstico ya que la tipo B tiene poca respuesta a tratamiento.<sup>22</sup>

<b>TIPO A</b>	<b>TIPO B</b>
Afecta más de un dermatoma	Afecta un dermatoma
Aparecen durante toda la vida	Las manchas son estables
Es tres veces más frecuente	Menos frecuente
Presentan fenómeno de Koebner	No presenta fenómeno de Koebner
Se asocia con halo nevo	Es común la poliosis en pestañas, cejas y piel cabelluda
Antecedentes familiares de enfermedades inmunológicas	Se sustenta la hipótesis neuroquímica
Se presenta en la 3ª y 4ª década de la vida	Se presenta en jóvenes
Riesgo alto para desarrollar enfermedades autoinmunes	Menor respuesta a PUVA

2. *Escuela Mexicana de Dermatología*. Basada en la extensión de piel afectada, lo clasifican en tres grupos:

- a) Localizado: cuando afecta un solo segmento corporal
- b) Diseminado: Al afectar dos o más segmentos corporales, pero menos del 75% de superficie corporal
- c) Generalizado: Cuando afecta más de 75% de la superficie corporal total<sup>3</sup>



### 3. Clasificación de Fitzpatrick

LOCALIZACIÓN DEL VITÍLIGO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Localizado	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Focal: una ó mas manchas en un área, pero sin una distribución claramente segmentaria.</li><li>b) Segmentario: manchas que afectan a un segmento unilateral del cuerpo. No pasan la línea media. Es de evolución estable, no se asocia con enfermedades tiroideas o de otro tipo. Sin antecedentes familiares. La presentación en adultos es del 5%, y en niños del 20%.</li><li>c) Mucoso: solo afecta mucosas (genitales, pezones, labios y mucosa gingival)</li></ul>
Generalizado	<ul style="list-style-type: none"><li>a) Vulgar: Presenta pocas o muchas manchas dispersas, simétricas, afectan superficies de extensión, periorificiales, periungueales, presentan fenómeno de Koebner.</li><li>a) Acrofacial: afecta áreas distales digitales, y áreas faciales periorificiales.</li><li>b) Mixto: acrofacial y vulgar o segmentario, y acrofacial y/o vulgar.</li></ul>
Universal	Despigmentación casi completa o completa. Este tipo ha sido asociado con enfermedades autoinmunes.

El vitíligo generalizado es el tipo más común ya que alrededor del 90% de los pacientes lo presentan; el resto tienen una forma de vitíligo localizado el cual resulta más común que el universal. <sup>1,2,3</sup>

#### **Cuadro Clínico**

Las lesiones del vitíligo no producen síntomas, pueden aparecer a cualquier edad o cualquier etnia.

La forma más frecuente del vitíligo es una mancha por completo amelanica y rodeada por piel normal. Presenta un color uniforme, con límites definidos y forma circular, oval o lineal. Los bordes pueden ser convexos, como si el proceso fuera invadiendo la piel sana. Las lesiones pueden evolucionar de manera centrífuga, con velocidad lenta o rápida. El tamaño de las manchas puede oscilar de milímetros a centímetros. En quienes no son muy evidentes las lesiones se pueden observar por medio de luz de Wood o después del bronceado de la piel.

El vitíligo puede presentar distribución diferente y afectar zonas hiperpigmentadas, como la cara, parte dorsal de las manos, pezones, axilas, el

ombiligo, las regiones sacra, inguinal y anogenital. El vitíligo facial aparece alrededor de los ojos y de la boca (periorificial), y en las extremidades manifiesta preferencia con los codos, las rodillas, los dedos, la zona de flexión de las muñecas, la zona dorsal de los tobillos, y las espinillas. Muchos de los sitios que se afectan con mayor frecuencia están sujetos a traumatismos repetidos, como son las prominencias óseas, las caras dorsales de manos y de pies, al igual de las zonas de presión o contacto con la ropa.

En el vitíligo es frecuente la incidencia de leucotriquia corporal (desde el 10 al 60%), como un comportamiento disociado entre los melanocitos epidérmicos y foliculares. La aparición de leucotriquia no se correlaciona con la actividad de la enfermedad. El vitíligo de la piel cabelluda se presenta por lo general como un parche localizado de pelo blanco o gris (poliosis). Puede producirse la despigmentación completa de toda la piel cabelluda, o afectarse tan solo unos folículos.<sup>1,2,6</sup>

### **Curso de la enfermedad**

Comienza de forma insidiosa. La evolución clínica del vitíligo en cada paciente es imprevisible. Normalmente el curso de la enfermedad es de progresión lenta, aunque puede estabilizarse por un periodo largo de tiempo, o incluso exacerbarse con rapidez. Existe la posibilidad de que se produzca una afectación de todo el cuerpo en pocas semanas o hasta en pocos días.

No es raro observar pacientes que presentan repigmentación inducida por el sol o espontánea, pero sí que se produzca una repigmentación completa y estable. Las definiciones para el vitíligo estable e inestable no tienen aceptación universal.<sup>1,2</sup>

Los pacientes pueden presentar *halo nevo* (nevo con despigmentación periférica), se presenta 8 a 10 veces más frecuente en pacientes con vitíligo que en población general, estos son un marcador de inmunidad celular agonista de células névicas y puede indicar un incremento en el riesgo de vitíligo en pacientes con historia familiar de la enfermedad.

### **Diagnóstico**

El diagnóstico es clínico, sin embargo en fototipos I y II, se utiliza lámpara de Wood para determinar la extensión de la enfermedad.

Los diagnósticos diferenciales que se deben considerar son: Hipomelanosis genéticas o adquiridas, piebaldismo, esclerosis tuberosa, síndrome de Waardenburg,

hipopigmentación postinflamatoria, micosis fungoides, melanoma, lepra indeterminada, leucodermia química, esclerodermia, entre otras.<sup>22.2</sup>

## **Evaluación**

Debido a que esta enfermedad se asocia con desordenes autoinmunes, se recomienda realizar una historia clínica completa basándose en síntomas de enfermedades principalmente de tiroides o diabetes. En caso de ser necesario se recomienda realizar Biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo con mediciones de tirotropina anualmente, especialmente en aquellos pacientes que presentaron anticuerpos antiperoxidasa al inicio.

Los elementos que deben estar presentes en la historia clínica son los siguientes:

- Historia familiar o personal de enfermedades autoinmunes asociadas
- Edad de inicio de enfermedad
- Inflamación, irritación, antes de las primeras manchas
- Potenciales eventos desencadenantes (estrés emocional, quemadura de sol o trauma cutáneo) 2-3 meses previos
- Estrés en el paciente como resultado de la patología
- Evaluación oftalmológica y auditiva
- Tratamientos previos y mejoría
- Estabilidad o progresión de la enfermedad
- Ocupación de riesgo (traumatismos constantes, uso de agentes químicos que puedan desencadenar o agravar la enfermedad)

La explicación de la enfermedad es de vital importancia para el paciente, así como en caso de considerarlo necesario brindar apoyo psicológico

## **Tratamiento**

Hasta el momento existen un gran número de tratamientos para el vitíligo, ya que ninguno es 100% efectivo,<sup>22.1</sup>

El objetivo del tratamiento del vitíligo es la repigmentación y la estabilización del proceso de despigmentación.

Hay varias opciones para el manejo del vitíligo: repigmentación o despigmentación. Para la elección del tratamiento se deberá tomar en cuenta la edad

del paciente, tiempo de evolución del proceso enfermedad, enfermedades asociadas y extensión de la misma.

De acuerdo al tipo de vitiligo que presente el paciente se pueden considerar ciertas estrategias terapéuticas como se mencionan la siguiente tabla <sup>22.2</sup>.

Tipo de vitiligo	Terapéutica
Segmental y limitado (< 2-3 % de superficie corporal afectada)	<p><b>1ª línea:</b> esteroides tópicos, inhibidores de calcineurina</p> <p><b>2ª línea:</b> uso de UVB de banda estrecha especialmente excimer monocromático.</p> <p><b>3ª línea:</b> técnicas quirúrgicas</p>
No segmental (> 3% de afectación de superficie corporal)	<p><b>1ª línea:</b> estabilizar con UVB de banda estrecha durante 3 a 9 meses, en caso de presentar respuesta favorable combinar con terapéutica tópica.</p> <p><b>2ª línea:</b> esteroides sistémicos o agentes inmunosupresores, si presenta mayor extensión a pesar el tratamiento con UVB.</p> <p><b>3ª línea:</b> técnicas quirúrgicas en zonas en donde no se observe mejoría en por lo menos 1 año, especialmente en zonas con alto valor cosmético, se debe considerar fenómeno de koebner. El dorso de las manos no se considera como sitio para tratamiento quirúrgico.</p> <p><b>4ª línea:</b> técnicas de despigmentación.</p>

En cuanto al tratamiento para lograr repigmentación (restitución de la pigmentación normal de la melanina), lo agruparemos de la siguiente manera:

1. Tratamiento medico

- Esteroides tópicos, orales, Intralesionales e Intravenosos
- Psoralenos (tópicos)
- Melaginina

- Sustancias irritantes
- Inhibidores de calcineurina
- Análogos de vitamina D3
- Pseudocatalasa
- Prostaglandina E<sub>2</sub> gel

## 2. Fotoquimioterapia

- PUVA
- Calcipotriol/ PUVA
- L. fenilalanina/ PUVA
- UVB de banda corta
- PUVA/ láser (ultrapulsos con láser de CO2)

## 3. Tratamientos quirúrgicos

- Injertos de epidermis
- Transplante de epidermis cultivada in Vitro
- Transplante de melanocitos no cultivados
- Injerto de folículos pilosos aislados
- Micropigmentación tatuaje

## 4. Otros

- Terapias adyuvantes (psicológica)
- laser excimer 308nm
- levamisol

Si bien no existe un tratamiento para curar el vitíligo y el curso de la enfermedad es impredecible, nosotros como médicos debemos mostrar interés al prescribir a nuestro paciente, ya que muchos de los pacientes reportan que sus médicos muestran desinterés por su enfermedad quienes comentan que el vitíligo es “únicamente un problema cosmético”.

En esta tesis se comentan estudios clínicos reportados en la revisión de Cochrane del 2007, así como se agregan otros que creemos importantes de mencionar.<sup>23</sup>

### **Tratamiento Médico**

## **a) Esteroides tópicos/ intralesionales /orales/ Intravenosos**

### **Mecanismo de acción de esteroides.**

En 1952, *Sulzberg y Witten* sintetizaron un compuesto tópicamente activo denominado sustancia F que posteriormente se denominó hidrocortisona o cortisol, esto marcó el inicio de la corticoterapia tópica en dermatología.

El anillo básico de los esteroides es el ciclo-pentano-perhidro-fenantreno, que se modifica en los procesos de halogenización y esterificación para mejorar su efectividad.

La potencia clínica y por extensión los efectos secundarios de los corticoides tópicos están determinados por su solubilidad en el estrato corneo. El vehículo en el que se mezcla el corticoide también influye considerablemente en la absorción percutánea, por lo tanto el vehículo es tan importante como la molécula misma para determinar la fuerza y la efectividad del fármaco. Además de la potencia intrínseca de la molécula del corticoide y el vehículo en el que se incorpora, otros factores influyen en la capacidad de estos compuestos para penetrar el estrato córneo. El primero es la condición de la piel, si se encuentra disrupción del estrato corneo será mayor la penetración del corticoide, otro factor es la hidratación de la piel, la cual es mayor si el estrato corneo se encuentra hidratado, por lo tanto los ungüentos producen mayor hidratación en la piel que las cremas permitiendo una mayor penetración. Otro factor que afecta en la penetración es el grosor del estrato corneo, por lo que es mayor la absorción en párpados a diferencia de la piel de palmas y/o plantas.<sup>23.1</sup>

Los corticoides tópicos funcionan mediante diversos mecanismos: afectan tanto a la epidermis como la dermis, debiendo su eficacia clínica sobre todo a sus propiedades vasoconstrictoras, efectos antiproliferativos, propiedades antiinflamatorias y acciones inmunomoduladoras.

El mecanismo molecular involucrado en la acción antiinflamatoria se inicia con su unión a receptores en el citoplasma, formando un complejo que se dimeriza y se transloca hacia el núcleo y que es capaz de unirse al ADN, donde se liga a elementos de respuesta de los corticoides, resultando en un incremento de la transcripción de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como lipocortina1, interleucina 10, receptor antagonista y neural de las endopeptidasas. El efecto más importante es a nivel de la inhibición de la expresión de genes relacionados con la producción de múltiples sustancias inflamatorias: citocinas, moléculas de adhesión y receptores; este efecto inhibitorio es debido a interacción del receptor del corticoide activado y un

factor de transcripción activado como el factor nuclear Kappa  $\beta$  y el factor activador de la proteína 1/ calpactina, que regula la expresión de genes inflamatorios.

Otro mecanismo inflamatorio es a nivel de las membranas celulares, actuando de dos maneras: por acción directa a través de la lipocortina que a su vez inhibe a la fosfolipasa A2, bloqueando de esta manera la activación del Acido Araquidónico e impidiendo la producción de prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, y por lo tanto disminuyendo el proceso inflamatorio.

En la piel se han identificado receptores específicos para corticoides tanto en epidermis como en fibroblastos dérmicos con los que se correlaciona el efecto antiproliferativo, pueden afectar la actividad de fibroblastos en la dermis, así como se ha registrado una reducción en las fibras de colágeno y las sustancias intracelulares de los mucopolisacáridos. Esta propiedad puede producir un adelgazamiento de la epidermis, aumento de la fragilidad de los vasos dérmicos con purpura secundaria y atrofia grasa localizada en dermis profunda.

La actividad inmunomoduladora es debida a que estas moléculas ocasionan una disminución de las células de langerhans, inhiben la actividad de los linfocitos T por inducción de apoptosis, así como bloqueando el calcio celular.

El método predictivo utilizado con mayor frecuencia y con mejor exactitud para valorar la actividad de un corticoide tópico es la prueba de vasoconstricción o bloqueo cutáneo de McKenzie-Stoughton. Así se clasifican los corticoides en 4 clases: clase I muy potentes, clase II potentes, clase III potencia moderada, clase IV potencia baja. El propionato de clobetasol 0.05% crema pertenece a la clase I.

