



**CDMX**  
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**TITULO “CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES  
CON VITILIGO DEL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA DE LOS AÑOS 2014 AL  
2016”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: ESTUDIO RETROSPECTIVO,  
TRANSVERSAL, DESCRIPTIVO Y OBSERVACIONAL**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
DERMATOLOGÍA**

**PRESENTA DRA. NATALIA LORENA ROSSIERE ECHAZARRETA**

**TUTOR: DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ**

**LUGAR Y FECHA DE PRESENTACION DEL TRABAJO ESCRITO  
CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2020**



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.

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES  
CON VITILIGO DEL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA DE LOS AÑOS  
2014 AL 2016”

Dra. Natalia Lorena Rossiere Echazarreta

Vo. Bo.

---

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

Vo. Bo.

---

Dr. Federico Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON  
VITILIGO DEL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA DE LOS AÑOS 2014 AL  
2016”

Dra. Natalia Lorena Rossiere Echazarreta

Vo. Bo.

---

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

Vo. Bo.

---

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Jefa de Enseñanza e Investigación

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a Dios y mi familia por sus bendiciones, enseñanzas, esfuerzos y apoyo incondicional.

A mis maestros del Centro Dermatológico Pascua por su gran labor forjando especialistas en Dermatología, les estaré eternamente agradecida por compartir sus conocimientos los cuales siempre serán útiles enseñanzas para mi vida profesional.

A mis compañeras de generación con quienes disfrute estos años de formación y siempre las recordaré con cariño.

# INDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	45
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	46
JUSTIFICACIÓN.....	47
HIPÓTESIS .....	48
OBJETIVOS .....	49
MATERIAL Y MÉTODOS .....	50
RESULTADOS.....	62
CONCLUSIÓN.....	73
RECOMENDACIONES .....	74
BIBLIOGRAFÍA .....	75

## **TÍTULO**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON  
VITILIGO DEL CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA DE LOS AÑOS 2014 AL  
2016”**

**ELABORACIÓN:**

**DRA. NATALIA LORENA ROSSIERE ECHAZARRETA**

**ASESORES:**

**DRA MARTHA ALEJANDRA MORALES SANCHEZ**

**Jefa de Enseñanza e Investigación, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la  
Pascua**

## **RESUMEN**

**Antecedentes:** El vitiligo es una discromía adquirida muy frecuente, México es uno de los países con prevalencia alta a nivel mundial, sin embargo, existe poca información en relación a características clínicas, su asociación con enfermedades autoinmunes y comorbilidades.

**Metodología:** Se realizó un estudio transversal con información obtenida a través de expedientes clínicos del 2014 al 2016, recabándose en todos los expedientes características demográficas de los pacientes, comorbilidades y variables relacionadas a la presentación clínica.

**Resultados:** 4388 pacientes fueron incluidos para el análisis, del total 57.7% fueron mujeres, promedio de edad de  $30.87 \pm 19.3$  años. La duración de la enfermedad con mediana de 12 meses (IQR 3-40). La frecuencia observada en los subtipos fue para el segmentario de 42.7%, para el no segmentario de 57.3%, y para los diferentes subgrupos o variedades del vitiligo no segmentario: generalizado, acrofacial y universal, los porcentajes fueron 50.9, 5.7 y 0.7% respectivamente.

**Conclusión:** Se realizó este estudio epidemiológico a larga escala en pacientes hispanos, algunas de las características demográficas y clínicas incluidas en este estudio fueron similares a las de estudios previos, sin embargo en ciertas características clínicas podría existir diferencia y en consecuencia nuestros pacientes pueden tener consideraciones particulares y podrían beneficiarse de abordajes iniciales más integrales a diferencia de otras poblaciones.

**Limitantes:** Relacionadas al diseño transversal y la naturaleza crónica del vitiligo, la información se recabó a través de expedientes clínicos de manera retrospectiva pero no se incluyó algún otro acercamiento o estudio prospectivo adicional, falta de población control y de variables específicas como estudios de laboratorio o inmunológicos de los pacientes por temas económicos.

**Palabras clave:** vitiligo, características clínicas, estudio epidemiológico, México, calidad de vida

## ANTECEDENTES

El color normal de la piel, es el resultado de una mezcla de colores; el rojo proveniente de la oxihemoglobina, el azul de la hemoglobina reducida (ambos componentes principales en el sistema vascular), por otra parte el amarillo proviene de los carotenos y el color café de la melanina, siendo este último pigmento el que brinda el color principal o fototipo a la piel, es decir, sus variaciones en los diferentes grupos raciales o bien, el tono de la piel influenciado por diversas condiciones ambientales, factores genéticos o causado por alteraciones en el sistema endocrino. El aumento, disminución o ausencia en la cantidad de melanocitos o en la síntesis de melanina, es el sustrato patogénico de un grupo de enfermedades denominadas discromías, dentro de las cuales se encuentra el vitiligo.<sup>1</sup>

El término hipomelanosis denota una reducción o ausencia de melanina en la piel, mientras que amelanosis significa ausencia total de la melanina.<sup>2</sup>

La hipopigmentación cutánea se clasifica en 2 grupos:

- a) Hipomelanosis melanocitopénica, provocada por una ausencia parcial o total de los melanocitos epidérmicos y / o foliculares. Esta puede ser congénita o adquirida, causada por defectos en la diferenciación, proliferación, migración y supervivencia de los melanoblastos.
- b) Hipomelanosis melanopénica en la que el número de melanocitos epidérmicos es normal pero las células pigmentarias no logran realizar la síntesis

de melanina en cantidades normales y/o problemas para lograr transferirla a su alrededor.

El vitiligo corresponde a una alteración melanocitopénica, adquirida, progresiva con predisposición genética, idiopática, caracterizada por manchas acrómicas bien definidas en piel y pelo, puede cursar con alteraciones oculares, con presencia de anticuerpos y una elevada asociación con enfermedades de origen autoinmune, como tiroiditis, diabetes mellitus, entre otras. <sup>3</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El vitiligo se considera la discromía adquirida más frecuente, con una distribución mundial afectando del 0.5 al 2% de la población mundial y ocasiona del 2 al 4% de la consulta dermatológica.<sup>4</sup> El país con la incidencia más alta es India con el 8.8% a éste le siguen México y Japón.<sup>5</sup> En México, el vitiligo se encuentra situado entre el 3er y 5to lugar de todas las dermatosis, representando un 3 al 5% del total.<sup>6</sup> En el Centro Dermatológico del Pasqua representa una de las diez dermatosis más frecuentes.

Puede aparecer a cualquier edad, desde el periodo neonatal hasta la vejez, aunque es raro que encontrar la enfermedad en los extremos de la vida; su mayor prevalencia es entre los 10 a 30 años de edad. En general, se considera como una dermatosis de la población joven afectando en un 25% a niños y hasta en un 50% a los pacientes antes de los 20 años de edad. Afecta a todas las razas, con un ligero predominio en la raza negra; en cuanto al género se presenta por igual en hombres

y mujeres, aunque algunos autores señalan leve predominio en el sexo femenino sin dilucidarse aún la causa pero pudiera deberse a que las mujeres buscan atención médica más frecuente por razones de índole cosmético o bien que en el sexo femenino es más frecuente la presencia de enfermedades de tipo autoinmune.<sup>7</sup>

## **CLASIFICACIÓN DE VITILIGO**

En el 2012 se dieron a conocer los resultados de la conferencia internacional de células pigmentarias de la “Vitiligo European Task Force” (VETF) obtenida mediante consenso internacional de médicos expertos, científicos y representantes de los pacientes (Cuadro 1). En cuanto a la clasificación se consideraron solo dos formas, el vitiligo segmentario (VS) y el vitiligo no segmentario (VNS).

El grupo de VS se refiere a aquellos pacientes que tienen la presencia de mancha(s) acrómicas de distribución dermatómica o cuasi-dermatómica y las cuales no cruzan la línea media corporal, teniendo generalmente de aparición abrupta y en la mayoría de los casos acompañado de leucotriquia; mientras que el grupo de VNS es un término más general el cual agrupará a los espectros restantes y con presentación más diseminada conocidos anteriormente como: vitiligo acrofacial (presencia de manchas en zonas acras, ya sea dedos u ortejos además de presencia de manchas en el rostro, sobre todo en zonas periorificiales), de mucosas (orales o genitales), generalizado (afección <80% de la SC) y universal (afección mayor al 80% de SC). La decisión de agrupar estas variedades en un solo grupo: VNS, se realiza ya que se cree que independientemente de la forma de inicio, con el paso de los años todas

terminarán evolucionando hacia variedades más agresivas, como la generalizada o universal.<sup>8</sup>

Dentro de la misma clasificación VETF, existe un tercer grupo el cual hace referencia a aquellos pacientes que presentan vitiligo de tipo indeterminado ya sea focal o de mucosas; dicho diagnóstico sólo se puede emitir después de haber descartado otros diagnósticos, y que, ante casos de duda se puede hacer uso de métodos de apoyo diagnóstico como la biopsia para descartar otras causas de hipopigmentación; este grupo de lesiones corresponden a una lesión hipopigmentada adquirida, pequeña y aislada que no presente una distribución segmentaria típica y la cual en un periodo de uno o dos años no ha evolucionado a VNS, el otro subtipo es el vitiligo indeterminado de mucosas, involucro de la mucosa oral, genital o ambas como lesión aislada. Si se presenta solo en mucosa genital es necesario hacer diagnóstico diferencial con liquen escleroso para lo cual es necesaria la toma de biopsia. En ocasiones se han reportado casos de vitiligo que presentan concomitantemente liquen escleroso. Sin embargo, es necesario mencionar que para efectos de este trabajo de investigación, este tercer subgrupo no será considerado para su estudio.

***Cuadro 1. Clasificación del “ Vitiligo Global Issues Consensus Conference 2012 (VGICC)”***

TIPO	SUBTIPO
	Acrofacial

<b>VITILIGO NO SEGMENTARIO (VNS)</b>	Mucosa (más de un sitio de mucosa afectado)
	Generalizado
	Universal (VU)
	Mixto (asociado con VS)
	Variantes raras
<b>VITILIGO SEGMENTARIO (VS)</b>	Uni, bi, o plurisegmentario
<b>VITILIGO INDETERMINADO</b>	Focal
	Mucoso (un solo sitio)
<p><b><i>*Fuente: K. Ezzedine et al. revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: The Vitiligo Global Issues Consensus Conference. Pigment Cell Melanoma Res. 2012</i></b></p>	

En cuanto a las características epidemiológicas descritas sobre los grupos de vitiligo, se ha observado que el VS aparece a edades más tempranas, presenta rápida progresión aunque su curso es limitado (la despigmentación se disemina dentro del segmento dentro de un periodo de 6 a 24 meses y se detiene; es raro que se extienda posteriormente. Involucra tempranamente los melanocitos de los folículos del cabello, más del 50% de los pacientes presentan poliosis. El diagnóstico debe basarse en la observación clínica de maculas cutáneas no confluentes, múltiples en la mayoría con distribución unilateral. Sin embargo, al

momento no se ha logrado un consenso en términos del tamaño de la mácula ni la diferencia con casos focales, para la definición del término segmento.

Con respecto a la autoinmunidad, el VNS parece ser un desorden con mayor sustrato autoinmune comparado con el VS, algunos estudios recientes reportan que el VS asociado con halo nevi cuenta con un incremento del número de células T que reconocen antígenos de melanocitos en la piel lesionada comparada con la piel sana y sangre. En vitiligo no segmentario se ha observado inmunidad mediada por células TCD8 melanocito-específicas. A pesar de las controversias, existe un acuerdo en que es necesario investigación adicional especialmente para analizar muestras de piel en casos de enfermedad activa, en particular mediante biopsia de la lesión y el área perilesional para evaluar la progresión de la enfermedad en el área biopsiada, así como los infiltrados inmunes, los cuales son más frecuentes en un margen amplio definido de piel despigmentada con actividad. Puede al momento, ser lo más importante enfocado a diferenciar el vitiligo segmentario del no segmentario. Además de considerar los marcadores de autoinmunidad, incluyendo antecedentes personales y familiares, detección de autoanticuerpos anti-DNA/ anti-histona y melanocitos, y células inmunes infiltradas en las márgenes lesionales. Todo lo cual parece ser menos frecuente en VS aunque también puede reflejar la carencia de conocimiento.

La VGICC enfatiza en reconocer al vitiligo como una enfermedad autoinmune ya que esto impacta directamente con el tratamiento. Pudiendo ser necesario el control del proceso inflamatorio autoinmune para facilitar la proliferación de los melanocitos

y su migración para lograr la repigmentación de la piel. Sin embargo, entender el papel de los mecanismos inmunes en la despigmentación progresiva no es de menor importancia para identificar los disparadores del medioambiente que precipitan la autoinmunidad dirigida al melanocito, así este conocimiento podría impactar en la prevención de la enfermedad y mejorar el resultado de la terapia cuando la enfermedad se ha presentado.

En conclusión, el término utilizado de “vitiligo autoinmune” es una redundancia que debe evitarse. Tanto el VS como el VNS son resultado de mecanismos autoinmunes y autoinflamatorios específicamente enfocados a los melanocitos dentro de la piel. Se debe distinguir claramente entre respuesta autoinmune específica contra el melanocito (autoanticuerpos o células T) y un contexto de autoinmunidad definido ya sea por historia personal o familiar de autoinmunidad o autoanticuerpos no específicos.

Finalmente estos pacientes tienen un riesgo elevado de desarrollar otras enfermedades autoinmunes concomitantes, por lo que deberán ser sometidos a tamiz para otras enfermedades en forma periódica. Queda por investigar una mejor clasificación con base en la actividad de la enfermedad, así como una clasificación basada en el pronóstico; para esta última es necesario registrar los casos de manera cuidadosa documentando la presentación, progresión y respuesta a tratamiento. El instrumento del VTEF determina la gravedad y puede ser de utilidad predictiva.<sup>8</sup>

Con respecto a los factores genéticos, el riesgo de desarrollar vitiligo es de aproximadamente 1% en la población general, de 6.1% en los gemelos y de 23% en gemelos idénticos. Factores genéticos claramente intervienen en la susceptibilidad a la enfermedad, sin embargo, éstos sólo confieren cerca de 25 a 50% del riesgo. Factores ambientales también contribuyen al riesgo, pero ellos son menos estudiados y por lo tanto desconocidos.

