

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 INVESTIGACIÓN

CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA**

**PSORALENO TÓPICO EN APLICACIÓN NOCTURNA VS APLICACIÓN DIURNA
PARA DISMINUIR EVENTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON VITÍLIGO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO**



**PRESENTADO POR: DRA. MARINA MARTÍNEZ ZAVALA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
ASESORES DE TESIS: DRA. MA. ANTONIETA DOMINGUEZ GÓMEZ
DRA. MARIA 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.

**Psoraleno Tópico en aplicación Nocturna vs aplicación Diurna
para disminuir eventos adversos en pacientes con vitiligo**

Dra. Marina Martínez Zavala

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**

**Psoraleno Tópico en aplicación Nocturna vs aplicación Diurna
para disminuir eventos adversos en pacientes con vitiligo**

Dra. Marina Martínez Zavala

Vo. Bo.

**Dra. Ma. Antonieta Domínguez Gómez
Jefa de la Unidad de Fototerapia**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

*“Lo que pensamos que ya sabemos es lo que nos
impide aprender”*

Claude Bernard

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Por su apoyo incondicional en todo momento, porque sin ellos no podría estar escribiendo esto. Por todas sus palabras de aliento pero sobre todo por las muchas que sé que mas de alguna vez no dijeron para evitarme cualquier inconveniente.

A MIS HERMANOS

Porque de una u otra forma todos y cada uno de ellos han estado conmigo pendientes de cada uno de mis pasos y por supuesto dispuestos a otorgar su apoyo.

A FELIPE

Porque ha sabido ser el mejor compañero, amigo, novio y esposo. Por estar conmigo apoyándome incondicionalmente en todo momento de la carrera, por creer siempre en mí y porque es la única persona que realmente sabe lo que significa para mí estar aquí. Gracias mi amor.

A MI NENA

Porque, aunque quizá ella no lo hubiera querido así, ha estado siempre conmigo en absolutamente todo momento de este proceso de elaboración de Tesis y nunca me dió una sola molestia.

A DIOS

Por estar conmigo y haber puesto a estas maravillosas personas en mi camino.

A LA DRA. TONY DOMINGUEZ

Por saber ser una asesora de Tesis en toda la extensión de la palabra y siempre haber estado pendiente de este proyecto.

AL DR FERMIN JURADO

Por ser un Médico siempre en busca de la excelencia, siempre dispuesto a compartir sus conocimientos y experiencias con sus alumnos.

AL CENTRO PASCUA

Porque gracias a este Centro, sus Maestros, Residentes y Pacientes es que he vivido el proceso de formación en la Especialidad de Dermatología. Muy en especial un agradecimiento al Ingeniero José Luis Angeles por apoyarnos a todos y volver más sencillo el complicado proceso de elaboración de la Tesis.

Resumen

El vitíligo es la discromía adquirida más frecuente; es una alteración melanocitopénica adquirida, con predisposición genética, puede afectar cualquier topografía y se caracteriza por manchas acrómicas, bien limitadas, que puede acompañarse de alteraciones oculares, con presencia de autoanticuerpos y una elevada incidencia de asociación con enfermedades de origen autoinmune.

Las opciones de tratamiento son múltiples, cada uno con diferentes indicaciones, efectividad y eventos adversos, por lo que hasta el momento no existe un tratamiento específico. Los psoralenos tópicos han demostrado ser un tratamiento efectivo para la repigmentación pero su uso conlleva el riesgo de fototoxicidad; para disminuir estos riesgos y sabiendo que el psoraleno tópico permanece activo en la epidermis hasta por 12 hr se propone la aplicación nocturna del medicamento evitando así los efectos adversos:

Por lo que se realizó el presente ensayo clínico aleatorizado, el estudio se realizó en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, en pacientes adultos con vitíligo. Se formaron dos grupos uno con aplicación nocturna y otro con aplicación diurna. En los resultados se observó que la aplicación nocturna tiene prácticamente la misma efectividad en cuanto a repigmentación con una disminución de los efectos adversos en un 56%. Por lo que concluimos que esta es una modalidad efectiva y segura para el tratamiento de los pacientes con vitíligo.

INDICE

Antecedentes

Melanocitos	5
Trastornos de hipopigmentación	10
Definición	11
Historia	12
Epidemiología.....	12
Etiología	12
Patogenia	13
Teorías	13
Genética	13
Nerviosa	13
Autodestrucción.....	14
Autoinmune	15
Otras hipótesis	16
Clínica	16
Clasificación morfológica.....	17
Clasificación topográfica.....	18
Dermatosis asociadas	20
Enfermedades sistémicas asociadas	21
Otras asociaciones	22
Dermatopatología	22
Diagnóstico.....	23
Tratamiento	25
Métodos de repigmentación	25
Esteroides.....	26
Luz ultravioleta B de banda estrecha	28
Microfototerapia concentrada	28
Laser excimer	28

Psoralenos por vía sistémica con luz UVA	29
Psoraleno con aplicación por vía tópica	29
Psoraleno con luz natural (PUVA sol).....	29
PUVA/Baño de aceite.....	30
PUVA/Calcipotriol	30
PUVA/minoxidil tópico	30
PUVA/Laser.....	31
Fenilalanina/UVA.....	31
Khellin/UVA	32
Pseudocatalasa y calcio UVB.....	32
Inhibidores de calcineurina tópicos.....	32
Levamisol	33
Tosilate	34
Melagenina.....	35
Otras alternativas	35
Tratamientos quirúrgicos	36
Métodos de despigmentación.....	40
Pronóstico	40
Complicaciones.....	41
Marco de Referencia.....	42
Planteamiento del problema:	48
Justificación:	50
Hipótesis:	52
Objetivo general:	53
Objetivos específicos.....	53
Metodología	54

Diseño del estudio	54
Universo de estudio	54
Tamaño de la muestra.....	56
Criterios de selección	57
Definición de variables	58
Recursos	59
Descripción general del estudio	62
Consideraciones éticas	63
Manejo de riesgos	63
Análisis estadístico	64
Resultados	65
Discusión	82
Conclusiones.....	84
Iconografía	86
Anexos	94
Bibliografía	103

Antecedentes

El color normal de la piel, es el resultado de una mezcla de colores: el rojo proviene de la oxihemoglobina, el azul de la hemoglobina reducida, el amarillo de los carotenos y el oscuro o café de la melanina, de ésta última depende principalmente el color de la piel, así como sus variaciones en los diferentes grupos raciales, bajo diversas condiciones ambientales, con la influencia del factor genético y regulada por el sistema endocrino.^{1,2,3,4}

El color permanente de la piel o pigmentación constitutiva, está determinada genéticamente, se observa en regiones de la piel no expuestas a la radiación ultravioleta (RUV) y que no han tenido procesos patológicos inflamatorios agudos o crónicos, en cambio, el color facultativo se origina por factores externos, dicho color se observa en áreas expuestas a RUV, estimulación hormonal y procesos patológicos que inducen la melanogénesis. Esta coloración se considera transitoria en la mayoría de los casos, ya que al suspenderse el estímulo inductor, el pigmento vuelve al color primario.^{1,2}

Para poder comprender la fisiopatología subyacente de los trastornos cutáneos de hipo e hiperpigmentación, así como el proceso fisiológico de la producción del pigmento es necesario un estudio detenido de la estructura y función de los melanocitos, los melanosomas y la biosíntesis de melanina.^{2,3} Esto no solo es importante para entender los cambios cutáneos sino también para comprender los cambios en otros órganos debido a su contenido de melanocitos en los mismos.^{3,4}

Estructura y función del melanocito

El melanocito es una célula derivada de la cresta neural que durante la embriogénesis emigra, en sentido dorso ventral y cefalocaudal, a través del mesénquima hasta la epidermis y los folículos pilosos.^{2,3} También lo hacen hacia otros lugares como la región uveal del ojo (coroides, cuerpo ciliar y el iris), las leptomeninges y el oído interno (la cóclea). En el oído interno desempeña una función en la capacidad auditiva.^{3,4,5}

Durante la embriogénesis los melanocitos productores de melanina se encuentran distribuidos en toda la dermis; primero aparecen en la región de cabeza y cuello, aproximadamente a las 8 a 10 semanas de gestación. Sin embargo al término de la misma los melanocitos dérmicos activos han desaparecido, excepto en tres localizaciones anatómicas: la región de cabeza y cuello, las caras dorsales de las zonas de las extremidades y en el área presacra. Los melanocitos también emigran hacia la capa basal de la matriz del pelo y la vaina externa de la raíz del folículo piloso. Se ha formulado la hipótesis de existen dos poblaciones de melanocitos en la piel, una en la epidermis interfolicular y la segunda en el folículo piloso. Basándose en la expresión antigénica y la valoración clínica, la primera sería la más sensible para presentar vitíligo. Como resultado la pigmentación de las áreas afectadas en las zonas donde hay pelo todavía pigmentado depende de la activación y de la subsecuente migración ascendente de los melanocitos presentes en la vaina externa de la raíz.

Los melanocitos se pueden identificar en la epidermis a los 50 días de gestación. Los melanosomas con su contenido de melanina se reconocen al cuarto mes de gestación. Los melanocitos residen en la capa basal de la epidermis, con el cuerpo celular asentado en una región especial de la membrana basal, sin embargo sus dendritas llegan hasta la mitad del estrato espinoso. Cada melanocito se asocia con 20 a 40 queratinocitos dando lugar a la unidad melanina epidérmica; pero nunca establecen conexión desmosómica con los queratinocitos. La densidad de los melanocitos por milímetro cuadrado varía siendo mayor en la región genital ($1500/\text{mm}^2$) en comparación con la cara posterior de tronco ($900/\text{mm}^2$).

La densidad de melanocitos por milímetro epidérmico es prácticamente similar en todas las razas, independiente del color de la piel. Así el principal determinante del color de la piel no es el número de melanocitos sino la cantidad y la calidad de la producción del pigmento. El nivel de actividad está determinado por diversos factores que incluyen: las características específicas de los melanosomas de un individuo (diámetro), así como los niveles de actividad, tanto basales (constitutivos) como estimulados (facultativos), de las enzimas involucradas en la vía de la biosíntesis de la melanina. Estos últimos están influenciados por interacciones, mediadas por receptores, con ligandos extracelulares, como la hormona estimulante de melanocitos.^{1,2,3,4,5}

De acuerdo a la liberación y retención del pigmento se conocen dos tipos de melanocitos:

Secretores: son los melanocitos que ceden su pigmento.

Contenedores: son los melanocitos que retienen su pigmento durante toda la vida, como ocurre en las leptomeninges y en las células pigmentarias del ojo.

La actividad melanocitaria es inversamente proporcional a la edad cronológica, calculándose que esta disminuye en un 10% cada 10 años en la región abdominal y 20% cada 10 años en la región glútea.⁴

Estructura y función de melanosomas

El melanosoma es un organelo que se encuentra en el citoplasma del melanocito. Contienen una matriz proteica, que constituye el almacén donde se deposita la melanina, y proteínas (principalmente enzimas) que regulan la biosíntesis de melanina. Además de la producción de melanina también protegen a la célula contra los precursores de la melanina como los fenoles y las quinonas que pueden oxidar las membranas lipídicas.

La evolución de un melanosoma desde una estructura carente de melanina hasta convertirse en uno completamente melanizado se divide arbitrariamente en 4 estadios:^{3,4}

Estadio	Descripción
I	Esférica, no existe depósito de eumelanina.
II	Oval; matriz evidente en forma de filamentos longitudinales paralelos; mínimo depósito de melanina; actividad elevada de la tirosinasa.
III	Oval; depósito moderado de melanina; actividad elevada de la tirosinasa.
IV	Oval; depósito abundante de eumelanina electrónicamente opaca; actividad mínima de la tirosinasa.

Regulación de la biosíntesis de melanina

Las melaninas representan un grupo de polímeros complejos cuyas funciones varían desde el camuflaje hasta la neutralización de los radicales libres de oxígeno que se generan por la exposición a la luz ultravioleta (UV). El nivel y tipo de melanina es fruto de la interacción compleja de la actividad de las diferentes enzimas involucradas en las rutas de su biosíntesis, así como la actividad de las proteínas y aquellas que estabilizan la actividad de la tirosinasa.

El sustrato inicial para la producción de melanina, tanto para la eumelanina como la feomelanina, es el aminoácido tirosina. La enzima reguladora clave es la tirosinasa, que posee actividad tirosina hidrolasa, DOPA oxidasa y dihidroxindol oxidasa, y por tanto cataliza múltiples pasos en la ruta biosintética de la melanina.

Se necesita menos tirosinasa para la formación de feomelanina por eso esta se considera una ruta defectiva. La actividad de la tirosinasa se ve aumentada por la DOPA y se estabiliza por la proteína (TRP1). Dentro de los inhibidores competitivos se encuentra la hidroquinona y la L-fenilalanina. La tirosinasa requiere la existencia de cobre. Sin embargo la tirosinasa no es la única enzima necesaria para la biosíntesis de melanina existen otras como:

DOPA-cromo-tautomerasa. También llamada proteína 2 relacionada con la tirosinasa. Convierte la DOPA cromo en ácido 5,6-dihidroindol-2-carboxílico (DHICA).

Proteína P. transporta pequeñas moléculas a través de las membranas de los melanosomas. Otra hipótesis es que controla el pH en las melanosomas, necesario para la actividad normal de la tirosinasa.

Entre los factores que influyen en la actividad de las proteínas claves de la melanogénesis se encuentran: Hormona estimulante de los melanocitos (MSH), la proteína transductora del gen agouti, el factor bifásico de crecimiento de los fibroblastos, la endotelina 1 y la luz UV.^{4,5}

Dentro del proceso de pigmentación destacan los siguientes eventos:

- Migración de los melanocitos desde la cresta neural y su diferenciación en melanocitos epidérmicos.
- Formación de proteínas estructurales y de la enzima tirosinasa así como su unión en el melanosoma.
- Producción de la melanina en los melanosomas.
- Migración de los melanosomas hacia las dendritas.
- Transferencia de los queratinocitos y su posterior incorporación ya sea como partículas sueltas o agrupadas en complejos.
- Degradación de los melanosomas dentro de los queratinocitos.⁴

Alteraciones pigmentarias

Las alteraciones pigmentarias de forma práctica se pueden dividir en tres tipos:²

Alteraciones pigmentarias		
Alteración	Tipo	Característica
Leucodermias: hipopigmentación o acromia.	Melanocitopénica	Disminución en el número de melanocitos
	Melanopénica	Disminución en la cantidad de melanina
	No melanopénica	No depende de la melanina
Melanodermia: hiperpigmentación café obscura	Melanocítica	Incremento el número de melanocitos
	Melanótica	Número de melanocitos normales pero incrementada la melanina.
	Cerulodermia	Hiperpigmentación, grisácea con tonos azulosos
	Melanocitótica	Aumento en el número de melanocitos activos
	Melanótica	Aumento en la producción, tamaño y melanización de los melanosomas.
	No melanótica	No depende de la melanina

Trastornos de hipopigmentación

La leucodermia o hipopigmentación son términos genéricos que se emplean para designar los trastornos que se caracterizan por aclaramiento de la piel. En general se producen por una disminución de la melanina en la piel. El término Hipomelanosis es más específico y denota una disminución o ausencia de la melanina en la piel, mientras que amelanosis significa falta total de melanina.

La hipopigmentación cutánea se clasifica en dos grupos:

- **Hipomelanosis melanocitopénica**, provocada por la disminución total o parcial de los melanocitos epidérmicos o foliculares. Puede ser hereditaria y/o congénita, causada por un defecto en la diferenciación, proliferación, migración y/o supervivencia de los melanoblastos, o adquirida. En el último caso los melanocitos funcionales desaparecen como consecuencia de su destrucción (trauma) o de defectos intrínsecos adquiridos por los melanocitos y/o las unidades melano-epidérmicas o foliculares.
- **Hipomelanosis melanopénica**, en la que el número de melanocitos epidérmicos y/o foliculares es normal, pero las células pigmentarias no logran sintetizar cantidades normales de melanina y/o transferirla a los queratinocitos de su alrededor. Debida a mecanismos patológicos complejos como las anomalías de la biogénesis de los melanosomas, de la melanización, de la transferencia o degradación, y de la eliminación de la melanina.^{2,4,5,6,7}

Vitíligo

El vitíligo es una alteración melanocitopénica adquirida, con predisposición genética, caracterizada por manchas acrómicas, bien limitadas, que puede cursar con alteraciones oculares, con presencia de autoanticuerpos y una elevada incidencia de asociación con enfermedades de origen autoinmune.^{1,4,5,8,9}

Historia

Se considera que el término lo acuñó Aulo Cornelio Celso (53 a.C.-7 d.C.), el cual proviene del latín “vitilus” que significa ternera, descripción analógica con el aspecto de los pacientes. Sin embargo Mosher, refiere que el nombre efectivamente se origina de una palabra del latín pero corresponde a “vitium”, cuyo significado es mancha.¹

Epidemiología

El vitíligo es la discromía adquirida más frecuente, con distribución universal.¹ Afecta a alrededor del 0.5 al 2% de la población mundial general.^{4,5} La incidencia varía de 0.14 a 8.8%. Todas las etnias están comprometidas, con predominio en la raza negra.¹ Se afectan ambos sexos por igual. Puede presentarse a cualquier edad aunque la edad máxima de comienzo es entre los 10-30 años⁵, con edad media de aparición a los 20 años.⁴

Etiología

La etiología es compleja: parece que se requiere de una predisposición genética y varias causas desencadenantes.^{10,11}

Los casos familiares son frecuentes con una prevalencia de 6-38%, lo que sugiere una base genética, pero no por patrón mendeliano simple. Es más probable que sea poligénica con expresión variable. Se identificó un gen VIT 1 que es posible

que se asocie con vitíligo. Aún no se han identificado los genes de susceptibilidad. Se ha asociado positivamente con HLA DR4 y negativamente con DR3.¹²

Como factores desencadenantes los pacientes han atribuido la aparición del vitíligo con un episodio específico de la vida, una crisis o una enfermedad, lesión física o incluso exposición solar.^{1,4,5}

Patogenia

En las manchas de vitíligo establecido no hay melanocitos, y actualmente las hipótesis sobre la patogenia se centran en la destrucción de los melanocitos. Existen varias hipótesis entre las que destacan cuatro:¹

Genética

Se sustenta en que el 30% de los pacientes tiene antecedente familiar de la enfermedad sin embargo, no se ha podido demostrar un patrón de herencia específico.^{1,13}

Teoría neural

El origen común del melanocito y de la célula neural, así como la existencia en la hipófisis de una hormona estimulante del melanocito ha hecho pensar a algunos autores en la intervención de factores neuroendocrinos, involucrando a la hipófisis,

suprarrenales, hipotálamo y sistema neurovegetativo, como conductores de algún factor que interrumpiera la melanogénesis en determinado lugar, así se explicaría la aparente sistematización de las lesiones, el por qué la despigmentación en determinado lugar y en otro vecino no. Estudios ultraestructurales han evidenciado contacto íntimo entre las fibras nerviosas y los melanocitos. Se han reportado anomalías en la sudoración en las zonas de vitíligo segmentario.^{4,5} En general la teoría neural se respalda en los siguientes puntos:

El origen embriológico común de los melanocitos y sistema nervioso.

