



112422

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"



YRP

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PROPIONATO DE CLOBETASOL AL 0.05%
EN CREMA Y DEL 8-METOXIPSORALENO CON O SIN HELIOTERAPIA
EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON VITILIGO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTAN

Dra. Claudia Gabriela Castro Subirana
Dra. Paola María del Rosario Turbay Juvinao

ASESORES

Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos

Dra. Adriana Valencia Herrera

SUBDIRECCION DE
ENSEÑANZA

2004


SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

M-EB
Mena
Adriana

México, septiembre de 2004



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.

ÍNDICE

Antecedentes	1
Justificación	12
Objetivos	12
Hipótesis	13
Metodología	13
Factibilidad del estudio	17
Consideraciones éticas	17
Resultados	17
Discusión	23
Conclusiones	24
Bibliografía	24
Anexo 1	30
Anexo 2	31

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PROPIONATO DE CLOBETASOL AL 0.05% EN CREMA Y DEL 8 METOXIPSORALENO CON O SIN HELIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON VITILIGO

ANTECEDENTES

El *color normal* de la piel es una mezcla de los siguientes cromóforos: rojo (oxihemoglobina), azul (hemoglobina desoxigenada), amarillo naranja (caroteno) y pardo (melanina), siendo la melanina su principal componente. El *color constitutivo* de la piel (algunas veces denominado color básico de la piel) es el color genéticamente determinado de la piel sana no afectada por la radiación solar; por lo general se la observa en áreas no expuestas al sol, como la región glútea y la parte interna de los brazos. El *color facultativo* de la piel es el que se produce como resultado del aumento en la intensidad del color de la piel (ocasionado por exposición a la radiación ultravioleta o enfermedad) y refleja la capacidad genéticamente determinada de la piel para oscurecerse en respuesta a la radiación ultravioleta (1).

El grado de respuesta como “bronceado” está determinado genéticamente y es la base de la división de la piel normal en fototipos cutáneos, que van desde el fototipo I, en el que no se produce bronceado hasta el fototipo IV, en el que aparece un bronceado acentuado (Anexo 1).

En consecuencia, la fluctuación en el color de la piel es un resultado combinado de influencias genéticas, de radiaciones ultravioleta y hormonales, los trastornos de la pigmentación de la melanina deben siempre considerarse en relación a este trasfondo(1).

Los trastornos de la pigmentación pueden ser congénitos o adquiridos, circuncritos o generalizados; hiper o hipomelanóticos en forma parcial o completa. El término hipomenalosis, se refiere a la reducción de la melanina, en comparación con la piel normal de cada individuo, mientras que amelanosis significa ausencia total de melanina. El término despigmentación, designa la pérdida de la pigmentación melánica preexistente(1).

El vitiligo es una acromía cutánea adquirida e idiopática caracterizada por máculas blancas de diferentes tamaños y formas con tendencia a crecer de forma periférica, que parecen repentinamente, sin historia previa de trauma ni dermatitis y que normalmente son asintomáticas (37).

En el mundo, el vitiligo, es una causa relativamente común de leucodermia; con una prevalencia del 0.5% al 1%. (4) En México, ocupa entre el tercer y quinto lugar entre todas las dermatopatías (3 a 5%) (2).

No existe predilección racial o de sexo; sin embargo, se ha visto que las mujeres buscan más ayuda médica que los hombres por la preocupación cosmética que significa el vitiligo. Afecta a todas las edades, es rara en el lactante, puede verse en niños de 3 a 4 años y sobre todo empieza antes de los 20 años de edad; de la población mundial el 23% a 26% de afectados se reporta como menor de 12 años (4). Es raro que el vitiligo se inicie después de los 50 años. Se observa con mayor frecuencia en las zonas expuestas al sol (2).

Se ha reportado historia familiar positiva en el 6.25% a 38% de los casos en una serie de estudios independientes. Existen muchas teorías acerca del modo de herencia de la enfermedad. Se ha propuesto un patrón de herencia autosómico dominante con expresión y penetrancia variables. Esto sugiere que la transmisión del vitiligo no se da de una clásica manera mendeliana, sino más bien es una transmisión compleja y poligénica con una expresión variable de los genes relacionados (4).