Al parecer existe interacción entre el estrés oxidativo y el proceso autoinmune en pacientes vulnerables por antecedentes genéticos. Sin embargo la interacción entre ROS y autoinmunidad no han quedado claras. La sobreproducción de ROS por estímulos externos e internos (comprobada in vitro e in vivo), defectuosa acción antioxidante, estrés oxidativo sistémico, alteraciones mitocondriales y daño oxidativo del DNA han sido confirmados en pacientes con vitiligo. Aunque la presencia de melanina en la piel protege a los melanocitos y queratinocitos vecinos mediante la absorción de la radiación UV esto también produce elevados niveles de ROS durante su síntesis resultando en melanocitos mas susceptibles a daño oxidativo.<sup>9</sup> La sobreproducción de ROS parece obedecer a estímulos endógenos y exógenos. La irradiación ultravioleta (UV), trauma, estrés, infección mayor, malignidad, anormalidades neurales, vacunación, embarazo, alteración del balance del calcio, ciertos medicamentos, hormonas y exposición a componentes citotóxicos.<sup>10</sup>

## DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico, no requiriéndose de estudios especializados, ya que basta la imagen topográfica y morfológica para su diagnóstico, sin embargo en casos dudosos resulta de mucha utilidad el empleo de otros métodos complementarios como:

**a) Luz de Wood (UVA 365nm):** Método el cual intensifica el blanco de las manchas apenas visibles.

**b) Histopatología:** Es un apoyo diagnóstico cuando es difícil diferenciar el vitiligo de otras leucodermias. Será frecuente encontrar disminución de la melanina y de los melanocitos con alteración de los mismos en la unión dermoepidérmica y vacuolización suprabasal, siendo a su vez remplazados por células de Langerhans. En las etapas iniciales, en regiones de márgenes de las lesiones se observa un infiltrado irregular en la dermis superficial en el 30-41% de los casos reflejando presencia de actividad. Otros hallazgos reportados son epidermis adelgazada, infiltrado perivascular, degeneración de glándulas sudoríparas, sebáceas, folículos pilosos y degeneración de terminaciones nerviosas en hasta un 91%.<sup>11</sup>

Por otra parte, se aconseja de rutina solicitar estudios de laboratorio que puedan indicar si el paciente presenta otros padecimientos autoinmunes como anticuerpos antitiroglobulina y anti TPO (peroxidasa tiroidea), TSH (hormona estimulante de tiroides) y demás determinaciones para definir la función tiroidea (ej anticuerpos anti TSHR (receptor TSH) en caso de Enfermedad de Graves); Autoanticuerpos

adicionales (a pacientes que por antecedentes personales, familiares o parámetros de laboratorio indiquen un mayor riesgo de una enfermedad autoinmune adicional). Indicar valoración por endocrinólogo o inmunólogo si se sospecha de síndrome autoinmune múltiple.<sup>12</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Aunque el vitiligo es una enfermedad con morfología y topografía características, se debe diferenciar de todas aquellas patologías cutáneas que cursan con manchas acrómicas como lesión elemental, por lo que es importante realizar una historia clínica y exploración física adecuadas considerándose la edad de inicio, la topografía y manifestaciones asociadas. Los principales diagnósticos diferenciales se encuentran resumidos en el Cuadro 2.<sup>13</sup>

Cuadro 2- Diagnóstico diferencial de vitiligo

<b>ADQUIRIDAS</b>	<b>CONGÉNITAS</b>
<b>LEUCODERMIA QUÍMICA</b>	Piebaldismo
<b>INFECCIONES:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leishmaniasis/ Lepra</li> <li>• Pitiriasis Versicolor</li> <li>• Sífilis</li> </ul>	Síndrome de Waardenburg
<b>HIPOPIGMENTACIÓN POSTINFLAMATORIA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis Atópica / Nymular</li> <li>• Hipopigmentación inducida por radio o fototerapia</li> <li>• Pitiriasis Alba</li> <li>• Hipopigmentación postraumática</li> <li>• Psoriasis</li> <li>• Luspus Eritematoso Sistémico</li> </ul>	Esclerosis Tuberosa

<p style="text-align: center;"><b>NEOPLASIAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanoma amelánico</li> <li>• Melanoma asociado a leucodermia</li> <li>• Micosis fungoide</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Nevo Acrómico</p>
<p style="text-align: center;"><b>IDIOPÁTICA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liquen escleroso y atrófico</li> <li>• Hipomelanosis idiopática en gotas</li> <li>• Liquen estriado</li> </ul>	<p style="text-align: center;">Incontinencia pigmenti acromiante</p>

## TRATAMIENTO

El tratamiento es necesario y debe de iniciar de manera temprana, debido a que la enfermedad puede ser emocionalmente y físicamente desfigurante, sobre todo en pacientes con fototipos oscuros, niños y cuando las manchas se encuentran en localizaciones expuestas. Las terapias de repigmentación incluyen: esteroides, inhibidores de calcineurina, luz UV y cirugía. Por otra parte, las terapias de despigmentación consideradas para pocos pacientes y se dejan para casos de vitiligo muy diseminado, ya que esta última modalidad de tratamiento conlleva múltiples implicaciones muy importantes como: pérdida total de la protección solar, factores culturales y la naturaleza permanente del tratamiento.

Existen numerosos estudios de tratamiento para vitiligo, sin embargo la gran mayoría son de pobre calidad y por lo tanto la evidencia se ve limitada, sobre todo en los aspectos de beneficio a largo plazo y preocupaciones con respecto a la seguridad de las terapias.

Por otro lado, existen revisiones sistemáticas de terapias a corto plazo, teniendo una evidencia de moderada calidad para las terapias con luz UV ya sea sola o en combinación con otros agentes tópicos u orales.<sup>14</sup>

La repigmentación ha sido lograda mediante la reducción de peróxido de hidrogeno como con el uso de UVB de banda estrecha con activación de la pseudocatalasa la cual ha sido capaz de disminuir el nivel de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> epidérmico mostrando efecto en la repigmentación.<sup>15</sup> Se ha documentado que el tratamiento con UVB de banda estrecha en combinación con antioxidantes orales incrementa la glutatión peroxidasa y reduce el malonildialdehido, indicando un rol adyuvante antioxidante el cual ha sido apoyado por el uso de ginkgo biloba en disminuir la diseminación inclusive como monoterapia.<sup>16</sup> El anterior es otro antioxidante que protege el melanocito contra los H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se reportó que detiene la aparición de las dilataciones del ER (reticuloendoplásmicas) y bloquea la exportación de tirosinasa a través del ER.<sup>17</sup> La Peroxiredoxin I pertenece a la familia de proteínas antioxidantes que protegen a los melanocitos, jugando un rol protector contra la apoptosis inducida por UVA y signos inflamatorios mediante el control de la acumulación de ROS.<sup>18</sup> El tacrolimus tópico ha demostrado reducir los niveles de estrés oxidativo sistémico en pacientes con vitiligo lo cual no se demostró con pimecrolimus. La hormona estimulante de melanóforo  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) estimula el receptor de melanocortina 1 atenuando el daño oxidativo DNA inducido por UV provocando fosforilación de p53 la cual debilita el daño del DNA de los melanocitos. La  $\alpha$ -MSH también promueve la

expresión de Nrf2 y de ese modo regula las cantidades de algunas enzimas antioxidantes .<sup>15</sup>

La terapia con UVB de banda estrecha mejora el desarrollo de células Treg mediante la regulación de citoquinas proinflamatorias y regulación de IL10. En modelo murino se ha logrado la remisión de la enfermedad mediante la transferencia adaptativa induciendo antígeno específicas células treg.<sup>15</sup>

Dada la infiltración masiva de células T que ocurre en los queratinocitos perilesionales en la cual la cuenta de las células Treg y Th2 su proporción decrece mientras que las células Th1 y Th17 aumentan alcanzado altos porcentajes, se trata de revertir la proporción con bajas dosis de citoquinas IL10 e IL4,  $\beta$ -endorfina, factor de crecimiento fibroblástico básico, resultando positivo efecto en reducir la alteración de la homeostasis y la viabilidad de los queratinocitos sin alteración de su ciclo celular lo cual puede ser un tratamiento indirecto para vitiligo. <sup>19</sup> Las nuevas perspectivas de tratamiento deben orientarse a detener la sobreproducción de ROS, incrementar las células Treg, inhibir la apoptosis, los análogos de péptidos antigénicos y anticuerpos contra las citoquinas.

Actualmente a la luz de ECA de alta calidad metodológica, falta por determinar la efectividad de inmunosupresores sistémicos e intervenciones psicológicas, mejorar

la evidencia del efecto de la fototerapia sola o combinada con agentes tópicos y probar la terapia génica, afamelanotide, determinar la utilidad del camuflage. En el área clínica, se reconoce el tratamiento con UVB/NB como el primer paso para la estabilización de la enfermedad en todos los tipos de vitiligo. La terapia combinada con agentes tópicos (corticoesteroides o inhibidores de la calcineurina) y fototerapia es el tratamiento de elección en enfermedad localizada y etapa temprana en particular pequeñas lesiones de reciente inicio y vitiligo en la niñez.<sup>20</sup>

El resultado del tratamiento también depende del subtipo, las lesiones acrales muestran peor tasa de respuesta. Es necesario definir la fase en que se da la inflamación mediada inmunológicamente para elaborar abordajes específicos para esta etapa que es silente y solo se puede documentar con biopsias marginales de lesiones progresivas. Cuando el vitiligo se encuentra estable el tratamiento puede orientarse a regenerar los melanocitos a través de los folículos del cabello o precursores interfoliculares.

A continuación, se detallan de manera breve los aspectos más importantes, de las principales terapias para esta enfermedad:

- **CORTICOESTEROIDES TÓPICOS (CET):** Tienen efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Se consideran el tratamiento de primera línea para formas

limitadas de vitiligo. Logran el 75% de repigmentación en áreas expuestas como cara y cuello y en pacientes con piel oscura con lesiones recientes. En lesiones acrales el resultado es pobre; tasa de éxito 33% vs 0% placebo. No se han reportado diferencias entre clobetasol y tacrolimus ni entre clobetasol y mometasona; aunque se sospecha menor efectividad de tacrolimus en lesiones extrafaciales. Se recomienda para niños y adultos con lesiones extrafaciales limitadas aplicación de CET de alta potencia por periodos no mayor de 3 meses o mejor aun un esquema discontinuo (15 días por mes por 56 meses con estricto control basado en fotografías). Las lesiones faciales pueden tratarse efectivamente con inhibidores de calcineurina tópicos. Como la efectividad de los de alta potencia y muy alta potencia es similar deberán utilizarse los de alta potencia por seguridad. Para extensas areas de piel, piel delgada o niños deberá preferirse furoato de mometasona o aceponato de metilprednisolona que en cuestión de absorción sistémica es poco probable el efecto adverso.<sup>12</sup>

- **INHIBIDORES DE CALCINEURINA:** Actúan sobre la activación/ maduración de células T y la subsecuente inhibición de la producción de citoquinas tales como TNF- $\alpha$ , además estimulan la migración y diferenciación de los melanocitos. Se sospecha que puedan hacer sinergia con aplicación de UV. El tacrolimus ofrece similares resultados a los CET. La tasa de éxito reportada para el tacrolimus es de 61% y pimecrolimus de 54.6%. Es probable que su aplicación bajo oclusión nocturna mejore los resultados. Los efectos adversos son sensación de quemadura, prurito y eritema), se ha

reportado hiperpigmentación transitoria de la piel poco frecuente. Se recomiendan para piel delgada, niños y adultos como una alternativa a los CET para lesiones de reciente inicio y progresivas principalmente en cabeza y cuello. Dos aplicaciones diarias por 6 meses, con moderada pero diaria exposición al sol, si es efectivo prolongar el tratamiento por 12 meses.<sup>12</sup>

- **FOTOQUIMIOTERAPIA (PUVA):** Combina el uso de psoralenos con radiación UVA (320-340 nm) cuando se usa con kehellina (KUVA). Los psoralenos pueden administrarse via oral o tópica seguida de la aplicación de UVA. Actúa estimulando la melanogénesis a través de la conjugación de los psoralenos con el DNA ocasionando proliferación de los melanocitos, incrementando la síntesis de tirosinasa, formación y melanización de los melanosomas y transferencia incrementada de los melanosomas a los queratinocitos. La fototerapia de rayos ultravioletas B de banda estrecha (NB-UVB 311 nm) es de elección para pacientes con vitiligo activo y/o ampliamente diseminado. Con menos efectos adversos que la PUVA y eficacia equivalente. En la fotoquimioterapia la repigmentación se observa en 70 a 80% de pacientes con PUVA pero la repigmentación completa se obtiene solo en 20%. Las recaídas ocurren en 75% de los pacientes en uno o dos años. No se recomienda en niños menores de 10 a 12 años por el riesgo de toxicidad retiniana. Los pacientes deben ser motivados para continuar con la PUVA terapia por lo menos 6 meses antes de considerar falla terapéutica, y de 12 a 24 meses puede ser necesario continuar el

tratamiento para adquirir la máxima repigmentación. La piel oscura y en aquellos que se logra eritema grado 2 son los que tienen más éxito. PUVA tópico se aplica 8-MOP 0.001% se aplica 30 min antes de la UVA. La ventaja de esta vía es que se requiere menos dosis acumulada de UVA y menor efecto sistémico por lo tanto menos toxicidad ocular. Las desventajas son la hiperpigmentación perilesional, quemaduras y menor efectividad en los límites de progresión de vitiligo activo. La KUVA usa la kelinina como fotosensibilizante y UVA carece de efecto fototóxico y está indicada también para tratamiento en casa con exposición a luz natural inclusive de uso diario. Induce menos mutaciones que los psoralenos y menos oscurecimiento de la piel normal. Su uso sistémico ha caído en desuso por que causa en 30% hepatotoxicidad.<sup>12</sup> La piel con vitiligo ha sido tradicionalmente considerada como tipo 1 en consecuencia se inicia con dosis muy bajas de NBUVB (150 a 250 mJ cm<sup>2</sup>). Sin embargo el valor de la dosis eritematosa mínima en piel con vitiligo es solo 35% (IC95% 31-39) menor que la piel normal del mismo individuo, sugiriendo fotoadaptación. Se da dos a tres veces por semana hasta lograr la pigmentación. No se ha visto que la extensión de la enfermedad o la presencia de actividad modifiquen el resultado del tratamiento. Comparando la NBUVB con UVA oral siendo superior la primera con 64% de los pacientes obtuvo mejoría de 50% ó más en comparación con la segunda solo 36%. Hay escasa evidencia pero se ha reportado recaída al suspender NBUVB de 21 y 44% al año y de 55% a los dos años. Se recomienda la PUVA oral como tratamiento de segunda línea en adultos con vitiligo generalizado, PUVA tópica deberá usar psoralenos en crema a muy

baja concentración. KUVA tópica se puede usar con UVA o luz natural sin embargo se desconoce su efectividad. NB UVB se indica para VNS, cuando está afectado del 15 al 20% de superficie corporal inclusive en pacientes con enfermedad activa, se toma como falla terapéutica si a los 3 meses no hay respuesta o si la respuesta es menor a 25% en 6 meses, la duración usual del tratamiento está entre uno a 2 años.<sup>12</sup>