Distribución de las lesiones por dermatomas.

Producción de neuropéptidos en la piel que intervienen en la diferenciación melanocítica (melanogénesis, dendricidad).

Incremento en la inmunorreactividad de neuropéptido Y. Alteración en la vía de las catecolaminas, aumento de la actividad de la catecol- o etiltransferasa y de la monoaminoxidasa e incremento en los adrenoreceptores de la B-2. Todas estas alteraciones lesionan al melanocito al promoviendo producción de compuestos melanotóxicos y disminuyendo la destoxificación natural del melanocito.^{1,2,5}

Teoría autocitotóxica

Esta hipótesis explica que los melanocitos perdieron un mecanismo de protección intrínseco que elimina los intermediarios o los metabolitos tóxicos en la vía de la melanogénesis. Se ha establecido bien el potencial tóxico de una gran cantidad de precursores de melanina. Estos productos tóxicos lesionan los melanocitos y los

queratinocitos, con liberación de proteínas celulares específicas que inician una reacción inmune secundaria. Uno de los principales agentes citotóxicos de los melanocitos es el H₂O₂ y en vitro estas células pueden protegerse con la agregación de catalasa al cultivo. En el vitíligo se ha demostrado que hay un aumento del estrés oxidativo en la toda la epidermis de los pacientes, con aumento de H₂O₂ y disminución de catalasa en la piel afectada y no afectada.^{1,14,15} Otros ejemplos de estos productos son los análogos de la tirosina e intermediarios (dopa, dopacromo, 5,6-DHI), ya que con la acumulación de índoles y radicales libres se favorece la destrucción de los melanocitos.¹⁴

Teoría autoinmune

El soporte clínico de esta hipótesis está dado por la presencia de linfocitos en la dermis en las lesiones tempranas, la presencia de autoanticuerpos en la circulación de muchos pacientes y la asociación con diversas enfermedades autoinmunes en un 10% a un 15% comparado con el 1% que se presenta en la población normal.^{16,17} La desaparición de un nevo que es rodeado por un halo acrómico (nevo de Sutton) se explicaría por la producción de estos anticuerpos.¹⁸

Existe aumento en algunos pacientes de la concentración de IgG, IgA e IgM antimelanocitos.¹⁷ También se ha presentado vitíligo en pacientes posterior al trasplante de médula ósea de pacientes con vitíligo.²⁰ Esta teoría se sustenta en los siguientes puntos:

Involucro de la inmunidad humoral: Se demuestra por la presencia de anticuerpos circulantes contra los melanocitos. El nivel de anticuerpos se correlaciona directamente con la extensión y actividad del vitíligo.^{1,17,19}

Involucro de la inmunidad celular: Infiltrado marginal de linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos CD4+ y CD8+ se asocian con la destrucción de melanocitos en la enfermedad activa.^{1,4,5,16,17,19}

Otras hipótesis

-Defecto intrínseco del melanocito: defectos en el retículo endoplásmico rugoso.¹⁵

-Apoptosis del vitíligo: no hay bases firmes de que la apoptosis es igual en los queratinocitos de piel normal y afectada.^{2,21}

-Deficiencia del factor de crecimiento de melanocitos.

-Enfermedad vírica: se ha identificado ADN de citomegalovirus en manchas de vitíligo.

-De convergencia: sugiere que los diferentes factores causales podrían contribuir en proporción variable a la destrucción de los melanocitos.^{2,4}

Características clínicas

Es una enfermedad monomorfa, se caracteriza por manchas acrómicas. En casos incipientes puede ser hipocromica,⁸ tiene forma redonda u ovalada, márgenes algo convexos bastante regulares, con frecuencia festoneados, mide desde varios milímetros hasta varios centímetros de diámetro y suele carecer de otros cambios epidérmicos. En general es asintomático, aunque algunos pacientes pueden referir prurito.^{1,2,4,5} El número de manchas es variable, con límites precisos y sin actividad, el pelo a nivel de las manchas también se decolora. La evolución del

cuadro es lenta, insidiosa y crónica, raras veces la despigmentación avanza rápidamente. En ocasiones hay pigmentación espontánea, sobre todo en los niños, es una enfermedad totalmente impredecible.^{5,8,9} Característicamente se presenta el fenómeno isomórfico de Koëbner, definido como el desarrollo de vitíligo en lugares donde se presentaron traumatismos.^{1,8,9}

Clasificación morfológica

Vitíligo tricrómico. El término de vitíligo tricrómico fue sugerido en 1964 por Fitzpatrick. Cuando la extensión afectada es amplia, van quedando zonas de coloración normal entre las manchas de vitíligo, haciendo más evidente el contraste de colores y dando la impresión de tricromía, al observarse el color normal de la piel, un color intermedio marrón y el acrómico. Este tipo de vitíligo se ha encontrado más frecuentemente en la espalda (57%), seguido del abdomen (19%) y los glúteos (9.5%). Se han encontrado a diferencia de otros estudios la presencia de melanocitos en las áreas de vitíligo tricrómico.^{2,4,5,22}

Vitíligo cuadrícromico. Al igual que el anterior debe su nombre al contraste de colores, añadiéndose un “cuarto color” en áreas de repigmentación, café oscuro perilesional o perifolicular.^{2,4}

Vitíligo de bordes eritematosos elevados e inflamatorios. Se considera una enfermedad rara con predominio en el sexo femenino, afecta sobretodo cuello, tórax en su tercio superior y abdomen, se asocia al Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.^{2,4,5,23}

Clásicamente esta clasificación mencionada previamente es la que se ha utilizado sin embargo algunos autores suman los siguientes tipos de manchas:

Pentacrómico: máculas de color azul grisácea que corresponden a sitios de hipermelanosis posinflamatoria.

Moteado/Máculas tipo confeti: máculas de 1-2 mm que coalescen posteriormente.^{2,5}

Topografía

La topografía es variable, las lesiones pueden simétricas, pero este dato no está siempre presente.⁸ Puede afectar cualquier región corporal, con predominio de superficies extensoras y salientes óseas (cara dorsal de dedos, cara anterior de piernas, codos y rodillas), regiones periorificiales (párpados, boca, ano, genitales, nariz), tronco en sitios de roce o presión, pliegues de flexión y piel cabelluda.¹ También puede presentarse afectando solo un segmento.^{2,4,5}

Existen diferentes clasificaciones. Las principales son tres:

1.- Clasificación de Koga.

Lo divide en dos tipos, el tipo A o no segmentario y el tipo B o segmentario. Esta clasificación tiene valor pronóstico ya que la tipo B tiene poca respuesta al tratamiento.²⁴

TIPO A	TIPO 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.- Clasificación de “Escuela Mexicana de Dermatología”.

Se basa en la extensión de la dermatosis: ^{8,9}

Localizado	Afecta un segmento corporal
Diseminado	Afecta dos o más segmentos, pero menos del 75% de superficie corporal
Generalizado	Afecta más del 75% del tegumento cutáneo.

3.- Clasificación de Fitzpatrick

Incluye subgrupos de acuerdo al sitio en que predominan las lesiones: ^{2,4}

LOCALIZACION DEL VITÍLIGO	CARACTERISTICAS CLINICAS
Localizado	<ul style="list-style-type: none">a) Focal: una ó mas manchas en un área, pero sin una distribución claramente segmentaria.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%.c) Mucoso: solo afecta mucosas (genitales, pezones, labios y mucosa gingival)
Generalizado	<ul style="list-style-type: none">a) Vulgar: Presenta pocas o muchas manchas dispersas, simétricas, afectan superficies de extensión, periorificiales, periungueales, presentan fenómeno de Koebner.a) Acrofacial: afecta áreas distales digitales, y áreas faciales periorificiales.b) Mixto: acrofacial y vulgar o segmentario, y acrofacial y/o vulgar.
Universal	Depigmentación casi completa o completa. Este tipo ha sido asociado con enfermedades autoinmunes.

Dermatosis comúnmente asociadas al vitíligo

Leucotriquia. Se asocia en 9 a 45 %, si es muy extenso puede asociarse a mal pronóstico para repigmentación.^{2,5}

Halo nevo. Asociación frecuente.^{5,6,18}

Alopecia areata. Se asocia en 16%.^{4,5,6}

Enfermedades sistémicas asociadas al vitíligo

Su relación con enfermedades sistémicas es hasta del 50%, por este motivo se le acepta actualmente como un marcador de enfermedades sistémicas, sobre todo cuando se inicia después de los 40 años de edad, con un curso rápidamente progresivo.²

Poliendocrinopatía autoinmune y distrofia ectodérmica con candidiasis Esta asociación sugiere que el vitíligo se trata de una enfermedad autoinmune.^{4,25}

Endocrinopatía múltiple: se asocia a vitíligo universal.²⁵

Enfermedad de Addison: se presenta en un 2% de las pacientes con vitíligo.^{2,5}

Disfunción tiroidea (tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo). La asociación es cuestionable, debido a la alta incidencia de enfermedad tiroidea en la población general no ha sido posible llegar a una conclusión.^{2,4,5}

La tiroiditis de Hashimoto es 2,5 veces más frecuente entre los niños y adolescentes con vitíligo que en la población sana de edad y sexo concordantes.²⁶

Diabetes mellitus tipo 2. En el 1 a 1.7 % de los pacientes con vitíligo se presenta diabetes mellitus y el vitíligo se observa en el 4.8% de los pacientes con diabetes mellitus. Sin embargo la información no permite llegar a una conclusión de asociación certera.^{4,5}

Otras alteraciones asociadas a vitíligo

Oculares: los pacientes pueden presentar iritis en un 5% y coroiditis hasta en un 30%.^{2,5}

Óticas: Se encontró en el 16% de los pacientes menores de 40 años hipoacusia de dos a ocho khz lo cual significa una mínima afección de la capacidad auditiva. Si hay destrucción melanocitaria a nivel del oído interno, se afectará el metabolismo del manganeso y por lo tanto la producción de mucopolisacáridos será menor de lo normal y originará ausencia o disminución de biopotenciales excitatorios y la traducción clínica será de una hipoacusia neurosensorial.^{2,4,5}

Dermatopatología

No hay melanocitos identificables en las máculas de vitíligo. Tiene naturaleza dinámica y se corrobora por estudios que demuestran que en el vitíligo tricrómico disminuía en el color canela comparada con la piel normal y en la mancha acrómica disminuía comparada con la mancha color canela. En las manchas en transición se observan melanocitos presentes pero con poca respuesta a Dopa; además el receptor Kit C, una proteína que se expresa en forma precoz durante la diferenciación del melanocito, es indetectable, lo que sugiere que los precursores del melanocito ya no están presentes. Las células de Langerhans resultan también afectadas con variabilidad en el número, cambios degenerativos y alteraciones en la función. Lo que sugiere que el vitíligo afecta por completo a la unidad melanocito-queratinocito-célula de Langerhans.^{2,4,5,27}

En dermis puede haber escasos linfocitos en la parte superior en las manchas acrómicas y en el vitíligo inflamatorio, pueden observarse macrófagos cargados de melanina.^{4,27}

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. Sin embargo se puede auxiliar con luz de Wood en caso de duda. En pieles con fototipo I-III quizá sea necesario el apoyo con la luz de Wood las manchas presentan una fluorescencia amarilla, verde o azulada.^{2,5,8}

Diagnóstico diferencial

Debe diferenciarse de todas aquellas patologías cutáneas que cursan con manchas acrómicas como lesión elemental, en las cuales deben considerarse la edad de inicio, la topografía y manifestaciones asociadas; dentro de los principales diagnósticos se encuentran los siguientes.

Leucodermia química: manchas hipo o acrómicas posteriores al uso de diferentes sustancias químicas.

Piebaldismo.- leucodermia congénita, autosómica dominante. Clínicamente con leucotriquia triangular frontal, acromia frontal, en tronco y en parte proximal de extremidades, con manchas pigmentadas lenticulares dentro de las acrómicas.

Hipomelanosis postinflamatoria.- manchas hipocrómicas posteriores a lesiones inflamatorias de cualquier tipo.

Esclerosis congénita.- síndrome neurocutáneo con herencia autosómica dominante. Clínicamente manchas hipocrómicas lanceoladas, se asocia a crisis convulsivas, retraso mental y angiofibromas

Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.- clínicamente caracterizada por uveítis, alopecia, poliosis, disacusia y vitíligo. Es más frecuente entre los 30 y 40 años de edad. Consta de 3 fases: 1) Meningocefálica; 2) Uveítis, desprendimiento de retina, disacusia bilateral; 3) Convalecencia, con vitíligo, poliosis, alopecia.

Síndrome de Wardenburg.- herencia autosómica dominante. Clínicamente con hipertelorismo, prominencia de la raíz nasal, sordera congénita neurosensorial, heterocromia de iris, Leucotriquia frontal, acromia en tronco y extremidades.

Pitiriasis alba.- manchas hipocrómicas mal definidas, con escama leve, de predominio en cara y miembros superiores.

Dermatitis solar hipocromiante.- manchas hipocrómicas mal definidas no pruriginosas en zonas fotoexpuestas.

Pitiriasis versicolor.- Hipomelanosis infecciosa causada por agentes del género malassezia. Afecta tórax en cara anterior y posterior, tercio proximal de brazos con manchas lenticulares hipocrómicas de evolución crónica asintomática.

Lepra caso indeterminado: casos de inicio de la lepra. Característicamente las manchas son hipocrómicas, anestésicas, hipohidróticas y alopécicas mal limitadas de predominio en cara, cuello, nalgas y región lumbar.^{2,4,5,6,7}

Tratamiento

Debido a que se desconoce la causa del vitíligo, no existe un tratamiento específico o que se considere eficaz en todos los casos, sin embargo, para elegir alguna modalidad terapéutica, debe considerarse varios factores como: edad, topografía, extensión de la dermatosis y tiempo de evolución, sin pasar por alto los efectos secundarios del tratamiento a nivel local o sistémico y desde luego el costo-beneficio, ya que en muchos casos, este último factor imposibilita el empleo de algunas terapias por su poca accesibilidad económica.

El tratamiento puede ser tópico, sistémico, combinado, quirúrgico y cosmético o de camuflaje, con el objeto de repigmentar o despigmentar, es importante considerar en algunos casos el empleo de psicoterapia de apoyo.²

Métodos de repigmentación

Implica cualquier intento de revertir la pérdida y restablecer la pigmentación normal de las manchas de vitíligo establecidas. Entre estos encontramos los siguientes:^{2,5}

Esteroides

Esteroides tópicos

Se ha sugerido que el efecto de los esteroides en el vitíligo es la reducción de nivel de anticuerpos. Es el tratamiento más efectivo en vitíligo limitado. Deben ser de alta potencia. Si no se produce respuesta después de dos meses se debe abandonar el tratamiento, si se continúa posterior a este tiempo se deben vigilar signos de atrofia que aparecen en la tercera parte de los pacientes. Los principales efectos adversos incluyen telangiectasias, atrofia y dermatitis acneiforme.^{28,29,30,31,32}

Esteroides orales

Kim MS et al realizaron un estudio con 81 pacientes con vitíligo, los cuales recibieron tratamiento oral con prednisona (0.3 mg/kg) los primeros dos meses, se dividió a la mitad durante el tercer mes y de nueva cuenta se dividió la dosis en el cuarto y último mes, obteniendo una repigmentación aceptable en el 87.7%, 46 pacientes cursaron con efectos adversos como: edema facial (21%), ganancia de peso (17.3%), dermatitis acneiforme (9.9%), disfunción gastrointestinal (6.2%).^{28,30,33}

Esteroides transdérmicos

Claudy et al reportaron que la aplicación transdérmica de estradiol induce hiperpigmentación asociada con UVB. Ranson et al reportaron que el estradiol incrementa la actividad tirosinasa de los melanocitos humanos.

Esteroides intramusculares

La aplicación intramuscular de corticotropina ha tenido también resultados favorables en el 30 a 60% de los pacientes generalmente después de 26 semanas de tratamiento, pero, ocasionalmente existe recurrencia de la enfermedad al suspender el tratamiento.⁶ Un estudio no reportó diferencias en los resultados del tratamiento con triamcinolona 10 mg/mL inyección intralesional durante dos meses, comparado con el uso de solución salina.^{28,30}

Esteroides intralesionales

La aplicación intralesional de acetato de triamcinolona durante 5 semanas produjo el 90% de repigmentación en 30 de 52 máculas acrómicas, pero causó atrofia en 26 de las manchas tratadas. El efecto adverso, "atrofia", provocado en mayor porcentaje por este tratamiento, seguido del tratamiento tópico con corticoides de la clase 4 y 3.^{28,30,34}

Terapia ultravioleta B (UVB) de banda estrecha

Es el tratamiento de elección para el vitíligo generalizado. Se emplea una emisión de un espectro de 311 nm. Requiere equipo costoso y personal capacitado.^{4,5} Las dosis de comienzo varían de 100 a 250 mJ/cm², con incrementos de 10-20% en cada sesión hasta el eritema satisfactorio. Se administra 2-3 veces por semana, en días no consecutivos. Las ventajas de este tratamiento son una repigmentación más rápida, menos fototoxicidad y xerosis, no presentar alergenicidad al fotocontacto ni hiperqueratosis después de largo tiempo de tratamiento, menos contraste en el color de pigmentación y debido a que no utiliza drogas se puede utilizar durante el embarazo, en periodo de lactancia y en niños mayores de 6 años.^{28,30,35,36,37,38,39,40}

Microfototerapia concentrada.