Efectos adversos: los más comunes de acuerdo al mecanismo de acción ya comentado son disminución del grosor dérmico y epidermico. Esta atrofia que en ocasiones también puede afectar el tejido subcutáneo, aparece más frecuentemente tras la administración de corticoides halogenados y con la administración de vendajes oclusivos, suele ser de carácter reversible a menos que induzca la formación de estrías, y es más frecuente donde la piel es más fina y húmeda. Otros efectos son las telangiectasias y la púrpura de Bateman. Además los corticoides pueden desequilibrar la flora microbiana local, con la aparición de dermatitis perioral, rasacea, granuloma glúteo infantil y otras infecciones; xerosis, foliculitis, prurito, erupciones acneiformes, hipopigmentación e hipertriosis. Las reacciones sistémicas adversas son menos frecuentes, y se deben a la absorción del principio activo por la microcirculación dérmica, pudiendo originar actividad supresora reversible sobre el eje hipotálamo-hipofisario, Síndrome de Cushing, hiperglucemia y glucosuria.<sup>23.2 / 23.3</sup>

### ***Esteroides tópicos***

El primer estudio placebo-control, doble ciego aleatorizado en pacientes con vitiligo, con resultados positivos con esteroides tópicos fue reportado por *Kandil* en 1974. El autor comparó 0.1% de betametasona en 50% de alcohol isopropil como base aplicandolo 2 veces al día Vs placebo durante 4 meses, obteniendo mayor repigmentación con valerato de betametasona vs placebo. Los efectos adversos que encontró fueron hipertrichosis y erupción acneiforme.<sup>24</sup>

*Kumari* en 1984 aplico a 75 pacientes de manera intermitente, durante un periodo de 3 años y varias veces al día, tratamiento con clobetasol al 0.05%, observando que ocurrió una respuesta del 90% en lesiones faciales, y del 40% en lesiones de otras partes del cuerpo. La repigmentación fue progresiva después de haber suspendido el tratamiento. Demostró que la terapia intermitente ayudo a evitar problemas de efectos adversos locales por el empleo de esteroides de alta potencia.<sup>25</sup>

*Clayton R et al.* Realizó un ensayo clínico con clobetasol al 0.05% Vs placebo; las lesiones que fueron tratadas con clobetasol presentando repigmentación hasta de 50%, sin embargo el tratamiento se aplicó por periodo de 4 meses mostrando atrofia en todos los pacientes.<sup>26</sup>

*Njoo et al* en 1999 escribieron las guías para el manejo de pacientes con vitiligo clasificando a los esteroides tópicos clase III como el tratamiento más efectivo para vitiligo localizado.<sup>27</sup>

*Wesrerhof* en 1999 realizo un ensayo clínico controlado comparando la respuesta de la mitad derecha Vs mitad izquierda utilizando propionato de fluticasona (PF) Vs Propionato de Fluticasona +UVA Vs UVA. Participaron pacientes con lesiones simétricas, se aleatorizaron los grupos. Después de 9 meses de evaluación el porcentaje de repigmentación para el grupo con PF fue de 11.7%, comparándolo con el grupo que recibió PF mas UVA que presento repigmentación del 36%; así como también fue bajo el porcentaje de mejoría en los pacientes que recibieron solo UVA 10.5%, comparado con el grupo que recibió PF +UVA que fue de 31%. No se encontró evidencia de atrofia dérmica o epidérmica.<sup>28</sup>

*Lepe et al,* realizó ensayo clínico aleatorizado boble-ciego con tacrolimus 0.1% vs clobetasol 0.05%, para el tratamiento de niños con vitiligo, con aplicaciones 2 veces



al día durante 2 meses en la mitad de la cara respectivamente, demostrando mayor porcentaje de repigmentación con clobetasol vs tacrolimus (49.3% vs 41.3% respectivamente), ambos tratamientos conservaron la nueva pigmentación y la mayor respuesta se observó en cara y en áreas de gran densidad de folículos pilosos. Los efectos adversos observados fueron atrofia (15%), telangiectasias (10%).<sup>29</sup>

### **Esteroides intralesionales**

En cuanto al uso de los esteroides intralesionales (IL) *Vasistha* en 1979 realizó un ensayo clínico controlado con esteroide IL Vs placebo, los grupos fueron aleatorizados; a uno de los grupos se le aplicó acetato de triamcinolona (ATA) 10mg/ml y al otro grupo se le aplicó agua destilada. El tratamiento fue dado en intervalos semanales durante 8 semanas y los pacientes fueron seguidos por 4 semanas. 17/25 pacientes que recibieron ATA presentaron repigmentación Vs 6/10 pacientes que recibieron placebo. Obteniendo como conclusión que el tratamiento no tuvo un efecto significativo sobre el control de la enfermedad. De los efectos adversos se encontró atrofia en 8 pacientes y telangiectasias en 2 pacientes de los del grupo de ATA.<sup>30</sup>

*Njoo* realizó un estudio en donde aplicó ATA durante 5 semanas que produjo 90% de repigmentación en 30 de 52 manchas acrómicas, pero causó atrofia en 26 de las manchas tratadas.<sup>31</sup>

### **Esteroides sistémicos**

Estos se utilizan para detener la extensión del vitiligo de rápida evolución, para inducir la repigmentación en ocasiones es necesario utilizar esteroides sistémicos, sin embargo debido a la elevada posibilidad de efectos adversos sigue siendo limitado su uso.

*Kim et al* realizaron un estudio con 81 pacientes con vitiligo los cuales recibieron tratamiento con prednisolona a dosis de 0.3mg/kg, los primeros 2 meses, se dividió a la mitad de dosis durante el tercer mes, y nuevamente se dividió la dosis al 4º y último mes, obteniendo una repigmentación aceptable en el 87.7%, 46 pacientes cursaron con efectos adversos como edema facial (21%), aumento de peso (17.3), dermatitis acneiforme (9.9%), alteraciones gastrointestinales (6.2)<sup>32</sup>

También se han utilizado esteroides en pulsos (dexametasona 20mgs/semana con un intervalo de 5 días), e incluso por vía endovenosa metilprednisolona 8mgs/kg

por 3 días consecutivos, repitiéndolo a las 4 y 8 semanas; de este último se logró repigmentación en 71% de los sujetos con enfermedad progresiva en tanto, que los que tenían enfermedad estable no mostraron cambio alguno. Su uso debe reservarse para vitíligo generalizado refractario a corticoesteroides tópicos y fotoquimioterapia <sup>33-34</sup>

### **b) Inhibidores de calcineurina**

El tacrolimus es un inmunomodulador que inhibe la maduración de las células T mediante el bloqueo de la acción de la calcineurina e interleucinas (IL) 2, 4 y transcripción de IL5.

*Grimes* en 2004 realizó un estudio en donde se incluyeron 23 pacientes, 19 terminaron el estudio; se trataron con tacrolimus al 0.1% en ungüento aplicándolo 2 veces al día, con revisiones clínicas a las 4, 8, 12, 16, 20 y 24 semanas, se tomó biopsia de piel de la zona acrómica adyacente a la piel normal, así como de piel normal al inicio y a las 24 semanas; se realizó determinación de RNA m mediante PCR para la interleucina (IL) IL2, IL4, IL10 y FNT- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . A las 24 semanas 17/19 pacientes (89%) mostraron niveles variables de repigmentación; posterior al tratamiento se encontraron niveles disminuidos de FNT $\alpha$ , sin cambios significativos en IL10 e INF- $\gamma$ ; lo que sugiere que el tacrolimus 0.1% es seguro y efectivo en la terapia de vitíligo. También indica que la supresión de FNT- $\alpha$  posterior al tratamiento puede ser asociado con repigmentación en vitíligo. <sup>35</sup>

Se comentó previamente el estudio realizado por *Lape et al* que comparó terapia tópica con clobetasol 0.05% Vs tacrolimus 0.1%, encontrando mejor respuesta clínica con el empleo del esteroide clase I Vs tacrolimus 0.1% (repigmentación del 49.3% Vs 41.4% respectivamente), sin embargo con menos efectos adversos. <sup>28</sup>

### **c) Calcipotriol tópico combinado con otras terapias**

Avances recientes de la fisiopatología del vitíligo han demostrado un defecto en la homeostasis del calcio en la despigmentación de la piel. La 1,25-Dihidroxitamina-D3 puede estar involucrada en la regulación de la síntesis de melanina, los receptores de la Dihidroxitamina D3 han sido demostrados en los melanocitos.

En los pacientes con psoriasis tratados con calcipotriol tópico y fototerapia se ha reportado pigmentación, en base a estas observaciones se realizaron estudios en donde se demostró mejoría en las lesiones.

*Ermis* en 2001 incluyó 35 pacientes con lesiones bilaterales y simétricas en cada grupo. Utilizó calcipotriol 0.05 mg/g en crema o placebo en crema, fue aplicado en las lesiones una hora antes del tratamiento con PUVA terapia (8- metoxipsoraleno oral y UVA convencional) 2 veces a la semana. La terapia se continuó hasta que se obtuvieron resultados cosméticos aceptables. La repigmentación inicial ocurrió dentro de la 4ª y 8ª semana de tratamiento en los pacientes que utilizaron calcipotriol; se logró repigmentación el 75-100% en pacientes que utilizaron calcipotriol (17/35), demostrando mayor eficacia el calcipotriol que el placebo ya que solo repigmentaron 4 de 35 pacientes.<sup>23</sup>

#### **d) Pseudocatalasa**

Este es un tratamiento que se basa en el descubrimiento de que los pacientes con vitíligo presentan niveles elevados de peróxido de hidrógeno tanto en piel sana como afectada, y bajos niveles de la enzima catalasa, con inactivación de peróxido de hidrógeno. Esta terapia de reemplazo usa un análogo de catalasa humana normal que contiene calcio y magnesio (pseudocatalasa), que en combinación con UVB de banda estrecha se estimula la actividad de los melanocitos.<sup>23</sup>

*Schallreuter* en 2002 realizó un ensayo clínico controlado con climatoterapia + pseudocatalasa otro grupo que recibió climatoterapia + placebo en crema Vs climatoterapia sola en un total de 59 pacientes. La repigmentación en grupo que recibió pseudocatalasa + climatoterapia inició entre 10 y 16 días comparado con 8 a 24 semanas cuando se utiliza pseudocatalasa como monoterapia. Y 8 a 14 semanas utilizando climatoterapia sola.<sup>23</sup>

#### **e) Melaginina**

*Souto* en 1997, realizó un ensayo clínico controlado comparando Melaginina que es un medicamento tópico extraído de la placenta humana Vs placebo. Todos los pacientes fueron expuestos a luz infrarroja (250Watts) por 15 minutos. La mejoría fue medida mediante la presencia de áreas de repigmentación focales o difusas, sin cambios o incluso incremento en el tamaño de la lesión. 6/10 pacientes con melaginina mejoraron y 5/10 con placebo mejoraron, por lo que no se observó mejoría significativa entre los grupos.<sup>23</sup>

#### **f) Prostaglandina E<sub>2</sub> gel**

La prostaglandina E<sub>2</sub> actúa como inmunomodulador de los melanocitos y así como regula su proliferación. Se ha aplicado en vitíligo estable que afecte < 5% de superficie corporal. Se aplicó en vehículo en gel al 0.25 mg 2 veces al día durante 6 meses. Encontraron que en vitíligo vulgar una repigmentación de 71%, y que los pacientes con lesiones de menos de 6 meses presentaban mejor respuesta y con inicio de la mejoría en 1.5 meses, de predominio en localización en cara. La incidencia de efectos adversos fue de 18% únicamente con sensación de ardor, especialmente en labios.<sup>36.1</sup>

#### **Fotoquimioterapia**

LA PUVA terapia se basa en la utilización de una sustancia fotosensibilizante (administrada vía oral, tópica, mediante balneoterapia) y la posterior exposición a rayos UVA; existen distintas modalidades terapéuticas que se detallan a continuación:

##### **a) PUVA tópica (psoraleno + UVA artificial) / PUVA SOL tópico (psoraleno tópico + exposición solar).**

Esta modalidad se utiliza en máculas aisladas y consiste en la aplicación de una sustancia fotosensibilizante en solución diluida (8- metoxipsoraleno, psoraleno sintético), seguido de UVA artificial (0.25J/cm<sup>2</sup>) o exposición solar. Se han utilizado distintos preparados tópicos con efecto fotosensibilizante, seguido de exposición solar/UVA ej: Khellina 2% o preparados fitoterápicos que contienen furocumarinas (aceite esencial de lima, bergamota, ácido acético y éter).

*Procaccini* en 1995 realizó un ensayo clínico controlado comparando la aplicación de Khellina en 2 diferentes vehículos seguido por exposición de UVA. 40 pacientes aplicaron khellina al 5% en crema o khellina al 3% in 1-metil-2-pirrolidona en un lado del cuerpo y del otro lado aplicaron placebo antes de la exposición de UVA. El segundo grupo de 32 pacientes aplicaron solo el vehículo en crema con base de metil-2-pirrolidona antes de exposición de UVA. En ambos grupos se encontró mayor repigmentación en los sitios de aplicación de UVA independiente de la aplicación de placebo o Khellina, con repigmentación folicular y raramente marginal.<sup>23</sup>

##### **b) Tópico PUVAsol.**

*Khalid* en 1995 comparó PUVASol con esteroides tópicos, propionato de clobetasol. El propionato de clobetasol fue superior que la terapia con PUVASol logrando un 75% de repigmentación.<sup>23</sup>

**c) Oral PUVASol.**

*Pathak* en 1984 comparó los diferentes compuestos de psoralenos, combinados con la exposición a la luz solar. Agrupo un total de 596 pacientes, asignándoles uno de los siguientes 9 grupos de tratamiento: 0.3 y 0.6mg 8-MOP/kg, 0.8, 1.8 y 3.6mg TMP (trioxalen)/kg, una combinación de 0.3mg 8-MOP y 0.6 mg de TMP/kg, 0.6 y 1.2 mg psoralenos/kg y placebo. Todos los participantes fueron expuestos gradualmente a la luz solar. Después de 2 años de terapia 366 pacientes fueron evaluados. La pigmentación total fue expresada en porcentajes e incluyó todas las zonas afectadas del cuerpo, siendo mayor en el grupo de pacientes que recibieron 8 MOP con 31 y 25% (para 0.3 y 0.6 mgs respectivamente) y en el grupo de psoraleno con 29%. El grupo de TMP respondió menos con 19, 17 y 14% (3.6, 0.8 y 1.8mgs respectivamente) y el grupo placebo no mostró respuesta.

Los efectos adversos que más se encontraron fueron náuseas, prurito, mareo, cefalea, síntomas gastrointestinales, siendo mayores en el grupo de MOP, seguido de TMP. Siendo llamativo que se alcanzaron mejores resultados con dosis menores de medicamento.

**d) UVB banda corta.** Se utiliza luz UVB (310-315nm).

Este es un tratamiento que actualmente se utiliza para vitiligo no segmentario en niños y adultos, dándose 2 sesiones semanales sin ser días consecutivos. Los mejores resultados se han obtenido en cara seguido de tronco y extremidades, los resultados más pobres han sido en lesiones de manos y pies. En aproximadamente 2/3 de los pacientes la despigmentación recurre al año en áreas repigmentadas.