- **TERAPIA DE COMBINACIÓN:** Actualmente las terapias de combinación más estudiadas han sido aquellas de inhibidores de calcineurina y el afamelanotido con fototerapia UVB de banda estrecha. Con inhibidores de calcineurina, la evidencia muestra resultados mixtos, por otra parte con la terapia con afamelanótido los resultados parecieran ser más prometedores.<sup>21</sup>
- **LASER/LÁMPAR EXCIMER:** Este láser de 308nm emite una radiación ultravioleta, con una longitud de onda similar a aquella de los UVB de banda estrecha (311nm). Es un tratamiento muy efectivo para los pacientes con vitiligo, aunque impráctico en aquellos con lesiones muy diseminadas ya que este láser sólo permite trabajar áreas de tamaño pequeño.<sup>22</sup>
- **ANÁLOGOS TÓPICOS DE VITAMINA D:** Este grupo de medicamentos inhibe la activación de células T, además de que promueve la maduración y diferenciación de melanocitos. El calcipotriol tópico, así como el tacalcitol tópico, han sido usados en vitiligo, aunque su beneficio aún es controversial.

La mayoría de los estudios se enfocan en la combinación de los análogos con exposición a radiación solar o luz UV terapéutica. En algunos estudios estos medicamentos se han usado en terapia de combinación con corticoesteroides tópicos, mostrando una repigmentación más rápida, así como una mayor estabilidad del efecto del tratamiento, comparado con la monoterapia de cualquiera de estos dos grupos de fármacos.<sup>23</sup>

- **CREMA DE PSEUDOCATALASA:** Mediante el estudio de la fisiopatogenia de la enfermedad se ha observado que los pacientes con vitiligo tienen niveles bajos de catalasa en la epidermis y altas concentraciones de peróxido de hidrógeno. Una crema con pseudocatalasa (con o sin terapia de luz UV), utilizada dos veces por día, puede ayudar disminuir el peróxido de hidrógeno e inducir cierta repigmentación en pacientes, sin embargo entre las desventajas de este fármaco es que no se encuentra fácilmente disponible y su presentación no es muy estable.<sup>24</sup>
- **TÉCNICAS QUIRÚRGICAS:** La cirugía puede ser la terapéutica de opción, cuando todos los fármacos disponibles han fracasado o bien, también combinarse con terapia tópica. Las técnicas de microtrasplantes autólogos, con o sin terapia PUVA y trasplante de melanocitos-queratinocitos se han usado en casos recalcitrantes, entre las pocas desventajas que ofrece esta técnica es su poca disponibilidad. Existen nuevas técnicas quirúrgicas con miniagujas, las cuales se han usado en conjunto con fototerapia de banda estrecha para la repigmentación de pequeñas placas de vitiligo. Se usan agujas de 30g en la

unión dermoepidérmica y se realizan inyecciones del borde pigmentado hacia el centro de las áreas despigmentadas. Esta técnica se cree induce repigmentación por traspaso mecánico de melanocitos con las agujas.<sup>25</sup>

- **TERAPIA DE DESPIGMENTACIÓN:** La despigmentación con éter monobenzílico de hidroquinona al 20% puede ser una opción final si la enfermedad afecta >50% de la superficie corporal o si ésta es recalcitrante a tratamientos. Sin embargo, es necesario informarle a los pacientes que la despigmentación será de carácter permanente y que los principales efectos adversos de esta terapia son la dermatitis por contacto y la fotosensibilidad.<sup>26</sup>

## **ENFERMEDADES ASOCIADAS**

El vitiligo se puede ver asociado con otras enfermedades autoinmunes hasta en un 20 a 30% de los casos y la coexistencia con enfermedades endocrinas en el 50% de los enfermos por lo que se acepta actualmente como un marcador de enfermedades sistémicas. A continuación se enumeran las enfermedades más frecuentes y su porcentaje de asociación:<sup>27</sup>

- a) **Enfermedades tiroideas:** que abarca desde un 18.5 a un 21.3% siendo las más representativas la tiroiditis de Hashimoto y Enfermedad de Graves.
- b) **Alopecia Areata:** 16% en población adulta y hasta un 32.2% en población infantil

- c) **Nevo de Sutton y melanoma maligno:** en un 8-10% con nevo de Sutton y 20% con melanoma maligno.
- d) **Enfermedad de Addison:** en el 2% de los enfermos
- e) **Anemia Perniciosa:** 1.6 al 10%, siendo 30 veces más frecuente en los pacientes con vitiligo que en la población general.
- f) **Psoriasis:** hasta en un 0.02%.
- g) **Lupus eritematoso:** En la variedad discoide
- h) **VIH-1:** Por daño directo a los melanocitos
- i) **Diabetes Mellitus:** 1 a 1.7%
- j) La asociación de vitiligo verdadero con lupus eritematoso sistémico es considerado como un raro evento por los expertos.<sup>28</sup>

## **SÍNDROMES ASOCIADOS**

El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (conformado por la presencia de enfermedad de Addison, Hipoparatiroidismo, displasia ectodérmica y candidiasis mucocutánea crónica) puede asociarse a Vitiligo, tal es el reporte de un estudio con 68 pacientes de los cuales 13 presentaban vitiligo. Otro síndrome presente es el Síndrome de Schmidt o poliglandular tipo 2, entidad autosómica dominante que se caracteriza por Enfermedad de Addison, hipotiroidismo y diabetes mellitus.<sup>29</sup> El vitiligo también puede formar parte del Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, un trastorno multisistémico, mediado por linfocitos TCD4, caracterizada por la presencia de uveítis, meningitis aséptica, alopecia, poliosis, tinnitus y vitiligo en el 8 al 100% de los casos. El síndrome de Kabuki es una entidad causada por un retraso en el desarrollo y está caracterizada por facies anormales, anomalías

esqueléticas, cardiopatías congénitas, asociándose con enfermedades autoinmunes como anemia hemolítica, y vitiligo. El síndrome de Alezzandrini se presenta con vitiligo facial unilateral, poliosis, sordera y degeneración retiniana. El síndrome de MELAS es una enfermedad mitocondrial constituida por encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de eventos vasculares cerebrales.<sup>30</sup>

### **CRITERIOS PARA DETERMINAR ESTABILIDAD O ACTIVIDAD DE VITILIGO**

Definir la estabilidad del vitiligo tiene implicaciones pronósticas, de tratamiento e incluso en la generación de conocimiento que pudiera esclarecer los mecanismos patogénicos de este padecimiento. Determinar la estabilidad global de este padecimiento es al momento algo inexacto y poco confiable, sin embargo en lesiones individuales se debe considerar necesaria la historia del paciente, toma de fotografía digitalizada seriada, así como aplicación de escalas como VASI, VETF durante un año al menos.

Se mencionan tres estadios en el vitiligo: estable, progresivo y regresivo, sin embargo, ante la carencia de métodos objetivos y confiables para realizar de manera operativa esta clasificación se ha propuesto lo siguiente:

#### ***I. Parámetros clínicos:***

Se considera estable cuando no hay aparición de nuevas lesiones ni incremento en el tamaño de las ya existentes, aunque hay controversia en relación al periodo de tiempo para aplicar estos criterios.

Falabella et al proponen los siguientes criterios:

- a) Ausencia de nuevas lesiones o incremento en el tamaño de las existentes en los últimos dos años
- b) Ausencia de FK (Fenómeno de Koebner) referido por el paciente o inducido
- c) Repigmentación espontánea o secundaria a tratamiento médico
- d) Prueba de minigrafting positiva y de ausencia de Koebnerización en el sitio donador

Con series de casos se ha sugerido que la prueba de mini injerto puede reflejar estabilidad de lesiones individuales pero no puede garantizar de manera general la estabilidad de la enfermedad. Además la prueba de mini injerto puede ser discordante con fenómeno de Koebner. <sup>8</sup>

En 1995 Falabella et al, dan a conocer la prueba de mini injerto que consiste en implantar 4 a 6 punch minigrafts de 1.0 mm a 1.2 mm dentro de lesiones acrómicas de vitiligo para evaluar diseminación del pigmento alrededor de los implantes con fines de anticipar los resultados de tratamiento quirúrgico. En 47 pacientes encontraron que 95% presentó resultado positivo cuando el vitiligo fue segmentario (unilateral, focal), y solo 48% si fue generalizado (vulgar, simétrico, bilateral). Los autores proponen esta prueba para predecir éxito en tratamiento quirúrgico pero también como una herramienta para definir estabilidad.<sup>31</sup>

Aunque clínicamente las lesiones de vitiligo no muestran inflamación, estudios histológicos indican que una respuesta inflamatoria puede ser detectada en el borde de las lesiones que se encuentran en expansión. La presencia o ausencia de

infiltrado inflamatorio en el margen de la lesión puede ser de ayuda para la estratificación clínica de las lesiones individuales. Es probable que la observación de este borde inflamatorio junto con otros marcadores locales de actividad de la enfermedad pudieran ser de utilidad.

No es raro documentar un curso variable en las lesiones individuales en un mismo paciente encontrando algunas en regresión, estables y en progresión simultáneamente. Para esto el VETF o el VASI (Vitiligo Área Scoring Index) deben emplearse con series de imágenes digitales. Idealmente la estabilidad podría evaluarse con la combinación de criterios VASI o VETF, reporte del paciente, imágenes digitales seriadas de lesiones específicas al menos de los 12 últimos meses. Para propósitos de tratamiento quirúrgico se considera estable un periodo de 12 meses. Queda por aclarar si el FK es más frecuente durante periodos de exacerbación clínica del vitiligo y si hay correlación de marcadores locales o generales de inflamación o autoinmunidad.

## II. ***Marcadores serológicos:***

Se compararon 32 pacientes con vitiligo estable (sin nuevas lesiones o incremento de las ya existentes 3 meses antes del estudio) y 40 con vitiligo activo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en niveles de anti-TPO y función tiroidea.<sup>32</sup>

## III. ***Parámetros microscópicos y ultraestructurales***

Recientemente se realizó un estudio con microscopia confocal reflejante in vivo reportando en piel despigmentada desaparición del anillo brillante normalmente visto en la unión dermo-epidérmica, en cambio en la piel normal de pacientes con vitiligo se observó medios anillos o “scalloped border-like” característicos de anillos papilares brillantes. Se observó en áreas repigmentadas después de fototerapia melanocitos dendríticos activados.

En la VGICC se concluyó que la evaluación de estabilidad global de la enfermedad es inexacta y no confiable. En cambio en cada lesión y principalmente con fines de tratamiento quirúrgico la evaluación debe ser individual. Que la biopsia por el momento no es confiable para este fin y que la estabilidad de las lesiones podría definirse con el interrogatorio al paciente, fotografías digitalizadas seriadas, resultados del VASI y VETF que den evidencia de no progresión durante al menos un año.<sup>8</sup>

### **DEFINICIÓN DE FENÓMENO DE KOEBNER**

También llamado respuesta isomórfica, el fenómeno de Köebner (FK) se ha definido como el desarrollo de lesiones en los sitios específicamente traumatizados involucrando piel de pacientes con enfermedades cutáneas. Es bien conocido que las lesiones del vitiligo son más frecuentes en áreas naturalmente susceptibles a traumatismos (Ej: articulaciones metacarpofalángicas, punta de la nariz, tobillos, etc). También secundarias a rascado y a presión por tiempo prolongado o repetida fricción (Ej: zapatos, cinturones o actividades de la vida diaria). Estos estímulos son factores de Koebnerización y pueden ser responsables de la cronicidad del vitiligo

aunque esto, es solo una hipótesis más que queda por ser probada. La incidencia de FK en VNS se ha reportado de 15-70%. Se ha propuesto también que su presencia depende de la profundidad del traumatismo siendo necesario que llegue a la dermis.