Aunque la causa básica del vitiligo aún permanece desconocida, en los últimos años se han realizado considerables progresos en el conocimiento de esta enfermedad. Se sabe que el punto final en la patogenia del vitiligo es la desaparición del melanocito, pero se desconoce cuál es su origen, es decir, si esta desaparición está condicionada por un defecto intrínseco del melanocito o es secundaria a alteraciones de los elementos que forma su entorno, como son el queratinocito, la célula de Langerhans y los elementos dérmicos.

Existen tres teorías para explicar la etiopatogenia del vitiligo, ninguna de ellas es de entera satisfacción, pero a la vez no son excluyentes entre sí (23).

- ***Teoría neural***

Propuesta por Lerner, 40 años atrás(13), según esta teoría, un mediador neuroquímico liberado en las terminaciones nerviosas cercanas al melanocito provocaría su destrucción o inhibiría la reacción tirosina-tirosinasa. Las razones que motivaron esta teoría son que, en algunos casos, el vitiligo tiene una distribución segmentaria, respeta áreas denervadas en pacientes con lesiones del SNC y en los pacientes con la variedad metamérica, la sudoración está disminuida en la piel enferma. Además, esta teoría se ve reforzada por el origen embriológico común de las células neurales y melanocitos y por el hecho de que tanto la melanina como la epinefrina utilizan la tirosina como sustrato(37).

- ***Teoría autocitotóxica***

El vitiligo aparecería como consecuencia de la autodestrucción de los melanocitos por productos tóxicos generados por ellos mismos en el proceso de síntesis de la melanina, de esta teoría hay dos variantes:

- La sobreproducción o incapacidad para inactivar algunas enzimas y/o productos intermedios de la síntesis de melanina como tirosinasa, componentes fenólicos y DOPA, que son tóxicos para los melanocitos
- El fracaso del melanocito en su función de eliminador de radicales libres tóxicos, cuya acumulación podría matar a los melanocitos.

- ***Teoría autoinmune***

Es la teoría que cuenta con más adeptos y que a la vez, es capaz de explicar varios de los fenómenos que nos encontramos en esta enfermedad. Varios hechos apoyan, unos de forma directa y otros de forma indirecta, esta teoría. La asociación de vitiligo con enfermedades autoinmunes está bien documentada en diversas series, particularmente con hipertiroidismo y tiroiditis de Hashimoto, asimismo la incidencia de vitiligo en pacientes con enfermedades autoinmunes ha sido señalada entre el 10-15%, en contraposición con el 1% señalado en la población normal. Más del 50% de pacientes con vitiligo tiene al menos un autoanticuerpo, siendo los más frecuentes los antitiroglobulina, los microsomales y la anticélula parietal gástrica, estos tres se encuentran en el 10-17%. Con menor frecuencia se encuentran anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimúsculo liso, anticorteza suprarrenal y otros. También mencionar la presencia en el suero de anticuerpos contra antígenos de superficie de los melanocitos. Se trata de anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie expresados selectivamente por los melanocitos. Su titulación corre paralela a la extensión y actividad de la enfermedad. En pacientes con vitiligo, tanto de raza blanca como de raza negra, se ha demostrado una alta prevalencia de HLA-DR4 y sabemos que los genes de la respuesta inmune se hallan en la región DR del complejo HLA. Los pacientes con vitiligo presentan alteraciones en varios parámetros que intervienen en la inmunorregulación sin que todos ellos sean constantes y sin que al menos por el momento nos sirvan para explicar la patogenia de la enfermedad (37).

enfermedad (37).

En un intento de aunar todas las teorías se ha propuesto que el vitiligo surge como resultado de una sucesión de fenómenos, a partir de una circunstancia precipitante, sobre un individuo predisuesto genéticamente.