*Tjioe* realizó estudio con 27 pacientes, los cuales se aleatorizaron al grupo de UVB banda corta + ácido fólico y vitamina B12 Vs UVB de banda estrecha. El tratamiento fue seguido durante un año o hasta que la total repigmentación ocurriera. No se encontró diferencia con la adición de ácido fólico y vitamina B12. La máxima repigmentación ocurrió en zonas de cara, cuello, antebrazos, espalda y piernas

mientras que menos del 25% de la repigmentación ocurrió en manos, muñecas, pies y tobillos.<sup>23</sup>

*Westerhof et al* compararon el tratamiento de UVB banda corta Vs Psoralenos tópicos + UVA, en un total de 281 pacientes, teniendo como resultados pigmentación de 46% del grupo de PUVA Vs 67% del grupo de UVB (311nm) teniendo este último las ventajas de una repigmentación más rápida con menos fototoxicidad, xerosis y menos contraste en el color de pigmentación, así como menos acumulación de radiaciones.<sup>36</sup> Njoo realizó un estudio controlado en donde sugiere que el tratamiento con UVB banda estrecha como monoterapia es seguro y efectivo en niños.<sup>37</sup>

Tabla. Comparación de las distintas modalidades terapéuticas de fototerapia y fotoquimioterapia. (Porcentaje de éxitos: indica buena repigmentación o cuando son resultados mencionados específicamente como más del 50% de repigmentación)<sup>38</sup>

	PUVA SISTÉMICA	PUVA SOL SISTEMICO	KUVA SISTEMICO	PUVB SISTÉMICO
Indicaciones	V. generalizado	V. generalizado	V. generalizado	V. generalizado
Pauta	8- MOP (0.6mg/kg/día), 2 hr antes de UVA 3 sesiones/semana a días alternos. Incremento gradual hasta DME	8- MOP (0.6mg/kg/día), 2 hr antes del sol. 3 sesiones/semana Incremento gradual hasta DME	Khellina 100mg/día 2 hr antes de PUVA (5-10j/cm2 al inicio) 3sesiones/semana días alternos.	8- MOP (0.6mg/kg/día), 2 hr antes de UVB de banda estrecha (0.03J/cm2 al inicio) 3 sesiones/ semana días alternos. Incremento gradual de 0.03J/cm2 por sesión
Niños	Mayores de 10 años	Mayores de 10 años	Mayores de 10 años	Mayores de 10 años
F. Koebner	Posible	Posible	Posible	Posible
Efectos 2º	Menos riesgos de fototoxicidad que tópica. Múltiples a corto y largo plazo	Menos riesgos que con PUVA sistémica. Múltiples a corto y largo plazo	Nauseas, gastritis, elevación de transaminasas. Menos fototoxicidad, menores a corto plazo y largo plazo que MOP	Mismos efectos que PUVA a corto plazo. Efectos a largo plazo aun inciertos, necesaria menos dosis acumulada de julios que PUVA

Cuidados	Antes: descartar Porfiria, LES, fármacos fotosensibilizantes, estudio oftalmológico	Igual que PUVA sistémica	Igual que PUVA sistémica	Igual que PUVA sistémica
Otros	En consultorio	ambulatorio	ambulatorio	En consultorio
% de éxitos	84%	84%	70%	Similar a PUVA según trabajos publicados

### **Tratamiento quirúrgico.**

El tipo de vitíligo que mejor responde a esta terapia es el focal y el segmentario que tienden a ser estables (sin modificaciones por mas de 2 años).

En 1952 *Spennner y Tolmach*, propusieron la utilización de injertos de piel pigmentada en el tratamiento del vitíligo.

**a) Injertos de epidermis.** Es la técnica quirúrgica mas frecuentemente utilizada para el tratamiento de vitíligo. Se provoca la formación de una ampolla en el área donadora mediante un aparato de succión de 200 a 500 mmHg durante 1 a 2 horas o por medio de la aplicación de nitrógeno líquido por 20 a 25 seg, posteriormente el techo de la ampolla es removido y colocado en el área a tratar, reforzandolo con vendaje. La repigmentación se puede observar en una o 2 semanas y la repigmentación total se obtiene de 1 a 3 meses.

*Kim HY et al* realizaron un estudio comparativo de la respuesta al tratamiento con injertos de epidermis entre 26 pacientes con vitíligo estable (3 meses sin presentar nuevas lesiones) y 14 con vitíligo activo. Teniendo como resultado la pigmentación completa en el 73.1% del primer grupo y 71.4% del segundo por lo que concluyó que el tratamiento es efectivo para ambos grupos de vitíligo. Se ha reportado que el tratamiento con injertos de epidermis es el manejo que brinda mejores resultados, así como también se encontró que la hiperpigmentación del área donante es el efecto adverso más frecuentemente presentado.<sup>39</sup>

*Lee AY et al* afirman que la preparación del área donadora mediante tratamiento con PUVA incrementa el número de melanocitos y mejora resultados clínicos.<sup>40</sup>

*Mini- injertos autólogos:* se realizan múltiples y pequeñas biopsias por punch de 1 a 2 mm de la parte donadora y posteriormente son colocados en el área a tratar con una separación de 4 a 5 mm. Por lo general ocurre una repigmentación centrífuga de 2 a 5

mm en cada injerto pudiéndose homogenizar y mejorar la pigmentación mediante PUVA.

*Malakar S y Dhar S* realizaron estudio de mini injertos autólogos, teniendo como muestra a 1000 pacientes de los que el 74.55% alcanzó una repigmentación de 90 al 100%. Las complicaciones fueron pigmentación moteada, piel con aspecto empedrado, apariencia abigarrada, siendo en su mayoría revertidas con PUVA terapia. Otras complicaciones encontradas en menor concentración fueron cicatrices queloides e hipertróficas y despigmentación del injerto. El tratamiento de mini injertos autólogos, es el manejo quirúrgico que mayores efectos adversos provoca (mas frecuente cicatrices queloides), sin embargo el método mas sencillo, rápido y barato.

41

### **b) Transplante de epidermis cultivada in Vitro.**

Se forman ampollas por medio de la técnica de succión o de nitrógeno líquido, luego se hace una biopsia por rasurado de 1 a 10cm<sup>2</sup>. La epidermis es tratada con tripsina, y los melanocitos son aislados y cultivados durante 3 semanas en un cultivo acelular. Los melanocitos se adhieren en una gasa envaselinada que se coloca en el área a tratar.<sup>42</sup>

### **c) Transplante de melanocitos no cultivados.**

*Gauthier y Surleve-Bezeille* describieron un método parecido al de los melanocitos cultivados in Vitro, sin embargo en este caso los melanocitos fueron aislados directamente de la piel occipital (2cm<sup>2</sup>). Los melanocitos fueron tratados con tripsina y EDTA, colocados en solución salina e inyectados como una suspensión dentro de las ampollas creadas con nitrógeno líquido en el área receptora.

## **Otros**

### **Terapia psicológica**

*Papadopoulus* en 1999 realizó terapia cognitivo conductual en un grupo de pacientes con vitíligo, teniendo como objetivo evaluar la eficacia del empleo de terapia cognitivo-conductual para mejorar la autoestima, imagen corporal y la calidad de vida en pacientes con vitíligo, así como también evaluar el efecto de la terapia en el curso de la enfermedad. Se incluyeron 16 pacientes de los cuales 4 ya estaban recibiendo otros tratamientos por lo que fueron excluidos. Los pacientes que se incluyeron en el grupo de tratamiento psicológico recibieron 1 hora de terapia semanal. Los pacientes del grupo control no tuvieron cambios en su tratamiento medico convencional.



Se tomaron controles fotográficos antes de la terapia y 5 meses después del término de la misma. Se aplicaron cuestionarios (calidad de vida, imagen corporal/disforia), antes, durante y después del término de las sesiones.

Los resultados indican un sustancial efecto en la calidad de vida de los pacientes, mejoría en la percepción de imagen corporal, en el grupo de tratamiento.

En cuanto a las lesiones de piel encontraron en 3 de los pacientes del grupo experimental una reducción del tamaño del 26% a 35%, en los otros 2 casos en donde los pacientes pertenecían al grupo control observaron incremento de 33% a 51% en el tamaño de las lesiones. Los autores concluyen que la terapia cognitivo conductual puede mejorar la auto estima del paciente, la calidad de vida, así como la evolución de la enfermedad; Este estudio se considera como único en su tipo, sin embargo cuenta con sesgos ya que los tratamientos y la evaluación dermatológica no se especifican, así como el número de pacientes no es significativo.<sup>43</sup>

### Despigmentación

Se realiza con monobenzil éter de hidroquinona es recomendado realizarla cuando la superficie corporal esta afectada por vitíligo en mas del 80%, si es posible se recomienda utilizar laser Q- switcher ruby con 4 hidroxifenol para destrucción de melanocitos remanentes.<sup>44</sup>

### Evaluación clínica del tratamiento

Durante los últimos años se han buscado escalas para la evaluación de respuesta a tratamiento del vitíligo siendo estas subjetivas; diferentes autores únicamente mencionan como pobre, moderada, buena o excelente respuesta al tratamiento.

*Hossain D*, tomando como base que las lesiones de vitíligo presentan tres patrones de respuesta como son: coloración amarillo difusa, reducción gradual del tamaño y repigmentación folículo céntrica. Sugiere el empleo de una escala de evaluación que divide en 5 grados: sin respuesta (-), pobre respuesta (+), moderada respuesta (++) , buena respuesta (+++) , y excelente respuesta (++++). Tabla3.<sup>45</sup>

Parámetro	-	+	++	+++	+++
Cambio en color	Sin cambio	Tinte amarillo	Ligero contraste entre color de la lesión y color de la piel de alrededor	Sin contraste entre el color de la lesión y el color de la piel de alrededor	100% remisión de todas las lesiones tratadas
Cambios en el tamaño	Sin cambio	Mayor de 5mm de reducción de diámetro	Mayor de 10mm de reducción en el diámetro	Más de 10mm de reducción en el diámetro	

Repigmentación foliculocentrica	Sin repigmentación	Mayor de 5 mm de repigmentación perifolicular	Mayor de 10mm de repigmetación perifolicular	Más de 10mm de repigmentación perifolicular	
---------------------------------	--------------------	---	--	---	--

- sin respuesta;+ respuesta media; ++ moderada respuesta;+++ marcada respuesta; ++++ respuesta completa.

*Parsad D* et al realizaron un estudio clínico de los patrones de repigmentación en pacientes con vitíligo, con diferentes modalidades de tratamiento, encontrando que con PUVA terapia el patrón de repigmentación es perifolicular, con esteroides tópicos es difuso y con PUVA y/o calcipotriol es marginal; después de 6 meses de haber suspendido el tratamiento tópico la repigmentación marginal fue la mas estable (93.3), perifolicular (91.7%), combinada de (84.4), la difusa es la que inicia de manera más rápida sin embargo menos estable (78.5%).<sup>46</sup>

### Aspectos psicológicos del vitíligo

La etiología del vitíligo ha sido abordada desde diferentes teorías y puede ser multifactorial, al mismo tiempo se desconoce en que medida cada factor ya sea biológico o psicológico influye en el inicio de la enfermedad.

*Ingram* establece que la piel es una extensión de la mente y por lo tanto es una parte esencial del carácter y de la personalidad. Así mismo la piel provee de auto-imagen y de autoestima así como juega un papel importante en el proceso de socialización, el cual inicia en la niñez y continúa en la etapa adulta.<sup>47</sup>

*Silvan* señala que la expresión de las emociones, la relación que tiene la persona con su entorno o ambiente, la personalidad y los eventos que producen estrés como las pérdidas y el apoyo social son factores que intervienen de manera activa en el vitiligo.

48

Por otro lado, *Ginsburg* considera que los siguientes factores determinan la intensidad y el impacto de una enfermedad sobre la vida de la persona:

1. La historia natural de la enfermedad como: el origen, inicio, curso, frecuencia, localización y que tan tratable es.
2. Características como la personalidad, el carácter, valores, salud física, desordenes psiquiátricos, auto estima e imagen corporal.
3. Situación de vida de la persona, el apoyo social que posee, actitudes de los conocidos, amigos, y en el trabajo.
4. Actitudes de la sociedad en masa hacia la enfermedad.

*Porter* Realizó un cuestionario en 62 paciente con vitíligo encontrando que 2/3 de los pacientes se sentían apenados con su enfermedad, así como la mayoría presentó ansiedad, y preocupación con respecto a la evolución de enfermedad, y 1/3 de estos presentaba interferencia con sus vidas sexuales.

Se ha determinado que existe una alteración en la calidad de vida de los pacientes que tienen vitíligo, más aún en aquellos en quienes se afecta la cara, cabeza, cuello, manos.

### **¿El vitíligo es una enfermedad con influencia psicológica?**

El estrés, es definido por Selye como una respuesta inespecífica del cuerpo hacia cualquier demanda. Las demandas específicas como el calor, el frío, etc. Todos estos agentes incrementan la demanda de un reajuste para la actuación de funciones adaptativas las cuáles restablecen la normalidad.<sup>49</sup>

El papel de eventos estresantes en el inicio o exacerbación de condiciones de la piel ha sido sugerido en varias enfermedades de la piel; además el estrés relacionado con enfermedad resulta de un estigma social y una disminución de la calidad de vida puede exacerbar la enfermedad y afectar el curso de la enfermedad.<sup>50</sup>

Se ha sugerido que el estrés incrementa niveles de hormonas neuroendócrinas, altera el nivel de neuropéptidos y neurotransmisores en el sistema nervioso central y también afecta el sistema inmune.<sup>51</sup> Los nervios autonómicos pueden estimular la disminución de neuropeptidos en la piel. En las biopsias de piel del vitíligo no segmentario se ha detectado una alta reactividad con neuropéptidos y marcadores neuronales. En pacientes con vitíligo localizado y diseminado existe aberración de neuropeptidos circulantes, que modulan la actividad de las células Natural killer.<sup>52</sup>

Los niveles circulantes de norepinefrina se encontraron significativamente incrementados en pacientes con vitíligo, en comparación con controles sanos, lo que soporta la teoría de un posible vinculo entre estrés basado en las catecolaminas y la exacerbación de vitíligo. Estas observaciones neuroendócrinas han sido integradas en la hipótesis inmunológica de la patogénesis de la enfermedad que propone una patogénesis psico-neuro-endocrino-inmunológico del vitíligo.<sup>53</sup>

El vitíligo al ser una enfermedad visible tiene un impacto social importante, con gran influencia en las relaciones interpersonales. Las enfermedades de la piel pueden provocar emociones negativas como ansiedad, depresión, alteraciones del auto imagen y de las actividades diarias de los pacientes.<sup>52</sup>

## **Influencia del estrés en el inicio del Vitiligo**

En conjunción con otros aspectos psicológicos el estrés contribuye al inicio y exacerbación de muchas enfermedades. Cada persona tiene un órgano blanco el cual es sensible al estrés y es definido por factores genéticos o ambientales. *Stanislav* explica que los eventos percibidos como estresantes son el resultado de la relación entre las demandas del medio ambiente y las características y habilidades de la persona para responder a esas demandas.<sup>49</sup>

Se han investigado los factores que intervienen en el inicio de las enfermedades crónicas como el vitiligo y se sabe que los pensamientos de los pacientes sobre su enfermedad son decisivos para el curso, condición y tratamiento de la misma.

Las investigaciones que abordan la relación entre vitiligo y estrés han arrojado que en más de un 50% de los enfermos, e incluso en un 70% relacionan la aparición de la enfermedad después de eventos estresantes (periodo no mayor a un año), los principales estresores en pacientes adultos son: los conflictos con la pareja, problemas en el trabajo, conflictos familiares, la muerte de personas queridas, la separación de algún miembro de la familia, por razones de trabajo, estudios o casamiento, la enfermedad de algún familiar cercano, sobrecargas con los estudios, problemas de vivienda, problemas económicos, entre otros.<sup>54-55</sup>

En una encuesta realizada en el 2004, en Irán a 80 pacientes con diferentes enfermedades dermatológicas; más del 60 % reconocen el estrés como causa de su enfermedad y le atribuyen el inicio de su enfermedad a un evento estresante en sus vidas. También reconocen que su conducta esta relacionada con la mejoría o con el que se exacerbe la enfermedad; reconocen que ellos pueden hacer mucho para controlar su vitiligo. Los pacientes con mayor tiempo de evolución de su padecimiento, aproximadamente 41.3 %, creen que hay muy poco o casi nada que hacer para mejorar.<sup>56</sup>

## **Perfil de personalidad del paciente con vitiligo**

*Porter* ha propuesto un perfil de personalidad que describe al paciente con vitiligo como neurótico con desórdenes de ajuste, depresión y ansiedad predominantemente.