En 1999 se realizó un estudio experimental para determinar la asociación entre FK inducido, FK reportado por el paciente, actividad de la enfermedad (mediante escala VIDA) y respuesta al tratamiento. Para la inducción del FK realizó toma de biopsia por punch con profundidad de 2 mm causando daño dermoepidérmico. De 61 pacientes con vitiligo y edad entre 12 y 65 años, 23% estables por VIDA no se observaron diferencias en proporción por sexo, edad, porcentaje de despigmentación o duración de la enfermedad comparados con el grupo de vitiligo activo. El FK mediante el reporte del paciente se observó en 19 pacientes (31%) sucediendo posterior a quemaduras, heridas o rascado. El FK inducido después de 3 meses de la lesión fue positivo (despigmentación) en 37 (61%) pacientes y negativo (cicatrización sin despigmentación) en 24. Utilizando el FK inducido como estándar de oro el FK reportó sensibilidad de 46% y especificidad de 92% ( $<0.001$ ). Los pacientes con FK inducido positivo en promedio tuvieron  $1.6 \pm 1$  VIDA score comparado con los pacientes con FK negativo  $0.5 \pm 0.8$   $p < 0.001$ . La utilidad de FK reportado por el paciente es discutida por la alta proporción de falsos negativos, por otra parte también se ha documentado que tipo y profundidad de la lesión es necesaria para que se presente el FK, se ha reportado por lesiones dermoepidérmicas pero también más superficiales pero que involucran fricción o presión constante. La mayor extensión de las lesiones y su localización también son

factores que disminuyen la confiabilidad de FK percibido por el paciente. Con respecto a la respuesta al tratamiento de fototerapia no encontró diferencias en pacientes con FK positivo y negativo. En el tratamiento con esteroides sí se reportó mejores resultados en pacientes con FK negativo sin embargo estos reportes tienen que tomarse con cautela por las deficiencias metodológicas en esta investigación.<sup>33</sup>

La European Task Force (VETF), divide al FK en 3 tipos.<sup>34</sup>

- a) Tipo 1: donde el diagnóstico de FK es basado en la historia clínica
- b) Tipo 2: subdividido a su vez en 2A donde el FK está presente en áreas de fricción crónica y tipo 2B donde la despigmentación es claramente inducido por un trauma, con patrones lineales de despigmentación.
- c) Tipo 3: Cuando el fenómeno de Koebner es inducido de manera experimental, requiriendo llegar el trauma hasta dermis

Aunque existe una impresión general de que existe una relación entre el FK y la estabilidad de la enfermedad se carece de evidencias objetivas que lo demuestren. Tanto el VETF y la VGICC apoyan el uso de la clasificación del FK ya que puede servir como guía para futuros estudios. Un tópico que no ha sido aún investigado es si la ocurrencia de FK es más frecuente durante periodos de exacerbación clínica del vitiligo o si se correlaciona con marcadores de inflamación local o autoinmunidad.

El amplio rango de la prevalencia expresa la carencia de consenso en la forma de medir el FK, en la mayoría de los ECA se obtiene mediante interrogatorio del

paciente sin embargo se tiene evidencia de que muchos de ellos no se percatan de la aparición de la lesión posterior a traumatismos u olvidan el traumatismo; sin embargo esto se fortalece con la exploración física.

## **PRONÓSTICO**

El pronóstico de la enfermedad hasta el momento es impredecible, las lesiones pueden ser estables o progresivas, puede haber repigmentación espontánea principalmente en áreas expuestas al sol sobre todo en niños y en vitiligo focal.<sup>35</sup>

Hay reportes de empeoramiento de vitiligo posterior a fototerapia o exposición solar pero esto puede obedecer a que el paciente identifica lesiones ya existentes por el contraste del color por la exposición solar.<sup>36</sup>

Para establecer el pronóstico del VNS es importante considerar el remanente de reservorios de melanocitos. El sistema VETF evalúa estos reservorios sin embargo su valor pronóstico está por determinarse aún mediante más estudios en vías de investigación. En cuanto a la clasificación de vitiligo orientada al pronóstico existió consenso de que lo más importante es separar el VS del VNS; incluyendo en este último una amplia variedad de lesiones multifocales y usualmente simétricas.

Se reportó un estudio de cohorte retrospectiva de 3742 adultos con edad media de  $23 \pm 0.23$  años, tiempo de evolución del vitiligo 52 meses en promedio. Se clasificaron de acuerdo a la variedad de vitiligo al inicio de la enfermedad en: focal, vulgaris, universal, acrofacial y segmentario. Edad promedio de inicio similar para los primeros 4 tipos y menor para el segmentario 20 años y 16 años respectivamente. El vitiligo focal y el vulgar fueron los más frecuentes ( $n=2785; n=490$ ), en cuanto a su evolución el focal persiste en 45% y evoluciona a

vulgar en 38%, el vulgar persiste como tal en 92%. En cuanto al vitiligo acrofacial (226 casos) 74% persiste y progresa a vulgar en 23%. Aunque no se realizó prueba de significancia estadística, el tiempo de evolución entre el vitiligo focal, vulgar y acrofacial tienen un incremento gradual (promedio y desviación estándar en meses:  $50\pm 1$ ;  $55\pm 4$ ;  $62\pm 5$ ). En cambio el tiempo de evolución del Universal (n=71) fue de  $100\pm 15$  meses) y el segmentario de  $37\pm 5$  meses. Persistiendo sin cambio el universal en 99% de los casos y segmentario en 95% de los casos. Entre las limitantes de este estudio es el corto tiempo de seguimiento (4 años).<sup>37</sup>

Arunachalam et al realizaron un estudio de casos y controles pareados por edad y sexo a 400 pacientes de 7 a 75 años de edad con vitiligo no segmentario; mediante interrogatorio definieron si tenían enfermedades autoinmunes y determinaron anticuerpos órgano-específicos o no órgano específicos, resultando 2 grupos de 56 personas. Concluyendo que el grupo que tenía anticuerpos y/o enfermedades autoinmunes había iniciado de forma más temprana y por lo tanto tenía más tiempo de evolución del vitiligo, también tenía significativamente más enfermedades cardiovasculares y antecedentes de ingesta de medicamentos o alimentos que podrían actuar como tóxicos para ocasionar enfermedad tiroidea. Este grupo también reportó con mayor frecuencia enfermedades cardiovasculares.<sup>38</sup>

Otros factores pronósticos que se han propuesto son la edad de inicio del VNS, KP, comorbilidad autoinmune, antecedentes familiares de vitiligo.<sup>39</sup> En un estudio transversal comparó 80 pacientes con vitiligo segmentario 306 vulgar y 126 acrofacial tomando como grupo de comparación el tipo segmentario, el acrofacial y

el vulgar respectivamente mostraron mayor asociación tanto a antecedentes personales de autoinmunidad, historia familiar de vitiligo y fenómeno de Koebner.

En una cohorte retrospectiva de 199 pacientes con vitiligo, excluyeron pacientes con evolución menor de 6 meses y los que ya se encontraban en tratamiento. Definieron progresión como incremento del tamaño o número de las lesiones en los 3 meses antes de la primera consulta. Consideraron segmentario cuando su distribución fue dermatómica y no segmentario el vulgar, acrofacial, focal y en mucosas. En total no segmentario fue 93% del total; vulgar 96 de 199 acral o acrofacial 69/199 y mucosas 20/199. De los 199 el 77% presentaban progresión. Antecedente familiar en 15 pacientes, todos con enfermedad progresiva. De 184 pacientes con historia familiar negativa 138 (75%) presentó progresión (asociación con antecedente familiar positivo se relacionó con la progresión  $p=0.027$ ). La edad de inicio en promedio 27 años, evolución 4 años sin diferencia estadísticamente significativa para progresión. En cuanto a la topografía solo la localización en mucosas se asoció con la progresión ( $p=0.032$ ). De los 199 pacientes participantes 118 presentaron afección en mucosas (59%) y de estos 97 (82%) presentaron progresión. El KP se presentó en 33 (17% del total) y en 30 de los 33 pacientes con KP se presentó progresión. ( $p=0.036$ ). Se ha propuesto que el vitiligo segmentario y no segmentario tienen etiopatogénesis diferente, mientras el primero puede progresar en un corto periodo; el no segmentario cuando se relaciona con proceso autoinmune puede progresar gradualmente a través de la vida. La tendencia a menor progresión de la enfermedad en pacientes con inicio temprano, puede ser porque la variedad más

observada más frecuentemente en personas de menor edad es de tipo de VS. La leucotriquia no se relacionó con la progresión.<sup>40</sup>

Otros datos de interés observados recientemente propone la presencia de manchas en “confeti” como marcador de rápida progresión en pacientes con VNS; definiéndose como numerosas manchas de 1 a 5 mmacrómicas agrupadas y localizadas cerca del borde de lesiones ya existentes; no necesariamente en localización folicular o perifolicular. De un registro de 178 pacientes se identificaron 15 con este tipo de lesiones, de ellos solo 7 llenaron criterios de selección (sin tratamiento en el año previo, imágenes basales y de seguimiento, sin tratamiento entre visitas) se observaron un total de 12 lesiones. Se evaluaron con VASI promedio de tres observadores. Como lesiones similares se ha observado en leucodermia química, se les preguntó sobre exposición a sustancias limpiadoras, tintes de pelo o agentes similares. Por separado se estudiaron a 141 pacientes con VNS, identificándose a 15 con manchas en confeti, que no habían utilizado esteroide tópico diariamente, sin tratamiento o con tratamiento pero inconstante o esporádico (menos de 3 veces por semana) de fototerapia o con utilización de inhibidores de calcineurina. Se compararon con 77 pacientes con los mismos criterios de selección pero sin manchas en confeti. De los primeros 7 pacientes la mediana de tiempo de seguimiento fue 16 semanas la despigmentación basal fue 19.2% (IC95% 12.9-25.5) y el final 42.9 (IC95% 28.3-59%) incremento de 23.7% (p=0.009) sólo se tuvo información sobre exposición a químicos en 5 pacientes de los cuales solo en uno fue positiva. Del segundo grupo se comparó la mediana de VDAS en los que tenían las lesiones en confeti fue 4 (rango de 2 a 4) y si este tipo de lesiones 1 (rango de -

1 a 4) con diferencia de 3 puntos ( $p < 0.0001$ ), en los primeros el KVSCOR fue 48 (rango 14-42) comparado con 27 (rango 0-56) ( $p = 0.0001$ ) sin diferencia entre edad, edad de inicio, genero, antecedentes familiares, sitio de inicio o presencia de enfermedades autoinmunes.<sup>41</sup>

## **MEDIDAS DE RESULTADO ESPECÍFICAS Y APROPIADAS PARA PACIENTES CON VITILIGO**

En este padecimiento se han utilizado maneras distintas de medir resultados. En una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados en el año 2009 se identificaron aproximadamente 90 diferentes medidas de resultado. Ya en el año 2007 la Vitiligo European Task Force documentó que estas mediciones carecían de definición, consenso y estandarización lo que ha ocasionado que no puedan compararse los resultados de diversos estudios. Para el año 2012 se publicó una revisión sistemática para determinar las propiedades métricas de las medidas de resultado en vitiligo.<sup>42</sup> El análisis de la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizó el COSMIN checklist.<sup>43</sup> En 14 artículos se evaluaron las propiedades métricas de 11 instrumentos diferentes, en 10 estudios el 100% de pacientes fueron de vitiligo. De los instrumentos para medir resultados reportados por los clínicos fue evaluado el Vitiligo European Task Force (VETF) y el Vitiligo Area Scoring Index (VASI). En instrumentos para medir resultados reportados por los pacientes. Skindex 29, Skindex -16, Skindex-teen, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Patient Benefit Index (PBI), Pictorial Representation of Illness Measure (PRISM). De los resultados reportados por el observador el Digital Image Analysis System (DIAS), Image Analysis Technique. Aunque en forma discutible solo el DLQI aporta

evidencia de consistencia interna, sin embargo en ningún caso se documentó evidencia que avale su validez ni su confiabilidad.<sup>40</sup>

En el año 2015 Komen et al dieron a conocer la confiabilidad y sensibilidad al cambio del VASI y del VETF para evaluar el grado de despigmentación en pacientes con vitiligo. La confiabilidad interobservador para el VASI fue 0.93 por coeficiente de correlación intraclass (IC95% 0.88-0.97) y del VETFa de 0.88 (IC95% 0.79-0.94). La confiabilidad intraobservador para VASI de 0.93 (IC95% 0.86-0.97) y VETFa de 0.97 (IC95% 0.94-0.99) el cambio detectable mínimo fue (SDCs) fue 7.1% y 10.4% para la confiabilidad interobservador y de 4.7% y 2.9% para confiabilidad intraobservador en VASI y VETFa respectivamente, en cuanto a sensibilidad al cambio, las 4 hipótesis formuladas a priori fueron confirmadas. Por lo anterior el VASI y VETFa son instrumentos confiables y sensibles al cambio para evaluar el grado de despigmentación en vitiligo.

Con respecto a la sensibilidad, la diferencia mínima detectable, fue de 7.1% y 10.4% para la confiabilidad interobservador, y de 4.7% - 2.9% para la confiabilidad intraobservador para VASI y VETFa respectivamente; lo que puede indicar que los instrumentos no son capaces de detectar pequeñas diferencias en la despigmentación individual de los pacientes, especialmente entre diferentes observadores, lo cual es una limitante en su utilización para la práctica clínica diaria pero no repercute en cuanto a métodos de investigación ya que se demostró alta confiabilidad con CCI elevado.<sup>44</sup> Por otro lado, es importante determinar la estabilidad (ausencia de nuevas lesiones) y progresión (aumento de tamaño de

lesiones) del vitiligo. El VETF considera estas variables sin embargo aporta una confiabilidad interobservador baja (CCI 0.35 y 0.42 respectivamente; intraobservador 0.84 y 0.47. Esto se ha evaluado con la longitud de las manchas en cada área del cuerpo; lo cual puede dar discrepancias entre la estabilidad o la progresión entre diferentes manchas de una área del cuerpo. También los límites de las lesiones serán diferentes si se examina con la luz natural o con la lámpara de Wood. Evitar la progresión podría ser una meta del tratamiento para este padecimiento y la estabilidad es un factor pronóstico para la terapia. Para esto se han desarrollado aunque no aún validado el Vitiligo Potential repigmentation Index y vitiligo disease activity score.