Una agresión o una estimulación neural de los melanocitos por un neurotransmisor o sus metabolitos producirían una estimulación del metabolismo de estas células, lo que llevaría a una sobreproducción de metabolitos tóxicos que lesionarían la célula y causarían la liberación de productos antigénicos.

Después de la actuación de estos factores inductores, el sistema inmune iniciaría la respuesta con la producción de anticuerpos contra estos antígenos, amplificaría y perpetuaría de esta manera la destrucción celular (37).

Clínicamente el vitiligo se caracteriza por la presencia de placas amelanóticas de distinto tamaño y distribución, consecuencia de la pérdida de melanocitos en estas áreas. Las lesiones tienen los límites bien definidos y son totalmente asintomáticas.

En ocasiones, el borde de las lesiones tienen un nivel de color intermedio (vitiligo tricrómico), en otras un halo inflamatorio (vitiligo inflamatorio) y en ocasiones un anillo de hiperpigmentación.

Las áreas afectadas con más frecuencia son las zonas periorificiales, la cara flexora de muñecas, la cara extensora de las extremidades (codos, rodillas, dorso de las manos y pies), las axilas, las ingles y la mucosa oral. Es relativamente frecuente el fenómeno de Köebner.

El curso es imprevisible mientras algunos pacientes apenas muestran progresión de la enfermedad desde su aparición, en otros la aparición de lesiones nuevas y el crecimiento de las ya existentes es prolongado.

La repigmentación espontánea ocurre en algunos casos pero siempre en porcentajes muy bajos (5-8%), cuando la repigmentación espontánea ocurre, usualmente se nota en una o pocas máculas repigmentación perifolicular o centripeta. Un patrón perifolicular de repigmentación sugiere fuertemente que la reserva de melanocitos está ubicada en el folículo piloso.

La repigmentación espontánea es sugestiva de que los pacientes responderán favorablemente a la terapia.

En la literatura mundial se han descrito diversos sistemas de clasificación. La mayoría de ellos se basan en la distribución o localización de las lesiones despigmentadas (15).

Clasificación del vitiligo (según Ortonne, 1983)

Vitiligo localizado	Vitiligo generalizado	Vitiligo universal
1. Focal: una o más máculas en un área, pero no claramente en un segmento	Acrofacial: extremidades distales y cara	Más del 80% de despigmentación
2. Segmentario: una o más manchas en un patrón casi dermatómico	Vulgaris: numerosas máculas a lo largo de la superficie corporal con un patrón de distribución simétrico	
3. Mucoso: solamente membranas mucosas afectadas	Mixto: acrofacial y/o vulgaris y/o segmentario	

Destacar que el vitiligo segmentario es una entidad distinta, que difiere del vitiligo no segmentario, en las características clínicas, curso y respuesta al tratamiento (14).

En distintos estudios se revela que el vitiligo puede causar serios problemas psicosociales por aquellos que lo padecen. La mayoría de los pacientes muestran una baja autoestima y experimentan un alto grado de ansiedad y vergüenza particularmente cuando conocen y se interrelacionan con extraños. La calidad de vida está afectada en la tercera parte de los pacientes con vitiligo. Muchos pacientes sienten ansiedad por la actitud desenfadada de muchos médicos, que se refleja en expresiones como es un “desorden cosmético” y que “deben aprender a vivir con él”. El impacto psicosocial sobre los niños no debe ser subestimado, ellos son objeto de burlas en la escuela (4).

El diagnóstico del vitiligo siempre es clínico(1). La característica histológica del vitiligo es una ausencia total de melanocitos, en el margen de la mácula acrómica se pueden observar melanocitos aberrantes con citoplasma vacuolado, complejos de melanosomas y núcleos picnóticos se pueden observar por microscopía electrónica. A lo largo de la unión dermoepidérmica se observa un infiltrado mononuclear. También se han visto anomalías en los queratinocitos de las máculas de vitiligo. La presencia de vacuolización citoplásmica y material granular extracelular se origina de los queratinocitos aberrantes. Se han asociado a las áreas lesionadas cambios degenerativos en las glándulas sudoríparas y también en las terminaciones nerviosas periféricas. Los hallazgos histopatológicos han sido usados como soporte de las diferentes teorías etiopatogénicas del vitiligo(13).

