



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CALCIPOTRIOL TÓPICO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VITILIGO DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. GRISELDA PALOMA LEAL CASTREJÓN

DIRECTOR DE TESIS

DRA. MIRNA E. TOLEDO BAHENA

ASESORES DE TESIS

**DRA. ADRIANA MA. VALENCIA HERRERA
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS**



Ciudad de México, Febrero 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

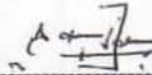
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

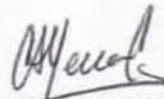
DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. ADRIANA MA. VALENCIA HERRERA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DRA. MIRNA E. TOLEDO BAHENA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Tabla de contenido

ANTECEDENTES	1
VARIABLES:.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
PREGUNTA DE INVESTIGACION	14
JUSTIFICACION.....	14
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y METODOS	15
CRITERIOS DE SELECCION:	15
VARIABLES:.....	16
PROCEDIMIENTO:	19
ANALISIS ESTADISTICO	19
FACTIBILIDAD	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.....	20
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	25
CRONOGRAMA	26
BIBLIOGRAFÍA	27
PRODUCTOS A OBTENER DEL ESTUDIO	30

ANEXO 1. ESTUDIOS REPORTADOS EN LA LITERATURA DE CALCIPOTRIOL Y VITILIGO.....	22
ANEXO 2. UNIDADES DE DEDO PARA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO ...	23
ANEXO 3. ESCALA PEDIATRICA DE VITILIGO	24
ANEXO 4. FIGURAS	26

ANTECEDENTES

El vitiligo es una enfermedad adquirida de piel y mucosas caracterizado por manchas acrómicas secundarias a destrucción de melanocitos. Tiene una prevalencia del 0.5 al 4% de la población mundial. El tratamiento más efectivo son los corticoesteroides tópicos de alta potencia (clobetasol) pero sus efectos adversos (atrofia, telangiectasias, estrías, foliculitis y efectos sistémicos) limitan su uso. Los índices de repigmentación son de hasta del 49%. El calcipotriol es un análogo de vitamina D y se ha utilizado con buenos resultados y seguridad. Estimula la melanogénesis, es un inmunomodulador, se reportan casos con índices de repigmentación de hasta el 55%.

JUSTIFICACION: Se han utilizado diversas terapéuticas, hasta el momento ninguno es eficaz al 100%. Se ha utilizado el calcipotriol solo o combinado con esteroides o fototerapia reportándose índices de respuesta de hasta el 78% con pocos efectos secundarios (irritación cutánea leve). Sin embargo no hay ensayos clínicos que den una evidencia fuerte sobre su eficacia.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la eficacia y seguridad del calcipotriol tópico en pacientes pediátricos con vitiligo vs los que reciban clobetasol tópico y los que reciban clobetasol y calcipotriol tópico.

HIPOTESIS: El tratamiento con calcipotriol cada 12 horas y PUVASOL en pacientes pediátricos con vitiligo mostrará una mejoría mayor del 30% con respecto al grupo que reciba esteroide tópico y el que reciba esteroide tópico y calcipotriol.

METODOLOGIA: Ensayo clínico simple, en pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de Vitiligo con afección de menos del 10% de superficie corporal, con menos de 5 años de evolución y sin tratamiento previo en las últimas 2 semanas que acudan a la consulta externa de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se reclutará a los pacientes de acuerdo con los criterios de inclusión, se explicará el proyecto a padres y pacientes, se firmará el consentimiento informado. Posteriormente se realizará historia clínica y dermatológica completas. Se asignará al grupo de tratamiento de acuerdo a una tabla de números aleatorios. Los pacientes recibirán información sobre la aplicación del

tratamiento según el grupo que le corresponda sin conocer la sustancia activa. El estudio tendrá una duración de 12 semanas con medición de las variables por un solo investigador al inicio del tratamiento, a las 6 y 12 semanas. Se utilizará estadística descriptiva con porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión, así como prueba de ANOVA.

VARIABLES:

Independiente:

Grupo A. Tratamiento con esteroide tópico de alta potencia (clobetasol) cada 12 horas.

Grupo B. Tratamiento con esteroide tópico de alta potencia (clobetasol) por las mañanas y calcipotriol tópico por la noche.

Grupo C. Tratamiento con calcipotriol cada 12 horas y PUVASOL (aplicación tópica de psoraleno y exposición solar hasta alcanzar eritema)

Dependiente: Mejoría clínica y eventos adversos.

El vitiligo es una enfermedad adquirida de la piel y las mucosas caracterizado por manchas acrómicas secundarias a la destrucción de los melanocitos. Afecta por igual todas las razas y grupos etarios, puede aparecer a cualquier edad con un pico de inicio entre los 10 y los 30 años, se considera que el 50% inician antes de los 20 años; los pacientes que tienen antecedentes familiares inician a menor edad. Se trata de una enfermedad con distribución mundial, entre el 0.5 al 1% de la población general se encuentra afectada aunque hay prevalencias reportadas que van de 0.09 hasta 8.8% con igualdad en ambos géneros. ¹ En México el vitiligo se encuentra entre las 5 dermatosis más frecuentes en la consulta dermatológica, teniendo una prevalencia del 1% de la población infantil.² No hay diferencia dependiendo de la raza o el tipo de piel pero generalmente las mujeres acuden con mayor frecuencia a la consulta. Tiene efectos psicológicos importantes, ya que ocasiona alteraciones del sueño, depresión, ansiedad, distimia y en la sociedad ocasiona discriminación. ³

ETIOLOGIA: Aún se desconoce la causa que daña a los melanocitos con su consecuente desaparición en la piel afectada. Las teorías fisiopatológicas son la teoría genética, autoinmune, la neurohumoral y la autocitotóxicas. Ninguna es mutuamente excluyente.⁴ Hasta el momento se cree que el estrés, el acúmulo de compuestos tóxicos, las

infecciones, la autoinmunidad, las mutaciones genéticas, las alteraciones del ambiente celular y la alteración en la migración de los melanocitos son los causantes del inicio del vitiligo.

Teoría genética. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, el antecedente familiar es común y se observa hasta en el 20% de los pacientes. La frecuencia de vitiligo en población hispana es del 4.8% en familiares de primer grado comparado a una frecuencia mundial del 0.14 al 2%.⁵ El vitiligo se hereda de forma no mendeliana, multifactorial y poligénica con penetrancia incompleta. Diversos fenotipos se han asociado a genes susceptibles y a la exposición ambiental. La asociación familiar del vitiligo con otras enfermedades autoinmunes apoya la teoría genética. Los haplotipos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) más frecuentes son HLA-A2, DR4, DR7 y DQB1*0303, siendo la asociación más frecuente en los pacientes y las familias con varios síndromes autoinmunes o autoinflamatorios. Los cromosomas asociados a vitiligo son 1p31.3-p32.2 (AIS1), 7 (AIS2), 8 (AIS3), 17p (SLEV1) el cual se asocia a LES y vitiligo. AIS1, AIS2 y SLEV1 ocurre en familias con vitiligo y otras enfermedades autoinmunes. AIS3 se presenta en familias sin factor autoinmune.

Hipótesis autoinmune. Hace referencia a la destrucción mediada por la inmunidad de los melanocitos. Los anticuerpos asociados se han clasificado en 3: anticuerpos a los antígenos de superficie de las células de pigmento, antígenos intracelulares de las células de pigmento y antígenos de células sin pigmento (antígenos tisulares comunes). Existe una correlación directa entre los niveles de anticuerpos y la actividad del vitiligo.

El suero de los pacientes con vitiligo es capaz de dañar melanocitos in vitro tanto por activación del complemento como por citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los linfocitos T también expresan moléculas de activación de IL-2 del HLA-DR y secretan interferón gamma que promueve la migración de células T a la piel mediante el aumento de la expresión de la molécula 1 de adhesión intracelular.

Hipótesis neurohumoral. La alteración del sistema nervioso tanto a nivel local como sistémico puede dañar a los melanocitos. Tanto los melanocitos como los nervios surgen de las células de la cresta neural y en los casos de vitiligo segmentario las manchas siguen la distribución de los nervios con alteraciones en la sudoración y cambios en la estructura de los nervios. El incremento de los neurotransmisores tiene efecto citotóxico sobre las

células o puede tener un efecto indirecto que lleva a vasoconstricción local con la subsecuente hipoxia y liberación de peróxido de hidrógeno. Existe evidencia de que esta alteración neural se da en periodos de estrés.