Eleftheriadou et al realizaron una revisión sistemática para determinar qué resultados se reportan en estudios de investigación en pacientes con vitiligo. De 54 ensayos clínicos analizados reconocieron 25 diferentes resultados; la repigmentación es el utilizado con mayor frecuencia y que se ha medido con 48 diferentes escalas. Identifican como uno de los problemas a resolver que las diferentes partes del cuerpo responden de manera diferente ante los tratamientos, se ha sugerido utilizar análisis estratificados basados en los segmentos corporales. Otro problema es la definición de estabilidad o progresión ya que puede referirse a algunas lesiones en especial o a la estabilidad o progresión de la enfermedad sobre todo en tratamientos sistémicos.<sup>45</sup>

La repigmentación de las lesiones depende entre otras cosas de los reservorios locales de melanocitos disponibles en la epidermis y los folículos pilosos. El índice

de repigmentación potencial (PRI) es un instrumento que pretende definir la probabilidad de éxito en la repigmentación de un paciente. Clasifica las lesiones, en 4 tipos de acuerdo a los reservorios de melanocitos. Tipo A presencia de pelo pigmentado y pigmentación folicular, B excepto la repigmentación folicular, C sin repigmentación folicular y con pelo sin pigmento y D sin repigmentación folicular, ausencia de pelo. Por paciente se calcula la razón entre el número de lesiones en que se espera buena respuesta (tipo A y B) y las de mal pronóstico que serían C y D. Mediante tratamiento con fototerapia de 30 pacientes y con medición antes y después se probó la sensibilidad al cambio con comparación de promedios de puntuación entre los que lograron buena, regular y mala respuesta siendo diferencias significativas estadísticamente.<sup>46</sup>

## **CALIDAD DE VIDA**

A través del tiempo el vitiligo ha sido considerado una de las enfermedades que más discriminación y segregación causan. Numerosos estudios han revelado gran estigmatización de esta enfermedad, definida como un proceso en el cual la apariencia de la piel de los pacientes es juzgada de manera negativa y los pacientes afectados experimentan falta de aceptación por las personas que les rodean causándoles estrés y ansiedad.<sup>47</sup>

El DLQI (Dermatology Life Quality Index) es un cuestionario de 10 preguntas, que ha sido validado y fue desarrollado de 1994 por Finley y colaboradores para evaluar el impacto de la dermatosis.<sup>48</sup> Fue el primer instrumento específico en dermatología y en la actualidad continúa siendo de los instrumentos más usados a nivel mundial.

El cuestionario es autoaplicable, sencillo y fácil de responder, diseñado para su uso en paciente mayores de 16 años. Consta de 10 preguntas relacionadas con los síntomas de los pacientes así como sus sentimientos y desarrollo en las actividades diarias, pasatiempos, trabajo, escuela, relaciones personales y el tratamiento que han tenido una semana previa a la aplicación de este cuestionario. Cada pregunta tiene 4 posibles respuestas que se califican del 0 a 3 puntos. En una revisión de la literatura de los últimos 20 años llevada a cabo por Abdulrahman y colaboradores, encontraron ciertas características sociodemográficas las cuales tienen mayor impacto negativo en los pacientes, siendo las más importantes las siguientes: el sexo femenino es el que más estrés experimenta y obteniendo puntuaciones más altas en la escala<sup>49</sup> (DLQI promedio de 8.03 en mujeres contra 5.99 en hombres con  $P = 0.019$ ); estado civil: se ha observado que el vitiligo tiene una influencia negativa en las relaciones interpersonales, demostrando que los pacientes solteros tenían puntuaciones más bajas que aquellos que se encontraban casados (DLQI de 6.91 en solteros contra 9.22 en casados,  $P = 0.033$ )<sup>50</sup>; la edad es un parámetro controversial, algunos estudios arrojan que pacientes con edades comprendidas en la tercera década de la vida son aquellos con puntuaciones más altas, en contraposición con otros estudios quienes indican que la edad no es un factor significativo.<sup>51</sup> Con respecto a la ocupación (ya sea trabajo o escuela) Wong y Baba reportan en su estudio que los pacientes jubilados presentaban puntuaciones menores que aquellos que necesitaban trabajar.<sup>52</sup> De acuerdo a un estudio realizado en la India por Mishra y colaboradores, la escolaridad se relaciona de manera inversamente proporcional con la puntuación de DLQI.<sup>52</sup> El área involucrada, sobre todo si son topografías expuestas o visibles comparadas contra

áreas cubiertas (6.58 vs. 3.5,  $P = 0.003$ ).<sup>53</sup> El porcentaje de superficie corporal afectada también tiene repercusiones en la calidad de vida, un estudio realizado por Silverberg & Silverberg demostró que afectaciones de SC mayores del 25% tenían puntuaciones más altas en el DLQI.<sup>54</sup> Por último, comparando las puntuaciones del DLQI en diferentes dermatosis, por ejemplo: alopecia areata, dermatitis atópica, rosácea y psoriasis, el vitiligo califica como una dermatosis cuyos pacientes promedian puntuaciones de DLQI moderadas, comparadas con psoriasis y dermatitis atópica las cuales son las que mayor afectación causan en la calidad de vida de los pacientes.<sup>55</sup> El conocimiento y uso de esta herramienta continúa vigente y es de suma importancia en el vitiligo, ya que esta dermatosis es de las que supone mayores repercusiones a nivel psicológico para quienes la padecen. Para los médicos dermatólogos es necesario detectar a aquellos pacientes que estén teniendo una afectación importante en su calidad de vida, de tal manera que el tratamiento sea multidisciplinario y puedan tener una asesoría psicológica que les permita mejorar su calidad de vida, así como los resultados del tratamiento.<sup>56</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El curso clínico del vitiligo es muy variable, puede iniciar con una topografía y al paso del tiempo permanecer sin cambio, progresar en forma limitada o bien, afectar la mayor parte de la piel haciéndose universal. El tiempo en que esto ocurre también puede variar ampliamente. Puede presentarse con o sin expresión de un proceso autoinmune subyacente. Puede detener su progresión durante años y nunca o en algún momento reactivarse.

Se han identificado factores clínicos, marcadores bioquímicos, marcadores serológicos, parámetros microscópicos y ultraestructurales que parecen ser responsables del curso clínico y respuesta a tratamiento, es necesario realizar estudios clínico-epidemiológicos de los pacientes que permitan a largo plazo aportar mayor conocimiento sobre la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con vitiligo del Centro Dermatológico Pascua?

## **JUSTIFICACIÓN**

El vitiligo es la discromía adquirida más frecuente, tiene una distribución mundial reportándose la mayor incidencia en India seguida por México y Japón. En México, la literatura reporta que esta dermatosis ocupa entre el 3er a 5to lugar entre todas las dermatosis. Por su impacto en la apariencia física es causa de depresión, ansiedad y deficiente calidad de vida.

Aunque se cuenta con numerosos tratamientos, la mayoría de alto costo, el resultado es muy variable e impredecible, de tal forma que es una carga tanto para las instituciones de salud como para el paciente y su familia sobre todo porque como se desconocen los factores clínico epidemiológicos de la enfermedad, además de aquellos que impactan en su evolución y respuesta a tratamiento concluyendo en desenlaces decepcionantes en la mayoría de los pacientes. Conocer más datos clínico-epidemiológicos sobre la enfermedad pudiera ayudar a ampliar y mejorar los resultados en el panorama de esta enfermedad.

## **HIPÓTESIS**

Las características clínico-epidemiológicas observadas en la población estudiada variarán de acuerdo a los grupos etáreos de los pacientes, siendo la edad la que se asocie principalmente a presentar cierta variedad de vitiligo, de igual manera, la edad será un factor relacionado con la presencia o asociación de ciertas comorbilidades, sobre todo aquellas de tipo autoinmune (Ej: Problemas tiroideos) y el tratamiento o manejo que se decida iniciar por parte del dermatólogo tratante.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar las características clínico epidemiológicas de pacientes con diagnóstico de vitiligo que acuden a consulta médica al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Identificar asociaciones con otras enfermedades cutáneas, inflamatorias crónicas y autoinmunes y las características clínicas de los pacientes con vitiligo.
- Describir el tratamiento de pacientes con vitiligo y la proporción de pacientes con cada tipo de tratamiento y las variedades clínicas.
- Describir la correlación entre las características clínicas al ingreso y las diversas presentaciones clínicas de vitiligo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Lugar:** Pacientes del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua; un centro de referencia para pacientes dermatológicos no derechohabientes situado en la Ciudad de México, D.F.

**Tiempo:** Las revisiones de los expedientes electrónicos se iniciarán a partir de que el protocolo sea aprobado por los comités de investigación y ética del CDP. Realizando un análisis de 3 años consecutivos 2014, 2015 y 2016 y reporte de los resultados obtenidos.

**Diseño:** Estudio transversal.

Al interior de esta revisión se realizará un estudio transversal para caracterizar la población participante y describir los aspectos clínico-epidemiológicos.

### **Tamaño de muestra y muestreo**

No aplica ya que se incluirá el total de la población que cumpla criterios de inclusión. Considerando que en los meses de febrero, marzo y abril de 2016 acudieron en promedio 115 pacientes de primera vez por mes, lo anterior, tomado de datos internos del servicio de estadística de nuestro centro.

**Población de estudio:** Con base en la clasificación de la “Vitiligo European Task Force” (VETF)

**a) Criterios de inclusión:**

Pacientes con diagnóstico de vitiligo cualquier variedad clínica, de cualquier grupo étnico que cuenten con expedientes del Centro Dermatológico Pascua.

Hombres y mujeres

Que tengan número de registro como pacientes del CDP en los años 2014, 2015 y 2016.

**b) Criterios de no inclusión:**

Diagnóstico dudoso

Vitiligo Universal como resultado de tratamientos despigmentantes

**c) Criterios de eliminación:**

Casos dudosos de la enfermedad o aquellos que solo se pueden diferenciar del vitiligo observando su evolución. (Ej: melanosis guttata idiopática y la hipomelanosis macular progresiva, leucoderma punctata, etc)

**Diagnóstico:**

Para determinar la presencia de vitiligo se tomará en cuenta la descripción topográfica y morfológica descrita en el expediente electrónico con base en la

presencia de manchas acrómicas de diversas formas y tamaños, límites definidos con tendencia a la simetría.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### a) Variables Socio-demográficas

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Atributos	Nivel de Medición
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen a una persona como hombre o mujer	El dato se registrará en base a las características biológicas y el médico lo corroborará con lo registrado en el documento de identificación oficial	--	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el día de la evaluación como parte de este estudio	Se registrará la fecha de nacimiento del paciente, de acuerdo a lo registrado en el documento de identificación personal que presente. Posteriormente, mediante el software se podrá calcular la edad del paciente al momento de la consulta de sus datos a lo largo del tiempo.	--	Años Meses Días	Cuantitativa Razón

b) Variables Clínicas

<p><b>Antecedentes personales patológicos:</b> Enfermedades asociadas</p>	<p>Presencia de una enfermedad de origen reumático, cutáneas o inflamatorias generales.</p>	<p>Se interrogará la presencia de las principales enfermedades autoinmunes/reumáticas o inflamatorias crónicas y cutáneas.</p>	<p>Se considerará la presencia de las siguiente enfermedades:</p> <p>-ENFERMEDADES REUMÁTICAS autoinmunes:AR, lupus, esclerodermia, síndrome de Sjögren, hepatitis autoinmunes y miastenia gravis.</p> <p>-REUMÁTICAS AUTOINMUNES E INFLAMATORIAS CRÓNICAS: gota, esclerosis sistémica, AR, síndrome de</p>	<p>Cualitativa nominal</p>
---	---	--	---	----------------------------

			<p>Sjögren, lupus eritematoso sistémico, osteoartrosis, fibromialgia.</p> <p>-CUTÁNEAS: Melanoma, psoriasis, lupus discoide, esclerosis cutánea.</p>	
<p><b>Características asociadas a la enfermedad (vitiligo)</b></p> <p>Tiempo de evolución</p>	<p>Será el tiempo de evolución recordado por el paciente desde que notó la primera mancha</p>	<p>Dependiendo del tiempo se clasificará en evolución en semanas o en meses</p>	<p>Número de meses</p>	<p>Cuantitativa, razón</p>
<p>Variedad clínica de vitiligo</p>	<p>De acuerdo a las topografías afectadas por manchas</p>	<p>Se clasificará en: Vitiligo Segmentario y en cuanto al grupo de Vitiligo No segmentario se realizarán subdivisiones por presencia de variedades: Acrofacial,</p>	<p>1= Vitiligo Segmentario 2= Acrofacial 3= Generalizado 4= Universal</p>	<p>Cualitativa, nominal</p>

		Generalizada y Universal		
<b>Tratamientos previos (Corticoesteroides)</b>	Se interrogará al paciente si habría aplicado fármaco de tipo Corticoesteroid e antes de su consulta en el CDP.	De acuerdo a la respuesta otorgada por el paciente se clasificará en uso previo de corticoesteroides positivo o negativo	0= No 1= Sí	Cualitativa nominal
<b>Características del tratamiento</b> Tratamiento tópico	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas aplicados por vía tópica	Se registrará el plan terapéutico del paciente y se enlistarán los medicamentos indicados para vitiligo siempre y cuando se trate de una terapia tópica.	Tópicos: - Esteroides - Inhibidores de calcineurina - Toques Irritantes - Psoralenos - Fototerapia en cualquier modalidad	Cualitativa nominal
Tratamiento sistémico	Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o	Ingesta o aplicación de medicamentos mediante vía Oral, Intramuscular o intravenosa.	-Esteroides -Psoralenos	Cualitativa nominal

	el alivio de las enfermedades o síntomas. aplicados por vía sistémica			
<b>OTRAS COMORBILIDADES ASOCIADAS</b> Diabetes tipo 2	Enfermedad crónica degenerativa, caracterizada por la incapacidad del páncreas para producir insulina necesaria y regular las cifras de glucosa en possangre.		0= Negativo 1= Positivo	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial sistémica	Condición patológica que se define cuando el promedio de 2 o más mediciones de presión diastólica son $\geq 90$ mm Hg o cuando la	Criterios del "Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC)	0= Negativo 1= Positivo	Cualitativa nominal

	presión sistólica promedio es $\geq 140$ mm Hg en 2 o más mediciones subsecuentes.			
--	---	--	--	--

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

### ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación está basado en los principios éticos que fundamentan a toda investigación realizada con seres humanos: 1) El respeto por las personas; 2) Beneficencia y 3) Justicia. Estos principios y lineamientos generales están mencionados en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en los artículos 13 y 14, fracciones I, II, III, IV, V, VII y VIII, en el Título Segundo que corresponde a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. En el artículo 17 de éste mismo Título Segundo, el presente trabajo de investigación tiene validez científica, por lo que se considera de RIESGO MÍNIMO para los participantes y los recursos que se requieren para llevarlo a cabo están justificados.