Utiliza luz UVB (280 a 315 nm) que se proyecta a través de una almohadilla que tiene orificios de 2 mm de diámetro, de esta forma solo irradia piel afectada. Hay resultados excelentes en el 25% de los pacientes.^{28,30}

Laser excimer

Se ha observado buena respuesta en la zona proximal de las extremidades y en la cara con una longitud de onda es de 308 nm la mejoría es cercana a la de UVB-BE.^{28,30,41,42,43,44}

Psoralenos por vía sistémica con luz UVA. (PUVA oral)

La terapia oral con PUVA es utilizada en pacientes con vitíligo extenso, después de la ingesta de 0.5 mg/kg de 8-methoxypsoraleno (8-MOP) ultra 1.5 horas antes del tratamiento (dos horas antes si utiliza 8-methoxypsoraleno cristalino), los pacientes se exponen a 1-2 J/cm² de luz, aumentando 0.25 J/cm² (para los tipos de piel I y II) ó 0.5 J/cm² (para los tipos de piel III a V) por tratamiento, dos o tres veces por semana hasta que se presente eritema. A pesar de que el 70% a 80% de los pacientes experimentan pigmentación con dicho tratamiento, menos del 20% de los pacientes tiene una repigmentación total, y el 30% al 40% de los pacientes pueden cursar con una respuesta parcial.^{28,30, 45,46,47}

Psoraleno con aplicación vía tópica

Los tratamientos tópicos con 8-methoxypsoraleno pueden ser utilizados en pacientes con menos del 20% de la superficie corporal afectada, disminuye la dosis terapéutica de UVA. Se recomienda una radiación de inicio de 1 a 2 J/cm² inicialmente por 30 segundos, aumentando gradualmente el tiempo de exposición de 15 a 30 segundos cada dos o tres sesiones.^{28,30,48}

PUVASOL (psoralenos con luz natural)

Es una opción para los pacientes que no tienen acceso a cámaras de fototerapia. Se prefiere el empleo de los psoralenos orales menos fototóxicos, como el 5-MOP y el TMP, para evitar la aparición de reacciones fototóxicas provoca una

repigmentación más acelerada que la fotoquimioterapia oral. Pero el riesgo de eritema y edema, así como las vesículas y ampollas es tan elevado, que solo debe usarse en piel cubierta.^{28,30,48,49}

PUVA/baño de aceite

Se ha sugerido el uso del baño con un aceite mineral en la combinación con PUVA, lo que no cambia de manera significativa los resultados obtenidos con PUVA, sino que de manera simultánea hidrata la piel, acelerando la curación de la dermatosis.^{28,30}

PUVA/Calcipotriol

La combinación de PUVA y calcipotriol se ha reportado que es más efectivo y rápido que el tratamiento con PUVA únicamente. Se sugiere que la 1,25-dihidroxyvitamina D3, está relacionada con la regulación de la síntesis de melanina. También se ha propuesto que ésta modifica el defecto de la homeostasis del calcio.^{28,30,50,51,52,53,54,55}

Minoxidil tópico/PUVA

Se reportó un caso donde la aplicación conjunta de minoxidil y PUVA repigmentó mejor las áreas de vitiligo que la PUVA terapia sola.^{28,30}

PUVA/Laser (ultrapulsos de dióxido de carbono)

Knoell KA et al reportaron 4 casos de vitiligo refractario al tratamiento con PUVA a los que añadieron el uso de ultrapulsos de dióxido de carbono obteniendo buenos resultados al mes y medio del tratamiento.^{28,30}

Fenilalanina/UVA (PAUVA)

Se ha reportado como tratamiento efectivo la administración de 50 a 200 mg/kg de fenilalanina, (2.2 g/día en varón adulto-dosis mínima necesaria de 1.1 g/día). Aproximadamente 45 minutos antes de la irradiación con UVA, tres veces por semana. La aplicación tópica de dicho medicamento aumenta la repigmentación. La terapia de fenilalanina (L-phe) con luz UV tiene menos efectos colaterales que la monoterapia con PUVA (se le atribuyen a la fenilalanina los cambios morfológicos de las células de Langerhans). Las contraindicaciones de este tratamiento incluyen: fenilcetonuria, defectos en la función hepática y renal, cáncer de piel, embarazo, lactancia, antecedentes de uso de arsénico, radioterapia y enfermedades autoinmunes. Los efectos adversos observados son la náuseas debido a su desagradable sabor, no se han descrito mutagenicidad ni carcinogénesis. Se ha utilizado únicamente la administración oral y tópica de L-phe con resultados satisfactorios, en un estudio de 193 pacientes, el 84% alcanzó una pigmentación mayor del 75% y no se observaron diferencias entre la dosis de 50 y 100 mg/día. Pero los resultados son inconstantes.^{28,30,56,57}

Khellin/UVA (KUVA)

Khellin es un furanocromo previamente empleado en el tratamiento de la angina e pecho y el asma, ahora utilizado para el tratamiento del vitiligo. Se ha reportado que dicho tratamiento es más efectivo que la PUVA terapia. KUVA no provoca eritema fototóxico como el que se observa con PUVA, lo que permite que dicha técnica se pueda utilizar en el domicilio requiriendo menos supervisión médica que con PUVA. El KUVA provoca con mayor frecuencia alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.^{28,30,58}

Pseudocatalasa y calcio con UVB

Schallereuter et al realizaron un estudio donde de manera tópica aplicó pseudocatalasa y calcio seguido de una exposición corta a la luz UVB, obteniendo después de 2 a 4 meses de tratamiento, completa repigmentación de la cara y el dorso de las manos en el 90% de la población. La justificación fisiológica de dicho tratamiento radica en que la epidermis afectada produce peróxido de hidrogeno debido a la eficacia de la tetrahidrobiopterina que recicla y aumenta la actividad de la monoaminoxidasa A, donde la catalasa es inactivada. Así como también se conoce que está alterada la homeostasis del calcio en la piel con vitiligo. La sustitución de catalasa insuficiente por pseudocatalasa, junto con la aplicación de calcio y la exposición de UVB permite la efectiva repigmentación.^{28,30, 59}

Inhibidores de la Calcineurina tópicos

Los inhibidores de la calcineurina son inmunomoduladores que inhiben la maduración de las células T mediante el bloqueo de la acción de la calcineurina e

interleucinas 2,4 y la transcripción de IL 5. Con efectos secundarios de solo leve dolor de tipo ardoroso y evitando las complicaciones locales del esteroide. Ambos se han usado como monoterapia o combinados con UVB o PUVA.^{28,30,60,61,62}

Tacrolimus

Los resultados obtenidos con Tacrolimus son muy satisfactorios, con repigmentación completa y homogénea incluso superiores al 75%, en el tratamiento del vitíligo de la cara y el cuello, con una excelente tolerancia tópica del fármaco, y sin efectos locales relevantes después de meses de tratamiento.^{28,30,63,64,65,66,67}

Pimecrolimus

El pimecrolimus se ha utilizado en el vitíligo en niños y adultos con el que se inicia la repigmentación a las 8 semanas en promedio con inducción de la repigmentación en 50-100% a los 6 meses de tratamiento. Se ha combinado con fototerapia y laser excimer con lo que se mejoran los resultados.^{28,30,68,69,70,71}

Levamisol

Pasricha et al afirman que el uso del levamisol es simple, seguro y efectivo en el tratamiento del vitíligo ya que limita su diseminación, sin embargo, para alcanzar la mayor tasa de repigmentación es necesario asociarlo a otro tratamiento como los esteroides tópicos.^{28,30,72}

Tosilate suplast (IPD)

Este medicamento se desarrolló como un agente antialérgico, teniendo como propiedad inhibir la transcripción de las células T, interleucina 4 (que se relaciona con la producción de anticuerpos) y del RNA mensajero, lo anterior suprime la síntesis de IgE y las reacciones de hipersensibilidad tipo 1 y la degranulación de los mastocitos. Nihei Y et al reportaron la eficacia de este medicamento en 3 de 7 pacientes con vitíligo refractario a PUVA. El IPD contiene grupos metilo lábiles los cuales alteran la actividad de los linfocitos por la metilación de sus proteínas, fosfolípidos y su RNA. Este tipo de actividad de transmetilación se observa en otros agentes inmunorreguladores como el levamisol, D-penicilamina, bucilmina y el auranofin.^{28,30,73}

Melagenina

Es un extracto hidroalcoholico producido de la placenta humana. Los resultados han sido desalentadores fuera de Cuba donde se describió por primera vez. La aplicación tópica de melagenina ha reportado la pigmentación exitosa del 84% de un grupo de 80 pacientes estudiados en un periodo de 3 a 11 meses. La Melagenina ha sido generalmente desaprobada excepto en Cuba donde fue descrita inicialmente, sin embargo, un estudio en Rusia reportó 83% de efectividad en 366 pacientes pediátricos.²

Otras alternativas

Vitamina E y PUVA, cobre, clofazimina, ciclofosfamida, ciclosporina, isoprinosina, emulsiones con alquitrán. La terapia multivitamínica (ácido fólico/vitamina B12/vitamina C) ha provocado repigmentación sobre todo en niños. El cobre acelera la oxidación de la dopa, y se ha visto que los animales (ratas, conejos y gatos) que reciben una dieta libre de cobre cursan con despigmentación del pelo.^{28,30}

Tratamientos quirúrgicos

El tipo de vitíligo que mejor responde a la terapéutica quirúrgica es el focal y el segmentario, que tienden a ser estables (sin modificaciones por más de dos años). Fue Spencer y Tolmach, en 1952, quienes propusieron la utilización de injertos de piel pigmentada en el tratamiento del vitíligo.^{28,30,74}

Injertos

Los mejores candidatos son los pacientes con vitíligo segmentario refractario sin fenómeno de Koëbner sin tendencia a formar cicatrices queloides. Se realiza con sacabocados de 1-2 mm donde se obtiene injertos de la piel donante y se aplica en piel afectada con una separación de 5-8 mm. Los efectos secundarios son: efecto de empedrado, apariencia multicolor, marcas deprimidas e infección. En zonas donantes puede haber cicatrización y despigmentación.^{28,30,75}

Injertos de epidermis

Es la técnica quirúrgica utilizada con más frecuencia para el tratamiento del vitíligo. Se provoca la formación de una ampolla en el área donadora mediante un aparato de succión de 200 a 500 mmHg durante una o dos horas o por medio de la aplicación de nitrógeno líquido por 20 a 25 segundos, posteriormente el techo de la ampolla es removido y colocado en el área a tratar, reforzándolo con un vendaje. La repigmentación se puede observar en una o dos semanas y la repigmentación total se obtiene en uno a tres meses. Las ampollas se pueden formar mediante diversos métodos.^{28,30,75,76,77,78}

Mini-Injetos autólogos

Se realizan múltiples biopsias por punch (1-2 mm) de la parte donadora y posteriormente son colocados en el área a tratar con una separación de 4 a 5 mm, posteriormente se aplica solución de Monsel. Generalmente ocurre una pigmentación centrífuga de 2 a 5 mm en cada injerto pudiéndose homogenizar y mejorar la pigmentación mediante UVA. Las complicaciones que se presentan son: pigmentación moteada, pigmentación de diferente tono, piel con aspecto empedrado, apariencia abigarrada, siendo en su mayoría revertidas con PUVA terapia. Otras complicaciones encontradas en menor porcentaje fueron las cicatrices hipertróficas y queloides y despigmentación del injerto. El tratamiento con mini-injertos autólogos es el manejo quirúrgico que provoca mayores efectos adversos, sin embargo, es el método más sencillo, rápido y barato.^{28,30,75}

Trasplante 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 10 cm². La epidermis es tratada con tripsina, y los melanocitos son aislados y cultivados durante tres semanas en un cultivo celular. Los melanocitos se adhieren a una gasa con vaselina que se coloca en el área a tratar. Se aplica un vendaje elástico.^{28,30,79}

Trasplante de melanocitos no cultivados

Gauthier y Surleve-Bazeille describieron un método parecido al de melanocitos cultivados in vitro, sin embargo, en este caso los melanocitos fueron aislados directamente de la piel occipital (2 cm²). 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. Los autores consideran que dicha técnica es más rápida que la anterior.^{28,30,80}

Trasplante de melanocitos autólogos cultivados

Permitió resultados excelentes, pero el método es tedioso y se requieren hasta 6 a 8 semanas para obtener un color satisfactorio. En un mes debe observarse la diseminación del pigmento más allá del sitio afectado.

Una variante de esta técnica es la aplicación de los melanocitos en una piel tratada con dermoabrasión. Con el método de trasplante in vitro, el área

repigmentada puede ser 10 veces más grande que el área donadora. Lerner et al reportan la técnica, de crecimiento selectivo de melanocitos en 12-0 tetradecanoyl-phorbol-13-acetato (TPA), toxina del cólera y xantina isobutilmethyl Por otro lado se sugiere el medio de cultivo MCDB-153 cuando se quiere cultivar tanto melanocitos como queratinocitos, mientras éste inhibe el crecimiento de los fibroblastos. Andreassi L propone el uso de un cultivo llamado “Laserskin”, el cual consiste en que las células crezcan en una membrana con ácido hialurónico completamente esterilizada con alcohol benzilo, para posteriormente colocar los injertos directamente en la piel acrómica después de desepitelializarla con dióxido de carbono líquido.^{28,30,75,81}

Injerto de folículos pilosos aislados

Yoen NG et al realizaron injertos de folículos pilosos mediante la técnica siguiente: se realizó una incisión de 1 cm² de forma helicoidal en la piel cabelluda del área occipital y con ayuda de una aguja del No. 20 se dividió la pieza hasta obtener folículos pilosos separados totalmente, se les cortó su tercio inferior y el resto se injertó en el área a tratar, posteriormente se colocó un vendaje oclusivo que se retiró después de una semana, para alcanzar una mejor repigmentación se utilizó la terapia con esteroides tópicos o PUVA. Kim y Choi observaron repigmentación después de colocar el injerto de un folículo piloso sin su bulbo, lo que sugiere que el reservorio de melanocitos inactivados se encuentra fuera del bulbo.^{28,30,83}

Dermoabrasión/5-Fluorouracilo

Posterior a la dermoabrasión del área a tratar, se aplica fluorouracilo 5% crema durante 1 a 10 días, la repigmentación puede observarse al mes del tratamiento. El 60 al 64% de los pacientes experimentó repigmentación, sin embargo, el 13% de los pacientes han cursado con recurrencia después de un año. El vitíligo segmentario no responde a este tratamiento. Con este tratamiento puede presentarse defectos en la pigmentación de la periferia, infecciones, cicatrización que loide así como koebnerización.^{28,30}

Micropigmentación/ Tatuaje

Consiste en la aplicación e tatuaje con un pigmento de óxido de hierro no alérgico. El implante de pigmento de oxido de hierro mediante microcirugía es otra alternativa para el vitíligo, sin embargo, es difícil obtener una pigmentación homogénea. Se recomienda en el área de labios en pacientes de piel oscura. Los tatuajes pueden ofrecer resultados en ocasiones transitorios, puesto que si la mancha acrómica aumenta su diámetro contrastará con el pigmento del tatuaje, perdiéndose el efecto estético logrado.^{28,33,83}

Métodos de Despigmntación

Se utiliza para unificar el color de la piel en los casos de vitiligo extenso y/o en los pacientes que no respondieron con PUVA o que este tratamiento no es una opción para ellos. El blanqueamiento implica destrucción de los melanocitos residuales con monobenzylether de hidroquinona 20% en crema aplicada dos veces al día.^{2,4,5,83,84}

Es generalmente permanente e irreversible y sus resultados se comienzan a observar al mes de tratamiento, requiriendo frecuentemente sólo 10 meses de aplicación. Se ha demostrado que dicho medicamento inhibe competitivamente a la tirosinasa, así como también disminuye el número de melanosomas altera su configuración y produce lisis de los organelos de los melanocitos, lo que a su vez incrementa subtipos específicos de células de Langerhans.^{2,4,5}

Para su empleo existen criterios de selección: a) Absolutos, para quienes acepten lo irreversible del tratamiento y el uso por tiempo indefinido de fotoprotectores y b) Relativos, para enfermos mayores de 40 años de edad, con superficie afectada mayor del 40% y fototipos I y II.²

También se ha usado laser de rubí con resultados aceptables para los pacientes.⁸⁵

Pronóstico

El pronóstico es incierto, por ser una enfermedad con evolución impredecible, el curso natural es de progresión lenta, con períodos de estabilidad y exacerbación,

se ha reportado la despigmentación total de pocos días a semanas, pero también existen reportes de pacientes que han repigmentado en forma espontánea en un 6-44% de los casos, este porcentaje de mejoría es mayor en la población infantil.

En resumen, el pronóstico es bueno para la vida y la función, pero con grado variable de afección desde un punto de vista estético y psicológico.^{86,87,88}

Complicaciones

El riesgo de Cáncer de piel no melanoma está presente en pacientes de raza blanca con vitíligo con una incidencia mayor que en la población general sin embargo el aumento no es estadísticamente significativo. Existen casos reportados de vitíligo en asociación con melanoma pero tampoco existe una relación directa.^{89,90,91}

Un trastorno cutáneo, como el vitíligo, que a menudo se inicia durante la adolescencia o edad adulta temprana, puede tener un profundo impacto en la auto-imagen, autoestima y relaciones interpersonales. El vitíligo puede ser una enfermedad devastadora psicológicamente.

La principal complicación que se presenta en el vitíligo es la afectación en la calidad de vida. En estudios se ha demostrado que los pacientes presentan una diversidad de sentimientos entre los que se encuentran preocupación de que la enfermedad empeore (60%), ira (37%), vergüenza (34%), depresión (31%), vida social afectada (28%). La prevalencia de depresión o la ansiedad, es de 39%.^{92,93,94, 95}

MARCO DE REFERENCIA

En cuanto al manejo del vitíligo existe un número considerable tratamientos con diversos mecanismos de acción y gran variabilidad en cuanto a costo y resultados cosméticamente aceptables. (Anexo 1)

A través de la historia se puede documentarla eficacia del uso de psoralenos tópicos, ya sea con exposición a la radiación natural (solar) y más recientemente artificial (UVA, UVB).

PSORALENOS

Historia

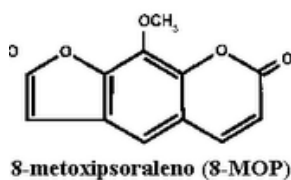
La Fotoquimioterapia con extractos de plantas que contienen psoraleno se uso en Egipto e India desde 1500 A.C. para tratar el vitíligo. En 1947, El Mofty, en la universidad del Cairo, utilizó por primera vez un psoraleno purificado para tratar vitíligo. En 1974, Parrish y colaboradores informaron tratamiento satisfactorio de psoriasis grave con 8-metoxipsoraleno (P) y luz ultravioleta A (UVA), y acuñaron en 1982 el acrónimo PUVA, esta última se ha aprobado en la terapéutica de vitíligo y psoriasis.

Propiedades químicas

Los psoralenos pertenecen a la clase de los compuestos furocumarina, que derivan de la fusión de un furan con una cumarina. Se encuentran de modo natural en muchas plantas, entre ellos limón, lima, higos, chivarías. Dos psoralenos 8-metoxipsoraleno (metoxsaleno), y 4,5,8-trimetilpsoraleno (triopsaleno o trisoralen), el último no disponible en Estados Unidos. Se utiliza principalmente el metoxsaleno debido a su absorción superior.