57

*López-González* menciona a partir de estudios de personalidad del paciente con vitiligo que en adultos se reportan síntomas de ansiedad, depresión, agresividad e irritabilidad, así como una tendencia al aislamiento social, a sentirse rechazados, y

como consecuencia, hay dificultades en las relaciones interpersonales y en particular en las relaciones sexuales.<sup>54</sup>

En un estudio llevado a cabo en enfermos de vitiligo bajo tratamiento con melagenina-sustancia repigmentante de la piel, de origen placentario- se encontró que las personas que más rápido repigmentaron a los 3 meses de la aplicación del medicamento, tuvieron niveles más bajos de ansiedad, depresión y de estrés percibido antes del tratamiento, comparados con aquellos que repigmentaron más tardíamente.<sup>58</sup>

Este mismo autor, identificó durante un programa para el manejo de vitiligo, *Active Mastery* que el 20 % de los pacientes que están conscientes de su enfermedad y que activamente manejan sus sentimientos aprendiendo acerca de su enfermedad, aprenden a aceptar su enfermedad disminuyendo su vergüenza. El 40 % acepta la enfermedad pero ignora el problema, no se avergüenzan demasiado y no hacen muchos esfuerzos por esconder sus lesiones. Y el último grupo con el 40 % restante experimenta dificultades para manejar su vitiligo y está deprimido.

*Porter* por lo tanto, identificó que los pacientes que se sienten crónicamente avergonzados, que hacen muchos esfuerzos por esconder sus lesiones y se aíslan; tienen un nivel de auto estima bajo.

### **Morbilidad Psiquiátrica en pacientes con vitiligo**

*Kent* Observó un 35% de prevalencia de morbilidad psiquiátrica en pacientes con vitiligo de UK.<sup>59</sup>

*Picardi* encontró una prevalencia de depresión del 25% en pacientes italianos con vitiligo.<sup>60</sup>

*Matoo* reporta en población de la India hasta un 56-75% alteraciones psiquiátricas. Las características de los perfiles psiquiátricos fueron: depresión (10%), distimia (7-9%), alteraciones del sueño (20%), pensamientos suicidas (10%), intentos suicidas (3.3%) y ansiedad (3.3%).<sup>57</sup>

*Ocampo* encontró en pacientes del centro dermatológico Ladislao de la Pascua 64% de depresión, de estos 22% depresión mayor. 80% presentaban ansiedad y de estos 8% ansiedad severa.<sup>61</sup>

El impacto de las enfermedades de la piel en la calidad de vida es considerado en la mayoría de casos como un fuerte predictor de enfermedad psiquiátrica.

Basados en la alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en estos estudios, algunos autores sugieren que la evaluación psiquiátrica es necesaria en enfermedades crónicas y en las que pueda existir estigmatización como lo es el vitíligo.

### **Ansiedad**

*Aaron Beck* la define como una amenaza real o imaginaria hacia la seguridad, la salud, o estado psicológico. La ansiedad es un trastorno emocional o afectivo. Una persona puede llegar a estar ansiosa si percibe peligro hacia alguna institución o valor que cree importantes.<sup>62</sup>

La ansiedad es una emoción universal, un acompañante normal del crecimiento, de los cambios, de la experimentación de cosas nuevas en la vida de los seres humanos. También es considerada como una emoción natural cuando esta presente al enfrentar un posible daño y se disipa cuando esa posibilidad de daño ya no esta presente.

### **Ansiedad Patológica**

La ansiedad patológica es una respuesta inapropiada a un estímulo concreto en base a su intensidad o a su duración. Si el nivel de ansiedad es desproporcionada ante la posible amenaza o si no esta presente una amenaza considerada objetiva, inmediata o aparente se considera patológica sin embargo, esto también depende de las normas sociales para su determinación.<sup>63</sup>

Es importante tomar en cuenta el significado de las situaciones que puede provocar esta respuesta emocional y el grado en el cual este ocurre en diferentes individuos en la misma situación, por ejemplo, al tener que hablar en público ante una audiencia una persona lo puede percibir como una catástrofe potencial y otra puede experimentarla como una situación mínima.

El pensamiento de la persona ansiosa se anticipa a un daño a si mismo, su familia, su propiedad o su estatus u otros valores intangibles. Frecuentemente su miedo lo relaciona con estímulos externos. El paciente con ansiedad esta muy pendiente de que amigos, otras personas o extraños lo rechazaran, humillarán o despreciarán. La anticipación a daño psicológico o físico esta relacionado con la ansiedad y consecuentemente cuando esas expectativas son formadas o propiciadas entonces la ansiedad es estimulada.<sup>62</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza de acuerdo con los criterios del DSM-IV, con una clasificación multiaxial y diagnóstico diferencial para una evaluación completa y sistemática de los

distintos trastornos mentales y enfermedades médicas, de los problemas psicosociales y ambientales, y del nivel de actividad de la persona.

De acuerdo a la siguiente clasificación:

**EJE 1.** Trastornos clínicos. Otros problemas que pueden ser objeto de atención clínica.

**EJE2.** Trastornos de personalidad y retraso mental.

**EJE 3.** Enfermedades Médicas.

***EJE 4. Problemas psicosociales y ambientales.***

**EJE 5.** Evaluación de la actividad global.

### **Instrumentos de Diagnóstico sobre la severidad de síntomas**

Los instrumentos más utilizados para diagnosticar la severidad de los síntomas son: Inventario de ansiedad de Beck (BAI), la escala de ansiedad de Hamilton entre otros.

#### ***Versión Mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)***

El BAI fue desarrollado por Beck en 1988, con objeto de poseer un instrumento capaz de discriminar de manera fiable entre ansiedad y depresión. Fue concebido específicamente para valorar la severidad de los síntomas de ansiedad.

#### **Descripción:**

Se trata de un inventario autoaplicable, compuesto por 21 ítems, que describen diversos síntomas de ansiedad. Se centra en los aspectos físicos relacionados con la ansiedad, Los elementos que lo forman están claramente relacionados con los criterios diagnósticos del DSM-IV.

#### **Puntuación:**

Cada ítem se puntúa de 0 a 3, correspondiendo la puntuación 0 a “poco o nada” 1 a “mas o menos”, 2 a “moderadamente” y la puntuación 3 a “severamente”. La puntuación total es la suma de las de todos los ítems (si en alguna ocasión se eligen 2 respuestas se considerará sólo la de mayor puntuación). Los síntomas hacen referencia a la última semana y al momento actual.

El rango de la escala es de 0 a 63. La puntuación en pacientes con trastornos de ansiedad es de 36.9-12.6 y en sujetos normales 9.7-7.0. Se ha mostrado apropiada para valorar cambios tras el tratamiento.

#### ***Versión Mexicana del Inventario de Depresión de Beck (BDI)***

El BDI fue desarrollado por Beck en 1963, es una de las escalas más utilizadas internacionalmente para medir la severidad de los síntomas de depresión en muestras

clínicas y no clínicas con objeto de poseer un instrumento capaz de evaluar de manera fiable los síntomas de depresión.

**Descripción:**

Se trata de un inventario autoaplicable, compuesto por 21 ítems, que describen diversos síntomas de depresión. Representa un síndrome general de depresión que se puede dividir en tres factores altamente correlacionados: actitudes negativas hacia sí mismo, deterioro del rendimiento y alteración somática. Los elementos que lo forman están claramente relacionados con los criterios diagnósticos del DSM-IV.

**Puntuación:**

Cada ítem se puntúa de 0 a 3, correspondiendo la puntuación 0 a “poco o nada” 1 a “mas o menos”, 2 a “moderadamente” y la puntuación 3 a “severamente”. La puntuación total es la suma de las de todos los ítems (si en alguna ocasión se eligen 2 respuestas se considerará sólo la de mayor puntuación). Los síntomas hacen referencia a la última semana y al momento actual. El rango de la escala es de 0 a 63. Se ha mostrado apropiada para valorar cambios tras el tratamiento.

## **Tratamientos Psicológicos**

Existen diversos tratamientos psicológicos que se pueden utilizar para este tipo de padecimientos como son hipnosis, biorretroalimentación (*Biofeedback*), psicoanálisis, terapia cognitivo conductual.

### ***a) Terapia Cognitivo Conductual***

Este método se enfoca en identificar problemas específicos a través de la verbalización de pensamientos, sentimientos de los pacientes, y al observar conductas no adaptativas. Además investiga acerca de las creencias y eventos ambientales que anteceden para posteriormente minimizar estos patrones de pensamiento y conductas no adaptativas para finalmente llegar un cambio de patrones de cognición y conductas.<sup>55</sup>

Los métodos cognitivo conductuales utilizados se refieren a cogniciones disfuncionales (patrones de pensamiento) y conductas (acciones) las cuales dañan la piel e interfieren con la terapia dermatológica.

La terapia cognitivo conductual se ha utilizado en el tratamiento de síntomas de ansiedad, a través de varios ensayos clínicos se ha reportado que 60 % de los



pacientes mejoran en general y cerca del 30-40 % se pueden *considerar* como recuperados. En el tratamiento para depresión se ha reportado disminución de los síntomas en 50 %.

Según *White*, emociones como pena, enojo y el estrés están asociados al curso del vitiligo y la terapia cognitivo conductual puede ser útil en problemas emocionales como ansiedad y depresión secundarios a enfermedades dermatológicas.<sup>64-66</sup>

*Picardi* al igual que otros autores muestran su preocupación por la falta de intervenciones psicológicas para este padecimiento. En la actualidad solo existe un ensayo clínico, con una intervención psicoterapéutica en pacientes con vitiligo, este fue basado en la terapia cognitivo conductual y reportó un cambio significativo en la autoestima, calidad de vida y disminución de las lesiones. Sin embargo, aunque parece prometedor este tipo de terapia se observaron las siguientes limitaciones al ensayo clínico controlado de Papadopoulus et al, (mencionado antes); derivado del manejo de una muestra insuficiente se perdieron las ventajas de la aleatorización por lo cual se presentó un manejo deficiente de confusores; no se determinó el nivel de adherencia a tratamiento; no se aseguró la reproducibilidad del método; omitió el manual para el terapeuta y el paciente, así como no se demostró la competencia del terapeuta.<sup>67</sup>

### **Adherencia a tratamiento**

La adherencia a tratamiento se ha definido como el contexto en el cual el comportamiento de la persona coincide con las recomendaciones relacionadas con la salud e incluyen posibilidad del paciente para asistir a citas programadas, tomar los medicamentos tal y como se indican, realizar los cambios en el estilo de vida y por último completar los análisis o pruebas solicitadas. También se le conoce con el nombre de cumplimiento terapéutico.

Existen varios métodos para medir no adherencia a tratamiento, sin embargo actualmente no existe un método único para medir la adherencia por lo que se deben utilizar varios de ellos. En la clínica es muy importante identificar a los pacientes no cumplidores, incorporando esta actividad a la rutina diaria, por lo tanto es conveniente el uso de pruebas sencillas que no consumen grandes esfuerzos o tiempo.

Los artículos publicados hasta el momento hacen mención de 3 métodos para la medición de la adherencia al tratamiento: Métodos objetivos directos, métodos objetivos indirectos y métodos subjetivos.

Los *métodos objetivos directos*, son aquellos en los que se utilizan técnicas de laboratorio para medir niveles de fármacos o metabolitos, sin embargo no son de mucha utilidad ya que son costosos.

Los *métodos objetivos indirectos* es estos es valorada la no adherencia a partir de circunstancias que se relacionan con él grado de control de la enfermedad, los métodos mas utilizados son: recuento e comprimidos, asistencia a citas programadas, valoración de la eficacia terapéutica alcanzada, valoración de los efectos adversos de los medicamentos.

Los *métodos subjetivos indirectos* es estos se utilizan cuestionarios, las técnicas de entrevista, el juicio del médico, la impresión clínica.<sup>4</sup>

# **PROCOLO DE TESIS**

**JUSTIFICACIÓN.**

El vitíligo es una enfermedad con baja prevalencia poblacional (1-2%), en México es de las 10 dermatosis más frecuentes en la consulta dermatológica; en el Centro Dermatológico Pascua ocupa el tercer lugar en frecuencia en la consulta externa. Aunque cursa con una evolución benigna, tiene un alto costo social y familiar.

Si bien el vitíligo no es una enfermedad mortal, causa estigmatización de los pacientes llegando a presentar discriminación social, laboral por lo que se afecta su calidad de vida; ocasiona trastornos emocionales tales como ansiedad y depresión que a su vez tienen un impacto negativo en la evolución de la enfermedad.

Además existe un factor que en la práctica clínica del dermatólogo en ocasiones es olvidado como son los factores psicológicos; si bien no son la causa de la enfermedad, si contribuyen de manera indirecta; se ha observado en estos pacientes que al estar en situaciones estrés aumentan la secreción de cortisol, neurotensina,  $\beta$ -endorfinas, y por lo tanto pueden cursar con alteraciones de la inmunocompetencia.<sup>1-2-</sup>

3

Como se mencionó previamente los esteroides se utilizan en esta enfermedad basándose en la teoría de la autoinmunidad, nosotros utilizaremos en este estudio clobetasol 0.05% ya que se ha demostrado que los esteroides de clase I presentan mejor respuesta de repigmentación en los pacientes.<sup>28</sup>

En dermatología y específicamente en vitíligo no existen estudios clínicos en donde se combinen tratamientos médicos con psicológicos. Es necesario realizar este tipo de estudios ya que aunque se acepta mundialmente que este padecimiento tiene implicaciones emocionales, hasta el momento no se sabe si las intervenciones de este tipo pueden ser benéficas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

En la práctica dermatológica se sabe que los episodios de ansiedad y depresión en los pacientes pueden exacerbar la psoriasis, acné, eccema, urticaria, vitíligo, etc.

Hay estudios en los que se han demostrado los efectos psicológicos en los pacientes con vitíligo, así como las determinantes psicosociales en la aparición y curso del mismo.

Las investigaciones que abordan la relación de vitíligo y estrés han arrojado que 50% de los enfermos e incluso en 70%, aparece la enfermedad luego de la ocurrencia de eventos estresantes (de un periodo no mayor de un año).<sup>3</sup> En niños se ha encontrado ansiedad, depresión e intranquilidad, y en los adultos también se han encontrado síntomas de ansiedad, depresión, agresividad e irritabilidad, con dificultades en las relaciones interpersonales y en lo particular en las relaciones sexuales.<sup>3</sup>

Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

**¿Existe diferencia en la proporción de pacientes con vitíligo de reciente inicio que mejoran comparando tratamiento tópico con clobetasol con y sin terapia cognitivo conductual?**

#### **HIPOTESIS.**

El tratamiento combinado con clobetasol y terapia cognitivo conductual mejorará 15% mas a pacientes adultos con vitíligo de reciente inicio en comparación con la terapia tópica de clobetasol.

#### **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

##### **Objetivo General.**

1. Comparar la efectividad del tratamiento tópico con clobetasol y terapia cognitivo conductual Vs tratamiento tópico con clobetasol en pacientes adultos con vitíligo de reciente inicio.

##### **Objetivos específicos.**

1. Determinar el nivel de ansiedad y depresión basal en ambos grupos
2. Determinar el nivel de ansiedad y depresión posterior a las intervenciones
3. Calcular la magnitud del efecto dermatológico a los 2 meses del tratamiento.
4. Determinar el efecto dermatológico terapéutico a los 4 meses.

#### **SUJETOS, MATERIAL Y METODOS**

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” ubicado en avenida Dr. Vertiz 464, Col Buenos Aires, México D.F., el cual pertenece a los servicios de salud del Departamento del Distrito Federal con turnos de atención matutino y vespertino; ofrece servicios de consulta externa general en dermatología, y unidad de fototerapia, clínicas de ampollas, colágenas, dermatitis por contacto,

micología, pediatría, dermato-oncología, enfermedades de transmisión sexual, cirugía dermatológica, dermatopatología, laboratorio clínico, radiología, oftalmología, odontología y rehabilitación; en total se otorgan aproximadamente 42,000 consultas de primera vez al año y de estas 1200 son de vitíligo. Todos los pacientes atendidos en general tienen un nivel socioeconómico medio-bajo.