Hipótesis autocitotóxica: Los metabolitos tóxicos, tanto del ambiente como de las vías intrínsecas de la síntesis de melanina pueden acumularse y causar daño a los melanocitos en individuos susceptibles. La leucoderma se cree que ocurre a través de la inhibición de las enzimas en la vía de la producción de melanina. La tirosina, al iniciar el proceso de conversión a melanina puede generar productos inestables con el potencial de dañar a otras células. Un defecto en los receptores de melanina puede resultar en productos tóxicos sin un incremento en la síntesis de melanina llevando a daño celular.

DIAGNOSTICO: El diagnóstico es principalmente clínico y sólo cuando hay duda del diagnóstico se requiere tomar una biopsia de piel.⁴ Se debe realizar una historia clínica completa que incluya los antecedentes familiares de entidades autoinmunes, la evolución, la repigmentación, los tratamientos recibidos y el impacto en la calidad de vida. El diagnóstico clínico se realiza al observar manchas acrómicas de bordes convexos rodeadas de piel normal. Puede ser asintomático pero algunos pacientes refieren prurito. En cuanto a la topografía se observa en sitios con piel normalmente hiperpigmentada incluyendo la cara (periorificial), dorso de manos, pezones, axilas, ombligo, zona sacra y regiones anogenitales. De las extremidades afecta codos, rodillas, dedos, muñecas. Se asocia a leucotriquia. El fenómeno de Koebner es típico de esta entidad. El inicio de la enfermedad se ha asociado a trauma, quemaduras, embarazo y estrés emocional. Es lentamente progresivo, ya sea por extensión centrífuga o por la aparición de lesiones nuevas.⁶ Hasta el momento no hay uniformidad en los métodos de evaluación utilizados para valorar la mejoría clínica en pacientes con vitiligo.^{7,8}

Clínicamente se divide en 3 tipos: localizado, generalizado y universal. El de tipo localizado se divide en focal y segmentario. El tipo segmentario en cambio inicia en la niñez y se observa en el dermatomo del trigémino con poliosis.

El generalizado puede ser acrofacial, vulgar o mixto y de mucosas. El tipo vulgar afecta dedos, muñecas, axilas, ingles y periorificial. El tipo universal afecta más del 80% de la piel. El tipo generalizado es el más frecuente y su subtipo vulgar es el más común. Inicia a mayor edad en sitios de presión, fricción y/o trauma es progresivo y en brotes.⁹

Los diagnósticos diferenciales son: nevos hipopigmentados, nevos anémicos, halo nevo, piebaldismo, lepra, tiña versicolor, hipopigmentación post-inflamatoria, liquen escleroso y atrófico, leucoderma química, micosis fungoide y melanoma amelanico.

La histopatología es de utilidad para diferenciar el vitiligo de otras enfermedades, en ella se observa escaso infiltrado inflamatorio, sobre todo en los pacientes con poco tiempo de evolución, con pocos o ausentes melanocitos. En algunos casos se puede encontrar también cambios degenerativos, adelgazamiento de la epidermis, degeneración de las glándulas sudoríparas, sebáceas, folículos pilosos y nervios. Los melanocitos del borde de la piel pigmentada son más grandes, vacuolados y con procesos dendríticos llenos de gránulos de melanina. Las tinciones especiales para melanocitos incluyen DOPA, HMB45, Mel-5 y NKI/beteb. Los melanocitos se encuentran ausentes en el 100% de los pelos blancos.

TRATAMIENTO. Existen diversas modalidades tanto convencionales como alternativas, quirúrgicas y no quirúrgicas dependiendo del tipo de vitiligo, localización, extensión y evolución. Hasta el momento no existe un tratamiento curativo, por lo cual los ya conocidos buscan frenar la enfermedad y producir repigmentación con los mejores resultados cosméticos posibles. Los factores que se relacionan con progresión de la enfermedad cuando no se recibe tratamiento son la afección mucosa, historia familiar de vitiligo, presencia de fenómeno de köebner y vitiligo no segmentario. Los pacientes con mejor respuesta son aquellos con inicio reciente, fototipos más oscuros y lesiones en cara, cuello y tronco.^{6,10,11,12,13.} Hablando de la eficacia del tratamiento, una repigmentación mayor del 75% se considera un nivel aceptable.¹⁴

Corticoesteroides. Han sido utilizados desde 1950 por su efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador. Son el tratamiento tópico de primera línea para el vitiligo localizado, frenan la progresión de la enfermedad e inducen repigmentación pero sus efectos adversos limitan el tratamiento. A nivel de los melanocitos disminuyen su destrucción, inducen la repoblación de los mismos e incrementan la producción de melanina.¹⁵

En 1995 Khalid comparo el clobetasol tópico contra PUVAsol en niños encontrando que el primer grupo tuvo repigmentación mayor del 75%. En el meta-análisis de Morreli se

encontró que los esteroides de alta potencia tienen una mejor respuesta comparada al placebo. ¹⁶ Lepe en 2003 comparó clobetasol contra tacrolimus sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

Los índices de repigmentación se han reportado hasta el 79%, sobre todo en zonas expuestas al sol, en pacientes con pieles morenas u oscuras y en lesiones recientes.¹⁷ Un meta-análisis en 1998 encontró que los corticoesteroides clase 3 y 4 presentan repigmentación del 75% en el 56% de los vitiligos segmentarios.¹⁸

Las lesiones acrales tienen poca respuesta. Los efectos adversos reportados son atrofia epidérmica, telangiectasias, estrías, foliculitis esteroidea y efectos sistémicos debidos a la absorción, por lo cual no se utilizan en grandes áreas corporales ni sobre piel delgada como la de cara y genitales. Se han reportado efectos secundarios hasta en el 26% y el 29% tienen niveles de cortisol anormales al seguimiento. ¹⁹ Hasta el momento no hay estudios disponibles sobre la duración ideal del tratamiento tópico con esteroides de alta potencia, aunque los expertos recomiendan no utilizarlos por mas de 3 meses continuos. ⁶

Los corticoesteroides sistémicos no son considerados un tratamiento convencional , se utilizan principalmente en pacientes con vitiligos generalizados. Al utilizarlos con fototerapia se obtienen mejores indices de repigmentación. Los efectos secundarios incluyen insomnio, acné, agitación, alteraciones menstruales, glaucoma, ganancia de peso, retardo en el crecimiento, hipertricosis e insuficiencia adrenal. Se han reportado efectos secundarios hasta en el 69% de los casos. ²⁰

Inhibidores de calcineurina. Estos medicamentos se han utilizado desde el año 2002 en zonas donde el uso prolongado de corticoesteroides tópicos no se encuentra indicado. Se considera de primera elección en cabeza, cuello y genitales. ²¹

La calcineurina es una proteina intracelular de los linfocitos y células dendríticas. Cuando se activa actúa como un factor de transcripción para citocinas como interleucina 2,3,4,12, factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama. Los pacientes con vitiligo tienen niveles elevados de IL-10, TNFa e interferón gama. El tratamiento con tacrolimus disminuye las concentraciones tisulares de TNFa e incrementa la proliferación de melanocitos y melanoblastos. Los índices de repigmentación varían de 26 al 72.5%. La oclusión puede

mejorar los resultados en brazos y piernas. Los efectos adversos reportados son eritema, prurito, ardor e irritación. De acuerdo a la FDA se debe evitar su uso en menores de 2 años. Se ha recomendado su uso a largo plazo de manera intermitente pero no hay suficientes estudios sobre su seguridad a largo plazo, ya que se han reportado casos asociados de linfomas cutáneos.²²

Análogos de vitamina D3. El calcipotriol y el tacalcitol son análogos de la vitamina D3. Su función la realiza al inhibir la proliferación epidérmica y regular la diferenciación celular. Los melanocitos tienen receptores para vitamina D y éstos son estimulados por la misma para proliferar y sintetizar melanina, por lo cual puede estimular la pigmentación cutánea. El calcipotriol también es inmunomodulador.