## **RECURSOS HUMANOS, FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD**

El proyecto requiere de los instrumentos enlistados a continuación para su realización:

1. Computadoras
2. Acceso al sistema de expedientes electrónicos

## **RECURSOS HUMANOS**

Un dermatólogo

Dos expertos en metodología y bioestadística

Un ingeniero en computación

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva: se utilizaron estadística descriptiva para las variables lineales que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuartiles (RIQ). Las variables categóricas serán representadas como frecuencias absolutas y relativas. Las pruebas de hipótesis para variables lineales serán T de Student y ANOVA de un factor o U de Mann

Whitney y Prueba de Kruskal–Wallis de acuerdo a la distribución de frecuencias y número de grupos comparados. La prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Las variables con una asociación que alcance al menos  $p < 0.02$  en el análisis bivariado fueron incluidas en la construcción de modelos de regresión logística binaria multivariada utilizando las variedades clínicas del vitiligo como variable dependiente. La medida de fuerza de asociación se expresó con el uso de Odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Se considera una  $p < 0.05$  como significativa para las pruebas de hipótesis. La paquetería estadística utilizada serán SPSS y STATA SE 11.0.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS GENERALES Y DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA DE LOS PACIENTES CON VITILIGO

Se incluyeron 4388 pacientes al análisis, el 57.7% del sexo femenino con edad promedio de  $30.87 \pm 19.3$  años al ingreso. El tiempo de evolución con una mediana de 12 (RIQ 3 - 40) meses. La frecuencia observada en los subtipos fue para el segmentario de 42.7% y para el no segmentario de 57.3%; para los diferentes subgrupos o variedades del vitiligo no segmentario, es decir la generalizada, acrofacial y universal, los porcentajes fueron 50.9, 5.7 y 0.7% respectivamente.

Los pacientes con variedad universal se caracterizaron por presentar mayor edad ( $p < 0.01$ ), mayor proporción de mujeres ( $p = 0.013$ ) y mayor tiempo de evolución al ingreso ( $p < 0.01$ ) comparados con el resto de las variedades. (tablas 1 y 2 y figuras 1-4).

La variedad universal con mayor frecuencia de comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hipotiroidismo, artritis reumatoide. El tipo segmentario con mayor proporción de acné activo. (tabla 2)

**Tabla 1. Características generales y demográficas divididas por variedad clínica de vitíligo.**

	Segmentario (n=1875)	Acrofacial (n=248)	Generalizado (n=2233)	Universal (n=32)	p
Femenino, n (%)	1110 (59.2)	122 (49.2)	1279 (57.3)	22 (68.8)	0.013
Masculino, n (%)	765 (40.8)	126 (50.8)	954 (42.7)	10 (31.3)	
Edad al ingreso en años, media (DE)	27 (19)	33 (19)	34 (19)	53 (20)	<0.001
Evolución al ingreso, mediana (RIQ)*	6 (2 – 24)	12 (4 – 40)	19 (6 – 60)	44 (40 – 198)	<0.001

\*intervalo desde el inicio de los síntomas a la primera consulta en meses

**Tabla 2. Distribución de las comorbilidades y variedades clínicas de vitíligo**

	Segmentario (n=1875)	Acrofacial (n=248)	Generalizado (n=2233)	Universal (n=32)	p
Hipertensión	74 (3.9)	15 (6.0)	106 (4.7)	10 (31.3)	<b>&lt;0.001</b>
Diabetes mellitus	40 (2.1)	7 (2.8)	79 (3.5)	3 (9.4)	<b>0.008</b>
Hipotiroidismo	24 (1.3)	5 (2.0)	78 (3.5)	2 (6.3)	<b>&lt;0.001</b>
Dislipidemia	21 (1.1)	5 (2.0)	24 (1.1)	1 (3.1)	0.41
ETC y/o autoinmunes*	10 (0.5)	0 (0.0)	16 (0.7)	1 (3.1)	0.14
Artritis reumatoide	4 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.4)	1 (3.1)	<b>0.017</b>
Acné activo	76 (4.1)	4 (1.6)	44 (2.0)	0 (0.0)	<b>&lt;0.001</b>
Alergias	10 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.9)	0 (0.0)	0.31
Enfermedades reumáticas**	15 (0.8)	2 (0.8)	17 (0.8)	0 (0.0)	0.96
Hipertiroidismo	6 (0.3)	0 (0.0)	15 (0.7)	0 (0.0)	0.25
Infección por VIH	2 (0.1)	1 (0.4)	5 (0.2)	0 (0.0)	0.67
Enfermedades cutáneas***	3 (0.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.12

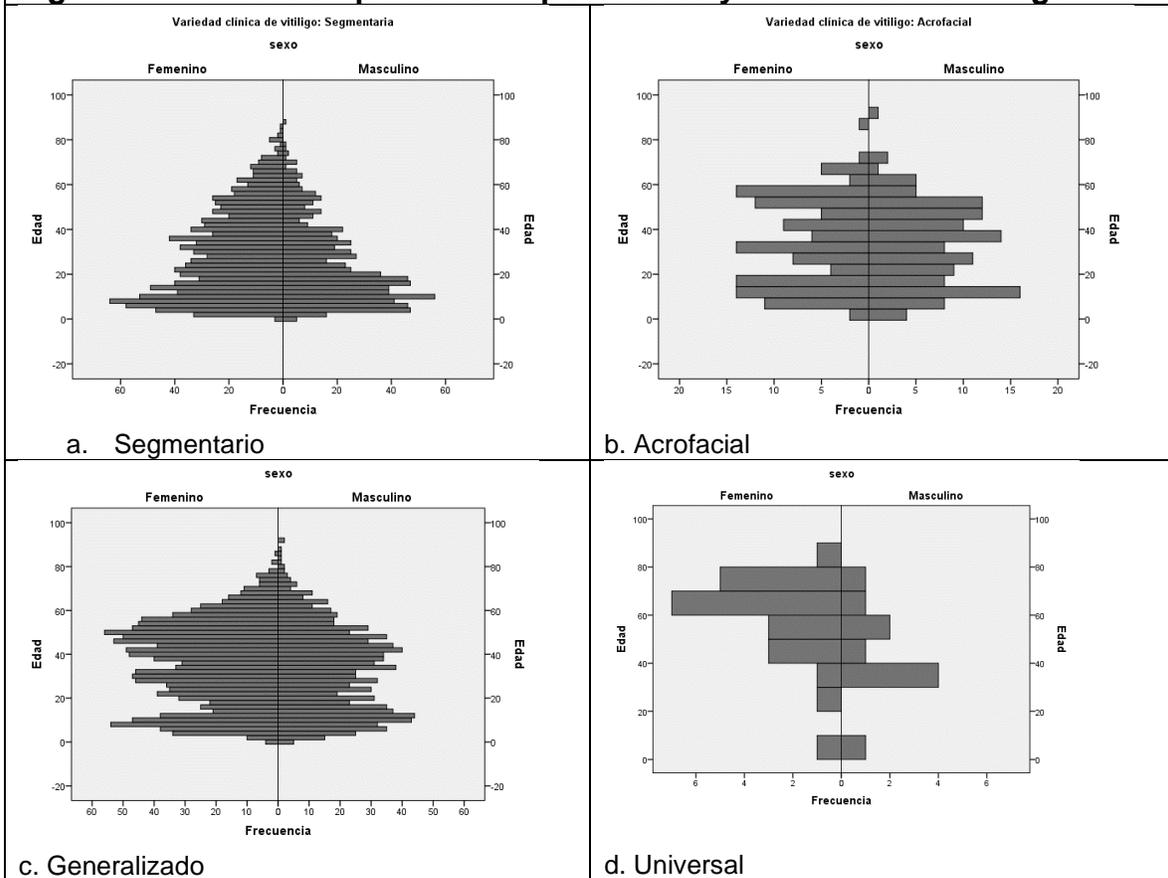
Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial sistémica; ETC: enfermedad de tejido conectivo, VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

\* Incluye enfermedades reumáticas autoinmunes (AR, lupus, esclerodermia, síndrome de Sjögren), hepatitis autoinmunes y miastenia gravis.

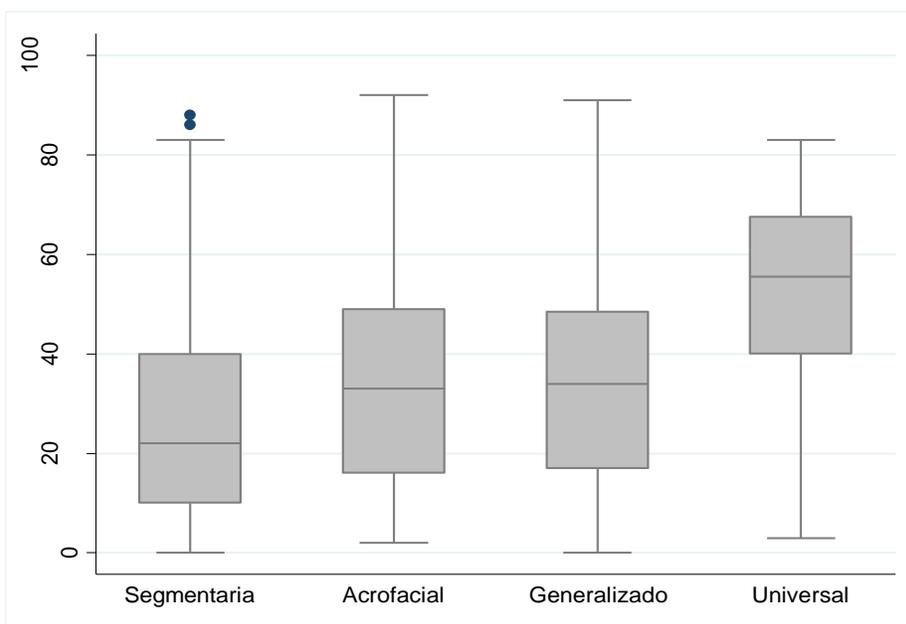
\*\* Incluye enfermedades reumáticas autoinmunes e inflamatorias crónicas: gota, esclerosis sistémica, AR, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, osteoartritis, fibromialgia.

\*\*\*Melanoma, psoriasis, lupus discoide, esclerosis cutánea.

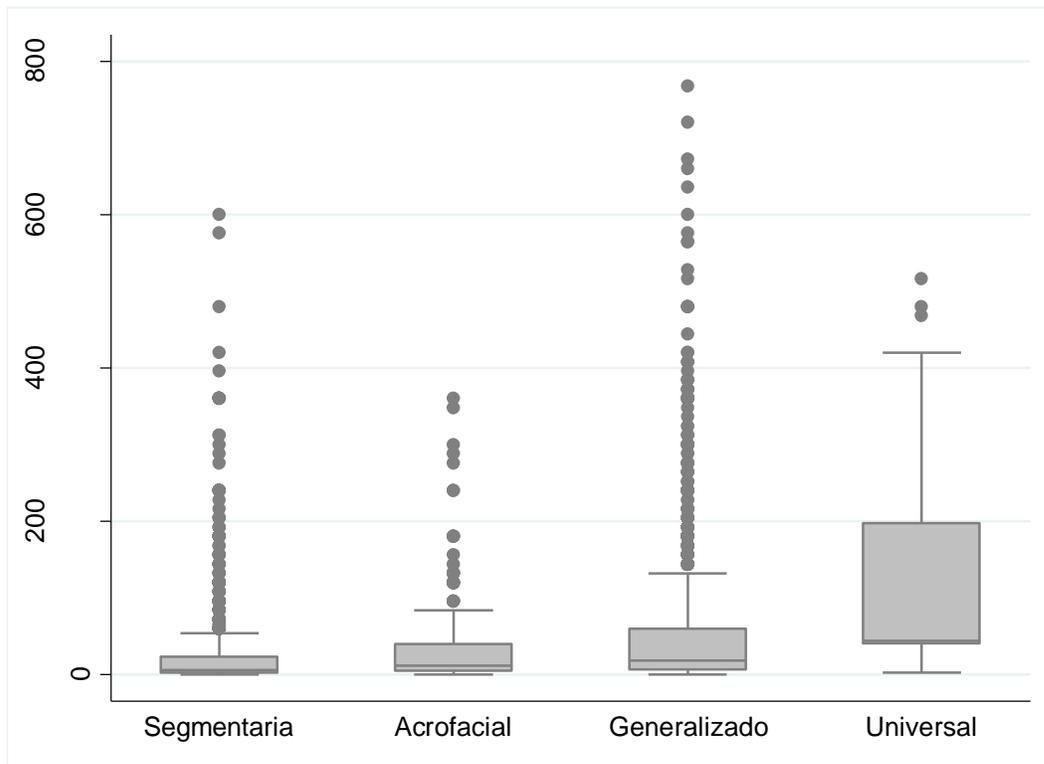
**Figura 1. Distribución poblacional por edades y variedades de vitiligo**



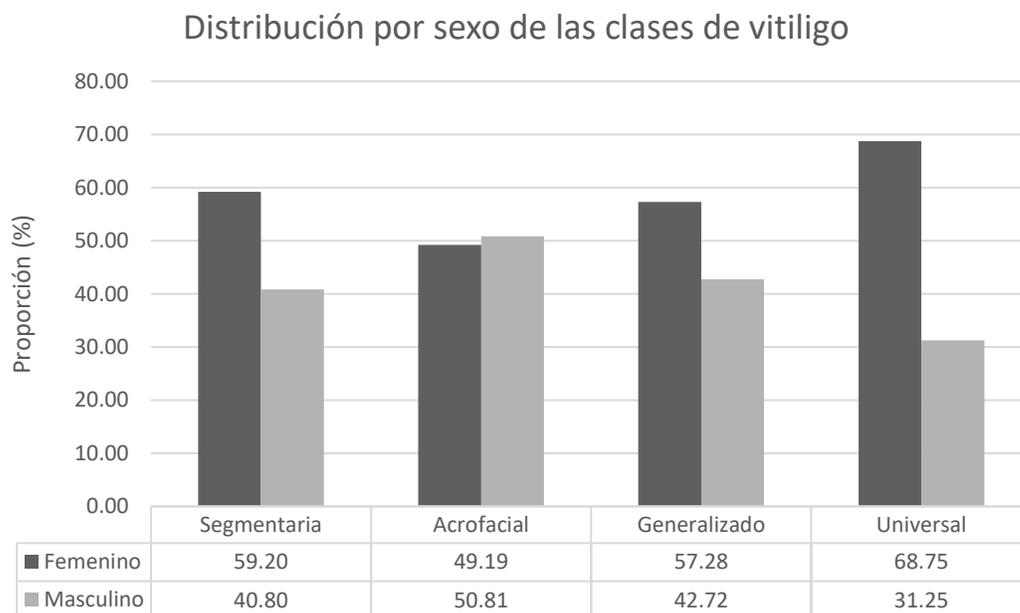
**Figura 2. Gráfica de cajas y bigotes de comparación de la edad entre variedades clínicas de vitiligo**



**Figura 3. Gráfica de cajas y bigotes comparativa de tiempo de evolución y variedades clínicas.**



**Figura 4. Gráfica de barras para proporción de sexo y variedades de vitiligo.**



El tratamiento incluyó medidas generales (jabón suave, uso frecuente de emolientes y protector solar) en el 95%, inhibidores de calcineurina en el 52.4%, corticoesteroides tópicos en el 47%, psoralenos en el 44.9%, corticoesteroides sistémicos en el 5%. Adicionalmente el 15.9% de los pacientes tenían uso previo de glucocorticoides a su ingreso.