Los psoralenos extraídos de los cítricos como el aceite esencial de lima o esencia de bergamota, son menos activos, pero también menos peligrosos, diluidos con alcohol brindan mejores resultados disminuyendo quemaduras. Se usan soluciones con esencia de lima o bergamota a 30%, con la esencia de bergamota al 10 % (*Citrus bergamia*) se reporta una mejoría total en el 60% de los pacientes, en un periodo de nueve meses.⁹⁶

Estructuras de los psoralenos



Farmacocinética y farmacodinamia

Los psoralenos se absorben con rapidez tras su administración vía oral (VO). La fotosensibilidad, en promedio, es máxima una o dos horas después de ingerir el metoxsaleno. Las presentaciones líquidas son superiores a la preparación cristalina y producen una concentración plasmática máxima más rápida, alta y reproducible. Hay eliminación de primer paso en el hígado, importante, pero sensible a saturación, que puede explicar las variaciones de las cifras plasmáticas entre individuos después de una dosis estándar. El metoxsaleno tiene vida media sérica de alrededor de una hora, pero la piel permanece sensible a la luz 8 a 12 horas. A pesar de la distribución difundida del medicamento en todo el organismo, únicamente se activa en la piel donde penetra la UVA.^{96,97,98,99}

Mecanismo de acción

La gama de efectos del PUVA es de 320 a 400 nm. Ocurren dos fotorreacciones: las reacciones tipo I comprenden la formación, independiente de oxígeno, de aductos monofuncionales y bifuncionales en el DNA; las reacciones tipo II son dependientes de oxígeno e incluyen transferencia sensibilizada de energía hacia el oxígeno molecular. Los efectos terapéuticos de la psoriasis pueden depender de una reducción de la proliferación (dependiente del DNA) después de la formación del aducto.^{96,99}

Se considera que la exposición a la luz ultravioleta favorece la migración de los melanocitos a partir de la parte baja del folículo piloso hacia la epidermis mediante

la liberación de citocinas por los queratinocitos así como la liberación de factores de crecimiento e interleucina 1 por parte de los fibroblastos. El aumento de la pigmentación depende la transferencia de melanosomas desde melanocitos hasta células epidérmicas; sin embargo, no hay cambio del tamaño de los melanosomas o del tipo o distribución de los mismos.^{97,99}

La repigmentación aparece con patrón perifolicular y/o desde la periferia de las lesiones. Lo que indica que la repoblación de la epidermis interfolicular se produce desde el reservorio folicular, y es de mejor pronóstico si el pelo conserva su color. El PUVA puede inducir estimulación de melanocitos en vitíligo, lo cual da como resultado pigmentación estética. Las tasas de resultados satisfactorios son más altos en personas jóvenes, con enfermedad de inicio reciente, y en áreas no acrales.^{4,5}

Toxicidad y vigilancia

Los psoralenos sistémicos deben evitarse ante enfermedad hepática o renal, fotosensibilidad, cáncer de piel, embarazo o lactancia.

Los principales efectos adversos de PUVA incluyen náuseas, formación de vesículas y eritema doloroso. La inducción producida por PUVA es más tardía que la generada por UVB y alcanza un máximo hacia las 48 o 72 horas después de la exposición.^{96,99,100}

Debido a que los psoralenos alcanzan concentraciones sanguíneas, dos horas después de su administración, de 140 a 800 ng/mL; en el humor acuoso se registran 224 + 17 ng/mL y en el humor vítreo 63 +6 ng/mL es necesario proteger los ojos con lentes especiales. Debe retirarse con jabón y agua el medicamento tópico y aplicar un protector solar.⁹⁷

Las consecuencias a largo plazo con PUVA son queratosis actínicas, lentigos por PUVA, fotoenvejecimiento y cáncer cutáneo no melanoma. Los carcinomas de células escamosas aparecen con una frecuencia de 10 veces mayor que la esperada. El tratamiento extenso con PUVA, 250 tratamientos o más, puede aumentar el riesgo de melanoma maligno. Es esencial la vigilancia cuidadosa de los medicamentos por si aparecieran carcinomas cutáneos.⁹¹

Aplicación clínica

El tratamiento con psoralenos se puede realizar de forma sistémica o tópica con fototerapia (PUVA) o con luz natural (PUVASOL) se han utilizado en combinación con otras terapias, ya comentados previamente.

El tratamiento tópico se recomienda en vitíligo localizado con menos del 20% de superficie corporal afectada. En México solo se cuenta con 8 metoxipsoraleno (8-MOP) al 1% y el tratamiento con PUVASOL aún se usa de forma frecuente. Este tratamiento es difícil de realizar debido al riesgo de fototoxicidad. Debe indicarse al paciente que aplique el medicamento sin llegar al límite de las manchas ya que puede producirse una hiperpigmentación perilesional. El psoraleno tópico se aplica

30 minutos antes de la exposición a la luz solar. La exposición solar debe de realizarse de 10 a 16 hr del día, dos a tres veces por semana, nunca en días consecutivos. El tiempo inicial de exposición es de 1-2 minutos para los tipos de piel I/II ó III respectivamente, incrementando 1-2 minutos cada exposición dependiendo de la tolerancia del paciente y la formación de eritema hasta llegar a 2 horas. El eritema que se produzca debe ser mínimo si es intenso va seguido de descamación obligando a suspender el tratamiento por varios días. La pigmentación puede presentarse como un tenue velo oscuro en la mancha, con islotes de repigmentación o repigmentación concéntrica.^{97,98,99}

Sin embargo su uso se ha visto limitado por los efectos adversos que se pueden presentar como la fototoxicidad cutánea caracterizada por eritema, edema, vesículas y ampollas.¹⁰⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El vitíligo es una enfermedad caracterizada por la presencia de manchas acrómicas en forma localizada o generalizada, con repercusión psicosocial importante y un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes que lo presentan. La etiología es desconocida y como suele suceder en este tipo de enfermedades sin una causa específica, los tratamientos son múltiples y en ocasiones difíciles de realizar.

Las opciones de tratamiento para repigmentación incluyen corticoides tópicos, tacrolimus tópico, melagenina, luz ultravioleta B de banda ancha, luz ultravioleta B de banda estrecha, luz ultra ultravioleta A con psoralenos sistémicos, luz ultravioleta A con calcipotriol, luz ultravioleta A con Fenilalanina, micro fototerapia concentrada (laser excimer), psoralenos tópicos con luz solar, esencia de bergamota, esencia de lima, injertos autólogos, trasplante de melanocitos autólogos, micropigmentación, con resultados y efectos adversos variables.

La principal limitante para analizar los resultados en el tratamiento del vitíligo radica en la falta de estudios con una metodología estandarizada en la evaluación de las lesiones y de la medición de los resultados.

Los estudios muestran que los psoralenos ya sea tópicos o sistémicos con luz natural o artificial constituyen un tratamiento eficaz para la repigmentación de las manchas acrómicas del vitíligo. Sin embargo estos medicamentos tienen efectos adversos de fototoxicidad caracterizados por dermatitis aguda con eritema intenso, edema, vesículas e incluso formación de ampollas.

Los psoralenos tópicos, se han empleado para evitar los efectos adversos de fototoxicidad pero requieren de una metodología complicada para su aplicación lo cual dificulta el apego al tratamiento en la mayoría de los pacientes, que al aplicarlo de forma inadecuada favorecen la aparición de fototoxicidad y el abandono del tratamiento.

JUSTIFICACIÓN

Los psoralenos tópicos son un tratamiento efectivo en pacientes con vitíligo si se siguen las indicaciones de aplicación en forma adecuada. Sin embargo cuando la piel afectada es expuesta a la luz UVA, previa aplicación del medicamento, se desencadena una respuesta de fototoxicidad caracterizada por eritema, edema, vesículas, ampollas acompañadas de prurito o dolor de tipo ardoroso. Dado que la piel tiene una capacidad de absorción importante y que los psoralenos se absorben adecuadamente por esta vía y su acumulación posterior en la epidermis y que su actividad en la piel puede persistir de 8 a 12 hr, para reducir los riesgos de fototoxicidad se propone la aplicación nocturna del medicamento en piel afectada con aseo de la misma por la mañana y posterior exposición a la luz visible.

No existen estudios previos con este método de aplicación, sin embargo su uso puede justificarse en base en la farmacocinética y farmacodinamia de los psoralenos tópicos. Por lo que el presente estudio clínico controlado pretende demostrar la eficacia de los psoralenos tópicos aplicados en horario nocturno y aseo matutino del área tratada y posterior exposición a luz visible.

Lo que resultaría en la repigmentación de las manchas acrómicas en pacientes con vitíligo, disminuyendo los efectos adversos y mejorando el apego al tratamiento por parte del paciente y así como su calidad de vida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La aplicación nocturna de psoraleno tópico y aseo del área tratada a la mañana siguiente y posterior exposición a luz visible por una hora es igual de efectivo y más seguro comparado con la aplicación del medicamento 30 minutos antes de la exposición a la radiación solar en pacientes adultos con vitíligo?

HIPOTESIS

La fototoxicidad se reduce aplicando el psoraleno tópico por la noche con aseo del área tratada a la mañana siguiente y exposición posterior a la luz visible por una hora.

Comparado con la aplicación 30 minutos antes de la exposición a la radiación solar.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad y seguridad de la aplicación de tratamiento en ambos grupos de estudio.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Relacionar el apego al tratamiento de vitíligo con el tipo de intervención
3. Determinar las causas de suspensión de la intervención.
4. Determinar el porcentaje de fototoxicidad que se presenta en cada grupo de tratamiento
5. Determinar la relación de la fototoxicidad con:
 - 5.1.1. El tipo de tratamiento (Experimental/ Convencional)
 - 5.1.2. La aplicación inadecuada del tratamiento con psoraleno
 - 5.1.3. Lugar de trabajo del paciente(Interiores / Exteriores)
 - 5.1.4. El género del paciente
 - 5.1.5. Nivel de escolaridad del paciente
 - 5.1.6. Edad del paciente
6. Determinar la presencia o ausencia de repigmentación en relación con el tipo de intervención.
7. Determinar la interferencia del tratamiento con las actividades del paciente en relación con el tipo de intervención.
8. Determinar las causas de suspensión del tratamiento con psoraleno.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Centro Dermatológico “ Dr. Ladislao de la Pascua” ubicado en avenida Dr. Vértiz 464, Col Buenos Aires, México D.F. que pertenece a los Servicios de Salud del Departamento del Distrito Federal con turnos de atención matutino y vespertino; ofrece servicios de consulta externa en Dermatología General, Unidad de fototerapia, Clínicas de Enfermedades Ampollosas, Colágeno-Vasculares, 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 vitiligo. Los pacientes atendidos en general tienen un nivel socioeconómico medio-bajo.

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

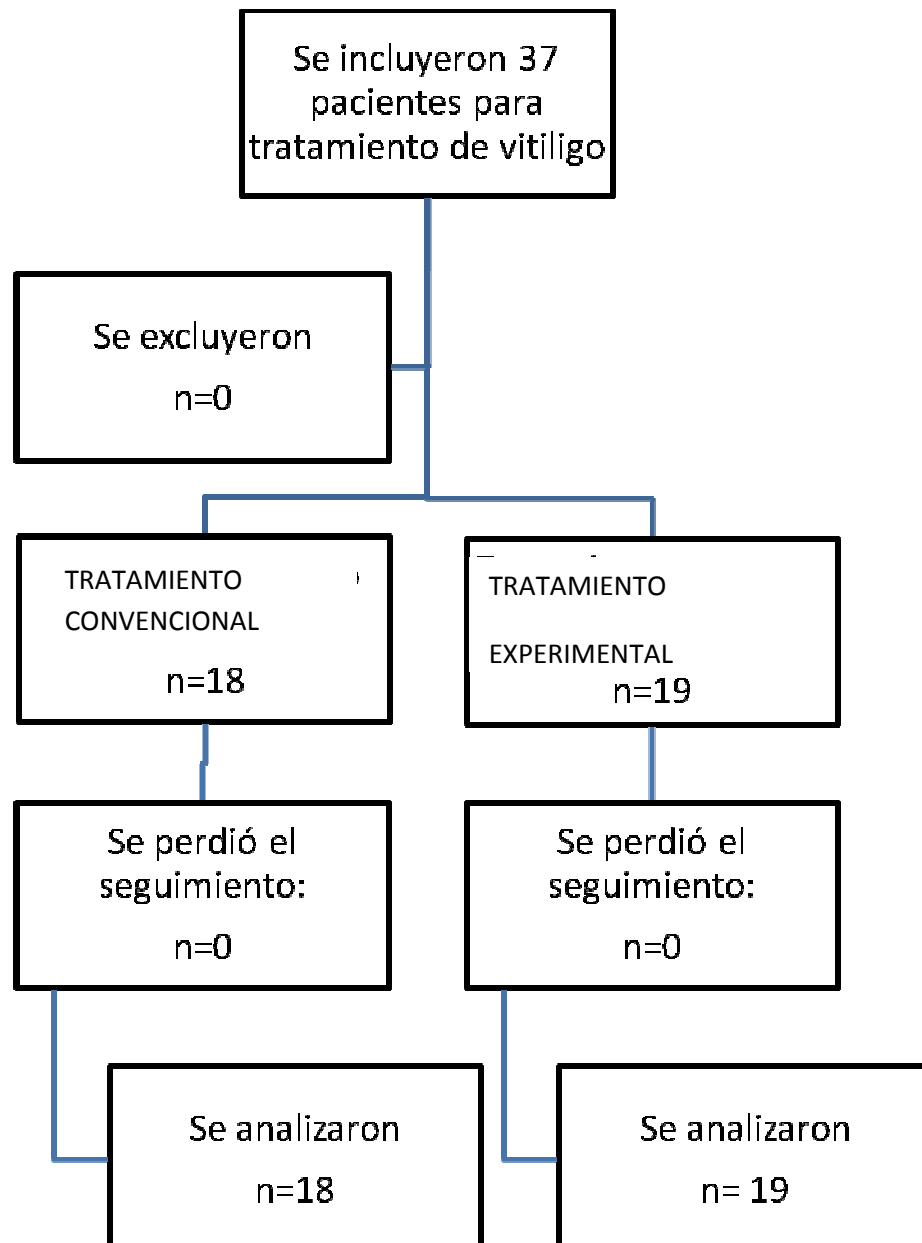
Tiempo: El trabajo de campo se llevó a cabo de noviembre 2010 a mayo del 2011.

Diseño del estudio. Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado.

Universo de estudio: Pacientes mayores de 18 años de edad con vitiligo localizado o diseminado de más de 6 meses de evolución acudan al Centro Dermatológico Pascua.

Tipo: Finito

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



TAMAÑO DE LA MUESTRA: Cada uno de los grupos contó con 18 pacientes, cifra determinada para observar una diferencia del 40% de mejoría respecto al tratamiento control.

Se utilizó la fórmula de comparación de proporciones con alfa 0.05 unilateral; poder de 80% y una proporción de pacientes con vesículas de 50% en el grupo con tratamiento Convencional.

N= 36 más 20%

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 1.960
- Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado, 0.842
- p1 = Valor de la proporción en el grupo de referencia, 90%
- p2 = Valor de la proporción en el grupo de estudio 50%
- p = Media de las dos proporciones p1 y p2

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

En base a lo anterior se determinó una muestra de 22 pacientes por cada Grupo

METODO DE MUESTREO: No probabilístico de casos consecutivos. Con asignación aleatoria a tratamiento.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico clínico de vitíligo localizado o diseminado
- Pacientes mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Pacientes con vitíligo de más de 6 meses de evolución
- Firmar el consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas o en período de lactancia
- Pacientes con vitíligo universal.
- Pacientes con vitíligo acral, facial o en genitales exclusivamente.
- Pacientes con enfermedades fotosensibilizantes
- Pacientes con dermatosis malignas o premalignas

Criterios para suspender el tratamiento

- Pacientes que se embaracen durante el período de la investigación.

- Pacientes que presenten reacción de fototoxicidad.

DEFINICION DE VARIABLES

Se realizara control iconográfico de las áreas afectadas para corroborar fototoxicidad o repigmentación.

Variables demográficas

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
EDAD	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento.	Edad en años en el momento del estudio.	Continua - Proporcional.	Años
SEXO	Constitución orgánica que distingue masculino y femenino.	Con base al sexo de asignación social.	Nominal	Femenino Masculino
EVOLUCION	Tiempo transcurrido entre la aparición del vitiligo y la fecha en que el paciente es valorado por primera vez.	Registro de la fecha probable de inicio y la fecha de valoración por primera vez.	Razón	Meses – Años
ESCOLARIDAD	Máximo nivel de estudios	Máximo nivel de estudios realizado por el paciente	Nominal	Primaria Secundaria Media superior
ESTADO CIVIL	Estado en el que se encuentra el paciente en relación a su pareja	Estado del paciente	Nominal	Soltero Casado Unión libre Divorciado
LUGAR DE TRABAJO	Tipo de lugar en donde el paciente labora de acuerdo a la exposición solar que reciba	Interior: sin exposición solar importante Exterior: con exposición solar importante	Nominal	Interior Exterior

Variables de intervención

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA	UNIDAD DE MEDIDA
PSORALENO tópico aplicación previa inmediata a rayos solares	Es una sustancia natural o sintética que se activa con la luz UVA y produce cambios en los melanocitos.	Se aplicará con un hisopo el psoraleno 30 minutos antes de la exposición a la luz ultravioleta	Nominal	SI – NO
PSORALENO Aplicación nocturna.	Es una sustancia natural o sintética que se activa con la luz UVA y produce cambios en los melanocitos.	Se le indicara al paciente que con un hisopo aplique una capa delgada de psoraleno a las 9 de la noche.	Nominal	SI – NO

Variables de resultado

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICION
EFFECTOS ADVERSOS	Respuesta a un fármaco que es nociva o tóxica y se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. En este caso se evalúan datos de fototoxicidad:	Vesículas: colección de líquido, bien circunscrita de manos de 3 mm.	Nominal	Si No
EFFECTIVIDAD	Capacidad de lograr el efecto que se desea o espera.	Repigmentación con Disminución de la mancha acrómica en porcentaje.	Nominal	Si No

RECURSOS HUMANOS

- Investigador responsable Dra. Marina Martínez Zavala

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

- Tutores: Ma. Antonieta Domínguez, Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

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

- M. en C. María Luisa Peralta Pedrero

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

RECURSOS MATERIALES:

- Cámara fotográfica digital Sony Cibershot de 14.0 megapíxeles (para el control iconográfico de las lesiones).
- Material para la medición de las manchas acrómicas
- Hojas para la elaboración de Carta de consentimiento informado (Anexo 2), hoja de recolección de datos (Anexo 3) y Bitácora (Anexo 4).
- Bolígrafos para el llenado de los datos obtenidos.
- PSORALENO tópico: Metoxsaleno 0.1%
- Computadora Compac con sistema operativo Windows vista y programa estadístico SPSS 15.0 (para el registro, captura y análisis de la información)
- Impresora Epson XL 5600 con sistema de cartuchos de tinta a color (para impresión de tesis final y documentos ya descritos).

Recursos físicos

- Un consultorio con escritorio, dos sillas (para la evaluación) (proporcionado por CDP).