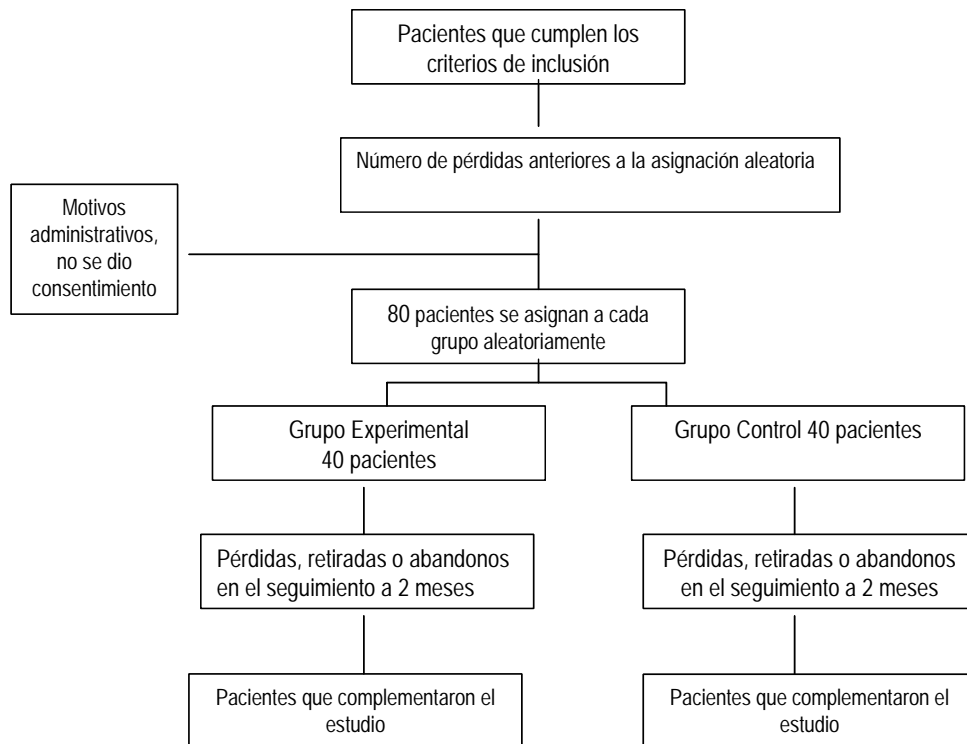
**Lugar:** Consulta externa del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua (CDP).

**Tiempo:** El trabajo de campo se llevará a cabo de julio 2008 a mayo del 2009.

### Diseño del estudio.

Ensayo Clínico Controlado Aleatorio.

Flujo de pacientes de Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria de acuerdo con la propuesta CONSORT.



**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos con asignación aleatoria a tratamiento.

### Tamaño de muestra

$$\hat{p} = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (\bar{1} + (n-1)\phi)}{n[(\mu_1 - \mu_2)/\sigma]^2}$$

Donde:

$z\alpha$  valor de una normal estándar para una prueba de hipótesis de dos colas ( $\alpha/2$ )

$z\beta$  es el valor de una distribución normal estándar asociada al poder de la prueba

$\sigma^2$  es la varianza común asumida para ambos grupos

$\mu_1 - \mu_2$  diferencia de medias entre los dos grupos ( $\mu_1 - \mu_2 / \sigma$ : tamaño del efecto  $-n$  número de puntos en el tiempo (mediciones)

$\rho$  correlación asumida entre mediciones

$z\alpha = 1.96$  ( $\alpha = 0.05$ ).

Prueba de hipótesis bilateral, 5% significancia

$z\beta = 0.842$ , poder 80%

Tamaño del efecto  $\mu_1 - \mu_2 / \sigma = 0.5$

$n = 2$

$\rho = 0.15$  (se espera una mejoría superior a 15%)

$$N = \frac{2(1.96 + 0.842)^2(1 + (2 - 1) \cdot 0.15)}{2[0.5]^2}$$

En función a lo anterior se determinó un tamaño de muestra de 36 pacientes por cada grupo

### **Población en estudio.**

#### **Criterios de inclusión.**

1. Pacientes de 18 a 40 años de edad
2. Sexo masculino o femenino
3. Pacientes con vitíligo que presenten afectación facial y/o manos
4. Pacientes con lesiones dérmicas de menos de 2 años de evolución.
5. Pacientes con nivel de ansiedad leve a moderado ( previa evaluación psicológica)

6. Pacientes que no han recibido tratamiento previo para vitiligo o con 4 semanas de haberlo suspendido.
7. Pacientes que aceptaron acudir a citas semanales de psicología
8. Pacientes que mediante el consentimiento informado acepten participar en el estudio

#### **Criterios de no inclusión.**

1. Pacientes con otras enfermedades crónicas además de vitiligo.
2. Que tengan dificultades para acudir a sus consultas
3. Que durante el tiempo que han sido atendidos en el CDP han faltado a más del 10% de sus citas.
4. Que hayan estado o estén actualmente recibiendo apoyo u orientación psicológica o psiquiátrica para manejar su padecimiento.
5. Que estén bajo tratamiento psicofarmacológico

### **DEFINICION DE VARIABLES**

#### **VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

<b>Variables</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Edad (INEGI 1990-2003)</b>	Periodo transcurrido entre la fecha de nacimiento de la persona a la fecha de intervención.	Años cumplidos del sujeto al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Años
<b>Sexo (INEGI 1990-2003)</b>	Distinción biológica que clasifica a las personas en hombres y mujeres.	Definido como el rol social del hombre o de la mujer	Cualitativa nominal	Hombre = 1 Mujer = 0
<b>Escolaridad (INEGI 1990-2003)</b>	Periodo de tiempo durante el cual se asiste a la escuela	Nivel de educación de una persona determinada	cuantitativa	Grado de escolaridad

#### **Variable de intervención**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Terapia Cognitivo Conductual</b>	Procedimiento activo y estructurado; de tiempo limitado, que se utiliza para modificar pensamientos irracionales y esquemas de	Aplicación de técnicas cognitivas, conductuales y emotivas para lograr un cambio en la conducta, esquemas de pensamiento y estado de ánimo.	Cualitativa	Presente Ausente



	conducta, para hacerlos adaptativos.			
--	--------------------------------------	--	--	--

## Variables de Resultado

<b>Variables Primarias</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Mejoría Dermatológica Cuantitativa</b>	Repigmentación de la mancha acrómica del vitíligo	Se realizará control iconográfico, y análisis morfométrico	Cuantitativa/Razón	%de repigmentación
<b>Mejoría Dermatológica Cualitativa</b>	Repigmentación de la mancha acrómica del vitíligo	Mediante control iconográfico se evaluará la repigmentación clínica que presente el paciente	Cualitativa/Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin respuesta</li> <li>+ Respuesta Leve</li> <li>++ Respuesta Moderada</li> <li>+++ Respuesta Marcada</li> <li>++++ Respuesta completa</li> </ul>

<b>Variables Secundarias</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de variable/ Escala</b>	<b>Unidad de medida</b>
<b>Ansiedad</b>	Reacción Global del organismo ante una situación que percibe como amenazante a su existencia y que incluye aspectos emocionales, cognitivos, somáticos y	Cuestionario de Ansiedad de Beck	Cualitativa/ intervalo	<ul style="list-style-type: none"> <li>0-5 Sin ansiedad</li> <li>6-17 Ansiedad Leve</li> <li>18-28 Ansiedad Moderada</li> <li>&gt;29 Ansiedad Severa</li> </ul>

	conductuales			
<b>Depresión</b>	Trastorno afectivo donde el paciente sufre de un decaimiento del estado de ánimo con reducción de energía y disminución de su actividad.	Cuestionario de Depresión de Beck	Cualitativa/ intervalo	0-9 Sin Depresión 10-18 Depresión Leve 19-29 Depresión Moderada 30-63 Depresión Severa

## Variables de Proceso

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable/ Escala	Unidad de medida
<b>Adherencia a Tratamiento Dermatológico</b>	Cumplimiento con su tratamiento dermatológico	Se realizará mediante Asistencia a sus citas	Cuantitativa/ Razón	Buena adherencia 80% o más, Regular 60-79% Mala 40-59%
<b>Adherencia a Tratamiento Psicológico</b>	Cumplimiento con su tratamiento psicológico	Cumplimiento de citas de terapia, actividades y tareas escritas o actuadas.	Cuantitativa/ Razón	Buena adherencia 80% o más, Regular 60-79% Mala 40-59%

## Plan de análisis:

### Análisis descriptivo

Las variables sociodemográficas, las características clínicas y psicológicas se analizarán a través de medidas de tendencia central; los resultados serán presentados por medio de porcentajes, tablas de contingencia, gráficas de barra y pastel.

### Descripción general del estudio.

1. Los pacientes serán captados de la consulta externa de dermatología del centro dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", durante los meses de julio del 2008 a enero del 2009.
2. Se les propondrá su participación en el estudio.
3. En caso de aceptar participar, no deberán aplicar tratamiento para vitíligo (en caso de utilizarlo) por un periodo de 4 semanas.
4. Elaborar una historia clínica dermatológica
5. Realización de Test para valorar y clasificar el nivel de ansiedad y/o depresión (por psicología)
6. El paciente deberá firmar carta de consentimiento informado.
7. Asignación de los pacientes a los grupos de manera aleatoria.
8. Se formarán dos grupos: El grupo experimental que recibirá tratamiento con clobetasol y terapia cognitivo conductual, y el grupo control en donde recibirán terapia médica tópica con clobetasol.
9. Los pacientes de ambos grupos deberán presentar niveles de ansiedad de leve a moderada.
10. Toma de control iconográfico inicial de los pacientes, a los 2 meses y a los 4 meses que termina el ensayo clínico.
11. Se citará a los pacientes cada 2 semanas para valorar posibles efectos adversos por el uso de clobetasol, hasta completar las 8 semanas de aplicación del tratamiento.
12. Al finalizar la aplicación del tratamiento asistirán a 2 revisiones mensuales, para completar la evaluación de la respuesta del tratamiento.
13. la evaluación de adherencia a tratamiento se realizara mediante numero de asistencias a las que acudieron los pacientes durante el protocolo tanto a dermatología como a psicología
14. Por parte del servicio de Psicología se realizaran las terapias cognitivo conductuales grupales por semana con una duración de 2 horas; siendo un total de 8 sesiones.
15. Al término del estudio se realizara el análisis de datos, informe técnico final y la planeación de divulgación de los datos: tesis y publicación.

**Hoja de captura de datos: (Ver anexos)**

**Aspectos éticos.**

El estudio se realizará a los pacientes de acuerdo a la ley general de salud. Se garantizará la confidencialidad de la información aportada por los pacientes.

En la hoja de consentimiento informado se incluyen los objetivos del estudio, tratamiento, beneficios y los efectos esperados del mismo (ver anexo).

Los resultados se darán a conocer en forma general sin datos que identifiquen ningún paciente para ser utilizados en beneficio de su tratamiento

El protocolo de investigación será revisado y aprobado por el comité de Ética Local.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

### Recursos humanos

Investigador principal: Ana Martha Caballero Centeno

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, obtención de la información, asegurar la reproducibilidad y validez de los datos.

Investigador responsable: Dr. Fermín Jurado Santacruz

Actividad: Revisión y autorización del protocolo de investigación, supervisión final de la respuesta terapéutica de la intervención.

Asesor metodológico: M. en C. María Luisa Peralta Pedrero

Actividad: Valorar validez del protocolo, asesoría en la obtención y captura de los datos, orientación para la obtención de resultados e interpretación de los mismos.

### Recursos materiales

- 30 Copias de las hojas de registro de datos
- Cámara fotográfica Pentax Optio Waterproof de 6MP, 3x optical zoom
- Tripie de cámara.
- 2 Armazones de madera (para manos y cara)
- 1 computadora Laptop Dell con los siguientes programas: Microsoft Office XP, Power point, corel draw, excell y SPSS.

### Recursos financieros

El propionato de clobetasol 0.05% crema serán financiados por cada paciente. El Resto de recursos materiales serán financiados por el investigador principal

### **Método de evaluación clínica**

Se llevará a cabo un seguimiento iconográfico de las lesiones a lo largo de 4 meses, comentado previamente.

#### ***Cualitativo:***

Se utilizarán escalas clínicas de repigmentación de las lesiones:

Parámetro	-	+	++	+++	++++
Cambio en color	Sin cambio	Tinte amarillo	Ligero contraste entre color de la lesión y color de la piel de alrededor	Sin contraste entre el color de la lesión y el color de la piel de alrededor	100% remision de todas las lesiones tratadas
Cambios en el tamaño	Sin cambio	Mayor de 5mm de reduccion de diámetro	Mayor de 10mm de reduccion en el diámetro	Más de 10mm de reducción en el diámetro	
Repigmentación foliculocentrica	Sin repigmentación	Mayor de 5 mm de repigmentación perifolicular	Mayor de 10mm de repigmetación perifolicular	Más de 10mm de repigmentación perifolicular	

- sin respuesta;+ respuesta leve; ++ moderada respuesta;+++ marcada respuesta; +++++ respuesta completa

**Cuantitativo:**

Las fotos se tomarán con las siguientes características:

- 1) Manos: Se utilizará un armazón de madera con altura de 50cm (distancia para la toma de fotografías), sobre fondo negro.
- 2) Cara: Se utilizará armazón de madera con altura de 38cm y se colocará a 40cm de distancia entre el tripie de la cámara.
- 3) Para realizar el análisis morfométrico se utilizará el programa Corel DRAW. Se realizarán cortes pertinentes a las fotografías de las lesiones para ajustarlas lo más posible sobre una imagen de referencia cuadrículada en mm de 200mm x200mm, (aproximadamente a una escala 1.5:1), se contarán los cuadros y se ingresarán los datos en programa de SSPS. Figura 1

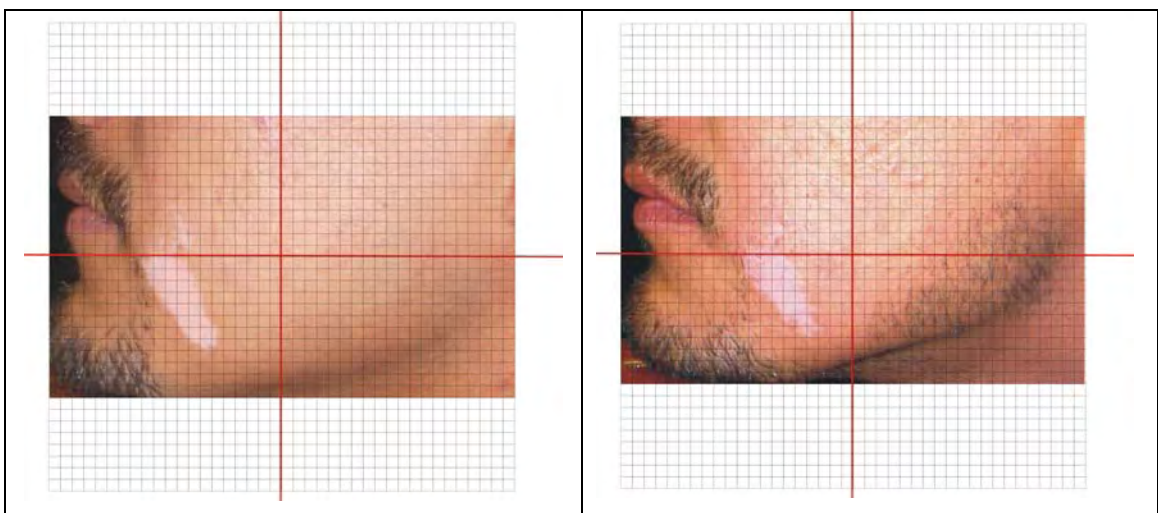


Figura 1.