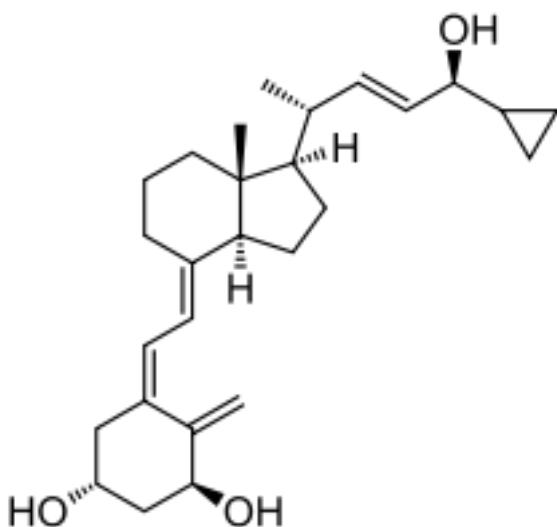
Estudios con crema radiomarcada indican que aproximadamente 6% de la dosis aplicada de calcipotriol es absorbida a nivel sistémico cuando se aplica de manera tópica en placas de psoriasis o 5% cuando es aplicado a piel normal. El activo que se absorbe se convierte a metabolitos inactivos en las primeras 24 horas posterior a la aplicación. La vitamina D y sus metabolitos son transportados en la sangre unidos a proteínas séricas fijadoras de vitamina D. No se conoce a detalle el metabolismo del calcipotriol pero se supone puede ser similar al de la vitamina D3 a nivel hepático, donde se transforma inicialmente a 24 cetina y un derivado 22,23-hidrogenado que se convierte en dos metabolitos inactivos en las primeras 24 horas y son excretados por la bilis. La vida media del calcipotriol por vía cutánea no se conoce hasta el momento, sin embargo, en animales posterior a la administración intravenosa es de 4 minutos. Después de la aplicación tópica se encuentran en orina y heces concentraciones mínimas (<1%).

La posible eficacia del calcipotriol para el tratamiento del vitiligo fue intuida por Parsad y colaboradores en base al defecto en el metabolismo del calcio en los queratinocitos de la epidermis de pacientes con vitiligo, ya que tienen una baja captación del mismo y la presencia de receptores para vitamina D3 en los melanocitos. En ellos existe una baja actividad catalasa. Ellos reportaron una repigmentación del 55.6% utilizando calcipotriol una vez al día.^{23,24}

Kumaran y colaboradores fueron los primeros en estudiar el calcipotriol como monoterapia. Otros 4 estudios utilizando el calcipotriol combinado con otras terapias

alcanzaron un porcentaje de repigmentación mayor al 75%. Ermis y colaboradores en el año 2001 compararon calcipotriol con PUVA contra placebo y PUVA encontrando que el grupo de calcipotriol tuvo una respuesta 4 veces mejor que el grupo de placebo.

Existen pocos estudios en niños con vitiligo utilizando al calcipotriol sólo o combinado pero se ha reportado un índice de respuesta de hasta el 78% y repigmentación hasta en el 55% de los pacientes. Es considerado un medicamento seguro tanto en niños como en adultos ya que en pocos casos ocasiona irritación e hiperpigmentación perilesional sin mostrar efectos secundarios sistémicos. Todo esto lo coloca como un medicamento prometedor para el vitiligo. El tacalcitol no ha mostrado buenos resultados para vitiligo. (Ver anexo 1).^{11,12,25, 26}



(1*R*,3*S*,5*E*)-5-{2-[(1*R*,3*aS*,4*Z*,7*aR*)-1-[(2*R*,3*E*)-5-cyclopropyl-5-hydroxypent-3-en-2-yl]-7*a*-methyl-octahydro-1*H*-inden-4-ylidene]ethylidene}-4-methylidenecyclohexane-1,3-diol

FARMACOLOGIA: El calcipotriol o calcipotriolone es un fármaco sintético derivado del calcitriol, la forma activa de la vitamina D. Se encuentra en el mercado en crema blanca de 50 microgramos/g con los siguientes excipientes: edetato de disodio, hidrógenofosfato de disodio dihidrato, parafina líquida vaselina blanca glicerol 85%, éter cetoestearílico del

macrogol, alcohol cetosteárico cloruro de cloroalhexaminio agua purificada. No se han descrito incompatibilidades.

Se aplica 1 o 2 veces al día sobre las áreas afectadas. La dosis máxima semanal no debe exceder los 100 gramos (equivalente a 5 mg de calcipotriol). Cuando se aplique con esteroide tópico se recomienda su aplicación alternativamente, es decir se aplicará uno por la mañana y el otro por la noche.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave

Advertencias y precauciones especiales de empleo: Debe instruirse al paciente para un correcto uso del producto con el fin de evitar la aplicación en boca y ojos. Deberán lavarse las manos después de cada aplicación. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando se siguen las recomendaciones de empleo. Puede producirse hipercalcemia si se excede la dosis máxima semanal (100 g). Sin embargo, los niveles séricos de calcio rápidamente se normalizan cuando se interrumpe el tratamiento. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: ninguna conocida.

Embarazo y lactancia: No existen datos suficientes sobre el empleo de calcipotriol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no han demostrado efectos teratogénicos. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse calcipotriol cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos.

No existen datos sobre la excreción de calcipotriol a leche materna. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres en periodos de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no lo utilice en el pecho durante el periodo de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia del calcipotriol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

Muy frecuentes > ó = 1/10

Frecuentes < ó = 1/100 y <1/10

Poco frecuentes > ó = 1/1000 y <1/100

Raras > ó = 1/10000 y <1/1000

Muy raras <1/10000

Basándose en los estudios clínicos de calcipotriol crema, aproximadamente el 25% de los pacientes experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas diversas y en particular reacciones en la zona de aplicación. En muy raras ocasiones se ha notificado hipercalcemia y reacciones alérgicas.

Trastornos del sistema inmunológico muy raras como reacciones alérgicas (incluyendo angioedema).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición muy raras como hipercalcemia, hipercalciuria, especialmente si se excede la dosis total recomendada.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo muy frecuentes como irritación cutánea. Frecuentes como erupción cutánea (exantema), sensación de quemazón, sensación de escozor, sequedad cutánea, prurito, eritema, dermatitis de contacto (incluyendo facial y perioral). Poco frecuentes: empeoramiento de psoriasis, eczema. Muy raras: cambios transitorios de la pigmentación de la piel, fotosensibilidad transitoria, reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria, angioedema, edema facial o periorbital.

Sobredosis: el empleo por encima de la dosis recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, el cual se normaliza rápidamente al interrumpir el tratamiento.

Propiedades farmacológicas: Grupo farmacoterapéutico: otros antipsoriásicos para uso tópico.

Propiedades farmacocinéticas: la absorción transdérmica del calcipotriol ha demostrado encontrarse entre el 1 y el 5% de la dosis administrada.

Datos preclínicos sobre seguridad: El efecto sobre el metabolismo del calcio es aproximadamente 100 veces inferior al de la forma hormonalmente activa de la vitamina D3. Un estudio de carcinogénesis dérmica llevado a cabo en ratones, no mostró riesgos especiales para los seres humanos.

Precauciones especiales de conservación: No conservar a temperatura superior a 25°C.

Precauciones especiales de eliminación: la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el se realizará de acuerdo a las normas locales.

Fototerapia: La fotoquimioterapia con luz ultravioleta más psoraleno (PUVA), la combinación de UVA-UVB y los rayos UVB de banda estrecha se han considerado un buen tratamiento para los pacientes con vitiligo principalmente grave a moderado (más del 10% de superficie corporal afectada) aunque los índices de repigmentación son muy variables.¹⁶ La luz ultravioleta B induce inmunosupresión local, promueve la producción de melanotropina, e induce la melanogénesis.^{27,28} El uso de PUVA sistémico o PUVA con psoraleno oral está contraindicado en niños menores de 12 años y sólo se utiliza en mayores de esa edad en casos generalizados. Al utilizar el psoraleno de forma sistémica los efectos adversos reportados han sido fototoxicidad, cáncer de piel, aparición de cataratas, efectos gastrointestinales, cefalea y cancer cutáneo.¹⁶

El PUVASOL tópico es una modalidad de la fototerapia que se utiliza en máculas aisladas y consiste en la aplicación de una sustancia fotosensibilizante en solución diluída (8-metosisimetilpsoraleno, psoraleno sintético), seguido de UVA artificial o exposición solar. En caso de utilizar luz solar, debe aplicarse la loción sobre las lesiones en días alternos, de 30 a 60 minutos antes de la exposición solar. El tiempo de exposición debe ser de 1 minuto/día y debe incrementarse a razón de 1 min/semana hasta que las lesiones presenten un eritema moderado, no llegando nunca a sentir sensación de quemazón o

escozor en la zona, pues una pigmentación acelerada puede provocar un fenómeno de Koebner. Pueden ser necesarias 15 sesiones o más para comenzar a ver respuesta.