CRONOGRAMA

PERIODO	ACTIVIDAD
Mayo- Agosto 2010	Realizar de protocolo
Septiembre- Diciembre 2010	Revisión y corrección de protocolo
Enero 2011	-Reclutamiento de pacientes - Información - Formación de 2 grupos para aplicación de psoraleno: Grupo 1: Experimental (Anexo 5) Grupo 2: Convencional (Anexo 6)
Marzo- Mayo	-Aplicación de tratamiento en ambos grupos. -Valoración de signos y síntomas de fototoxicidad.
Junio	Valoración de repigmentación en los pacientes. Análisis de resultados
Julio	Elaboración y revisión de tesis
Agosto	Entrega de tesis
Septiembre	Presentación de resultados de tesis

METODO

Se realizó la aleatorización de los pacientes en dos Grupos:

Grupo I: Experimental. Aplicación de psoraleno tópico por la noche, lavar por la mañana y exposición a la luz natural en lugar cerrado. (Anexo 5)

Grupo II: Convencional. Aplicación de psoraleno tópico 30 minutos antes de la exposición a los rayos solares. (Anexo 6)

Cada grupo tuvo un seguimiento de 12 semanas, posterior a las cuales se evaluó la efectividad (repigmentación), seguridad (fototoxicidad), semana en que se presentó la fototoxicidad, si la fototoxicidad fue por aplicación inadecuada del tratamiento o con aplicación adecuada, suspensión de la intervención y causas de la misma.

Se excluyeron del estudio las lesiones acrofaciales debido a que estas están expuestas constantemente a los rayos solares lo que alteraría los resultados.

A todos los pacientes se les realizó control iconográfico en el día cero y a las 12 semanas posteriores. En caso de presentar fototoxicidad se realizó el control iconográfico en el momento de la misma.

La repigmentación se evaluó en base a la presencia o ausencia de la misma. Se tomó una lesión en cada paciente como basal para la evaluación.

La fototoxicidad se evaluó en base a la presencia o ausencia de edema, vesículas o ampollas en los sitios de aplicación del psoraleno tópico. Con la bitácora (Anexo 4) que se le solicitó a cada paciente que llenara, se evaluó en qué número de semana se presentó la fototoxicidad, de la misma forma fue posible determinar si esta se presentó porque el paciente aplicó inadecuadamente el tratamiento o si se presentó aún con la aplicación adecuada del tratamiento.

Se evaluó las causas de suspensión de la intervención si fue por presencia de fototoxicidad o por otras causas a lo que se le solicitó al paciente que las explicara.

Se evaluó la aplicación adecuada del tratamiento en ambos grupos para valorar si el método experimental ayudó a una mejor comprensión de la aplicación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

A cada paciente se le proporcionó una carta de consentimiento informado de cada paciente posterior a una explicación amplia y clara sobre la patología y los procedimientos a realizar, las molestias posibles de su aplicación, así como la intención del estudio. (Anexo 2) A los pacientes que no presentaron mejoría se les propuso otra alternativa de tratamiento.

Ley de investigación en humanos. Riesgo mayor al mínimo

MANEJO DE RIESGOS:

En los efectos adversos, como signos y síntomas de fototoxicidad caracterizados por edema, vesículas, ampollas, se indicó aplicación de esteroide de baja potencia, se suspendió intervención hasta mejoría, indicando al paciente un tratamiento alternativo.

En el caso de que algún paciente presentase algún evento adverso sistémico se referirá a un Centro de Salud pertenecientes a la Secretaria de Salud del Distrito Federal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recolectados se analizaron con el programa SPSS y con estadística descriptiva para frecuencias. La distribución de frecuencia en relación a la edad y tiempo de evolución del padecimiento fue diferente a la normal por lo cual como medidas de resumen se utilizaron la mediana y rango intercuratílico.

Las variables se analizaron de acuerdo a su naturaleza con X cuadrada y t de student, se calcularon los riesgos relativos en las variables con significancia estadística, para comparar las diferencias en ambas muestras se utilizó un valor con significancia estadística de $\leq 0.05\%$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 37 pacientes que conformaron 2 grupos: Grupo I experimental con 19 pacientes; y Grupo II Convencional con 18 pacientes. (Anexo 8).

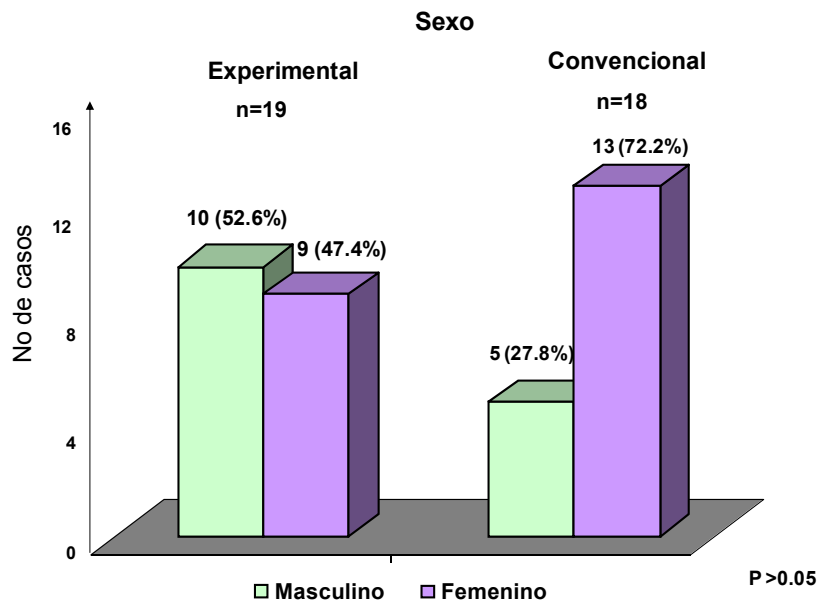
Características clínico epidemiológicas de los pacientes en estudio

Sexo

El género que predominó fue el femenino con 22 casos, que representa el 59.5 % de los pacientes estudiados.

Tipo de tratamiento	Experimental n=19	Convencional N=18	Total
Sexo			
Masculino	10(52.6%)	5(27.8%)	15
Femenino	9(47.4%)	13(72.2)	22

Tabla 1 Distribución por sexo. Fuente Consulta Externa CDP



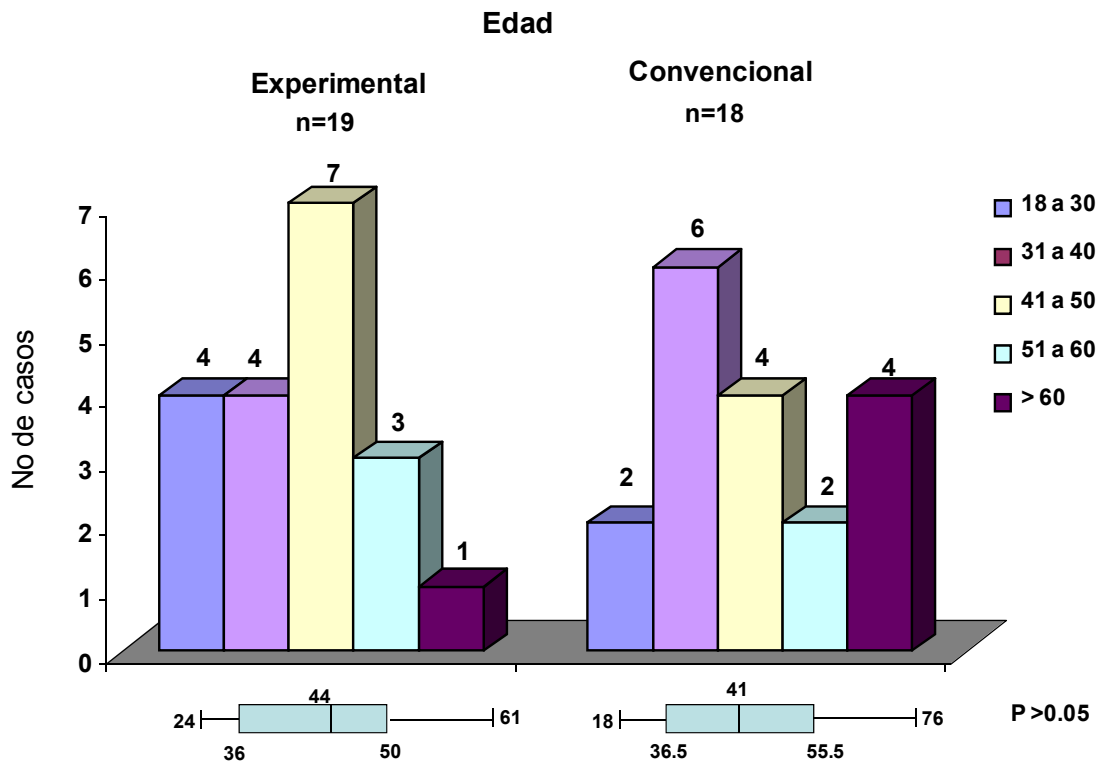
Fuente consulta externa del CDP

Edad

El promedio de edad en el Grupo I fue 44 ± 7 años, en el Grupo II 41 ± 9.5

Tipo de tratamiento	Experimental n=19	Convencional n=18
Edad		
Promedio	42.1	45.6
DS	9.98	16.03
Mínimo	24	18
Máximo	61	76
Percentil 25	36	36.5
Percentil 50	44	41
Percentil 75	50	55.5

Tabla 2. Distribución por edad. Fuente Consulta Externa CDP



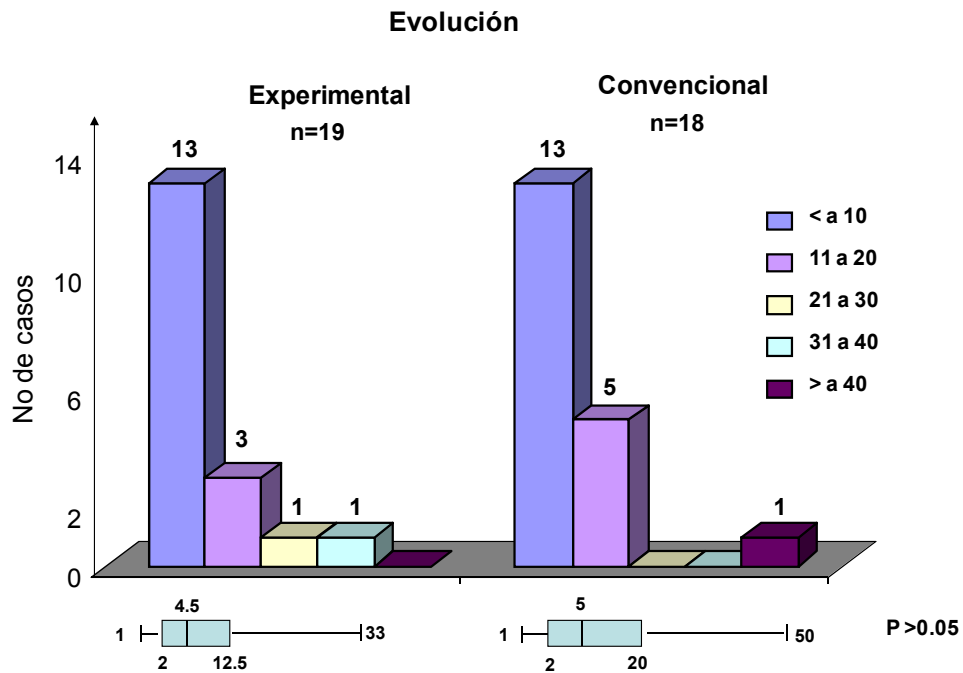
Fuente consulta externa del CDP

Tiempo de evolución de la enfermedad

El tiempo de evolución en el Grupo I un promedio de 5 ± 9 , y en el Grupo II de 4.5 ± 5.25

Tipo de Tratamiento	Experimental n=19	Convencional n=18
Evolución		
Promedio	10.6	8.9
DS	12.04	9.21
Mínimo	1	1
Máximo	50	33
Percentil 25	2	2
Percentil 50	5	4.5
Percentil 75	20	12.5

Tabla 3. Tiempo de evolución de la enfermedad. Fuente Consulta Externa CDP

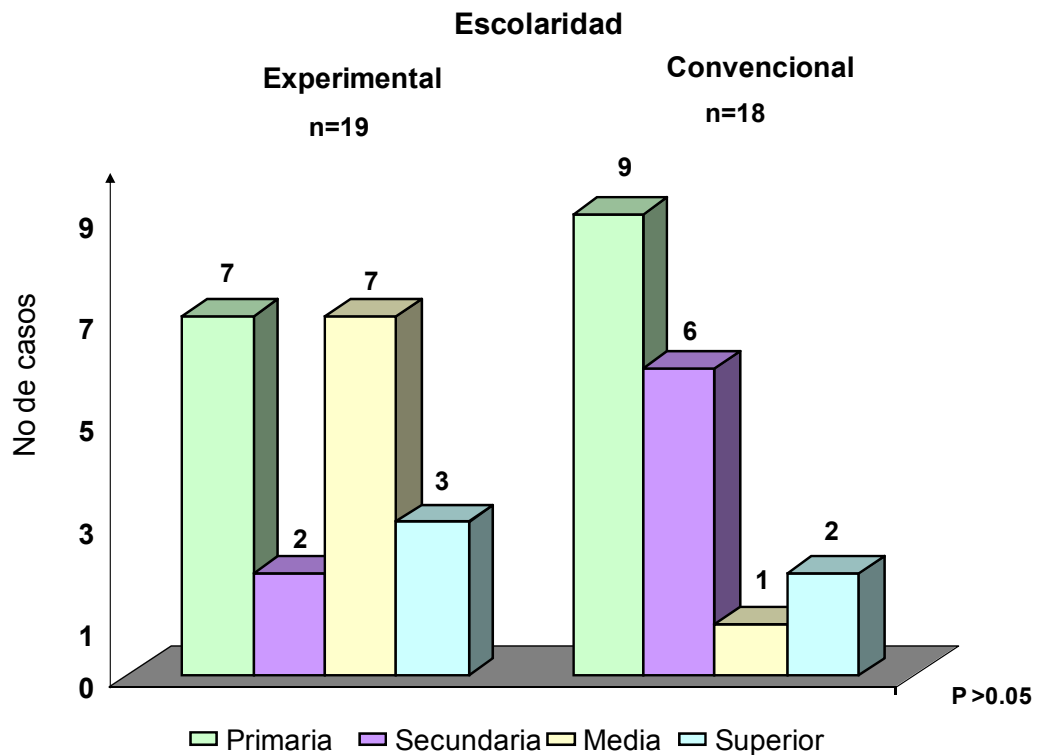


Escolaridad

El nivel de escolaridad que predominó en ambos grupos fue el de primaria con un total de 16 pacientes.

Tipo de tratamiento	Experimental n=19	Convencional N=18	Total
Escolaridad			
Primaria	7(36.8%)	9(50%)	16
Secundaria	2(10.5%)	6(33.3%)	8
Media	7(36.8%)	1(5.6%)	8
Superior	3(15.8%)	2(11.1%)	5

Tabla 4. Escolaridad. Fuente Consulta Externa CDP

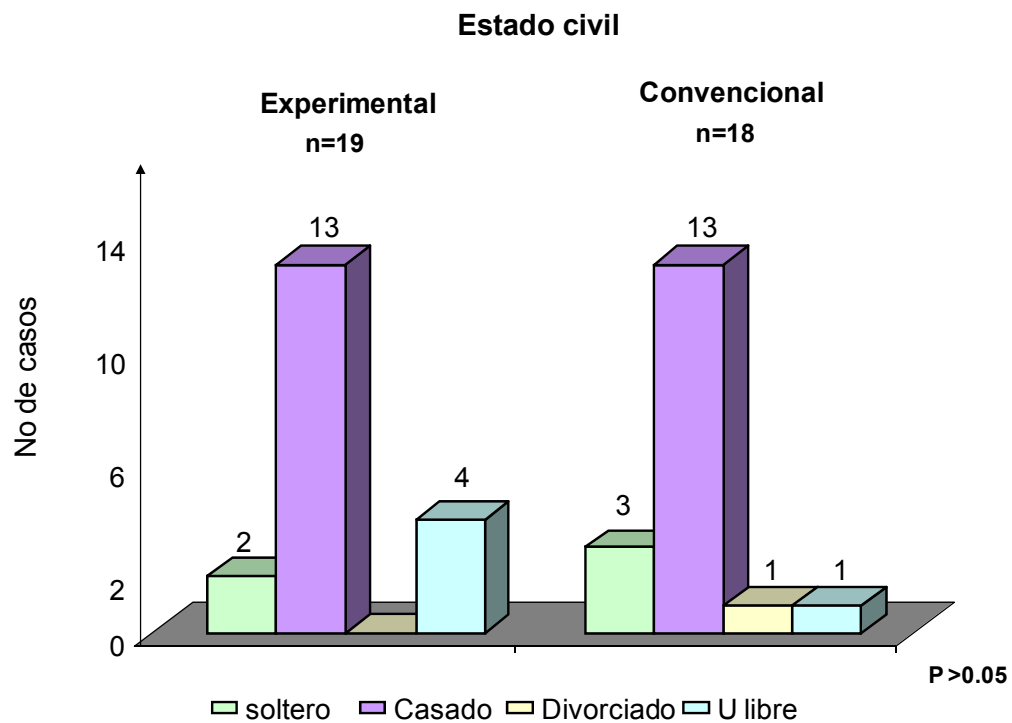


Estado Civil

El estado civil que predominó en ambos grupos fue casado con 26 pacientes.

Tipo de tratamiento	Experimental n=19	Convencional N=18	Total
Estado civil			
Soltero	2(10.5%)	3(16.7%)	5
Casado	13(68.4%)	13(72.2%)	26
Divorciado	0	1(5.6%)	1
U libre	4(21.1%)	1(5.6%)	5

Tabla 5. Estado Civil. Fuente Consulta Externa CDP.