## Resultados

Se estudiaron 18 pacientes adultos que cumplieron con los criterios de inclusión de diagnóstico clínico de vitiligo de reciente inicio con afectación facial y/o de manos, sin enfermedades asociadas, formando dos grupos de manera aleatoria comparando tratamiento tópico con clobetasol 0.05% con y sin terapia cognitivo conductual, el tratamiento medico y psicológico se proporciono durante los 2 primeros meses, posteriormente se continuo con vigilancia de la evolución clínica de los pacientes.

## ANALISIS UNIVARIADO

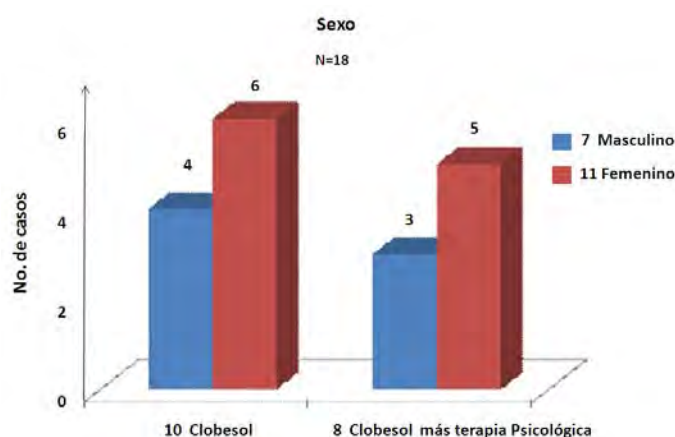
### Características clínico epidemiológicas de los pacientes en estudio

#### Sexo

El genero que predominó fue el femenino con 11 casos, que representa el 61.1% de los pacientes estudiados.

Genero	Clobesol	Clobesol más terapia Psicológica	Total	%
Masculino	4	3	7	38.9
Femenino	6	5	11	61.1
Total	10	8	18	100.0

Chi-cuadrada 0.12 (P=0.648)



Fuente: Consulta externa del CDP

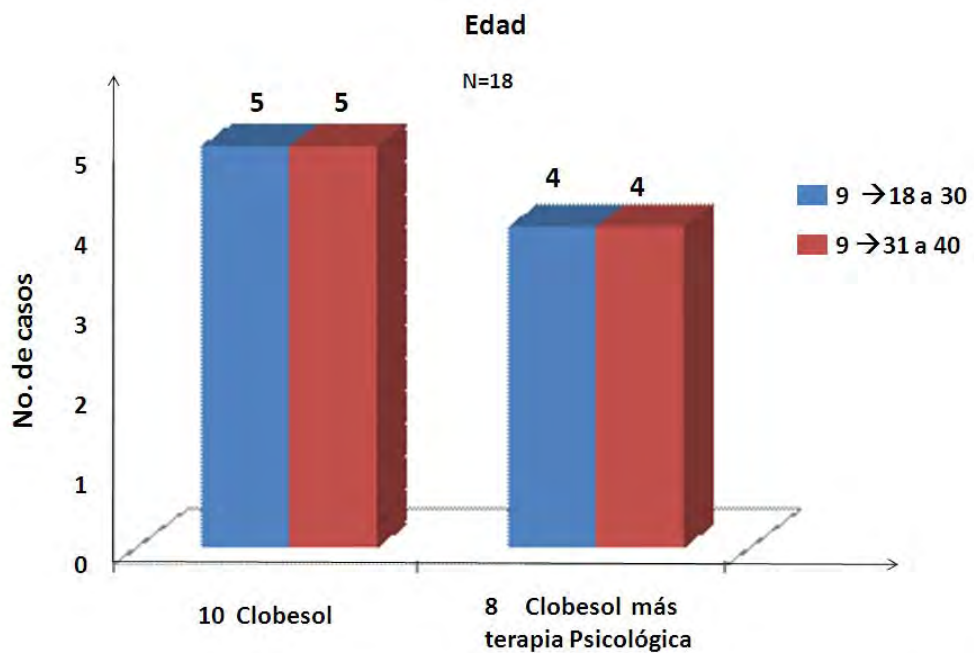
## Gráfica 1

### Edad

Los grupos etéreos fueron homogéneos en una relación 5 a 4 de un total de 18 casos.

Tabla 2.- Distribución por grupos de edad

Grupos de edad	Clobesol	Clobesol más terapia Psicológica	Total	%
18 a 30	5	4	9	50.0
31 a 40	5	4	9	50.0
Total	10	8	18	100.0



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfica 2

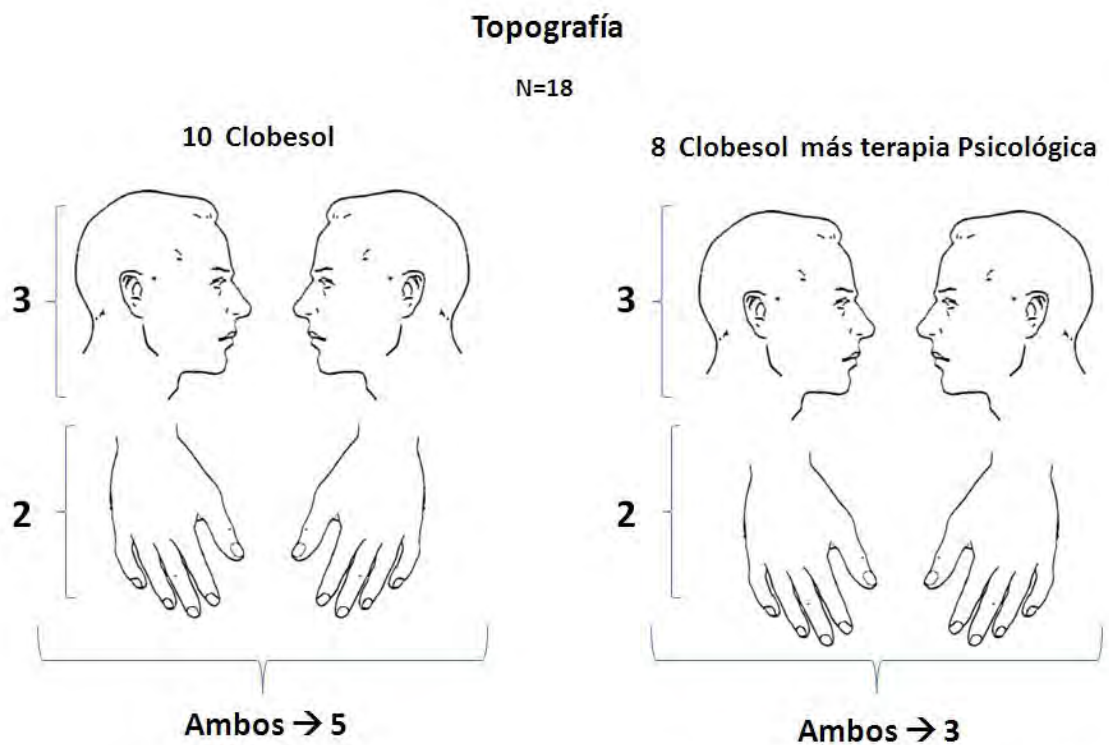
### Topografía

La localización mas frecuente de vitíligo de los pacientes fue en ambas topografías (manos y cara) con un 44% del total de los casos, seguida de cara con un 33%.



Tabla 3.- Localización de la lesiones

Topografía	Clobesol	Clobesol más terapia Psicológica	Total	%
Cara	3	3	6	33
Manos	2	2	4	22
Ambos	5	3	8	44
Total	10	8	18	100



*Fuente: Consulta externa del CDP*

**Gráfica 3**

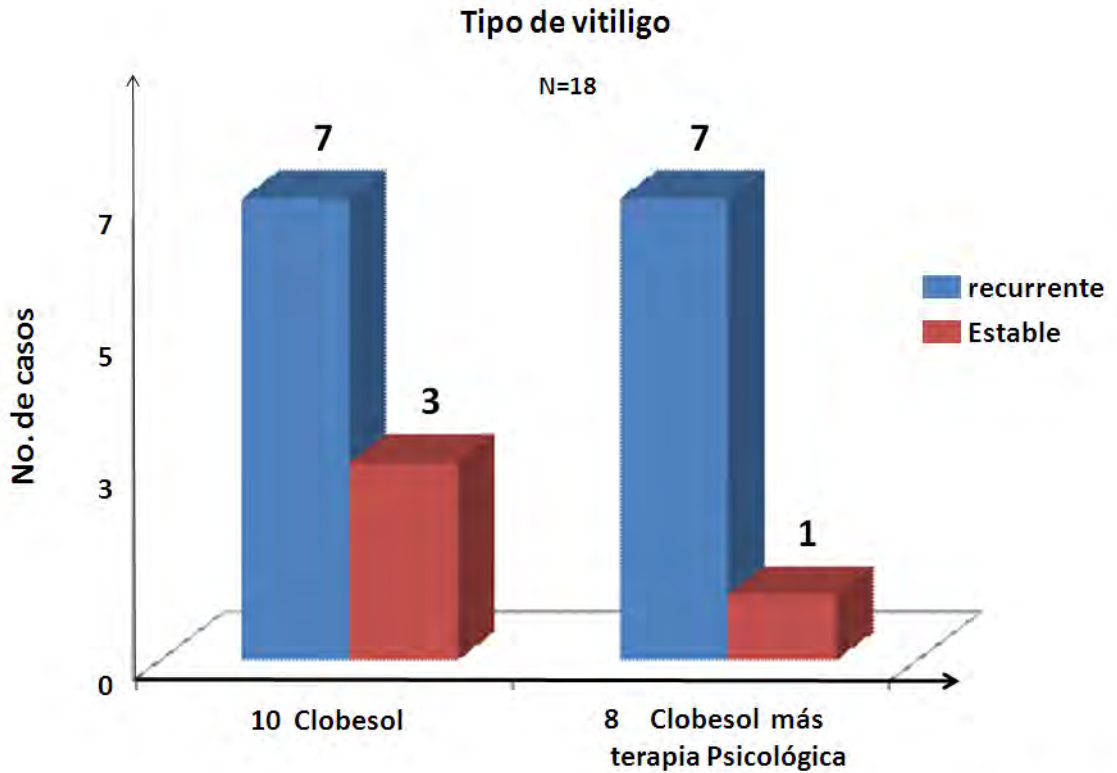
### Tipo de vitíligo

De acuerdo a la clasificación de Koga de vitíligo, el tipo que más se presentó en ambos grupos fue el Tipo A con un 78% del total de los casos.

Tabla 4.- Clasificación del vitiligo

Tipo de vitiligo	Clobesol	Clobesol más terapia Psicológica	Total	%
Recurrente	7	7	14	78
Estable	3	1	4	22
Total	10	8	18	100

Chi-cuadrada 0.78 (P=0.382)



Fuente: Consulta externa del CDP

**Gráfica 4**

### **Escala cualitativa de repigmentación en vitiligo**

Se observa que en ambos grupos se presentó cambio de color, así como repigmentación marginal en diferentes grados, siendo muy similares entre sí.

Tabla 5.- Cambio de color

4° mes	Clobesol		Clobesol más terapia psicológica	
Cambio de color *	Cara	Manos	Cara	Manos

+	1	0	1	3
++	2	4	2	2
+++	3	1	1	2
++++	1	1	0	0
Total	7	6	4	7

\* - sin respuesta;+ respuesta leve; ++ moderada respuesta;+++ marcada respuesta; +++++ respuesta completa

Tabla 6.- Repigmentación marginal

4° mes	Clobesol		Clobesol más terapia Psicológica	
Repigmentación marginal *	Cara	Manos	Cara	Manos
+	2	3	1	2
++	2	1	1	1
+++	1	0	2	1
++++	1	0	0	0
Total	6	4	4	4

\* - sin respuesta;+ respuesta leve; ++ moderada respuesta;+++ marcada respuesta; +++++ respuesta completa

## Sintomatología de Ansiedad y Depresión

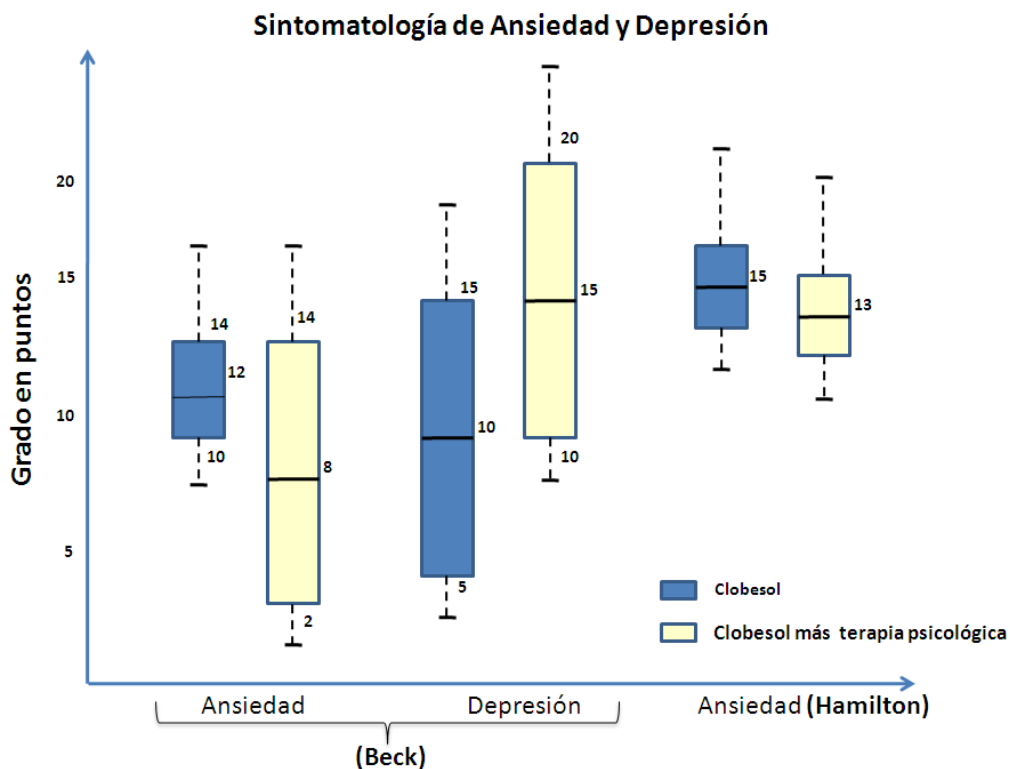
Se observó una disminución discreta en la ansiedad (Hamilton) en los pacientes que recibieron terapia cognitivo conductual durante 8 sesiones en relación a los pacientes que solo recibieron Clobesol 0.05%.