Al utilizar el psoraleno de manera tópica se limita el área fotosensibilizada y los efectos adversos se reducen a eritema intenso, presencia de vesículas e hiperpigmentación de la piel normal adyacente.^{27,29,30,31} Esta modalidad de fototerapia si es utilizada en niños a partir de los 2 años de edad.¹⁶

Tratamientos combinados: se han propuesto para utilizar sus diferentes mecanismos de acción, incrementar la posibilidad de repigmentación y disminuir el tiempo de aplicación con la consecuente reducción de sus posibles efectos adversos. De esta manera se han utilizado corticoesteroides tópicos con análogos de vitamina D y fototerapia con corticoesteroides tópicos, inhibidores de calcineurina ó análogos de vitamina D.^{5,31}

La combinación del calcipotriol tópico con la irradiación UVB potencializa sus efectos repigmentadores, ya que la radiación UVB es capaz de generar O₂, lo cual estimula la actividad de la tirosinasa, una enzima importante en la formación de melanina.¹⁵ La combinación de PUVASOL y calcipotriol puede ser útil, pero la eficacia no se ha establecido claramente.^{15,33,34}

Al comparar la repigmentación de 2 grupos de pacientes (con una mayoría de pacientes con fototipos IV y V) utilizando PUVA vs PUVA con calcipotriol, éste último grupo tuvo una repigmentación de más de 20% en comparación al primer grupo.³⁵

El calcipotriol se ha utilizado combinado con esteroide tópico con índices de repigmentación variables, incluso en pacientes que previamente no habían tenido respuesta a la aplicación del corticoesteroide tópico como tratamiento único. En estos pacientes se observaron menos efectos adversos que cuando se utilizaban los dos medicamentos por separado.^{27,36}

Otros tratamientos: la fototerapia, el láser, los antioxidantes, vitaminas, suplementos alimenticios, procedimientos quirúrgicos como injertos o trasplantes de células epidérmicas y el uso de despigmentantes para la piel sana residual en casos generalizados, así como sustancias nuevas como kelina, cucumis melo.^{37,38}

La más reciente revisión sistemática Cochrane concluye que aún no existe una cura para el vitiligo ni tampoco algún método efectivo para limitar la extensión de la enfermedad. Existe una evidencia moderada para el uso de corticoesteroides tópicos aunque su uso a largo plazo lleva a la presencia de efectos adversos. Los inmunomoduladores tópicos no esteroideos son una alternativa prometedora sobre todo cuando se utilizan en combinación con terapia de luz. En general, los tratamientos combinados son superiores a la monoterapia. Existen muy pocos reportes que incluyan población pediátrica y con vitiligo segmentario. Únicamente 3 estudios incluyen exclusivamente población pediátrica: Khalid 1995, que incluyó menores de 12 años, Ruiz-Maldonado 1975 con pacientes de 9 a 10 años y Lepe 2003 con niños de 4 a 17 años de edad.³⁹

El apoyo psicológico es muy importante tanto para los niños como para los padres. La calidad de vida mejora con el tratamiento del vitiligo, así como con terapias conductuales. Schwartz y colaboradores observaron que estos niños tienden a ser tímidos, con temor al cambio y con mayor ansiedad que los niños sin este diagnóstico.^{40, 41, 42}

El pronóstico y evolución del vitiligo es impredecible. Sin embargo, luego de un inicio abrupto, la enfermedad puede progresar lentamente por algún tiempo y seguir un periodo de estabilidad que puede durar de meses a décadas. Pocos casos pueden progresar rápidamente después de un periodo de inactividad. Se debe tomar en cuenta el gran impacto psicológico que la enfermedad causa en el paciente. Se puede encontrar depresión hasta en 20%, pensamientos suicidas en 10% e intento suicida en 3.3%.^{25, 43}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para el tratamiento del vitiligo se han utilizado diversas terapéuticas aunque hasta el momento ninguno es eficaz al 100%. Los corticoesteroides tópicos son considerados el tratamiento de primera línea a pesar de los efectos secundarios que presentan (atrofia, telangiectasias, estrías, hipertrichosis, erupciones acneiformes, foliculitis y absorción sistémica). En los últimos años se ha comenzado a utilizar el calcipotriol solo o combinado con esteroides y con PUVAol tanto en niños como en adultos reportándose índices de respuesta de hasta el 70% con pocos efectos secundarios (irritación cutánea leve). Sin embargo no hay ensayos clínicos que nos den una evidencia fuerte sobre su eficacia.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿El calcipotriol-PUVASol en pacientes pediátricos con vitiligo es más eficaz y más seguro que el esteroide tópico(clobetasol) o que el esteroide tópico(clobetasol)-calcipotriol?

JUSTIFICACION

El vitiligo es una enfermedad sin un tratamiento eficaz al 100%. Los corticoesteroides han dado los mejores resultados pero presentan múltiples efectos adversos, es por eso que se han utilizado otras terapéuticas, entre ellas el calcipotriol ya sea solo o combinado con esteroides o con PUVASol. Hasta el momento no hay ensayos clínicos en vitiligo que nos den una evidencia fuerte sobre la eficacia de este tratamiento.

HIPOTESIS

El tratamiento con calcipotriol cada 12 horas y PUVASOL en pacientes pediátricos con vitiligo mostrará una mejoría mayor del 30% con respecto al grupo que reciba esteroide tópico(clobetasol) y el que reciba esteroide tópico(clobetasol)- calcipotriol.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Describir y comparar la eficacia y seguridad del uso del calcipotriol tópico cada 12 horas en pacientes pediátricos con vitiligo comparados con los que reciban clobetasol y calcipotriol tópico y con los que reciban calcipotriol tópico-PUVASOL.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO Ensayo clínico simple ciego en pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de Vitiligo que acudan a la consulta externa de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Diseño: Ensayo clínico simple ciego.

Lugar de estudio: Consulta externa de Dermatología del Hospital Infantil Federico Gómez

Tiempo de estudio: Febrero 2015 – Mayo 2016

Duración del estudio: 12 semanas

CRITERIOS DE SELECCION:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes de 2 a 18 años con vitiligo con menos de 5 años de evolución y con una afección menor del 10% de superficie corporal.
2. Pacientes de sexo femenino o masculino.
3. Pacientes que no hayan recibido esteroide tópico o calcipotriol en las últimas 2 semanas.
4. Pacientes cuyos padres o tutores acepten y firmen el consentimiento informado.
5. Pacientes a partir de los 7 años que acepten y firmen la carta de asentimiento informado.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con vitiligo acrofacial.
2. Pacientes con alguna enfermedad autoinmune por la cual ya reciban tratamiento inmunomodulador.
3. Pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio.
4. Pacientes cuya vivienda se encuentre muy alejada del HIM aunado a la incapacidad del paciente para acudir a las citas de seguimiento.
5. Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no cubran el 90% de apego al tratamiento.
2. Pacientes que no acudan puntualmente a sus visitas de seguimiento.

Pacientes que presenten algún evento adverso que impida continuar con el tratamiento como lo indica el protocolo.

VARIABLES:

Independientes:

Grupo A. Tratamiento habitual con esteroide tópico de alta potencia (clobetasol) cada 12 horas.

Grupo B. Tratamiento con esteroide tópico de alta potencia(clobetasol) por las mañanas y calcipotriol por la noche.

Grupo C. Tratamiento con calcipotriol cada 12 horas y PUVASOL.

Dependiente:

- Eficacia y eventos adversos.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

Variable independiente

1. Tratamiento

Definición operacional: Los pacientes recibirán el tratamiento correspondiente al grupo asignado por la aleatorización (tabla de números aleatorios) de la siguiente manera:

Grupo A: Recibirán tratamiento con esteroide tópico de alta potencia (clobetasol) cada 24 horas. La cantidad de esteroide se basará en la superficie corporal afectada, de acuerdo a la medida de unidad de dedo. Anexo 2.

Grupo B: Recibirá tratamiento con esteroide tópico(clobetasol) por las mañanas y calcipotriol por la noche. La cantidad de esteroide o calcipotriol se basará y explicará de acuerdo a la medida de unidad de dedo. Anexo 2.

Grupo C: Recibirá tratamiento con calcipotriol cada 12 horas y PUVASOL. El PUVASOL se aplicará de la siguiente manera: se aplicará una solución de metoxipsoraleno al 11% 20 minutos antes de exposición solar, la cual se realizara entre 12 a 2 de la tarde, un minuto, posteriormente cada semana se incrementará un minuto hasta alcanzar 10 min o eritema. Se registrarán los detalles en el diario del paciente.

Tipo de variable : Cualitativa nominal

Escala: Grupo A, Grupo B y Grupo C

Variables dependientes:

1. Eficacia

Definición operacional: La eficacia del calcipotriol se define como la mejoría clínica de la enfermedad. Será evaluada por un investigador cegado al tratamiento que está recibiendo el paciente, no estará involucrado en ningún procedimiento del protocolo.