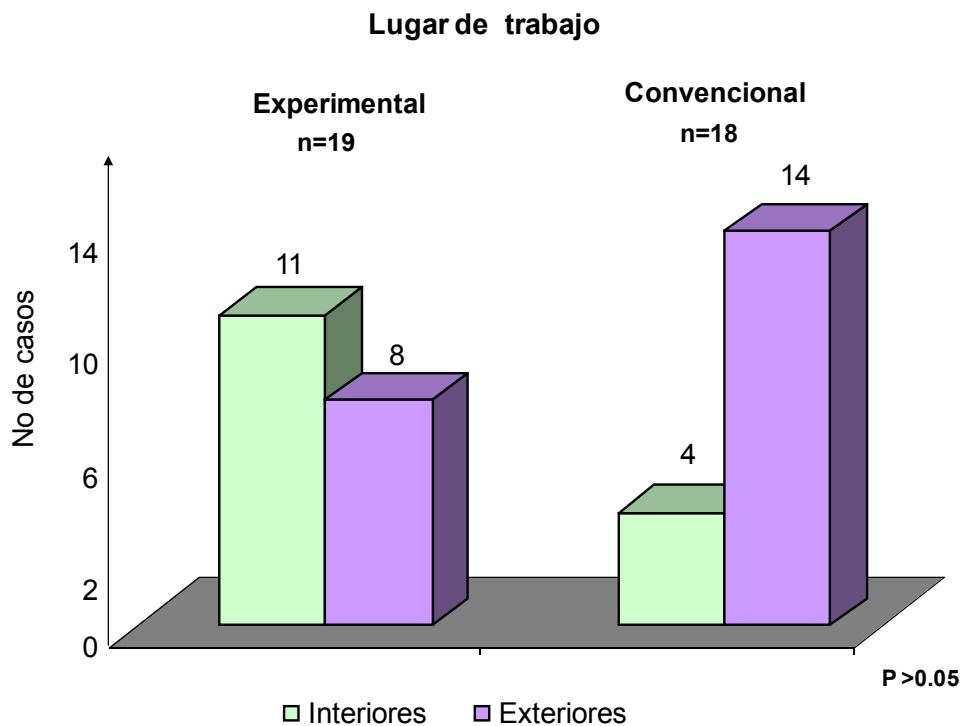
Fuente consulta externa del CDP

Lugar de trabajo

El lugar de trabajo que predominó fueron los exteriores con 22 pacientes que representa un 59.5%, sin embargo no tuvieron distribución equivalente ya que en el Grupo I predominó los que trabajan en interiores a diferencia del Grupo II donde predominó los que trabajan en el exterior.

Tipo de tratamiento	Experimental n=19	Convencional N=18	Total
Ocupación			
Interiores	11	4	15
Exteriores	8	14	22

Tabla 6. Lugar de trabajo. Fuente Consultta Externa CDP



Fuente consulta externa del CDP

Pacientes que completaron el estudio

Los pacientes que terminaron el seguimiento en total fueron 23. Con un predominio de los pacientes del Grupo I en el que lo terminaron 17.

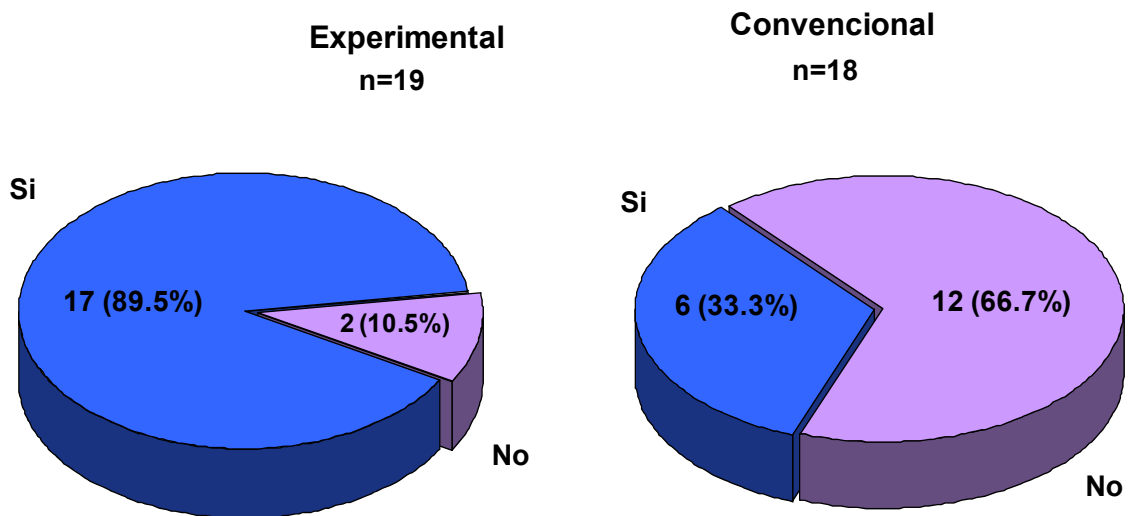
Terminaron el Tx	Experimental n=19	Convencional N=18	Total	RR	IC	P
Si	17	6	23	5.1	1.4 a 19	0.001
No	2	12	14			

Tabla 7. Pacientes que terminaron el tratamiento. Fuente CDP.

RR= Probabilidad de ocurrencia en el Tx Convencional / Probabilidad de ocurrencia en el Tx nocturno

P=Probabilidad debido al azar (Significancia estadística) y no por el tratamiento

Terminaron el tratamiento



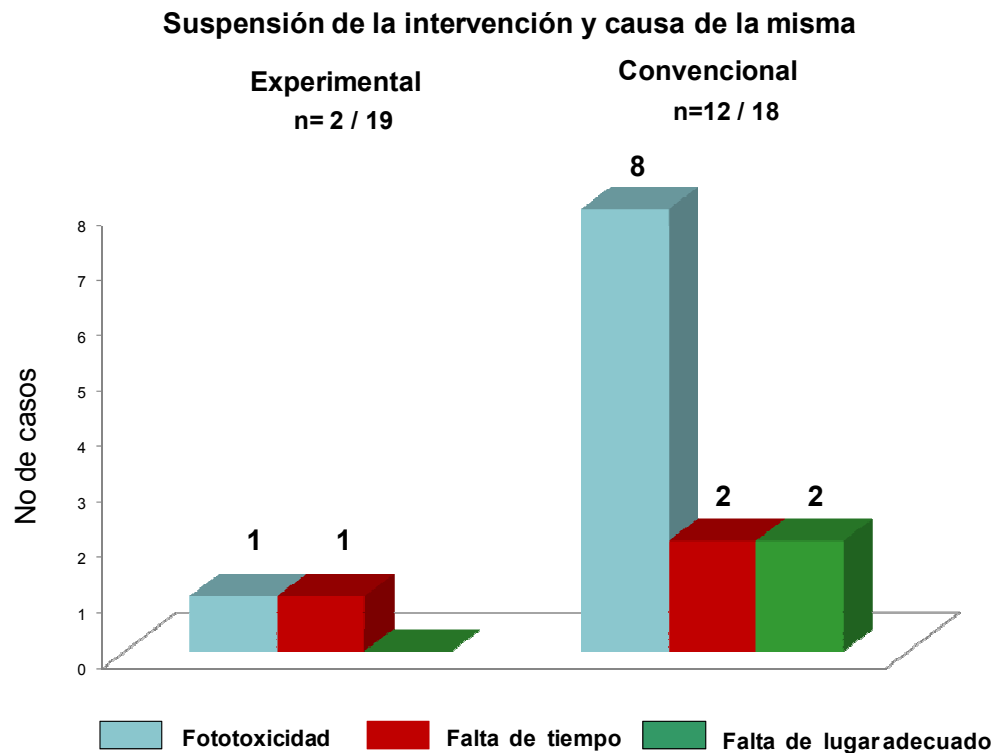
Fuente consulta externa del CDP

Suspensión de la intervención y causa de la misma

La intervención se suspendió en 14 pacientes: la principal causa fue la fototoxicidad, con 9 pacientes. Las otras dos causas que refirieron los pacientes fueron la falta de tiempo (3 pacientes) y falta de un lugar adecuado para realizar el tratamiento (2 pacientes).

Causa	Experimental	Convencional	Total
Fototoxicidad	1	8	9
Falta de tiempo	1	2	3
Falta de lugar adecuado	0	2	2

Tabla 8. Causa de suspensión del tratamiento. Fuente Consulta Externa CDP



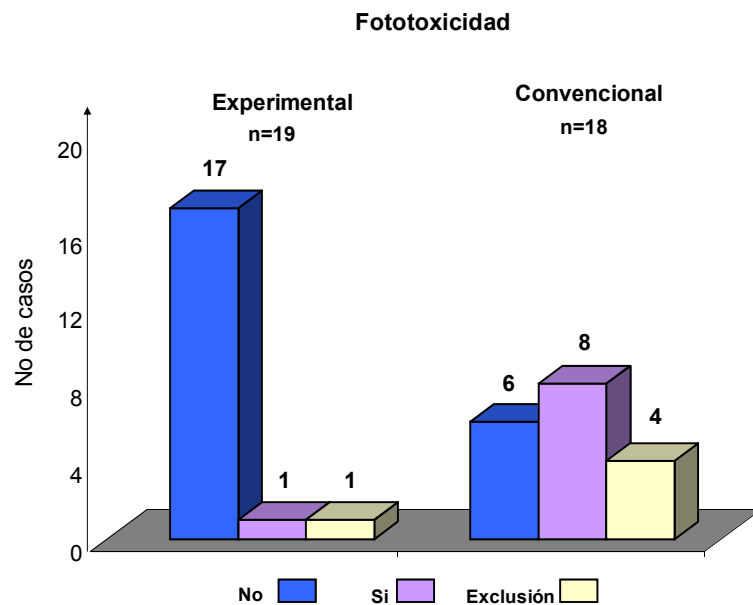
Pacientes que presentaron fototoxicidad

Los pacientes que presentaron fototoxicidad fueron nueve: del Grupo I un paciente y del Grupo II, 8 pacientes, con un riesgo relativo en el Grupo II de 6.6. El paciente del Grupo I presentó fototoxicidad en la tercera semana de tratamiento por aplicación inadecuada del tratamiento (realizó exposición solar sin aseo de la zona). En el Grupo II, 5 pacientes realizaron aplicación adecuada y 3 pacientes aplicación inadecuada, en los 8 pacientes la fototoxicidad se presentó después de la segunda aplicación de tratamiento (semana 1).

Fototoxicidad	Experimental	Convencional	Total	RR*	IC	P
No	17	6	23	6.6	1.0 a 42.8	
Si	1	8	9			
Exclusión	1	4	5			

Tabla 9. Pacientes que presentaron Fototoxicidad. Fuente Consulta Externa CDP

* Los excluidos no se consideraron para determinar el RR



Fuente consulta externa del CDP

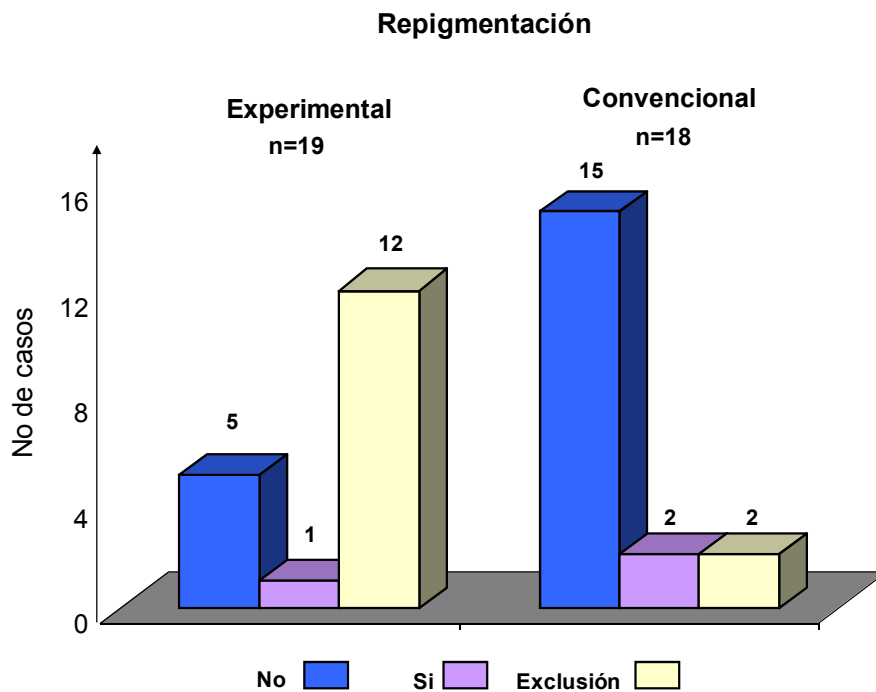
Pacientes que regimentaron

De los 23 pacientes que completaron el seguimiento 20 tuvieron repigmentación parcial: Grupo I 15 pacientes, Grupo II 5 pacientes, con un RR para repigmentación de 1.12. De los 3 pacientes que no presentaron repigmentación uno pertenecía al Grupo I y 2 al Grupo II. El del Grupo I realizó el método indicado de aplicación adecuadamente; de los del Grupo II uno la realizó adecuadamente y el otro no.

Repigmentación	Experimental	Convencional	Total	RR*	IC	P
Si	15	5	20	1.12	0.48 a 2.6	
No	2	1	3			
Exclusión	2	12	14			

Tabla 10. Pacientes que presentaron repigmentación. Fuente Consulta Externa CDP

* Los excluidos no se consideraron para determinar el RR



Falta de repigmentación	Experimental	Convencional	Total
Con aplicación adecuada	1	0	1
Por aplicación inadecuada	1	1	2
	2	1	3

Tabla 11. Pacientes que no presentaron repigmentación. Fuente Consulta Externa CDP

Pacientes que presentaron fototoxicidad y Repigmentación

En las tablas previas se mostró el análisis de los pacientes que presentaron fototoxicidad y repigmentación considerando solo a los pacientes que terminaron el tratamiento. En los siguientes cuadros se muestran los riesgos de fototoxicidad y repigmentación en ambos grupos considerando el total de pacientes.

Cuadro 1. Análisis por intención de tratar para lograr repigmentación

Repigmentación		
	Aplicación nocturna	Aplicación diurna
Riesgo absoluto	79%	28%
RRA	51% (IC95%)	
RR	2.8 (IC _{95%} 1.30-6.20; p=0.002)	
RRR	1.8	
NNT	1.96 (IC95%)	

RRA: Reducción del riesgo absoluto

RRR: Reducción del riesgo relativo

NNT: Número necesario a tratar

Cuadro 2. Análisis por intención de tratar para que se presente el efecto adverso de fototoxicidad

Fototoxicidad		
	Aplicación nocturna	Aplicación diurna
Riesgo absoluto	11%	67%
IRA	56%	
RR	0.16 (IC _{95%} 0.04-0.61; p=0.0004)	
IRR	.84	
NND	1.8	

RRA: Reducción del riesgo absoluto

RRR: Reducción del riesgo relativo

NNT: Número necesario para dañar

Repercusión del tratamiento en las actividades cotidianas del paciente

Se evaluó si el método de aplicación tenía repercusión con las actividades cotidianas del paciente. Observamos que en 25 pacientes no alteró sus actividades (67.5%), 8 pacientes tuvieron que modificar sus actividades pero les fue posible realizar el tratamiento (4 pacientes de cada Grupo), y fueron 5 a los que no les fue posible realizarlo porque alteraba sus actividades en 4: Grupo I, 1 paciente, Grupo 2, 2 pacientes; y en el Grupo II, dos pacientes no contaban con lugar adecuado para realizarlo.

Repercusión	Experimental	Convencional	Total
No alteró actividad	13	12	25
Alteró actividades	4	4	8
No le fue posible realizarlo	1	3	4

Tabla 12. Afección en las actividades del paciente. Fuente Consulta Externa CDP.

Aplicación adecuada del tratamiento

Se valoró en los 37 pacientes si el método de aplicación fue adecuado de acuerdo a las indicaciones otorgadas. Los pacientes con aplicación inadecuada fueron 9: Grupo I, 2 pacientes, Grupo II, 7 pacientes.

Aplicación adecuada	Experimental	Convencional	Total
Sí	17	11	28
No	2	7	9

Tabla 13. Aplicación adecuada del tratamiento. Fuente Consulta Externa CDP

Se evaluó si la presencia de fototoxicidad y repigmentación tuvo alguna relación con las diferentes variables y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Fototoxicidad

Fototoxicidad	Experimental n=1	Convencional n=8	RR*	IC	P
Aplicación adecuada					
Si	0	5	0	xxx	0.23
No	1	3			
Interferencia con actividades					
No altero	1	6	Xx	xxx	0.57
Si altero	0	2			
Sexo					
Masculino	0	2	Xx	xxx	0.57
Femenino	1	6			
Estado civil					
En pareja	1	7	Xx	xxx	0.7
Sin pareja	0	1			
En relación del lugar de trabajo					
Interiores	0	2	Xx	xxx	0.57
Exteriores	1	6			
En relación a la escolaridad					
Pri/Sec	1	7	Xx	xxx	0.7
Med / Sup	0	1			
Edad					
Promedio	*44	42.5			
Desv. típ.		11.14			
Evolución					
Promedio	*5	10.25			
Desv. típ.		9.70			

Tabla 14. Presencia de fototoxicidad en relación con otras variables. Fuente Consulta Externa CDP

* No se tienen datos suficientes para determinar el RR

La probabilidad no es concluyente por tener valores esperados menor a 5

Repigmentación

Repigmentaron	Experimental N=15	Convencional N=5	RR	IC	P
Aplicación adecuada					
Si	15	5			xx
No	0	0			
Interferencia con actividades					
No altero	3	1	1	0.14 a 6.67	1
Si altero	12	4			
Termino el Tx					
Si	15	5			xx
No	0	0			
Sexo					
Masculino	7	2	1.06	0.64 a 1.76	0.79
Femenino	8	3			
Estado civil					
En pareja	13	4	1.14	0.49 a 2.6	0.718
Sin pareja	2	1			
En relación del lugar de trabajo					
Interiores	8	1	1.39	0.84 a 2.3	0.194
Exteriores	7	4			
En relación a la escolaridad					
Pri/Sec	7	5	0.58	0.36 a 0.94	0.035
Med / Sup	8	0			
Edad					
Promedio	19.8	51.0			0.76
Desv. típ.	10.1	41.3			
Evolución					
Promedio	8.3	7.0			0.768
Desv. típ.	7.6	10.1			

Tabla 15. Repigmentación en relación con otras variables. Fuente Consulta Externa CDP.

DISCUSIÓN

La aplicación de psoraleno tópico con exposición a la luz solar es un método de tratamiento para el vitiligo que se ha usado durante siglos, sin embargo no está exento de riesgos de fototoxicidad, dificultad en la aplicación y por lo tanto abandono en el tratamiento. El método que proponemos en este estudio no tiene publicaciones precedentes sin embargo nosotros nos apoyamos en las bases farmacológicas ya comentadas para justificarlo.

Con respecto a la efectividad del tratamiento para iniciar la repigmentación con la modalidad de aplicación nocturna 79% de los pacientes presentaron respuesta, en cambio, en el grupo de aplicación diurna la respuesta solo se presentó en el 28%; demostrando una efectividad 51% mayor a favor de la aplicación nocturna en cifras absolutas. Comparando los tratamientos con base en el riesgo relativo podemos decir que si tratamos a los pacientes con aplicación nocturna obtendremos 2 veces más respuesta a la repigmentación que si los tratamos con aplicación diurna. El impacto de la reducción absoluta del riesgo se observa en el número necesario a tratar ya que mediante redondeo podemos estimar que necesitamos tratar dos pacientes con tratamiento nocturno para obtener en uno el inicio de la repigmentación.