Tabla 7.- Ansiedad y depresión

Medición	Ansiedad (Beck)		Depresión (Beck)		Ansiedad (Hamilton)	
	Inicio Md± Ds	Final Md± Ds	Inicio Md± Ds	Final Md± Ds	Inicio Md± Ds	Final Md± Ds

<b>Clobesol</b> (n=10)	15±5*	12 ± 2	13± 3*	10± 5	17± 4*	17 ± 2
<b>Más terapia psicológica</b> (n=8)	14±8*	8±6	16± 9*	15±5	28±9*	13 ± 2

\*No significativa \*\*significativa  
Md.- Mediana, Ds.- Desviación cuartilica  
Psic. Gisella Solano



Gráfica 5

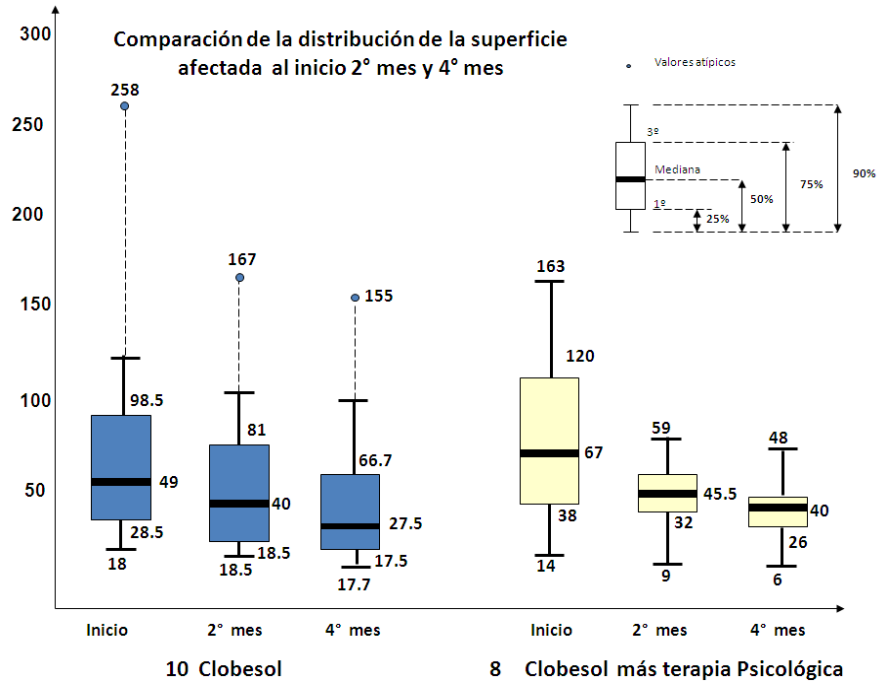
**Distribución de la superficie afectada durante el estudio.**

La evolución fue favorable para ambos grupos durante el curso del estudio, presentando una mejoría progresiva entre el inicio y el cuarto mes de 26.1 mm<sup>2</sup> (73.5 – 47.5) en el grupo control que fue manejado con clobetasol; obteniendo un ligero predominio en la mejoría en el grupo experimental de 38.6 mm<sup>2</sup> (77 - 38.4)

Tabla 8.- Cambio en la superficie afectada

Tratamiento	Clobesol			Clobesol más terapia Psicológica		
	Inicial	2° mes	4° mes	Inicial	2° mes	4° mes
Promedio	73.5	54.9	47.4	77	45.125	38.4
Mediana	49	40	27.5	67	45.5	40

Desv. Típ.	72.12	48.08	46.12	49.79	20.17	19.16
Rango	240	154	148	149	67	66
Intercuartilico25	28.5	18.5	17.5	38	32	26
Intercuartilico75	98.5	81	66.7	120	59	48



Gráfica 6

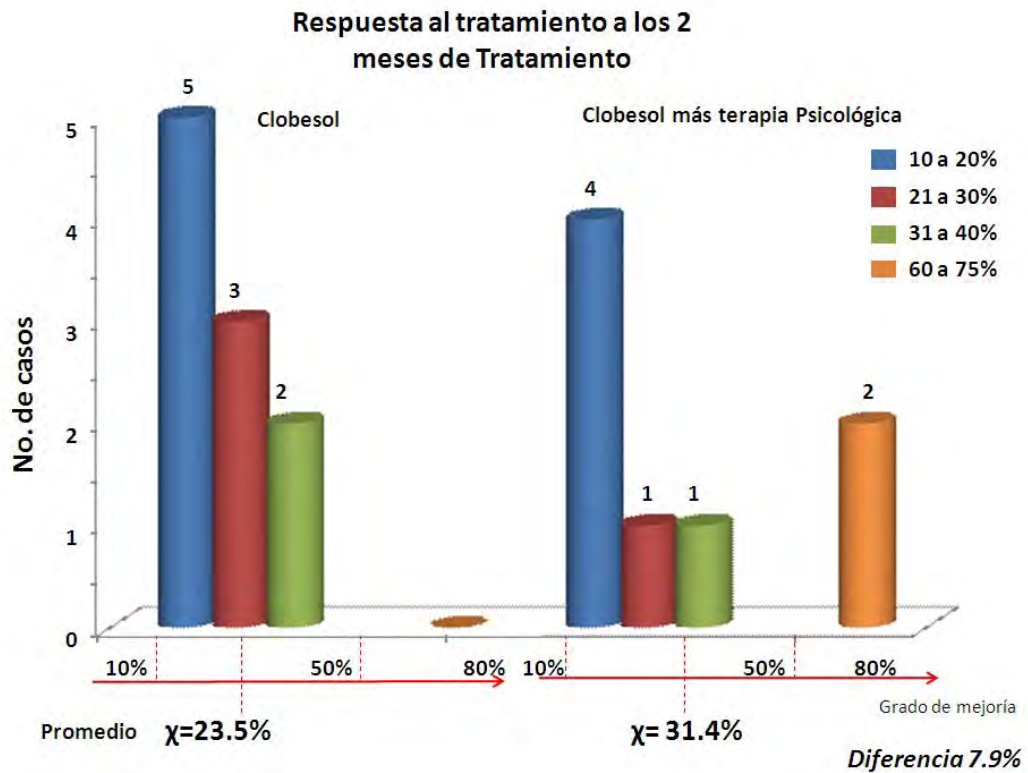
### Respuesta a los dos meses de tratamiento

Las pacientes de ambos grupos presentaron a los 2 primeros meses de tratamiento una buena respuesta, sin embargo el grupo que recibió terapia psicológica presentó una mejoría en promedio de 31.4% Vs 23.5% del grupo control.

Tabla 9.- Porcentaje de mejoría a los dos meses de tratamiento

Mejoría 2º mes	Clobesol N=10	%	clobesol más terapia Psicológica n=8	%
10 a 20%	5	50	4	50
21 a 30%	3	30	1	13
31 a 40%	2	20	1	13
60 a 75%	0	0	2	25
promedio		23.5		31.4

Chi-cuadrada 2.8 (P=0.242)



Gráfica 7

**Respuesta a los cuatro meses de tratamiento**

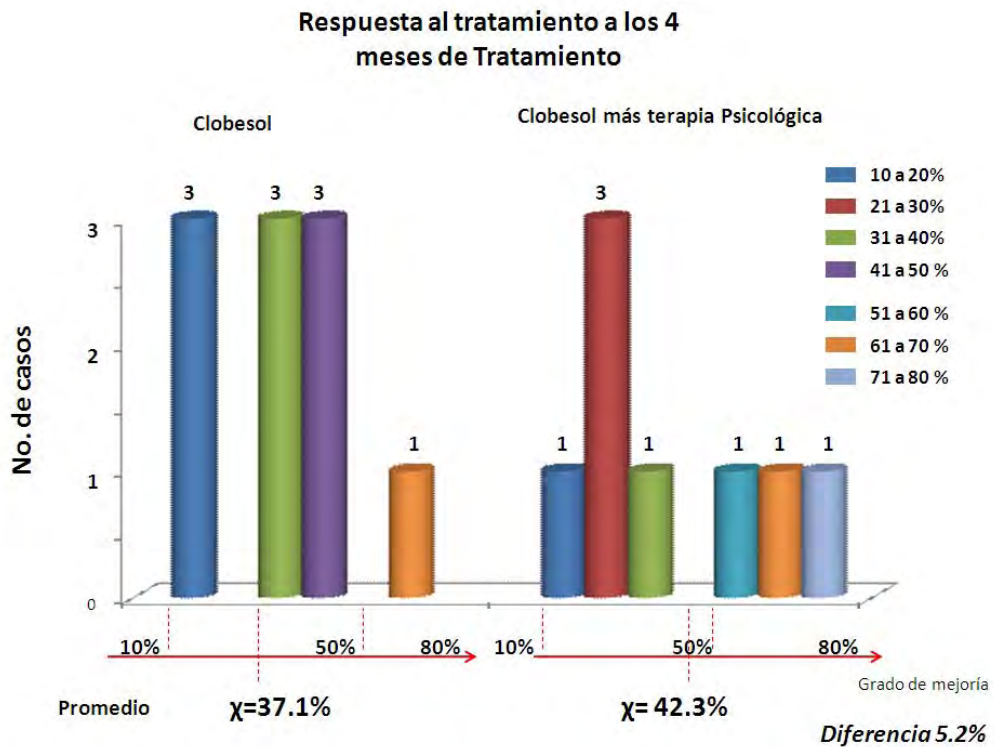
Los pacientes de ambos grupos al final del tratamiento continuaron con mejoría clínica, con un promedio de esta en el grupo control de 37.1% Vs 42.3% del grupo experimental.

Tabla 10. Porcentaje de mejoría a los cuatro meses de tratamiento

Mejoría	Clobesol		Clobesol más terapia Psicológica	
	Clobesol	%	Psicológica	%
10 a 20%	3	30	1	13
21 a 30%	0	0	3	38
31 a 40%	3	30	1	13
41 a 50%	3	30	0	0
51 a 60%	0	0	1	13
61 a 70%	1	10	1	13
71 a 80%	0	0	1	13

Promedio		37.10		42.30
----------	--	-------	--	-------

Chi-cuadrada 4.54 (P=0.103)



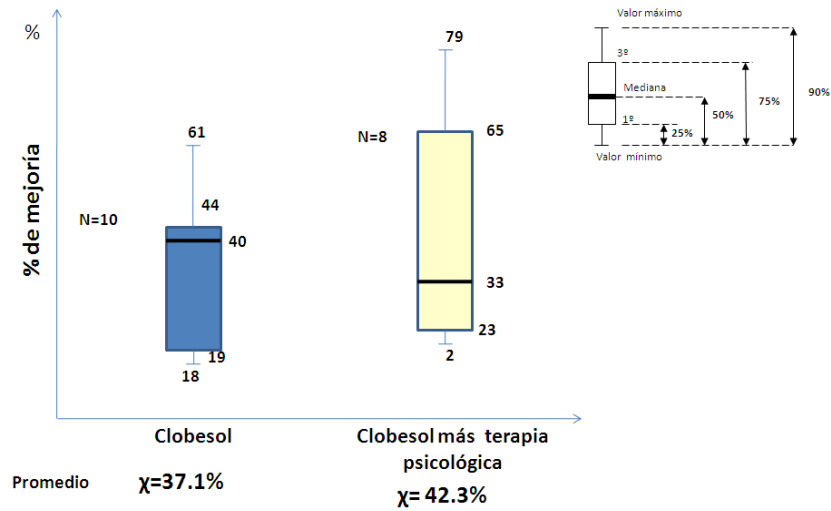
Gráfica 8

### Análisis estadístico

Para analizar la hipótesis establecida de que el tratamiento combinado con clobetasol y terapia cognitivo conductual mejorará 15% más que solo con la terapia tópica de clobetasol en pacientes adultos con vitiligo de reciente inició. Se compararon los cambios observados en la superficie de la mancha a los 4 meses de tratamiento bajo los siguientes criterios:

- Las muestras se integraron en forma aleatoria y se formaron grupos independientes
- La superficie afectada se determino ajustado la fotografía a una imagen de referencia de 200x200 mm<sup>2</sup>
- Las medidas se realizaron en escala de razón
- El porcentaje de cambio se determino mediante la diferencia en la superficie al inicio y final del tratamiento
- La prueba sugerida para contrastar la hipótesis es la T studen para diferencia de promedio (medias)
- La distribución de la mejoría en ambos grupos a comparar se muestra en el siguiente diagrama:

**Distribución en porcentaje de la mejoría observada al final del tratamiento**



Gráfica 9

Con los datos anteriores se determinó un índice T student = -0.99 que le corresponde una probabilidad de error de  $p=0.334$ , lo que sugiere que los cambios observados no son estadísticamente significativos y la diferencia entre ambos no es mayor a 15%.

### Adherencia a tratamiento dermatológico

El control de la adherencia terapéutica fue llevado a cabo por el médico dermatólogo y psicólogo, el cual se determinó mediante métodos objetivos indirectos (asistencia a citas programadas, verificación visual del medicamento de cada uno de los pacientes por parte del médico, así como la respuesta terapéutica) observándose que los pacientes de ambos grupos presentaron una buena adherencia al tratamiento.



## Discusión

El vitíligo como se comentó previamente es una enfermedad que tiene varias teorías en cuanto a su etiología, por lo cual no se cuenta una terapéutica específica que asegure la efectividad al 100% de la curación o control del mismo; si bien la tendencia actual del tratamiento del Vitíligo es la de combinar tratamientos para poder ofrecer al paciente una mejor respuesta terapéutica de su enfermedad.

En medicina en ocasiones nos olvidamos del aspecto emocional de los pacientes, el cual es de gran importancia para la autoestima, calidad de vida y adherencia a tratamiento, con repercusión final en la salud de los mismos; más aún en Dermatología que se ha demostrado que los pacientes presentan mayor afectación del estado emocional.

Para la obtención de la muestra se tomaron a los pacientes que acudieron a la consulta de primera vez, así como, pacientes que acudieron en los últimos 6 meses al centro. Se les aplicaron test psicológicos, no incluyendo al estudio aquellos pacientes que presentaron grados ansiedad o depresión patológicas. Algunos de los pacientes que cumplían con criterios de inclusión no aceptaron participar en el estudio por cuestiones laborales o de tiempo; motivo por el cual no se logró completar la muestra calculada.

Los pacientes de ambos grupos al inicio del estudio presentaron ansiedad leve a moderada.

A los 2 primeros meses del estudio se evaluó la respuesta terapéutica, del 2º al 4º mes debemos recordar que no se realizó ninguna intervención, únicamente se evaluó para verificar la estabilidad del tratamiento dermatológico, observándose un incremento en la repigmentación de ambos grupos.

A los 2 meses de tratamiento los pacientes de ambos grupos presentaron entre sí una diferencia en mejoría de 7.9% siendo predominante en el grupo experimental, a

los cuatro meses de tratamiento los grupos obtuvieron una diferencia de 5.2%, predominando nuevamente el grupo experimental.

En cuanto a la medición de la mejoría de enfermedad mediante un método cualitativo propuesto por Hossain<sup>45</sup> a través de una escala es muy subjetivo y difícil de valorar, en cambio, el método cuantitativo utilizado previamente en otros trabajos no es al 100% exacto, pero si considero que es más preciso para la evaluación de la enfermedad.

La adherencia de los pacientes al estudio se determinó mediante métodos objetivos indirectos y se consideró como bueno de los pacientes de ambos grupos.

Teniendo en cuenta nuestra hipótesis que consideraba que la mejoría de repigmentación en los pacientes con vitiligo de reciente inicio en el grupo experimental sería 15% mayor que en el grupo control, no se demostró estadísticamente; se determinó un índice  $T = -0.99$  que le corresponde una probabilidad de error de  $p = 0.334$ .