Se utilizará como instrumento de medición la Escala Pediátrica de Vitiligo (EPV), la cual es una escala especial para niños que evalúa la gravedad del vitiligo. Es el producto del porcentaje de despigmentación establecido por la escala visual multiplicado por el porcentaje de superficie corporal afectado por dicha lesión. El porcentaje de superficie corporal será establecido con ayuda de la tabla de Lund Browder para tomar en cuenta las diferencias proporcionales propias de la edad. La escala va de 0 a 100, a mayor puntuación mayor gravedad. Anexo 3.

Es una escala que se encuentra en su etapa final de validación en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, al momento de iniciar el reclutamiento de los pacientes ya habrá terminado este proceso, en caso de no ser así tomaremos en cuenta la superficie corporal

afectada y el porcentaje de repigmentación de cada una de las manchas de vitiligo en forma individual.

Tipo de variable : Cuantitativa continua

Escala: de 0 a 133

2. Seguridad

Definición operacional: La seguridad del calcipotriol tópico se define como la ausencia de reacciones clínicas adversas. Será evaluada mediante la vigilancia de dichas reacciones. A los pacientes del grupo B y C se les tomará niveles de calcio sérico en cada visita a lo largo del estudio.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Escala: Ausente o presente

Variables de Control:

1. Edad

Definición Operacional: Edad al momento del inicio del estudio en meses cumplidos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala: Meses

2. Sexo.

Definición Operacional: Condición genotípica de hombre o mujer.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica.

Escala: Femenino o masculino

3. Apego al tratamiento.

Definición Operacional: Aplicación adecuada de los medicamentos de estudio en la visita basal se le explicará con detalle al familiar y al paciente la forma correcta y la cantidad a administrar de medicamento de acuerdo a la superficie corporal afectada, los tubos de medicamentos serán pesados al dispensarse y posterior a la primera aplicación durante la visita, así se calculará la cantidad requerida en todas las aplicaciones entre las visitas, se registrará cada dosis aplicada en el diario de paciente de acuerdo al grupo asignado de medicamento, se considera el 100% si todas las dosis fueron aplicadas y el peso de los tubos de medicamento corresponden a lo esperado de acuerdo a la superficie corporal afectada del paciente.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala: Porcentaje de cumplimiento del tratamiento.

PROCEDIMIENTO:

1. Se reclutó a aquellos pacientes de la consulta dermatológica del HIMFG que tuvieran el diagnóstico de vitiligo y cumplieron con los criterios de selección al estudio.
2. Se explicó el proyecto a ambos padres y al paciente, se contestarán las dudas y se solicitó la firma del consentimiento y asentimiento informado a partir de los 7 años de edad, entregándose una copia del mismo a los padres.
3. Se realizó una historia clínica y dermatológica completas.
4. Se aleatorizó al grupo de tratamiento al que se asignó de acuerdo a una tabla de número aleatorios.
5. Todos los pacientes recibieron información sobre la aplicación del tratamiento según el grupo le corresponde.
6. Se realizó la medición de las variables basales.
7. Se inició la administración del tratamiento durante 12 semanas.
8. Las evaluaciones se realizaron al inicio, a la semana 6 y 12. A los pacientes de los grupos B y C se les tomaron niveles de calcio sérico en esas evaluaciones.
9. Un mismo investigador evaluó al paciente en todas sus visitas sin conocer a que grupo pertenecen.
10. Se proporcionó el medicamento requerido para completar un periodo de 12 semanas de tratamiento y en cada visita se renovaron para continuar con el mismo verificando así el apego al tratamiento con el peso de los tubos de medicamento y el diario de administración.
11. Se dieron medidas de alerta sobre posibles reacciones adversas y se registraron en un diario del paciente, se mantuvo con cita abierta al servicio.

ANALISIS ESTADISTICO

En los resultados se empleó estadística descriptiva con porcentajes y medidas de tendencia central y dispersión, además de estadística inferencial mediante prueba de ANOVA considerando la gravedad o afección en la visita inicial y final.

FACTIBILIDAD

Se estima un promedio mensual de 5 pacientes con vitiligo de primera vez y 30 subsecuentes en la consulta externa de dermatología. El estudio tiene una duración de 3 meses. Una vez aprobado por el Comité de Investigación, Etica y Bioseguridad de nuestra Institución se solicitará apoyo para acceder a fondos federales para su realización. Se cuenta con personal médico necesario para la adecuada evaluación y seguimiento de los pacientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio de investigación está apegado a las normas de la declaración de Helsinki. El empleo de calcipotriol tópico se considera seguro ya que existen varios estudios de investigación en los que se ha demostrado un adecuado nivel de seguridad.

Es requisito la obtención del consentimiento informado y asentimiento informado escrito de los padres o tutores previa explicación de los posibles efectos secundarios del medicamento. El protocolo será sometido para aprobación del Comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Conflicto de intereses: este estudio no será financiado por la industria farmacéutica.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

A los pacientes del grupo C se le tomaron muestras de sangre para cuantificar niveles séricos de calcio, así como a todas las pacientes del género femenino que ya hayan presentado menarca se les realizaron determinación de gonadotropina coriónica en orina, por lo tanto se considera que este estudio tiene un riesgo mayor al mínimo. Dichos productos serán tomados, procesados y tratados en el laboratorio central del Hospital Infantil de México.

RESULTADOS

En el estudio se reclutaron un total de 29 pacientes, de los cuales se eliminaron 2 de ellos que no acudieron a la segunda visita, La edad de los pacientes fueron de los 5 años a los 17 años, con una media de 10 años 7 meses \pm 4 años; en relación al género 63%(17) correspondieron al sexo femenino y 37% (10) del sexo masculino. Ningún paciente presentó antecedentes personales patológicos de importancias.

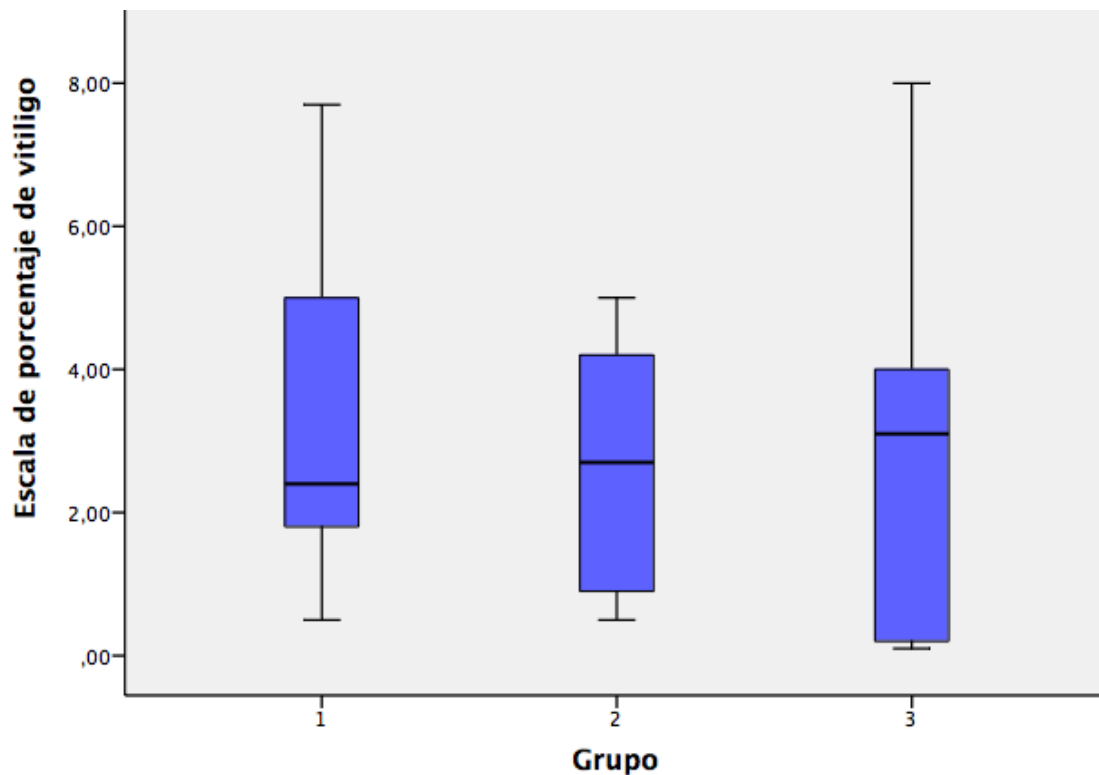
Las características demográficas de acuerdo al grupo de tratamiento se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad	11 4 años ± 2 meses	11 años 4 meses ± 2 años 9 meses	11 años 1 mes ± 4 años 8 meses
Femenino	6 (66.7%)	7 (77.8%)	4 (44.4%)
Masculino	3 (33.3%)	2 (22.2%)	5 (55.6%)
EPV	4.15 ± 3.47	3.43 ± 1.59	2.93 ± 2.88