Con respecto a la fototoxicidad se presentó en 11% en los pacientes con aplicación nocturna y en 67% de los pacientes con aplicación diurna, con lo cual podemos observar un incremento absoluto del riesgo de 56% para el tratamiento

diurno. Por el riesgo relativo podemos observar que el tratamiento nocturno se comporta como factor protector disminuyendo a menos de una quinta parte la probabilidad de fototoxicidad. Con base en el número necesario para provocar un daño fue casi de 2, de modo que por cada 2 pacientes tratados con la modalidad diurna en uno se presentará fototoxicidad.

Un objetivo del estudio fue determinar las causas por las que los pacientes abandonan el tratamiento y fue posible corroborar que la fototoxicidad, si bien es una causa importante de abandono del tratamiento, no es la única: los pacientes también suspenden su tratamiento por falta de tiempo (debido a que por su empleo no disponen de tiempo libre en los horarios indicados para realizar el tratamiento convencional); y por no contar con un lugar adecuado para realizarlo (el método convencional requiere de la exposición directa a los rayos solares para lo que es indispensable un lugar abierto que en ocasiones afecta con la intimidad del paciente). Estas tres causas de abandono de tratamiento se disminuyen con el método experimental ya que no requiere un horario específico ni la exponerse a los rayos solares de forma directa por lo que se puede realizar el tratamiento dentro de su hogar.

CONCLUSIONES

- 1.- De acuerdo a estudios farmacológicos tras la aplicación de 8 MOP las concentraciones varían en las diferentes capas de la piel, lo cual puede ser la causa de la prolongada fotosensibilidad que se observa en los pacientes.
- 2.- El tratamiento de vitiligo con psoraleno tópico es una opción de tratamiento adecuada en nuestro medio cuando no se cuenta con cámaras de fototerapia; sin embargo es frecuente la presencia de fototoxicidad y por lo tanto el abandono del tratamiento.
- 3.- Una ventaja de la terapia tópica es limitar la fotosensibilidad a la piel afectada.
- 4.- La forma convencional de aplicación del psoraleno requiere de una metodología estricta que de no seguirse adecuadamente tiene un riesgo considerable de fototoxicidad que provoca la suspensión del tratamiento.
- 5.- La forma propuesta con aplicación experimental en horario nocturno es un método de fácil seguimiento y accesible ya que no requiere de metodología estricta, puede realizarse en cualquier horario que tenga disponible el paciente sin interferir con sus actividades, se realiza dentro de una habitación cerrada lo que protege la intimidad del paciente.
- 6.- Con este estudio se puede demostrar que con la aplicación nocturna se presenta similares resultados de repigmentación con una disminución

considerable de la fototoxicidad, y por supuesto con un mejor apego al tratamiento.

7.- La modalidad de tratamiento experimental es bien tolerada sus efectos colaterales son controlables, el tratamiento es accesible, de fácil aplicación lo que permite su realización adecuada con lo que se disminuyen los efectos secundarios.

8.- El estudio que se realizó fue un estudio pequeño por lo que no se pueden hacer inferencias en cuanto a la población general, a pesar de esto los resultados son promisorios y deben alentar a realizar nuevos estudios.

9.- Se requieren más estudios con un mayor número de pacientes para respaldar estos resultados

Iconográficas

Pacientes que presentaron repigmentación

Grupo I Experimental



Antes



Semana 12 de tratamiento



Antes



Semana 12 de tratamiento



Antes



Semana 12 de tratamiento



Antes



Semana 12 de tratamiento



Antes



Semana 12 de tratamiento

Pacientes que presentaron repigmentación
Grupo II Convencional



Antes



Semana 12 de tratamiento



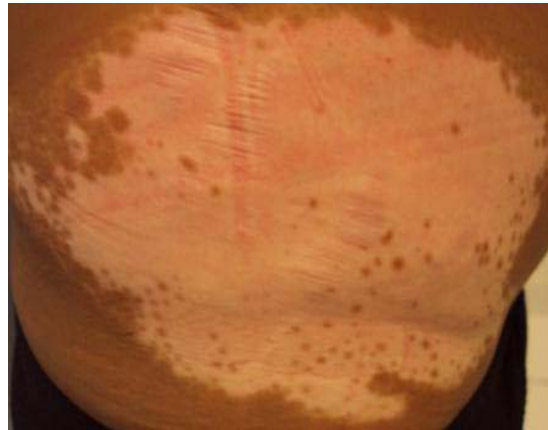
Antes



Semana 112 de tratamiento



Antes



Semana 12 de tratamiento

Pacientes que presentaron fototoxicidad

Grupo I Experimental



Antes



Semana 3 de tratamiento

Pacientes que presentaron fototoxicidad

Grupo II Convencional



Antes



Semana 1 de tratamiento



Antes



Semana 1 de Tratamiento



Antes



Semana 1 de tratamiento



Antes



Semana 12 de tratamiento

ANEXOS

ANEXO 1

AÑO	AUTOR	Pacientes			RESULTADOS PRINCIPALES	INTERVENCIÓN	% CURACIÓN	COMO MIDIERON MEJORÍA
		No	H	M				
2005 ECCP	Zailaie M Z A	64	18 V 14 SV	14 V 14 SV	R Aumento significativo de la catalasa y las actividades GPx	Aspirina VO 300 mg/ día	Repigmentación significativa	Comparación iconográfica
1990 ECNC	Lizardo C	60	--	--	R	Esencia de bergamota al 10 %	36 pac. Mejoría total (60%)	Comparación iconográfica
2005 RC	Prats C I	3	1	2	R	Tacrolimus	No referido	Comparación iconográfica
2001 ER	Scherschun	7	-	-	R	UVB banda estrecha	5 pac. 75% R 1 pac. 50% R 1 pac. 40% R	% de R
2003 ER	Natta R, Tanratanakorn S, Taechotirote W, Limtakul .	60	22	38	R	Fototerapia con UVB de banda estrecha.	42% con más del 50% de R en cara, tronco, brazos y piernas. < 25% R acral	Mejoría medida en 5 grados de acuerdo al % de R.
2007 ER	Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ	84	-	-	Factores pronósticos para repigmentación	Fototerapia con UVB de banda estrecha.	R cosméticamente aceptable ([75%]: 34,4% cara 7,4% cuerpo Lesiones en cara, fototipos IV, V y respuesta temprana al tratamiento tienen > probabilidad de lograr la repigmentación con UVB NB	--
2001 ECNC	Radakovic-Fijan S, Furnsinn AM, Herbert F	29	-	-	Tolerabilidad y repigmentación	Dexametasona oral en pulsos semanales de 10 mg	Detención de la actividad del vitiligo en 88%. Marcada R 6,9% Moderada o ligera R 10,3% Sin respuesta en 72,4%	
2008 BS (Cochrane)	Whitton ME, Darren E, González U	19 ECA: 1354 pac.			R	Esteroides potentes tópicos. PUVA. PUVAsol.	Esteroides tópicos potentes mejor que placebo y psoralenos orales más la luz del sol. 2 estudios calcipotriol tópico mejor que PUVAsol y PUVA en comparación con el placebo. 2 estudios mejor PUVAsol oral que placebo + luz solar.	Mejoría: R >75% Comparación iconográfica.

Psoraleno tópico en aplicación nocturna vs aplicación diurna para disminuir eventos adversos

2004 ECNC	Grimes PE, Morris R, Avaniss E ét al	19	8	11	R	Tacrolimus tópico 0.1% cada 12 hr por 24 semanas	R > 75% en cara y cuello: 68%	Gravedad en 6 niveles.
2004 ECNC	Yu-Fu C, Pei- Yu Y, Hu-Ning D, ét al	120	56	64	Repigmentación en pacientes con vitiligo localizada estable, generalizada estable y generalizado activo.	Trasplante autólogo de cultivo puro de suspensión de melanocitos después de la abrasión con láser de dióxido de carbono	84% de v. localizado estable R en 90%. 54% de v. gen. Estable repigmenta en 90%. 14% de v. gen. Activo repigmenta en 90%	Mejoría: R >75% --
1995 ECC	Corrales PH, Pathak, Fitzpatrick, r González S	24	-	-	R	Difur oral (480mg/día 3 veces por semana en días alternos) con exposición la luz solar en días alternos de 10-30 minutos por día (16 pacientes)	Luz solar es esencial en presencia de Difur. ⁴⁵	---
1997 ECC	Westerhofw, Nieuweboer, Kuobotuvat	281			R	Psoraleno tópico con radiación UVA y radiación UVB de 311 nm	Del primer grupo que recibieron PUVA, 13 pacientes (46%) demostró repigmentación en 4 años de tratamiento, 52 pacientes (7%) del grupo que recibió UVB por un mes mostró repigmentación. En el segundo grupo que recibieron UVB por 3 meses mostraron repigmentación del 75%, e igual porcentaje de repigmentación después de 12 meses de tratamiento. ⁴⁶	--
2001 EDCCP	Ermis o, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E	35			R	PUVA terapia + calcipotriol tópico 0.05 mg crema y placebo 1 hora antes del tratamiento con PUVA, 2 veces por semana	PUVA + calcipotriol: 81% de R y R completa en 63% PUVA + placebo 7% de R y 15% R completa. ⁴⁷	--
2002 E. piloto	Spencer JM, Nossa R	18	8	10	R	Láser excímero de xenón cloruro de 308 nm 3/semana hasta 12 sesiones.	R en 4 y 4 semanas, es mucho mayor que el conseguido con cualquier otra modalidad de tratamiento del vitiligo. ⁴⁸	--

ECCP: Ensayo clínico controlado con placebo, ECNC: Ensayo clínico no controlado, ER: Estudio retrospectivo, RC: Reporte de casos, EDCCP: Estudio doble ciego con placebo

BS: Búsqueda sistemática, R: Repigmentación

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a ____ de _____ del 2011.

Yo _____, declaro libre y voluntariamente, que acepto participar en el proyecto de investigación titulado: "Efectividad y eventos adversos del psoraleno tópico en dos modalidades de aplicación en el tratamiento de pacientes adultos con vitíligo".

El objeto del estudio es: determinar que los psoralenos con aplicación nocturna y aseo del área tratada por la mañana con posterior aplicación a la luz en un lugar cerrado son efectivos y con menos efectos de fototoxicidad que con aplicación 30 minutos antes de exposición a los rayos solares.

Declaro que se me ha informado y estoy consciente sobre los posibles riesgos para mi persona, que consisten en: formación de eritema, edema, vesículas, ampollas, sensación de dolor y/o prurito.

Como resultado de la presente investigación, se derivan los siguientes beneficios: establecer que los psoralenos con aplicación nocturna y aseo del área tratada por la mañana con igual de efectivos para la repigmentación de las manchas acrómicas de vitíligo y con menos efectos de fototoxicidad.

Ante cualquier eventualidad médica, derivada de la presente investigación, podré consultar a: Dra. Marina Martínez Zavala, investigador responsable, Dra. María Antonieta Domínguez, Dr. Fermín Jurado Santa Cruz, Asesores responsables, cuyo teléfono y domicilio laboral cito en: Dr. Vértiz 464 Col. Buenos Aires 06780, Mexico, D.F.. TF: (55) 55387033.

Se me ha informado y acepto, que puedo retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo. También que puedo solicitar información adicional acerca de lo riesgos y beneficios de mi participación

Nombre y firma del paciente: _____

Domicilio y teléfono: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Domicilio y teléfono: _____

Nombre y firma del testigo: _____

Domicilio y teléfono: _____

Nombre y firma del investigador titular responsable: _____

Domicilio y teléfono: _____

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

NOMBRE:

DIRECCION:

TELEFONO:

EDAD:

NUMERO DE EXPEDIENTE:

ESTADO CIVIL.

OCUPACION:

TIEMPO DE EVOLUCION:

Tipo de tratamiento:

Convencional: ()

Experimental: ()

Fecha de inicio:

Seguridad: Efectos Adversos: fototoxicidad

FECHA	Edema/Vesículas/Ampollas

Repigmentación:

Si
No

Suspensión de intervención: SI () NO ()

Motivo:

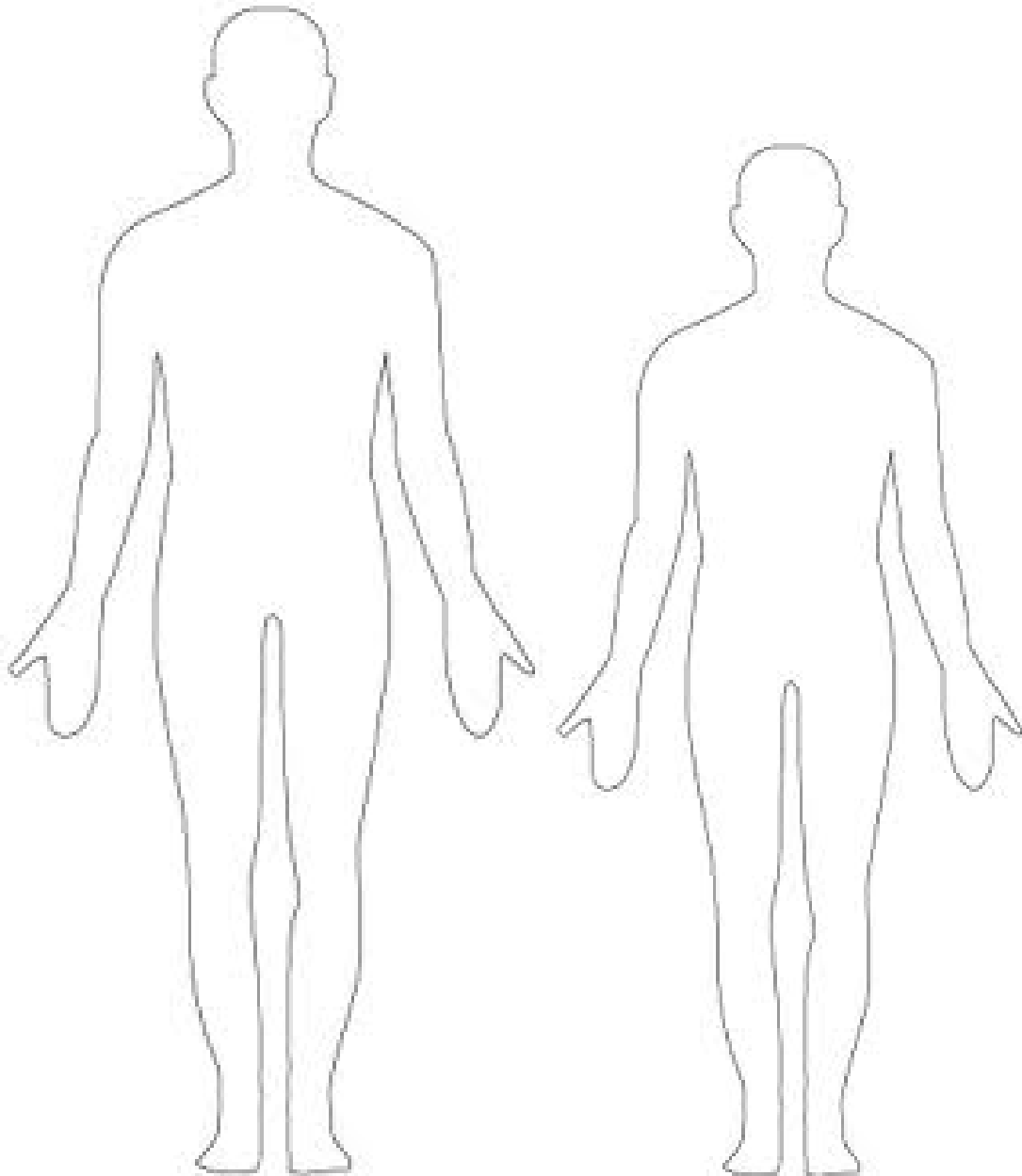
Psoraleno tópico en aplicación nocturna vs aplicación diurna para disminuir eventos adversos

1.- Fototoxicidad 3.- Otros: Especificar _____

¿El tratamiento interfiere con sus actividades?

No altero mis actividades () Altero mis actividades ()

Iconográficas



ANEXO 5

INDICACIONES PARA EL USO DE PSORALENO CON APLICACIÓN EXPERIMENTAL.

Evitar la aplicación del medicamento en cara, cuello y dorso de manos.

De no realizar el tratamiento como se indica hay riesgo de quemadura.

1.- Por la noche. 30 minutos antes de acostarse:

Aplicar el medicamento con un isopo de algodón (cotonete) en la mancha blanca sin sobrepasar los límites de piel normal.

2.- A la mañana siguiente antes de salir al sol o salir de casa:

Limpia perfectamente el área donde se aplicó el medicamento (bañarse). No debe salir al sol con el medicamento puesto.

3.- Durante el transcurso del día exponer la mancha a la luz visible por media hora.

Se debe descubrir la zona afectada pero siempre dentro de una habitación.

No se debe exponer al sol directo (tampoco a través de cristal o ventana).

4.- Donde se aplique el medicamento no se debe exponer al sol directo.

5.- Repetir el procedimiento cada noche.

Anotar en la bitácora el procedimiento realizado con fecha y hora.

******EN CASO DE PRESENTAR PIEL MUY ROJA, CON AMPOLLAS O DOLOR IMPORTANTE, FAVOR DE COMUNICARSE CON LA DRA MARINA MARTINEZ*****

ANEXO 6

INDICACIONES PARA EL USO DE PSORALENO CON APLICACIÓN CONVENCIONAL

Evitar la aplicación del medicamento en cara, cuello y dorso de manos.

De no realizar el tratamiento como se indica hay riesgo de quemadura.

1.- Realizar el tratamiento en horario de 10:00 a 16:00 hr

2.- Aplicar el medicamento con un isopo de algodón (cotonete) en la mancha blanca sin sobrepasar los límites de piel normal, dejar que se absorba durante 30 minutos y después:

3.- Exponer a los rayos del sol en forma directa en el horario ya señalado durante un minuto dos veces por semana en días no consecutivos (semana 1). Posteriormente lavar el área a la que se aplicó el medicamento.

Psoraleno tópico en aplicación nocturna vs aplicación diurna para disminuir eventos adversos

******EN CASO DE PRESENTAR PIEL MUY ROJA, CON AMPOLLAS O DOLOR IMPORTANTE, FAVOR DE COMUNICARSE CON LA DRA MARINA MARTINEZ******

Anotar en la bitácora el procedimiento realizado con fecha y hora.

4.- Si tolera adecuadamente, a la siguiente semana exponer tres veces por semana durante un minuto. (semana 2). Lavar el área.

5.- Si tolera, aumentar a dos minutos tres veces por semana. (semana 3) Lavar.

6.- Si tolera, aumentar a 3 minutos tres veces por semana. (semana 4) Lavar.

7.- Si tolera, aumentar a 4 minutos tres veces por semana. (semana 5) Lavar.