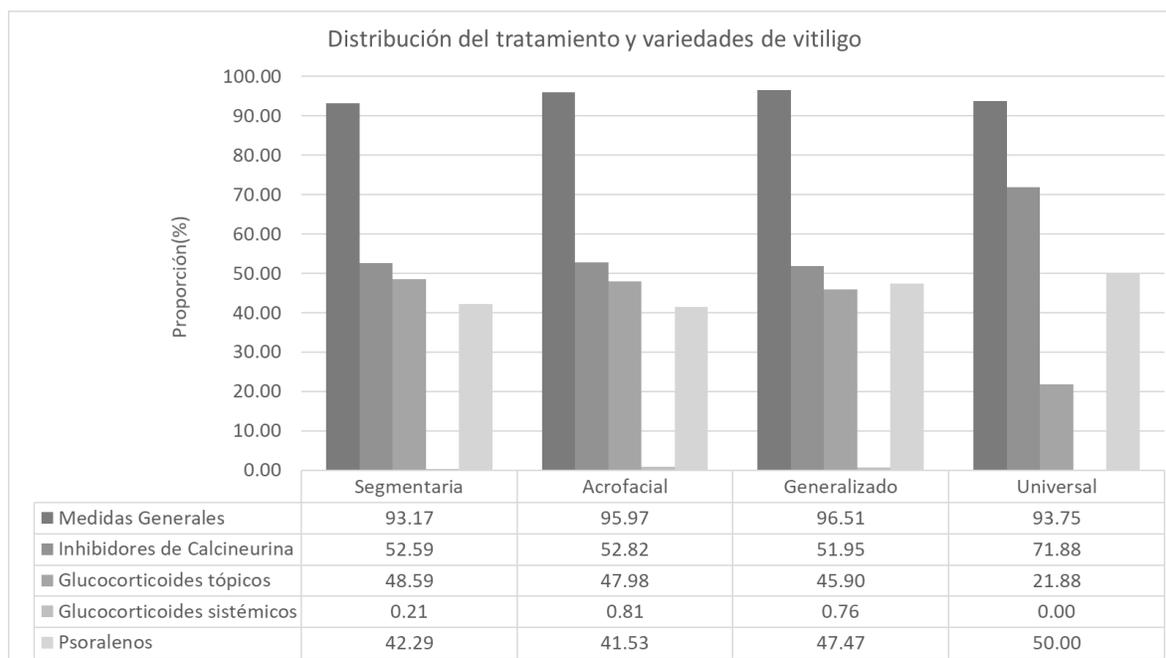
Los pacientes con variedad universal con menor proporción de uso de medidas generales, menor uso de glucocorticoides tópicos, mayor porcentaje de uso de psoralenos y mayor proporción de uso previo de glucocorticoides. Sin diferencias significativas entre los demás grupos. (Tabla 3)

<b>Tabla 3. Tratamiento comparativo entre los tipos de vitiligo.</b>					
	Segmentario (n=1875)	Acrofacial (n=248)	Generalizado (n=2233)	Universal (n=32)	p
Medidas generales	1747(93.2)	238(96.0)	2155(96.5)	30(93.8)	<b>&lt;0.001</b>
Inhibidores de calcineurina	986(52.6)	131(52.8)	1160(51.9)	23(71.9)	0.165
Glucocorticoides tópicos	911(48.6)	119(48.0)	1025(45.9)	7(21.9)	<b>0.011</b>
Psoralenos	793(42.3)	103(41.5)	1060(47.5)	16(50.0)	<b>0.006</b>
Glucocorticoides sistémicos	4(0.2)	2(0.8)	17(0.8)	0(0.0)	0.092
Glucocorticoides previos	290(15.5)	37(14.9)	359(16.1)	11(34.4)	<b>0.034</b>

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEL TRATAMIENTO ASOCIADOS A LAS DIVERSAS VARIEDADES CLÍNICAS.**

El análisis multivariado reveló los siguientes factores asociados con variedad segmentaria: menor probabilidad de presentarse en el sexo masculino, tener menor tiempo de evolución y padecer hipotiroidismo, además con mayor probabilidad de ser educados con medidas generales, glucocorticoides sistémicos y psoralenos. (Figura 5)

**Figura 5. Tipos de tratamiento y variedades clínicas de vitiligo.**



Los factores asociados a presentar variedad acrofacial fueron mayor riesgo en el sexo masculino y una edad de al menos 25 años al ingreso.

La variedad generalizada con asociación independiente en sujetos mayores de 52 años, pacientes con hipotiroidismo y tiempo de evolución mayor a 35 meses.

Los factores independientes asociados a presentación universal fueron: edad mayor de 52 años, hipertensión arterial sistémica, evolución mayor de 35 meses al ingreso y uso previo de glucocorticoides. (Tabla 4.)

<b>Variedad clínica</b>	<b>Variables al ingreso</b>	<b>OR (IC 95%) *</b>	<b>p</b>
Segmentario	Sexo masculino	0.85 (0.75-0.96)	0.014
	≥ 35 meses al ingreso	0.47 (0.41-0.53)	<0.001
	Hipotiroidismo	0.41 (0.26-0.66)	<0.001

	Medidas generales	0.47 (0.35-0.63)	<0.001
	Glucocorticoides sistémicos	0.31 (0.1-0.95)	0.041
	Psoralenos	0.85 (0.75-0.96)	0.010
Acrofacial	Sexo masculino	1.48(1.14-1.91)	0.003
	Edad ≥ 25 años	1.36 (1.04-1.78)	0.023
Generalizado	Edad ≥ 52 años	1.86 (1.63-2.11)	<0.001
	Hipotiroidismo	2.05 (1.34-3.15)	0.001
	Evolución ≥ 35 meses	1.28 (1.09-1.51)	0.002
Universal	Edad ≥ 52 años	4.47 (2.0-9.95)	<0.001
	Hipertensión arterial sistémica	4.2 (1.77-9.93)	0.001
	Evolución ≥ 35 meses	7.49 (3.04-18.43)	<0.001
	Uso previo de glucocorticoides	2.92 (1.37-6.22)	0.005

\*Regresión logística binaria

Los factores independientes identificados por el análisis de regresión logística multivariada no se modifican al controlar variables como uso de glucocorticoides, presencia de otras comorbilidades o la edad.

## DISCUSIÓN

El vitiligo es una condición frecuente en México, sin embargo, los estudios descriptivos que se enfocan en las características epidemiológicas en Latinos son escasos.<sup>57</sup> Este estudio aporta datos respecto al vitiligo y sus variedades clínicas, siendo hasta nuestro conocimiento uno de los estudios más grandes enfocados en población latina. Estudios previos en el continente Asiático describieron esta enfermedad y sus características clínicas, sin embargo sus resultados pueden ser contrastantes por el entorno y tipo de población donde se realizaron dichos estudios

por variaciones genotípicas, variación en la prevalencia de las enfermedades y comorbilidades asociadas, etc.<sup>58,59</sup>

De acuerdo a las características clínicas entre género, un meta-análisis reciente sugirió que los hombres y las mujeres son igualmente afectados por la enfermedad, con una tendencia discreta de afectación en el sexo femenino, estos autores reportaron una prevalencia en Estados Unidos de 0.4% (0.2%,0.5%) sin estratificación por zonas geográficas<sup>60</sup>; nuestros resultados no mostraron diferencia con resultados globales entre mujeres y hombres; únicamente el subtipo acrofacial fue mas frecuente en hombres. En otros estudios, se ha reportado información contradictoria como los resultados de Amer A et al. quienes encontraron que las mujeres buscan atención médica antes debido a que tienen una afección mayor en su calidad de vida valorada por DLQI (Dermatology Life Quality Index) al compararse con la calidad de vida en los hombres con esta enfermedad (8.03 vs 5.99 puntos), mientras que en el estudio de Morales-Sánchez et al no se encontraron diferencias (4.8 vs. 3.4 (p=0.075)).<sup>61,62</sup>

En nuestro estudio la edad de inicio fue un poco mayor comparada con otros estudios, pudiera ser parcialmente explicada por el retraso en el diagnóstico, así como diferencias idiosincráticas, diversidad de los grupos étnicos entre los diferentes estudios comparados y el tipo de país en donde fueron realizados los mismos (países de primer mundo vs estudios en países en vías de desarrollo etc). Por mencionar algunos ejemplos: en datos de series en personas de raza blanca de Brasil la edad de presentación fue aproximadamente de 24 años; en contraste con

estudios en donde se incluyeron a poblaciones caucásicas de Estados Unidos y Europa, cuya edad de inicio fue mayor.<sup>59, 63-65</sup>

Encontramos que el grupo más frecuente fue el de vitiligo no segmentario, el cual representó más de la mitad de los casos incluidos, con resultados similares descritos en otros estudios previos, probablemente atribuible con la edad de inicio y peculiaridades de nuestra población; por otro lado y en menor proporción se encuentra la variedad segmentaria, la cual afecta mayormente a pacientes jóvenes y tiene como característica una estabilización rápida; algunos autores sugieren que ambas presentaciones pueden ser simplemente dos variantes, las cuales la mayor parte del tiempo concluirán con un curso clínico común y que únicamente en cuanto a temporalidad representan una etapa temprana y tardía de la enfermedad.<sup>66,67</sup>

Con respecto a las diversas asociaciones con enfermedades autoinmunes y de tipo metabólico en nuestro estudio se encontró una fuerte asociación de la variedad no segmentaria y de subtipo generalizado con presencia de hipotiroidismo el cual puede predisponer a una presentación clínica de mayor gravedad, investigaciones previas en Bélgica encontraron que la presencia de enfermedades autoinmunes, así como condiciones inflamatorias en coexistencia con vitiligo pueden influir en la presentación clínica de la enfermedad, específicamente hallazgos como una superficie corporal afectada de mayor extensión, afectación de manos en el 94.4% en hombres, así como 93.3% de afectación con enfermedad tiroidea en las mujeres.<sup>68</sup>

Además de la asociación con enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo, se encontraron diversas comorbilidades que guardan relación con el síndrome

metabólico en este estudio, estos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular pueden ser atribuidos a aspectos idiosincráticos y susceptibilidad genética en hispanos debido al riesgo ya bien conocido de una prevalencia alta de obesidad, así como otros factores de riesgo tradicionales y no tradicionales.<sup>69</sup> Hasta nuestro conocimiento, ninguno de los estudios previos habían informado sobre este tipo de comorbilidades y se habían centrado más que nada en la búsqueda de enfermedades autoinmunes o bien, por otro lado algunos escasos estudios estudiaron coexistencia con enfermedades dermatológicas como psoriasis<sup>71</sup>.

Es de importancia resaltar que estos resultados al ser representativos de población Mexicana deben dirigir la atención hacia la implementación de una atención médica más integral debido al alto riesgo de eventos cardiovasculares y muerte por esta causa en nuestra población; por otro lado y específicamente debido al manejo y tratamiento de vitiligo que suele incluir en un gran porcentaje un uso crónico de corticoesteroides ya sea vía sistémica o tópica, se debería sugerir una evaluación previa de las comorbilidades metabólicas antes mencionadas, ya que es algo que no suele hacerse de rutina y simplemente por practicidad sólo se toma en cuenta que el paciente se encuentre asintomático.<sup>70</sup>

Entre las limitaciones de este estudio podemos señalar algunas deficiencias metodológicas y que la evolución natural del vitiligo tiende a ser de curso crónico, puesto que la información fue recabada a través de revisión de expedientes de manera retrospectiva pero no incluyó un acercamiento adicional para confirmación o reclutamiento activo de los pacientes. De igual manera, con la limitante de la naturaleza de un estudio transversal y que como mejoría pudiera contemplarse a

futuro la realización de un estudio prospectivo que pudiera apoyar a confirmar las posibles asociaciones encontradas en nuestro estudio. De igual manera, hubiera sido ideal incluir una población control, además de que por deficiencias o datos faltantes en los expedientes no todos los pacientes contaban con estudios bioquímicos e inmunológicos de laboratorio que pudieran haber ampliado y enriquecido este estudio.

## **CONCLUSIÓN**

Se realizó un estudio a larga escala de aspectos epidemiológicos del vitiligo en pacientes mexicanos, algunas de las características clínicas y demográficas incluídas en este estudio son similares a las de reportes previos, sin embargo es posible que la población mexicana tenga ciertas diferencias en cuanto a la presentación clínica: una edad más tardía de inicio de la enfermedad quizá relacionada con el retraso en el diagnóstico así como la presencia de diversas comorbilidades, especialmente el hipotiroidismo y un considerable número de factores de riesgo cardiovasculares, en consecuencia nuestros pacientes presentan consideraciones y aspectos particulares los cuales deberían incitar al médico tratante a instaurar un abordaje más integral en su evaluación inicial, dicha medida podría resultar benéfica en el pronóstico y resultados a largo plazo del paciente a diferencia de otras poblaciones que no presentan un número considerable de factores de riesgo.