P > 0.05

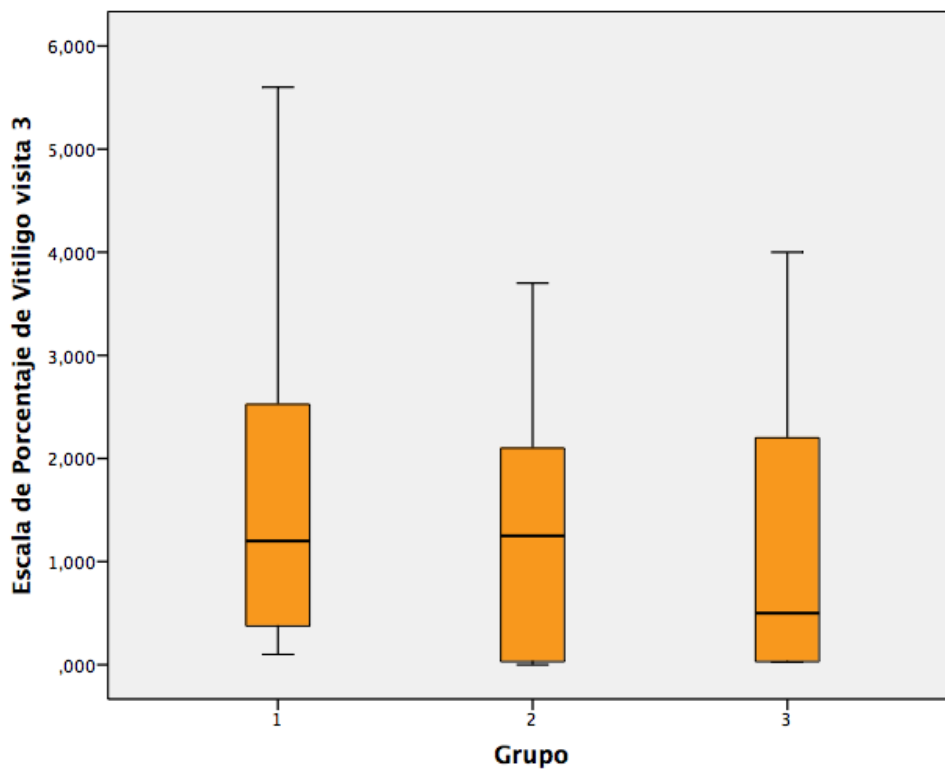
De acuerdo a la puntuación del EPV en la visita basal los pacientes se distribuyeron de la siguiente manera por grupo, no hubo diferencia significativa entre los mismos, considerándose grupos homogéneos. Gráfica 1.

GRAFICA 1. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON VITILIGO DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO Y PROMEDIO DE PUNTAJE EN LA ESCALA EPV EN LA VISITA BASAL



Durante la visita final los cambios con respecto a la escala de porcentaje de vitiligo fueron los ilustrados en el gráfico 2. Todos los grupos presentaron mejoría. Gráfica 3.

GRAFICA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON VITILIGO DE ACUERDO AL GRUPO DE TRATAMIENTO Y PROMEDIO DE PUNTAJE EN LA ESCALA EPV EN LA VISITA FINAL



Con respecto a la mejoría clínica, los 3 grupos presentaron disminución en la escala EPV, siendo la más alta la del grupo 1 de 3.43 ± 1.59 a 2.28 ± 1.38 , que corresponde a sin embargo al realizar la prueba estadística anova, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos de tratamiento, tal como se muestra en la tabla 2.

TABLA 2. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A PUNTUACIÓN DE EPV POR GRUPO Y POR VISITA.

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
EPV	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
	4.15 ± 3.47	3.11 ± 2.91	3.43 ± 1.59	2.28 ± 1.38	2.93 ± 2.88	2.12 ± 2.16

El porcentaje de mejoría entre la visita basal y la final fue mayor en el grupo 2 con una mejoría del 66.4%, seguida del grupo 1 con

En cuanto a los eventos adversos serios no se presentó ninguno; solamente se registró una reacción acneiforme paciente en el grupo 2, secundaria a la aplicación de esteroide tópico. Ningún paciente presentó alteraciones séricas de calcio. Ninguno de nuestros pacientes tuvo otros efectos adversos relacionados esteroide tales como telangiectasias y atrofia a pesar de el tiempo de tratamiento.

TABLA 3. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON EVENTOS ADVERSOS Y GRUPO DE TRATAMIENTO

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Reacción acneiforme	0	1	0

De acuerdo al segmento afectado por la enfermedad y grupo de tratamiento no encontramos modificación ni cambios con respecto a la topografía afectada de inicio a fin por grupo.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron pacientes entre los 5 a los 17 años, el grupo etario más predominante fue en el 18.5% fueron adolescentes de 15 años de edad posteriormente preescolares de 6 años de edad en un 14.8% y finalmente , escolares de 10 años de edad con un 11.1% de frecuencia. En general, los tratamientos combinados son superiores a la monoterapia. Existen muy pocos reportes que incluyan población pediátrica y con vitiligo segmentario. Únicamente 3 estudios incluyen exclusivamente población pediátrica: Khalid 1995, que incluyó menores de 12 años, Ruiz-Maldonado 1975 con pacientes de 9 a 10 años y Lepe 2003 con niños de 4 a 17 años de edad.³⁹

En relación al uso de terapia combinada algunos estudios como el de Khullar y colaboradores, en donde en un estudio prospectivo comparativo entre la eficacia y seguridad del uso del calcipotriol tópico en combinación con UVB de banda estrecha, en un seguimiento de 24 horas, en el cual a pesar de que se utilizó otra escala de medición registran un porcentaje de reducción del 51.4% con el uso de calcipotriol y UVB de banda estrecha comparada con la monoterapia en un 49%.³⁴

En relación a lo anterior en nuestro estudio dados los resultados obtenidos la mejor asociación de terapia combinada fue calcipotriol y PUVASOL sin ningún efecto adverso registrado y con mejoría en el índice de repigmentación del 60%, lo cual lo hace una terapia bastante adecuada como tratamiento que además puede usarse a largo plazo sin tantos efectos adversos como los registrados con el uso de esteroide tópico.

Existen estudios en pacientes pediátricos en donde se hace uso de la terapia combinada de calcipotriol y esteroide para tratamiento de vitiligo como es el publicado por Travis LB y cols, el cual fue un grupo de 20 pacientes con vitiligo con una edad media de 13.1 años de edad con una respuesta del 83% con un 95% de repigmentación, con disminución de la superficie corporal afectada. En nuestro estudio tuvimos una población de 27 pacientes con una media de edad 11.4 años con una respuesta del 74.93% en el grupo 1, 66.47% en el grupo 2 y 72.35% en el grupo 3, ligeramente menor comparada con la literatura. En topografía de párpado y cara tuvo una mejor respuesta para repigmentación, aún en aquellos pacientes que habían sido tratados únicamente con esteroide y que ya habían tenido falla terapéutica al mismo, según la literatura, en nuestro estudio todos los pacientes del grupo 2 con afección en cara repigmentaron el 100%.

Con respecto a los eventos adversos solamente un paciente que recibió esteroide presentó reacción alérgica, la cual cedió al suspender el medicamento, llama la atención que ningún paciente tratado con psoraleno tópico presentó dermatitis por contacto, es decir fue bien tolerado.

CONCLUSIONES

De acuerdo a nuestros resultados se puede evidenciar que la terapia combinada obtuvo mejores resultados que con monoterapia, siendo la asociación Calcipotriol y PUVASOL la que obtuvo una mayor mejoría en el EPV.

Este estudio revela la importancia del uso de terapia combinada con adecuada eficacia para repigmentación y menos efectos adversos en vitiligo, para iniciar estudios que incluyan una mayor cantidad de pacientes pediátricos con éstos tratamientos que puedan arrojar datos estadísticamente significativos.

Si bien la diferencia entre la mejoría de los 3 grupos no fue estadísticamente significativo, consideramos que esto es debido al tamaño de la muestra, es necesario realizar otro estudio incrementando el tamaño de la misma sirva como inicio para dar seguimiento a los pacientes por más tiempo con la finalidad de obtener un mayor porcentaje de repigmentación.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La limitación más importante en este estudio fue el tamaño de la muestra puesto que se trata de una muestra pequeña.