8.- Si tolera, aumentar a 5 minutos tres veces por semana. (semana 6) Lavar.

9.- Si tolera, aumentar a 5 minutos cada tercer día. (semana 7 y 8) Lavar.

ANEXO 7

N	EDAD	SEXO	ESCOLARIDAD	E. CIV.	LUGAR TRAB	EVOL	TX	APL/AD	FOTX	APL/No.	FOTX B	FOTX AI	REP	EL TX
1	39	M	LICENCIATURA	C	INTERIOR	20	E	SI	NO				SI	NA
2	48	M	BACHILLERATO	UL	INTERIOR	3	E	SI	NO				NO	NA
3	41	F	LICENCIATURA	UL	INTERIOR	33	C	SI	SI	2	SI		X	AA
4	28	M	COMERCIANTE	UL	EXTERIOR	2	E	SI	NO			SI	SI	NA
5	38	M	PRIMARIA	C	INTERIOR	25	C	SI	NO				SI	NA
6	61	M	BACHILLERATO	C	INTERIOR	7	E	SI	NO				SI	NA
7	29	F	LICENCIATURA	C	INTERIOR	10	E	SI	NO				SI	AA
8	69	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	4	C	SI	NO				SI	NA
9	36	M	PRIMARIA	UL	INTERIOR	20	E	SI	NO				X	SUSP
10	38	F	BACHILLERATO	C	INTERIOR	2	E	SI	NO				SI	NA
11	37	F	SECUNDARIA	C	EXTERIOR	20	C	SI	NO				X	SUSP
12	44	F	SECUNDARIA	C	EXTERIOR	5	E	NO	SI	5		SI	X	NA
13	68	M	BACHILLERATO	C	EXTERIOR	4	C	NO	NO				X	SUSP
14	22	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	17	C	NO	NO				NO	NA
15	50	M	BACHILLERATO	C	INTERIOR	20	E	SI	NO				SI	NA
16	52	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	11	C	NO	SI	2		SI	X	NA
17	28	M	LICENCIATURA	C	INTERIOR	1	E	SI	NO				SI	NA
18	33	F	SECUNDARIA	S	EXTERIOR	1.5	C	NO	NO				X	SUSP
19	49	M	PRIMARIA	C	EXTERIOR	10	C	SI	SI	3	SI		X	AA
20	76	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	2	C	SI	NO				SI	NA
21	51	F	PRIMARIA	UL	EXTERIOR	3	E	SI	NO				SI	NA
22	52	F	BACHILLERATO	C	INTERIOR	4	E	SI	NO				SI	NA
23	52	M	BACHILLERATO	C	INTERIOR	50	E	NO	NO				NO	AA

Psoraleno tópico en aplicación nocturna vs aplicación diurna para disminuir eventos adversos

24	35	M	SECUNDARIA	S	EXTERIOR	3	C	SI	NO				SI	AA
25	37	F	PRIMARIA	S	EXTERIOR	18	E	SI	NO				SI	NA
26	66	F	LICENCIATURA	D	INTERIOR	1	C	NO	NO				X	SUSP
27	24	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	3	E	SI	NO				SI	NA
28	44	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	2	E	SI	NO				SI	NA
29	41	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	8	C	SI	SI	2	SI		X	NA
30	43	F	PRIMARIA	S	EXTERIOR	2	E	SI	NO				SI	AA
31	37	F	PRIMARIA	C	EXTERIOR	1	C	SI	NO				SI	NA
32	47	M	BACHILLERATO	C	INTERIOR	20	E	SI	NO				SI	AA
33	39	F	SECUNDARIA	C	EXTERIOR	2	C	NO	SI	3		SI	X	NA
34	52	F	SECUNDARIA	C	EXTERIOR	10	C	NO	SI			SI	X	NA
35	18	F	PRIMARIA	S	EXTERIOR	5	C	SI	SI	4	SI		X	NA
36	48	M	SECUNDARIA	C	INTERIOR	3	C	SI	SI	3	SI		X	NA
37	49		PRIMARIA	C	EXTERIOR	10	E	SI	NO				SI	NA

E. CIV. Estado civil

TX:
TRATAMIENTO

C CASADO/A

C

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

S SOLTERO

N

TRATAMIENTO EXPERIMENTAL

D DIVORCIADO

FOTX

FOTOTOXICIDAD

UL UNION LIBRE

APL/No.

Número de aplicación en que presentó fototoxicidad

APL/AD

APLICACIÓN ADECUADA

EVOL: EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN AÑOS

FOTXB:

FOTOTOXICIDAD CON TX BIEN APLICADO

FOTXAI:

FOTOTOXICIDAD POR APLICACIÓN INADECUADA

REP:

REPIGMENTACIÓN

EL TX:

EL TRATAMIENTO

NA NO ALTERÓ ACTIVIDADES

AA ALTERÓ ACTIVIDADES

SUSP SUSPENDIÓ POR NO PODER SEGUIRLO

BIBLIOGRAFIA

1. Jurado-Santa-Cruz F. Vitíligo. Rev Fac Med UNAM Vol.46 No.4 Julio-Agosto, 2003
2. Jurado-Santa-Cruz F. Melagenina. Una alternativa en el tratamiento del vitíligo. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología. México. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, 1988
3. Nordlund J. The Melanocyte and the Epidermal Melanin Unit: An Expanded Concept. Dermatol Clin 2007;25:271–281
4. Rebat M, Sumayah J. Disorder of melanocytes. Vitiligo Dermatology in General Medicin, Fitzpatrick's. E.U.:McGraw Hill, 2009:1 p 616-622
5. Ortonne JP. Vitíligo y otros trastornos de hipopigmentación. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatología. Madrid. Elsevier 2004: 1 p 953
6. Mollet I, Ongenaes K, Naeyaert JM. Origin, Clinical Presentation, and Diagnosis of Hypomelanotic Skin Disorders. Dermatol Clin 2007;25:363–371
7. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. J Am Acad Dermatol 2007;57:690-9
8. Saúl A. Lecciones de dermatología. México. Méndez Editores 2006: p 480
9. Arenas R. Atlas dermatología diagnóstico y tratamiento. México. Mc Graw Hill 2005: p 103
10. Taïeb A, Picardo M. Vitiligo. N Engl J Med 2009;360:160-169
11. Kovacs SO, Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38:647-666

12. Pajvani U, Ahmad N, Wiley A, Levy R., Kundu R, Mancini A, et al. The relationship between family medical history and childhood vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:238-244
13. Zhang X-J, Liu J, Gui J P, Li M, Xiong Q-G, Wu H B, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:383-390
14. Zailaie MZA. Effect of prolonged low-dose oral aspirin on the oxidative status of peripheral blood mononuclear cells of active vitiligo. *Indian J Dermatol* 2005;50:9-16
15. Boissy R, Moellman G, Trainer A, Smyth J, Lerner A. Delayed- amelanotic (DAM or Smyth) Chycken. Melanocyte dysfunction in vivo and in vitro. *J invest Dermatol* 1986;86:149-156
16. Basak P, Adiloglu A, Murat A, Tas T, Akkaya V. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:256-60
17. Antelo A, Filgueira A, Cunha J. Immunological aspects of vitiligo. *Med Cutan Iber Lat Am* 2008;36:125-136
18. Brandt O, Christophers E, Fölster-Holst R. Halo dermatitis followed by the development of vitiligo associated with Sutton's nevi. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:101-104
19. Grimes P. White patches and bruised souls: Advances in the pathogenesis and treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004:5-7
20. Alajlan A, Alfadley A, Pedersen K-T. Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:606-610

21. Dell'Anna ML, Ottaviani M Membrane Lipid Alterations as a Possible Basis for Melanocyte Degeneration in Vitiligo Journal of Investigative Dermatology 2007;127:1226–1233
22. Hann S-K, Kim Y-S, Yoo Y H, Chun Y S. Clinical and histopathologic characteristics of trichrome vitiligo. Am Acad Dermatol 2000;16:34-37
23. Tsuruta D, Hamada T, Teramae H, Mito H, Ishii M. Inflammatory vitiligo in Vogt-Koyanagi-Harada disease. J Am Acad Dermatol 2001;44:129-131
24. Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. British Journal of Dermatology 1988;118:223-228
25. Jin Y, Mailloux C, Gowank, Riccardi S, LaBerge G, Bennett D, et al. NALP1 in Vitiligo-Associated Multiple Autoimmune Disease. N Engl J Med 2007;356:1216-1225
26. Kakourou, T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, Kaloumenou E, Chrousos G, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. J Am Acad Dermatol 2005;53:220-3
27. Lever, WF. Trastornos de hipopigmentación. España. Inter-Médica. 1999: 540-545
28. Gawkrödger, DJ, Shaw O, Mauri-Sole I, Whitton E, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. British Journal of Dermatology, 2008;159:1051–1076
29. Alarcón H, Gutiérrez R. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. Rev Cent Dermatol Pascua 2000; 9:3-12

30. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Interventions for vitiligo (Review)
Cochrane Database Syst Rev. 2010;1:1-141
31. Clayton R. A double-blind trial of 0-05% clobetasol proprionate in the treatment of vitiligo. Br J Dermatol. 1977;1:71-73
32. Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A, Pope E. High-potency steroid use in children with vitiligo: A retrospective study. J Am Acad Dermatol 2007;56:236-241
33. Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Friedl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol 2001;44:814-7
34. Vasistha LK, Singh G. Vitiligo and intralesional steroids. Indian J Med Res 1979;69:308–311
35. Lázaro tremul AC, Sánchez salas MP. Vitiligo. Principales opciones terapéuticas. Med Cutan Iber Lat Am 2006;34:81-88
36. Scherschun L, Kim J, Lim J. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. J Am Acad Dermatol 2001;44:999-1003
37. Natta R, Somsak T, Wisuttida T, Laor L. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians. J Am Acad Dermatol 2003;49:473-476
38. Elgoweini M, Nour El Din N. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. J Clin Pharmacol. 2009;7:852-855
39. Asawanonda Pravit Kijluakiat Jirasin Targeted Broadband Ultraviolet B Phototherapy Produces Similar Responses to Targeted Narrowband

- Ultraviolet B Phototherapy for Vitiligo: A Randomized, Double-blind Study
Acta Derm Venereol. 2008;4:376-381
40. Njoo MD, Boss JD, Westerhof W. Treatment of generalised vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy J Am Acad Dermatol 2000;42:245–253
41. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. Dermatol Surg 2004; 30:130–135
42. Mavilia L, Mori M 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature. G Ital Dermatol Venereol. 2008;5:329-337
43. Hui-Lan Y, Xiao-Yan H, Jian-Yong F, Zong-Rong L. Combination of 308 nm excimer laser with topical pimecrolimus for the treatment of childhood vitiligo Pediatr Dermatol 2009;3:354-356
44. Sassi F, Cazzaniga S. Randomized controlled trial comparing the effectiveness of 308-nm excimer laser alone or in combination with topical hydrocortisone 17 butyrate cream in the treatment of vitiligo of the face and neck. Br J Dermatol. 2008;5:1186-1191
45. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JLM. Randomised double-blind trial of treatment of vitiligo. Efficacy of psoralen-UVA vs. narrowband-UVB therapy. Arch Dermatol 2007;143:578–584

46. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:638–642
47. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;1:42-65
48. Shaffrali F, Gawkrödger D. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:575–579
49. Khalid M, Mujtaba G, Haroon TS. Comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and topical Puvasol in childhood vitiligo. *Int J Dermatol* 1995;34:203–205
50. Gamil H, Attwa E, S. Narrowband ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of generalized vitiligo. *Clinic Experiment Dermatol* 2010;6:345-349
51. Ermis O, Alpsoy E, Cetin L, Yilmaz E. Is the efficacy of psoralen plus ultraviolet-A therapy for vitiligo enhanced by concurrent topical calcipotriol? A placebo-controlled double-blind study. *Br J Dermatol* 2001;145:472–475
52. Ameen M, Exarchou V, Chu AC. Topical calcipotriol as monotherapy and in combination with psoralen plus ultraviolet A in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol* 2001;145:476–479
53. Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;2:137-138
54. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;3:269-273

55. Parsad D, Kanwar AJ. Topical vitamin D analogues in the treatment of vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2009;4:487-488
56. Barkhart C. Phenylalanina with UVA for the treatment of vitiligo needs more testing for possible side effects. *J Am Acad Dermatol* 1999;6:1015
57. Camacho F, Mazuecos J. Oral and topical L-phenylalanine, clobetasol propionate, and UVA/sunlight--a new study for the treatment of vitiligo. *J Drugs Dermatol.* 2002;2:127-131
58. Valkova S, Trashlieva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:180-184
59. Bakis-Petsoglou S, Le Guay JL. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of pseudocatalase cream and narrowband ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009;4:910-917
60. Lin AN. Innovative use of topical calcineurin inhibitors. *Dermatol Clin* 2010;3:535-545
61. Prats C I, López de Ayala C E, Herranz P, Arranz S D, Corral La C M, Casado M. Eficacia de Tacrolimus tópico en el tratamiento del vitiligo. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana.* México 2005;33:171-174
62. Grimes P, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:52-61

63. Silverberg N, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini A, Wagner A, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:760-766
64. Lepe V, Moncada B, A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol* 2003;5:581-585
65. Lan CC, Yu HS Topical tacrolimus has a limited direct effect on ultraviolet B-irradiated keratinocytes: implications for its photocarcinogenic potential *Clin Exp Dermatol* 2010;2:173-179
66. Lo YH, Cheng GS. Efficacy and safety of topical tacrolimus for the treatment of face and neck vitiligo *J Dermatol* 2010;2:125-129
67. Radakovic S, Breier-Maly J. Response of vitiligo to once- vs. twice-daily topical tacrolimus: a controlled prospective, randomized, observer-blinded trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;8:951-953
68. Stinco G, Piccirillo F. An open randomized study to compare narrow band UVB, topical pimecrolimus and topical tacrolimus in the treatment of vitiligo. *Patrone P. Eur J Dermatol* 2009;6:588-593
69. Farajzadeh S, Daraei A. The efficacy of pimecrolimus 1% cream combined with microdermabrasion in the treatment of non segmental childhood vitiligo: a randomized placebo-controlled study. *Pediatr Dermatol* 2009;3:286-291
70. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo. *Eur J Dermatol* 2005;15:88–91

71. Cervantes-Aceedo A. Estudio piloto para determinar la eficacia del pimecrolimus crema 1% en tratamiento de pacientes con vitiligo localizado facial. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología. México 2004, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua
72. Agarwal S, Ramam M. A randomized placebo-controlled double-blind study of levamisole in the treatment of limited and slowly spreading vitiligo Br J Dermatol 2005;1:163-166
73. Nihei Y, Nishibu A Suplatast tosilate (IPD), a new immunoregulator, is effective in vitiligo treatment. J Dermatol 1998;4:250-255
74. Parsad D, Gupta S Standard guidelines of care for vitiligo surgery. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2008;74:37-45
75. García-Salazar, V. Mininjertos autólogos epidérmicos en pacientes con vitiligo estable. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología. México 2003 Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua
76. Barman KD, Khaitan BK, Verma KK. A comparative study of punch grafting followed by topical corticosteroid versus punch grafting followed by PUVA therapy in stable vitiligo. Dermatol Surg 2004;30:49-53
77. Ozdemir M, Cetinkale O, Wolf R. Comparison of two surgical approaches for treating vitiligo – a preliminary study. Int J Dermatol 2002;41:135–138
78. Babu A, Thappa DM, Jaisankar TJ. Punch grafting versus suction blister epidermal grafting in the treatment of stable lip vitiligo. Dermatol Surg 2008;34:166-78

79. Pianigiani E, Risulo M, Andreassi A et al. Autologous epidermal cultures and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo. *Dermatol Surg* 2005;31:155–159
80. Pandya V, Parma KS, Shah BJ, Bilimoria FE. A study of autologous melanocyte transfer in treatment of chronic stable vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:393–397
81. Chen Y, Yang P, Hu D, Kuo F, Hung CS, Hung CM. Treatment of vitiligo by transplantation of cultured pure melanocyte suspension: Analysis of 120 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:68-74
82. Malakar S, Dhar S. Repigmentation of vitiligo patches by transplantation of hair follicles. *Int J Dermatol* 1999;38:237-8
83. Guardado-Díaz, MC. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el tratamiento de vitiligo. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología. México 2011. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.
84. Mosher DB, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Monobenzylether of hydroquinone. A retrospective study of treatment of 18 vitiligo patients and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1977;97:669–679
85. Njoo MD, Vodegel RM, Westerhof W. Depigmentation therapy in vitiligo universalis with topical 4-methoxyphenol and the Q-switched ruby laser. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:760–769
86. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Stefanaki C, Katsambas A. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:274-278

87. Gupta S, Kumar B. Epidermal grafting in vitiligo: influence of age, site of lesion and type of disease on outcome. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:99–104
88. Carbajal-Rueda P. Frecuencia y características asociadas a la adherencia terapéutica en pacientes con vitíligo en un sistema público de población abierta. Tesis de postgrado en dermatología, leprología y micología. México 2009. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.
89. Hexsel C, Eide M, Johnson C, Krajenta R, Jacobsen G, Hamzavi I, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2008;60:929-933
90. Redondo P, Del Olmo J. Vitiligo and Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med* 359;3:102-115
91. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988;91:120–124
92. Parsad D, Dogra S. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:58
93. Sampogna F, Raskovic D, Guerra L, Pedicelli C, Tabolli S, Leoni L, et al. Identification of Categories at Risk for High Quality of Life Impairment in Patients With Vitiligo. *B J Dermatol* 2008;2:351-359
94. Linthorst H M, Spuls P, De Korte J, Bos J, Sprangers M, Van der Veen JP. The burden of vitiligo: Patient characteristics associated with quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:411-420

95. Ongena K, Dierckxsens L, Brochez L et al. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005;210:279–285
96. Wyatt EL, Sutter SH, Drake LA. Farmacología dermatológica. En Herdman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México. Mc Graw Hill 2003;2:1829-1830
97. Fowlks WL. Basic Considerations of the Psoralens: The Chemistry of the Psoralens. *J Invest Dermatol* 1959;32:249-254
98. Stüttgen G. The Risk of Photochemotherapy. *International J Dermatol* 1982;21:198-202
99. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Bräutigam L, Hardt-Weinelt K, Ludwig RJ, Geisslinger G, et al. Spatial distribution of 8-methoxypsoralen penetration into human skin after systemic or topical administration. *Br J Clin Pharmacol*; 2002;54:535-539
100. Poletti ED, Muñoz-Sandoval R, Escobedo-Terrones GS, Alcalá-Dávila EI. PUVASOL: ¿la fuerza de la costumbre? Reflexiones y propuestas en consideración a tres casos iatrógenos. *Dermatol Rev Mex* 2010;4:222-227