## RECOMENDACIONES

Se sugiere en relación al abordaje clínico de los pacientes intentar realizar una investigación más exhaustiva sobre factores de riesgo cardiometabólico los cuales pueden ser de importancia a la hora de considerar inicio de tratamiento con corticoesteroides sistémicos, sobre todo en pacientes mayores los cuales, de acuerdo a lo observado en nuestro estudio suelen tener comorbilidades asociadas. Por otra parte, para efecto de investigaciones futuras en pacientes con esta dermatosis, pudiera ser útil incluir en el sistema de expediente electrónico que una vez que se registre a un paciente acude a consulta de primera vez por vitiligo, existan rubros o campos OBLIGATORIOS que se desplieguen por default en el sistema y permitan recabar información de importancia que no está siendo obtenida en nuestra población y que se ha demostrado en otros estudios que son datos que incluso pudieran orientar respecto al pronóstico y comportamiento de la enfermedad; por mencionar algunos de estos rubros: Familiares de primer grado afectados (Sí/No), presencia de fenómeno de Koebner (Sí/No), Aparición de manchas nuevas o aumento de tamaño en lesiones viejas en un periodo de 2 años (Sí/No), ha tenido episodios de repigmentación ya sea espontánea o secundaria a tratamiento (Sí/No).

## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup>Jurado Santa Cruz F et al. Vitiligo. Rev Fac Med UNAM 2003; 46( 4): 152-156.
- <sup>2</sup>Bologna Jean L. Dermatología. Editorial Moby. Edición 1. Volumen 1. Elsevier España 2004. Pag. 947-945.
- <sup>3</sup>Guardado Díaz, et al. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de vitiligo. Dermatología Rev Mex. 2011;55(5): 267-276.
- <sup>4</sup>Gawkrodder D.J., et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. British Journal of Dermatology 2008; 159:1051-1076.
- <sup>5</sup>Trujillo Correa MC, et al. Vitiligo. Rev Asoc Col Dermatol 2009; 17(2):76-86.
- <sup>6</sup>Saúl A. Discromias: Vitiligo. Lecciones de Dermatología. Ed. Mendez- Cervantes. 14ta Ed. México. 2001. Pag 474.
- <sup>7</sup>Rodríguez Cereira C., et al. El vitiligo, una enfermedad estigmática: un recorrido a través de su historia. Med Cutan Iber Lat Am 2011;39(6):278-282.
- <sup>8</sup>Taieb et al. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res. 2007 Feb;20(1):27-35.
- <sup>9</sup>Xie H, Fubo Z, Ling L et al. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? J Dermatol Sci. 2016 Jan 8;81(1):3-9.
- <sup>10</sup>Trouba KJ, Hamadeh HK, Amin RP et al. "Oxidative stress and its role in skin disease". Antioxid Redox Signal. 2002;4(4):665-73.
- <sup>11</sup>Barnhill Raymond. Dermatopathology 3rd .Editorial Mc Graw Hill.2010. Pag 359.
- <sup>12</sup>Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum consensus. British Association of Dermatologists 2013;168:5-19
- <sup>13</sup>Alikhan A. Et al. Vitiligo: A comprehensive overview. Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. J Am Acad Dermatol 2011; 65(3):473-491.
- <sup>14</sup>Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. Cochrane Database Syst Rev 2010; :CD003263
- <sup>15</sup>L. Denat, A.L. Kadekaro, L. Marrot et al. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. J. Invest. Dermatol. 134 (2014) 1512–1518.

- 
- <sup>16</sup> R. Speeckaert, M.M. Speeckaert, N. van Geel. Why treatments do(n't) work in vitiligo: an autoinflammatory perspective, *Autoimmun. Rev.* 14 (2015) 332– 340.
- <sup>17</sup> C. Guan, W. Xu, W. Hong, M. Zhou, F. Lin, L. Fu, et al., Quercetin attenuates the effects of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> on endoplasmic reticulum morphology and tyrosinase export from the endoplasmic reticulum in melanocytes, *Mol. Med. Rep.* 11 (2015) 4285–4290.
- <sup>18</sup> T. Ito, S. Kimura, K. Seto, E. Warabi, Y. Kawachi, J. Shoda, et al., Peroxiredoxin I plays a protective role against UVA irradiation through reduction of oxidative stress, *J. Dermatol. Sci.* 74 (2014) 9–17.
- <sup>19</sup> V. Barygina, M. Becatti, T. Lotti, S. Moretti, N. Taddei, C. Fiorillo, Treatment with low-dose cytokines reduces oxidative-mediated injury in perilesional keratinocytes from vitiligo skin, *J. Dermatol. Sci.* (2015).
- <sup>20</sup> Future horizons in vitiligo research: focusing on the recommendations of the Cochrane Systematic review “Interventions for Vitiligo” 2010. *British Journal of Dermatology* 2013;169(suppl. 3):67-70
- <sup>21</sup> Lim HW, Grimes PE, Agbai O, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol* 2015; 151:42
- <sup>22</sup> Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser: a synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 2004; 140:1065.
- <sup>23</sup> 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; 20:269
- <sup>24</sup> Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4:91
- <sup>25</sup> Wassef C, Lombardi A, Khokher S, Rao BK. Vitiligo surgical, laser, and alternative therapies: a review and case series. *J Drugs Dermatol* 2013; 12:685
- <sup>26</sup> 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.
- <sup>27</sup> Spritz Richard A. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases Richard. *Journal of Dermatological Science* (2006); 41:3-10.
- <sup>28</sup> Knawar A.J, Mahajan R. et al. Type 2A koebner Phenomenon in vitiligo is distinct from other subtypes: Observation from an indian cohort. *British Journal of Dermatology.* 2014;170: 586-590

- 
- <sup>29</sup>Goldsmith Lowell A. Et al .Fitzpatrick Dermatologia en Medicina General. 8ba edicion. Tomo I.Editorial Panamericana .2012. 792-803.
- <sup>30</sup>Ongena K. et al. Evidence for an Autoimmune Pathogenesis of Vitiligo. *Pigment Cell RES.* 2003. 16:90-100.
- <sup>31</sup>Falabella, R. Theminigrafting test for vitiligo: Validation of a predicting tool *Journal of the American Academy of Dermatology* , Volume 51 , Issue 4 , 672 – 673.
- <sup>32</sup>Yazdanpanah MJ, et al. Comparison of Autoimmune Thyroid Disease in Patients With Progressive and Stable Vitiligo. August 28, 2015, doi: 10.1177/1203475415604551
- <sup>33</sup>Njoo MD, et al. Association of the koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Arch Dermatol* .1999 Vol 135; 407-413
- <sup>34</sup>Van Geel N. Speeckaert R, et al. Koebner´sphenomenn in vitiligo:European Position paper. *Pigment cell Melanoma Res* 2011;24: 564-573.
- <sup>35</sup>Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol.* 2011 May;38(5):419-31
- <sup>36</sup>Knawar A.J, Mahajan R. et al. Type 2A koebner Phenomenon in vitiligo is distinct from other subtypes: Observation from an indian cohort. *British Journal of Dermatology.* 2014;170: 586-590
- <sup>37</sup>Liu, J.-B., Li, M., Yang, S., Gui, J.-P., Wang, H.-Y., Du, W.-H., Zhao, X.-Y., Ren, Y.-Q., Zhu, Y.-G. and Zhang, X.-J. (2005), Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clinical and Experimental Dermatology*, 30: 327–331.
- <sup>38</sup>Arunachalam et al. Autoimmune thyroid disease in Italian patients with non-segmental vitiligo. *Eur J Dermatol.* 2014 Sep-Oct;24(5):625-6. doi: 10.1684/ejd.2014.2396.
- <sup>39</sup>Silva de Castro Caio Cesar. A pattern of association between clinical form of vitiligo and disease-related variable in Brazilian population. *Journal of Dermatological Science.* 2012; 65:63-67.
- <sup>40</sup>Shriya D. Et al. Clinical predictors of outcome in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;68:323-5
- <sup>41</sup>Sosa J. Et al. Assessment of vitiligo severity: patient-reported estimates are not accurate. *BJD* 2015; 5(173):1325-1326.

- 
- <sup>42</sup>Vrijman C, LinthorstHoman MW, Limpens J, et al. MeasurementProperties of OutcomeMeasuresforVitiligo: A SystematicReview. *ArchDermatol*. 2012;148(11):1302-1309. doi:10.1001/archdermatol.2012.3065.
- <sup>43</sup>Lidwine B. Et al. The COSMIN checklistforevaluatingthemethodologicalquality of studiesonmeasurementproperties: A clarification of itscontent. *BMC Medical Research Methodology*201010:22
- <sup>44</sup>Komen L. Et al.VitiligoAreaScoringIndex and VitiligoEuropeanTaskForceassessment: reliable and responsiveinstrumentstomeasurethedegree of depigmentation in vitiligo. *BJD* 2015; 172(2):437-443
- <sup>45</sup>Eleftheriadou V. Et al. Whichoutcomesshouldwemeasure in vitiligo? Results of a systematicreview and a surveyamongpatients and cliniciansonoutcomes in vitiligo trials.*Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):804-14.
- <sup>46</sup>Benzekri L. Et al. VitiligoPotentialRepigmentationIndex: a simple clinical score thatmightpredicttheability of vitiligolesionstorepigmentundertherapy. *BJD* 2013;168(5):1143-1146.
- <sup>47</sup>Abdulrahman A. et al. Quality of life in patientswithvitiligo: ananalysis of the dermatologylifequalityindexoutcomeoverthepasttwodecades.*Int J Dermatol* 2016 doi: 10.1111/ijd.13198
- <sup>48</sup>Finlay A. et al. LifeQualityIndex (DLQI)—a simple practicalmeasureforroutineclinical use. *ClinExpDermatol* 1994; 19: 210–216.
- <sup>49</sup>Karelson M, Silm H, Kingo K. Quality of life and emotional state in vitiligo in an Estonian sample: comparison with psoriasis and healthy controls. *Acta Derm Venereol* 2013; 6: 446–450.
- <sup>50</sup>Dolatshahi M, Ghazi P, Feizy V, et al. Lifequalityassessmentamongpatientswithvitiligo: comparison ofmarried and single patients in Iran. *Indian J DermatolVenereolLeprol* 2008; 74: 700.
- <sup>51</sup>Ongenaë K, Dierckxsens L, Brochez L, et al. Quality of life and stigmatizationprofile in a cohort of vitiligopatients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005; 210: 279–285.
- <sup>52</sup>Wong SM, Baba R. Quality of lifeamongMalaysianpatientswithvitiligo. *Int J Dermatol* 2012; 51: 158–161.
- <sup>53</sup>Radtke MA, Schafer I, Gajur A, et al. Willingness-to-pay and quality of life in patientswithvitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 161: 134–139.
- <sup>54</sup>Silverberg JI, Silverberg NB. Associationbetweenvitiligoextent and distribution

---

and quality-of-life impairment. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 159–164.

<sup>55</sup>Beikert FC, Langenbruch AK, Radtke MA, et al. Willingness to pay and quality of life in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2014; 306:279–286.

<sup>56</sup>Mishra N, Rastogi MK, Gahalaut P, et al. Dermatologist-specific quality of life in vitiligo patients and its relation with various variables: a hospital-based cross-sectional study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: YC01–YC03.

<sup>57</sup>Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: Compendium of clinic-epidemiological features. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol* 2007;73(3):149.

<sup>58</sup>Das SK, Majumder PP, Chakraborty R, Majumdar TK, Haldar B, Rao DC. Studies on vitiligo I. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol* [Internet]. 1985 [cited 2019 May 6];2(1):71–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/gepi.1370020107>

<sup>59</sup>Liu J-B, Li M, Yang S, Gui J-P, Wang H-Y, Du W-H, et al. Clinical profiles of vitiligo in China: an analysis of 3742 patients. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2005 Jul [cited 2019 May 6];30(4):327–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15953059>

<sup>60</sup>Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163806.

<sup>61</sup>Morales-Sánchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero ML, Olguín-García MG, Jurado-Santa Cruz F. Impacto del vitiligo en la calidad de vida. *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. 2017 Sep [cited 2019 May 6];108(7):637–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001731017301783>

<sup>62</sup>Amer AAA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: An analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. Vol. 55, *International Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 608–14.

<sup>63</sup>Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Proband and Their Families. *Pigment Cell Res* [Internet]. 2003 Jun [cited 2019 Apr 29];16(3):208–14. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x>

<sup>64</sup>Taylor A, Pawaskar M, Taylor SL, Balkrishnan R, Feldman SR. Prevalence of pigmentary disorders and their impact on quality of life: a prospective cohort study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Sep 7];7(3):164–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18789050>

<sup>65</sup>Ayanlowo O, Olumide YM, Akinkugbe A, Ahamneze N, Oti-Odibi BI, Ekpudu VI, et al. Characteristics of vitiligo in Lagos, Nigeria. *West Afr J Med* [Internet].

---

2009 Mar [cited 2019 Sep 7];28(2):118–21. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761176>

<sup>66</sup> Van Geel N, Speeckaert R. Segmental Vitiligo. *Dermatol Clin* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 May 6];35(2):145–50. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863516301322>

<sup>67</sup> Van Geel N, De Lille S, Vandenhaute S, Gauthier Y, Mollet I, Brochez L, et al. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2019 May 6];25(6):673–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2010.03847.x>

<sup>68</sup> Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 7];227(4):311–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24107643>

<sup>69</sup> Rangel-Baltazar E, Cuevas-Nasu L, Shamah-Levy T, Rodríguez-Ramírez S, Méndez-Gómez-Humarán I, Rivera JA. Association between High Waist-to-Height Ratio and Cardiovascular Risk among Adults Sampled by the 2016 Half-Way National Health and Nutrition Survey in Mexico (ENSANUT MC 2016). *Nutrients*. 2019 Jun 21;11(6).

<sup>70</sup> Moreno-del Castillo MC, Sanchez-Rodriguez A, Hernandez-Buen Abad JJ, Aguirre-Valadez J, Ruiz I, Garcia-Buen Abad R, et al. Importance of Evaluating Cardiovascular Risk and Hepatic Fibrosis in Patients With Newly Diagnosed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Vol. 17, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2019. p. 997–9.

<sup>71</sup> Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of Life, Burden of Disease, Co-morbidities, and Systemic Effects in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 May 6];35(2):117–28. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0733863516301292>