CRONOGRAMA

	ENERO! JULIO!! 2014!	AGOSTO! 2014!!	SEPTIEMB RE!!2014!	AGOSTO! 2015! ! MARZO!2016!	MAYO! ! A SEPTIEMB RE!2016!
Realización!de! protocolo!de! estudio!	XXXXXX!	!	!	!	!
Envío!a! registro!en! la!!! Comisión!de! Investigación, !Ética!y! Bioseguridad.!!		XXXXXX!	!	!	!
Respuesta!a! observaciones! del! Comité!de! Investigación, !ética!y! bioseguridad.!	!	!	XXXXXX!	!	!
!! Reclutamiento! de! pacientes!	!	!	!	XXXXXXXXX!	!
Conformación! de! base!de! datos!!	!	!	!	!	XXXXXXXXX!

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Alikhan A, Felsten L, Meaghan D et al. Vitiligo: A comprehensive overview. Part I: Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, associations, histopathology, etiology and work up. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 473-91.
- 2) Ruiz-Maldonado, Parish, Beare. Tratado de dermatología pediátrica. 3ª Edición México. Interamericana de ediciones.1998 pp 378-80. ISBN:9789682514586
- 3) Halder R, Chappell J. Vitiligo update. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28: 86-92.
- 4) Kostovic K, Pasic A. New treatment modalities for vitiligo. Focus on topical immunomodulators. *Drugs* 2005; 66: 447-59.
- 5) Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A et al. Childhood and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 954-8.
- 6) Gawkrödger D, Ormerod A, Shaw L et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1051-76.
- 7) Van_Geel N, Vander_Haeghen Y, Ongenae K et al. A new digital image analysis system useful for surface assessment of vitiligo lesions in transplantation studies. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 150-5.
- 8) Taieb A, Picardo M, VETF members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* 2007; 20(1): 27-35.
- 9) Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 945-9.
- 10) Felsten L, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. Part II: Treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 493-514.
- 11) Sarma N, Singh A. Topical calcipotriol in childhood vitiligo: an indian experience. *Int J Dermatol* 2004; 43 (11): 856-9.
- 12) Hercegová J, Buggiani G, Prignano F et al. A rational approach to the treatment of vitiligo and other hypomelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25: 383-392.
- 13) Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol* 2013; 40: 344-54.
- 14) Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. *Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermatologico dell'Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. Arch Dermatol* 1999; 135: 1514-21.
- 15) Miquel-Miquel F, Boniche A. Nuevas opciones en el tratamiento del vitiligo. Basado en la ponencia presentada en el Foro Dermatología 2000. Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Valencia 2000.
- 16) Kanwar AJ, Kumaran MS. Childhood Vitiligo: Treatment Paradigms. *Indian J Dermatol* 2012; 57(6): 466-74.
- 17) Taleb A, Alomar A, Bohm M et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum Consensus. *Br J Dermatol* 2013; 168: 5-19.

- 18) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134:1532-40.
- 19) Njoo MD, Spuls PI, Bos JD et al. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo: metaanalysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1532-40.
- 20) Whitton M, Ashcroft D, Gonzalez U et al. Therapeutic interventions for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 713-7.
- 21) Kwinter J, Pelletier J, Khambalia A et al. High-potency steroid use in children with vitiligo: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:236-41.
- 22) Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 789-91.
- 23) Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatol* 1998; 197 (2): 167-70.
- 24) Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 317-20.
- 25) Woo-Haing S, Sung-Won S, Seung-Wook J et al. A pilot study of 1% pimecrolimus cream for the treatment of childhood segmental vitiligo. *Ann Dermatol* 2013; 25: 168-72.
- 26) Chiaverini C, Passeron T, Ortonne JP. Treatment of vitiligo by topical calcipotriol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 137-8.
- 27) Kumaron 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; 20: 269-273.
- 28) Trujillo-Correa M, Gómez-Vargas L. Vitiligo. *Rev Asoc Dermatol* 2009; 17: 76-86.
- 29) Bellet J, Prose N. Vitiligo in children: areview of classification, hypotheses of pathogenesis and treatment. *An Bras Dermatol* 2005; 80: 633-7.
- 30) Grimes P. New insights and new therapies in vitiligo. *JAMA* 2005; 293: 730-5.
- 31) Whitton ME, Pinart M, Lushey C et al. Interventions for vitiligo. *The Cochrane Collaboration* 2011: 1-148.
- 32) Lázaro-Trémul A, Sánchez-Salas M. Vitiligo: principales opciones terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34(2): 81-88.
- 33) Westerhof W, Nieuwebuer.Krobotova L, Mulder PGH, Glazenburg EJ. Left - right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate or UV-A zone for the long-term treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1061-6.
- 34) Baysal V, Yildirim M, Erel A, Kesig D. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 299-302.
- 35) Cherif F, Azaiz MI, Hamida B et al. Calcipotriol and PUVA as treatment for vitiligo. *Dermatol Online* 2003; 9 (5): 4.
- 36) Travis LB, Silverberg NB. Calcipotriene and corticosteroid combination therapy for vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 495-8.
- 37) Lotti T, Prognano F, Buggiani G. New and experimental treatments of vitiligo and other hypomelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25: 393-400.

- 38) Vélez N, González T, Bohorquez C et al. Fototerapia y otras alteranativas terapéuticas para el manejo de vitiligo, diez años de experiencia en el servicio de fototerapia del centro dermatológico de la Universidad CES. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010; 18: 149-59.
- 39) Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, González U. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD003263. DOI: 10.1002/14651858.CD003263.pub4.
- 40) González U, Whitton M, Eleftheriadou V et al. Guideliness for designing and reporting clinical trials in vitiligo. *Arch Dermatol* 2011; 147-1428-36.
- 41) Schwartz R, Sepulveda JE, Quintana T. Possible role of psychological and environmental factors in the genesis of childhood vitiligo. *Rev Med Chil* 2009; 137: 53-62.
- 42) Halder RM, Taliaferro SJ. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz S et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th edition. New York: Mc Graw Hill; 2008: 616-22.
Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatology Research and Practice*. 2011:1-3

PRODUCTOS A OBTENER DEL ESTUDIO

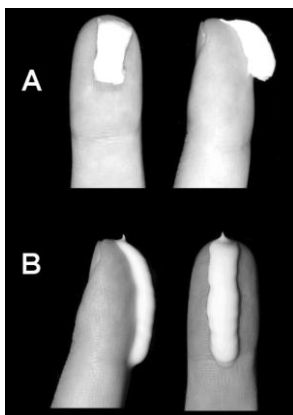
Una tesis de titulación para grado de subespecialidad, una publicación en revista internacional, una presentación de trabajo en congreso internacional y una en un congreso nacional de Investigación.