## **CONCLUSIONES**

Una gran limitante del estudio fue el tamaño de muestra, además del tiempo de duración del mismo, ya que consideramos que 8 sesiones (2 Meses) es poco para poder evaluar una mejoría dermatológica en los pacientes, por lo que se sugiere un estudio más grande en cuanto al tamaño de muestra (para tener una significancia estadística), así como mayor duración del estudio.

A pesar de que se observó una discreta mejoría en el grupo que recibió terapia psicológica, no se sustenta que se generalice el ofrecer tratamiento de este tipo de manera rutinaria a los pacientes, sin embargo, coincidimos con otros autores en cuanto a combinar diferentes terapéuticas en los pacientes con vitiligo, para obtener mejores resultados.

## ICONOGRAFÍA

*Pacientes del grupo control (terapia con clobesol)*

Paciente femenino de 26 años de edad, con vitíligo de 6 meses de evolución. Vitíligo tipo A.



Antes



Despues

Paciente femenino de 25 años de edad, con diagnóstico de vitíligo 7 meses de evolución. Vitíligo tipo A.



Antes



Después

*Pacientes del Grupo experimental (clobesol / terapia cognitivo conductual)*

Paciente femenino de 24<sup>a</sup> de edad, con diagnóstico de vitíligo 18 meses de evolución.  
Vitíligo tipo A.



Antes



Después

Paciente femenino de 25<sup>a</sup> de edad, con diagnóstico de vitíligo 10 meses de evolución.  
Vitíligo tipo A.



Antes



Después

## ANEXOS

### Anexo 1. Historia clínica

Expediente: \_\_\_\_\_

Fecha:

Nombre:

Edad:

Sexo:

Edo. Civil:

Domicilio:

Tel:

Ocupación: 1)Estudiante      2) Hogar      3) Profesionista

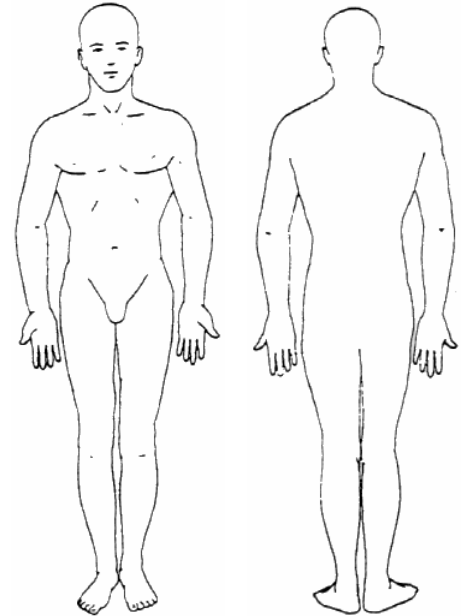
Escolaridad: 1) ninguna      2) primaria      3) Secundaria

4) Bachillerato o Técnico      5) Profesional o más

Antecedentes familiares de vitiligo :    SI    NO

Tiempo de evolución : \_\_\_\_\_ años

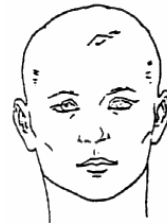
#### Topografía



#### TIPO DE VITILIGO

A: Afecta más de 1 dermatoma,  
fénomeno de Koebner, ant. Fam

B: Afecta un dermatoma, manchas  
estables, poliosis



Tipo de dermatosis

1)Localizada

2)Diseminada

3)Generalizada



Número de Citas

programadas: \_\_\_\_\_

Número de citas a las que

acudió: \_\_\_\_\_

Porcentaje de asistencia: \_\_\_\_\_%

**Historia clínica:**

Antecedentes heredo familiares

Antecedentes personales no patológicos

Antecedentes Gineco-Obstétricos

Antecedentes personales patológicos

Carta de Consentimiento Informado

**Marcar con una X en caso de que el paciente presente alguno de los siguientes síntomas.**

Alteraciones del peso

Astenia, adinamia

Alteraciones gastrointestinales: Diarrea, estreñimiento

Intolerancia al frío, calor

Taquicardia

Diaforesis

Ansiedad

Depresión

Insomnio

Amenorrea

Caída de pelo

Uñas quebradizas

Piel seca

Edema de extremidades, facial

Disfonía

Poliuria, Polidipsia, polifagia

**ANEXO 2**

Carta de consentimiento Informado

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Dr. Vértiz 464, Col. Buenos Aires, 06780, México, D.F. Tels. 55196351

Investigador principal: Dra. Ana Martha Caballero Centeno

Investigador responsable: Dr. Fermín Jurado Santacruz

Yo.....

Por medio de la presente declaro que acepto de manera voluntaria participar en el protocolo de investigación "Tratamiento de Vitiligo con terapia cognitivo conductual y tratamiento tópico con clobetasol Vs tratamiento tópico con clobetasol".

Se formarán dos grupos; un sorteo definirá en que grupo queda usted.

Ambos grupos recibirán un control mas estrecho de su tratamiento médico.

Uno de los grupos recibirá terapia medica tópica con propionato de clobetasol crema 0.05% por lo que deberá acudir a sus citas de revisión medica cada dos semanas durante dos meses, posteriormente 2 citas mensuales y realizar algunas actividades como por ejemplo anotar en un diario cada vez que aplique sus medicamentos y traer sus medicamentos en cada consulta.

En caso contrario si usted fue seleccionado para el tratamiento psicológico y terapia médica con propionato de clobetasol crema 0.05% se le pedirá que asista a 8 sesiones grupales semanales donde junto con un terapeuta se revisarán y modificarán aquellas conductas, emociones o pensamientos que interfieran en su bienestar y el de su familia. Las sesiones serían de 1 hora con 30 minutos. Además deberá asistir a revisiones dermatológicas cada 2 semanas durante 2 meses, posteriormente 2 citas médicas mensuales para revisión.

El medicamento tópico puede causar como efecto adverso adelgazamiento de la piel por lo que se tendrá control estricto de cada uno de los pacientes.

Los médicos del centro Dermatológico "Dr Ladislao de la Pascua" me han informado de la naturaleza de mi enfermedad (vitiligo), así como del estudio a realizarse; estoy conciente de que en cualquier momento puedo abandonar el estudio sin que este perjudique mi tratamiento en centro dermatológico.

Firma de Autorización:.....

Testigo 1: .....

Testigo 2: .....

## Bibliografía

1. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6a Ed. United states; Mc graw-Hill, 2003.
2. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. 1ª. Ed. Espana; Elsevier, 2004.
3. Jurado F. Vitiligo. *Rev fac Med*. 2003; 46:152-156
4. Carbajal P. Frecuencia y características asociadas a la adherencia terapéutica en pacientes con Vitiligo. *Tesis de posgrado en dermatología 2008*.
5. Rezaei N, GavalasNG. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *JEADV 2007*; 21:865-876.
6. Torres V, Camacho F, Mihm M. *Dermatología Práctica Ibero- Latinoamericana*, Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. 1a Ed. México; Nieto editors, 2005.
7. Handa S, Dogra S. Epidemiology of Chilhood vitiligo: a study of 625 patients from north india. *Pediatr Dermatol*. 2003; 20(3):207-210
8. Orozco-Topete MD, Córdova- López MD. HLA-DR1\*04 is associate with the genetic susceptibility to develop vitiligo in Mexican patients with autoimmune thyroid disease. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52 (1): 182-3
9. Jin Y, Mailloux C Gowan K. NALP1 in vitiligo.-Associated Multiple Autoimmune Disease. *N Eng J Med 2007*;356:1216-25.
10. Navarro R, Feria A. El melanocito en el vitiligo. *Dermatología Rev Mex*. 2005;49:59-68
11. Ongena K, Van N. Autoimmune Patogénesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2003; 16:90-100
12. Leaner AB. On the etiology of vitiligo and gray hair. *Am J Med*. 1971; 51:141-7
13. Simental F, Ponce R. Neuropeptidos en dermatología. *Dermatología. Rev Mex*. 2006; 50:206-17
14. Al-Abadie Ms, Bleehen SS. Neuropeptide and neuronal marker studies in vitiligo. *Br J Dermatol*. 1994; 131:160-5
- 14.1 Lazarova R., Hristakieva E., Lazarov N. Vitiligo-Related Neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2000;108(3): 262-267
15. Tobin DJ, Swanson N. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol* 2000;191:407-16
16. Erf GF, Bersi TK. Herpes Virus connection in the expression of autoimmune vitiligo in smyth line chickens. *Pigment cell Res*. 2001;14: 40-46



17. Grimes PE, Sevall Js, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35:21.6
18. Van Den Wijngaard, AtenJ. Expression and modulation of apoptosis regulatory molecules in human melanocytes: significance in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2000; 143:573-81.
19. Im S, Hann SK, Kim HI. Biologic characteristics of cultured human vitiligo melanocytes. *Int J dermatol.* 1994; 33: 556-62
20. Halder RM. Childhood vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997; 15: 899-906
- 20.1 Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53: 220-3
21. Hann Sk, Kim Y, Yoo JH. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. *J Am Acad dermatol.* 2000;42:589-96
22. García V. Miniinjertos antológicos epidérmicos en pacientes con vitiligo estable. *Tesis de postgrado en dermatología 2003.*
- 22.1 Lotti T, Gori A, Zanieri f. Vitiligo : new and emerging treatments. *Dermatologic therapy.* 2008; 21: 110-7
- 22.2 Taleb A, Picardo M. Vitiligo. *N Engl Méd* 2009;360:160-9
23. Whitton ME, Ashcroft DM, Barret. Interventions for vitiligo ( review). *The Cochrane collaboration.* 2007.
- 23.1 Serrano P. Corticoides tópicos. Actualización. *Med cutan Iber- lat Am.* 2005;24:33-8
- 23.2 Hengge U MD, Ruzicka T MD. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 1-15
- 23.3 Alonzo- Romero L. Corticodermias. *Dermatología Rev Mex.* 2004;48:202-12
24. Vitiligo. *Arch dermatol.* 2007; 143: 643-7
  
25. Kumari. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. *Arch Dermatol.* 1984;120: 631-5
26. Clayton R. A double blind trial- of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *British Journal of dermatology.* 1977; 96:71
27. Njoo, Westerhof. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 1514-21
28. Westerhof W, Nieuweboer-Krobotova. Left- right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UVA vs either fluticasone propionate or UVA alone for the long- term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1999; 135:1061-6

29. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP. A double-blind Randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 581-85
30. Vasistha LK, Singh G. Vitiligo and intralesional steroids. *The Indian journal of medical Research.* 1979; 69:308-11
31. Njoo MD, Spuls MD. Non Surgical repigmentation therapies in vitiligo. Metanalysis of the literature. Review. *Arch dermatol.* 1998;134 (12): 1543-9
32. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 1999; 38(7): 542-5
33. Radakovic S, Furnsinn- Friedl Am. Oral dexametasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44: 814-7
34. Seiter S, Ugurel S. use of high- dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2003;39:624-7
35. Grimes P, Morris R, Avaniss-Aghajani. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:52-61
36. Westerhof W, Nieuweboer K. Treatment of vitiligo with UV-B radiations Vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol.* 1997; 133: 1525-8
- 36.1. Kapoor R, Phiske M. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *British Journal of Dermatology.* 2009;160: 861-3
37. Njoo MD, Bos MD, Westerhof. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow- band (TL-01) UVB radiation therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42: 245-53
38. Lazaro A, Sánchez MP. Vitiligo: principales opciones terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34 (2):81-88
39. Kim HY, Kamg KY. Epidermal grafts for treatment of stable and progressive vitiligo. *J Am acad Dermatol.* 1999;40(3);412-7
40. Lee Ay, Jang JH. Autologous epidermal grafting with PUVA- irradiated donor skin for the treatment of vitiligo. *Int J Dermatol.* 1998; 37(7):551-4
41. Malakar S, Dhar S. Treatment of stable and recalcitrant vitiligo by autologous miniature punch grafting: a prospective study of 1,000 patients. *Dermatology.* 1999; 198 (2): 133-9
42. Njoo MD, Westerhoff W, Bos JD. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. Review. *Arch Dermatol.* 1998; 134 (12): 1543-9

43. Papadopoulos I, Bor R. Coping with the disfiguring effects of vitiligo: A preliminary investigation into the effects of cognitive-behavioural therapy. *Br. J Psychol.* 1999;72: 385-96
44. Njoo MD, Vodegel RM. Depigmentation therapy in vitiligo universal with topical 4-methoxyphenol and Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42: 760-9
45. Hossain D. Assessment scale used in vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2005. 22: 1110-1111.
46. Parsad D, Rama MD. 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; 50:63-7
47. Mercan S. Psychodermatology: Collaborative subject of psychiatry and dermatology. *Turkish Journal of Psychiatry.* 2005; 15: 436-11
48. Silvan M. The psychological aspects of vitiligo. *Cutis.* 2004;73:163-7
49. Cooper C. Stress Research. Ed John Wiley and Sons Ltd. UK, 1983, pp 1-93
50. Gupta MA, Voorhees JJ. *Psychosomatic dermatology.* Arch Dermatol. 1990;126:90-3
51. Farber EM, Rein G, Lanigan SW. Stress and psoriasis. *Psychon euro Immunologic mechanisms.* Int J Dermatol 1991; 30:8-12
52. Ongena K, Van geel N. Psychosocial effects of vitiligo. *JEADV.*2006;20:1-8
53. Hautmann G, Panconesi E. Vitiligo: a psychologically influenced or influencing disease. *Clin Dermatol.* 1997;15:879-90
54. López V. Determinantes Psicosociales en la aparición y curso del vitiligo. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2000;16(2): 171-6
55. Papadopoulos L, Bor L, Leeg C. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: a preliminary evidence for a psychological dimensions in aetiology. *Clin Exp dermatol.* 1998; 23:243-48
56. Firooz A, Bouzari M, Fallah N. What patients with vitiligo believe about their condition. *International Journal of Dermatology.* 2004; 43: 811-4
57. Matoo SK, Handa S, Kaur I. psychiatric morbidity in vitiligo: prevalence and correlates in India. *JEADV.* 2002; 16: 573-8
58. López-Ibor J. DSM IV-TR Manual de Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed Masson 2002. España
59. Kent G, Mohammed MD. Psychologic effect of vitiligo: A critical incident analysis. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 35:895-8

60. Picardi A, Abeni D, Melchi CF. Psychiatric morbidity in dermatological out patients: an issue to be recognized. *Br J dermatol.* 2000; 143:983-91
61. Ocampo A. *Tesis de Postgrado Dermatología.* 2006.
62. Beck A. *Cognitive Therapy and the Emotional Disorders.* International University Press, Inc. Madison Connecticut, 1976 Reimpresión 1986. pp 76-86, 132-155
63. Kaplan H. Sinopsis de psiquiatria. Ciencias de la conducta psiquiatrica clínica. Ed. Médica panamericana. Williams and Wilkins. Madrid España 1996. pp 588-9
64. Bond F, Dryden. *Handbook of brief Cognitive Behavior Therapy.* John Wiley and Sons. 2002, UK. Pp 101-3
65. Martin G, Pear J. *Modificación de la conducta: Que es y como aplicarla.* Pearson Prentice Hall. España 2005. pp 371-91
66. White C. *Cognitive behavior therapy for chronic medical problems: A guide to assessment and treatment in practice.* John Wiley and Sons 2001. West Sussex, England. pp. 171
67. Picardi A, Pasquini P, Cattaruzza MS. Stressful life events, social support, Attachment Security and Alexithimia in vitiligo. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2003; 72:3