ANEXO 1. ESTUDIOS REPORTADOS EN LA LITERATURA DE CALCIPOTRIOL Y VITILIGO

REFERENCIA	AUTOR	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	TRATAMIENTO	TIEMPO DE UTILIZACION DEL TX	NO. DE PACIENTES Y EDAD	% DE SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA	RESULTADOS	EFFECTOS SECUNDARIOS	CONCLUSIONES
J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006 Mar; 20(3):269-73	Kumaran MS, Kaur I, Kumar B	Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo	Ensayo clínico aleatorizado	Grupo I: dipropionato de betametasona 0.05% (2 veces/día) 18 px Grupo II: calcipotriol 0.005% (2 veces/día) 16px Grupo III: dipropionato de betametasona 0.05% por las mañanas y calcipotriol 0.005% por las noches 15 px	3 meses	49 pacientes Incluye niños y adultos	< 0 + = 5 %	45/49 terminaron el tratamiento con 15 pacientes en cada grupo >75 % cero px 50 a 75% 7px I (2px) II (1px) III (4px) 25-50% 19 px I (7px) II (5px) III (7px) <25% 19 px I (6px) II (9px) III (4px) La repigmentación inició a las 9(I), 10(II) y 5(III) semanas.	Grupo I: 7/15 atrofia (5px), inflamación(4px) y resequedad (2px) hipertricosis (1px) Grupo II: 2/15 hiperpigmentación perilesional (1px) irritación (1px) Grupo III: 2/15 hipertricosis (1px) resequedad (1px)	El tx combinado tiene un inicio de repigmentación mas temprano, así como logra un mejor % de repigmentación y menos efectos secundarios
J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16:137-8	Chiavérini C, Passeron T, Ortonne JP	Treatment of vitiligo by topical calcipotriol	Ensayo clínico	Se seleccionaban dos manchas simétricas en el mismo paciente. A una se le aplicaba calcipotriol 1 vez al día y a la otra se le dejaba sin tratamiento	De 3 a 6 meses	24 pacientes Incluye niños y adultos	Localizado o generalizado con lesiones simétricas	21/24 px sin repigmentación (87.5%), 3/24 repigmentación parcial (12.5%) De los pacientes que mejoraron 5% tuvieron repigmentación de la mancha con tx pero no mejoría en la mancha que no recibió tx. 8% de los pacientes tuvieron repigmentación de la mancha con tx y repigmentación espontánea de la mancha sin tx	No especificado	El calcipotriol tópico utilizado como monoterapia no es un tratamiento efectivo para el vitiligo
Int J Dermatol 2004 Nov; 43(11):856-9	Sarma N, Singh AK	Topical calcipotriol in childhood vitiligo: an Indian experience	Ensayo clínico	Se administraba calcipotriol por la noche en algunas manchas y al día siguiente se exponían al sol tanto las manchas con tx como las que no lo recibían de 15 a 20 minutos	6 meses	10 pacientes peidaticos (de 7 a 14 años)	Superficie corporal de 2.28 a 27.65 cm2	Dos pacientes abandonaron el tx, uno por irritación y del otro se desconoce la causa. La mejoría de las manchas con calcipotriol fué del 93%. Tres pacientes tuvieron mejoría en las lesiones sin tratamiento. La máxima mejoría fué del 100% y la peor del 21% con un promedio de 41.5%. 33 de las 42 manchas tratadas mejoraron.	Irritación reportada en 1 paciente (que abandonó el tx)	Es probable que una exposición solar mas prolongada mejore los resultados. Es necesario realizar mas estudios.
J Am Acad Dermatol 2001;44:634-7	Yalcin B, Sahin S, Bukulmez G et al	Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study	Serie de casos	Cada paciente recibió 60 sesiones de PUVA 3 veces por semana. 2 horas antes de la fototerapia recibían 8-metoxipsoraleno a 0.6 mg/kg. El tratamiento con UVA se iniciaba a 0.5 J/cm2 con incrementos progresivos cada 2 visitas de 0.5 a 1 J/cm2. Se aplicó calcipotriol al 0.005% dos veces al día (el día de la fototerapia, el calcipotriol se aplicaba después de la sesión)	No especificado pero al menos durante el tiempo que recibieron las 60 sesiones de PUVA (20 semanas)	21 pacientes	No especificado excepto segmentario	19 pacientes completaron el tratamiento. Algún grado de repigmentación se comenzó a observar a partir de la semana 17 (media) en el 71.5% de los pacientes (15/21). 1/15 tuvo respuesta excelente, 5/15 tuvieron respuesta buena, 5/15 respuesta moderada (26-50%), 4/15 pobre respuesta (0-25%) y sin respuesta 6/15.	5/21 prurito leve a moderado, irritación, eritema. 8/21 nauseaa, 2/21 vomito.	La combinación de PUVA y calcipotriol puede ser un tratamiento efectivo y se necesita mas investigación
J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17(3):299-302	Baysal V, Yildirim M, Erel A et al.	Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo?	Ensayo clínico	De cada paciente se tomaron 2 manchas simétricas, en una de ellas se aplicó calcipotriol 2 veces al día. PUVA se administró 2 veces por semana a todos los pacientes. A todos los pacientes se les administró un psoraleno oral a 0.6 mg/kg/día 2 horas antes de la fototerapia.	El tratamiento duró 72 sesiones de PUVA (36 semanas)	32 pacientes con edad media de 31.8 años (14-66)	Vitiligo generalizado	18/32 terminaron el tratamiento, 4/14 lo suspendieron por causas personales. No se observó ninguna diferencia significativa entre las 2 comparaciones. La respuesta de PUVA y calcipotriol fué de 53% +/- 33.8% y la de PUVA de 53.11% +/- 30.5%.	En el sitio de aplicación del calcipotriol: 2 px eritema de leve a moderado, 2 px ardor, 1 px xerosis.	Sus resultados muestran que el agregar calcipotriol tópico al tratamiento con PUVA no se generó un incremento significativo en la pigmentación.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(1):70-1	DB Bilac, AT Emertcan, MT Sahin et al	Two therapeutic challenges: facial vitiligo successfully treated with 1% pimecrolimus cream and 0.005% calcipotriol cream	Reporte de caso	Se aplicó pimecrolimus 1% en mitad izquierda de la cara y calcipotriol en la mitad derecha.	5 meses	1 paciente del genero femenino de 16 años con vitiligo de 8 años de evolución	Vitiligo diseminado	Se observó mejoría con ambos medicamentos, especialmente con pimecrolimus	Ninguno	Ambos medicamentos son seguros y efectivos en el tratamiento de lesiones faciales de vitiligo, pero no consideran que sean apropiados para su uso a largo plazo.

ANEXO 2. UNIDADES DE DEDO PARA APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO

La unidad digital (UD) es un parámetro propuesto para la dosificación de un medicamento **tópico**. 4-6 Una UD corresponde a la cantidad de un producto que se aplica sobre la porción palmar del dedo índice desde el surco distal hasta su punta, al ser extraído de un tubo con una abertura de 5 mm de diámetro. Media unidad de dedo es la cantidad suficiente para cubrir el 0.7% de superficie corporal, aproximadamente corresponde a la palma de la mano. El número de unidades digitales dependerá de la superficie corporal afectada.



ANEXO 3. ESCALA PEDIATRICA DE VITILIGO

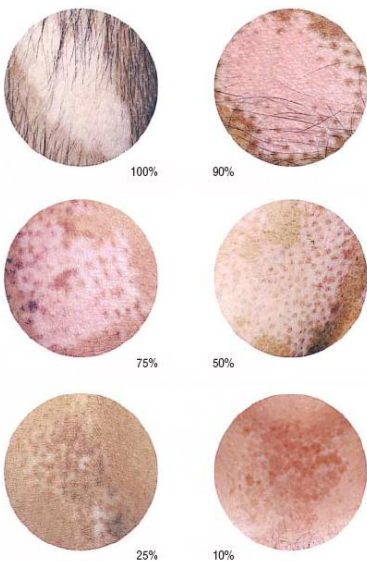
Nombre: _____ **Registro** _____ **Fecha:** _____

Instrucciones:

1. Recabar los datos del paciente y la información de la ficha de identificación.
2. Registrar todas las manchas acrómicas de acuerdo al sitio afectado, calculando el porcentaje de superficie corporal que representa de acuerdo a la Tabla de Lund-B rowder.
3. Determinar el porcentaje de despigmentación de cada lesión con base al atlas fotográfico y registrarlo en la sección correspondiente.
4. Calcular una EPV para cada lesión multiplicando el % de superficie corporal por el porcentaje de despigmentación de la lesión.
5. Sumar todos los EPV para obtener un EPV total.

Sitio Afectado	% de Superficie Corporal Afectada	% de Despigmentación	EPV

EPV TOTAL _____



(Modificado de Hamsavi I et al. Arch Dermatol. 2004)

Eficacia y seguridad del calcipotriol tópico en pacientes
pediátricos con vitiligo

Tabla de Lund – Browder					
Porcentajes relativos de superficie corporal por edad.					
Área Corporal	Nac. - 1 año	1 - 4 Años	5 - 9 Años	10 -14 Años	15 Años
Cabeza	19	17	13	11	9
Cuello	2	2	2	2	2
Tronco ant.	13	13	13	13	13
Tronco post.	13	13	13	13	13
Glúteo der.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Glúteo izq.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Genitales	1	1	1	1	1
Antebrazo der.	4	4	4	4	4
Antebrazo izq.	4	4	4	4	4
Brazo der.	3	3	3	3	3
Brazo izq.	3	3	3	3	3
Mano der.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Mano izq.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Muslo der.	5.5	6.5	8	8.5	9
Muslo izq.	5.5	6.5	8	8.5	9
Pierna der.	5	5	5.5	6	6.5
Pierna izq.	5	5	5.5	6	6.5
Pie der.	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Pie izq.	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

ANEXO 4. FIGURAS

GRUPO.1

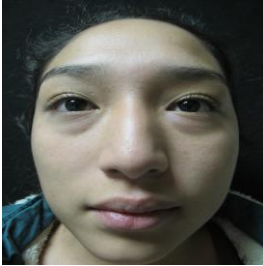


Fig. 4.1.Visita 1



Fig.4.2 Visita 2

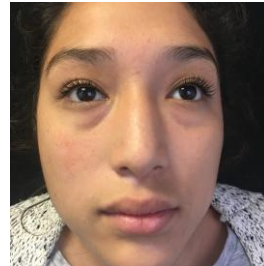


Fig. 4.3.Visita 3

GRUPO 2.



Fig. 4.4. Visita 1



Fig.4.5 Visita 2



Fig. 4.6 Visita 3

GRUPO 3.



Fig 4.7. Visita 1



Fig.4.8. Visita 2



Fig.9. Visita 3