En el tratamiento de un paciente con vitiligo hay que considerar varios factores, por lo que es importante individualizar la decisión final.

CONSIDERACIONES GENERALES

Los puntos fundamentales a contemplar en la estrategia terapéutica del vitiligo son:

- Necesidad de instaurar o no un tratamiento: la decisión de instaurar o no un tratamiento se basa fundamentalmente en dos puntos:

- Fototipo de piel del paciente
- Repercusión psicológica de la enfermedad.

Como norma general, a los pacientes con fototipo I y II (Anexo 1), sin graves repercusiones psicológicas, bastará con tranquilizarlos, adoptar medidas fotoprotectivas y aconsejar el tratamiento cosmético. En caso de que se decida llevar a cabo un tratamiento, hay que dejar bien claro que, en general, los criterios exigibles a un “buen tratamiento”, como son la facilidad de administración, la comodidad posológica, la brevedad y el bajo costo, no se dan por completo en la terapéutica del vitiligo y por lo tanto se requiere de la total colaboración del paciente.

- Elección del tipo de tratamiento: Dependerá de uno de los siguientes factores:
 - Edad: Algunos tipos de tratamiento no son aconsejables utilizarlos en niños menores de 12 años por desconocerse aún los efectos a largo plazo. Este es el caso de la PUVaterapia y los psoralenos sistémicos.
 - Extensión de la enfermedad, en general con una afección inferior al 20% de la superficie cutánea emplearemos tratamiento tópico. Entre el 20 y el 50% tratamientos sistémicos y más del 50% nos plantearemos la despigmentación de las áreas normalmente pigmentadas.
 - Tipo de la enfermedad, el vitiligo metamérico, de evolución estable y extensión reducida, es candidato al tratamiento quirúrgico.

MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Como base para una adecuada respuesta al tratamiento el paciente requiere tranquilidad y comprensión acerca de su enfermedad. Todos deben utilizar pantallas solares, con el fin de proteger de quemaduras solares las áreas afectadas por la enfermedad. Los filtros solares opacos con un factor de protección superior a 30 o que contienen óxido de zinc o titanio o ambos, son los más adecuados para este doble propósito.

REPIGMENTACIÓN

Incluye cualquier intento para revertir la despigmentación y reestablecer la normalidad en las máculas de vitiligo establecidas.

La piel despigmentada se caracteriza fundamentalmente por la pérdida de los elementos celulares productores de melanina, el reestablecimiento del pigmento en consecuencia dependerá de la proliferación de melanocitos localizados en algunos reservorios y su correspondiente migración hacia las máculas de vitiligo. El reservorio de melanocitos es el folículo piloso, específicamente en el tercio inferior del mismo. La importancia de los folículos pilosos como reservorios de melanocitos se enfatiza por el hecho de que la piel lampiña no responde adecuadamente al tratamiento médico estándar, como ejemplo tenemos los pulpejos y extremos distales de los dedos, piel de codos, genitales, labios, solo responderán a la terapia médica si queda pigmento residual en las máculas de vitiligo.

Todas las opciones terapéuticas, requieren la colaboración del paciente, y deben instituirse con la comprensión de las ventajas y las limitaciones de cada procedimiento.

Las dos primeras modalidades se consideran el **tratamiento estándar** del vitiligo, tanto en adultos como en la edad pediátrica.

GLUCOCORTICOIDES TÓPICOS

Desde 1970 se han reportado resultados alentadores con el uso de corticosteroides tópicos en pacientes con vitiligo (7).

Los efectos de los corticosteroides tópicos en los pacientes con vitiligo pueden ser atribuidos a:

- Acción inmunosupresora
- Estimulación de melanocitos para repoblar las máculas de vitiligo
- Suprimir la autodestrucción de los melanocitos, controlando la citotoxicidad asociada a factores del complemento y anticuerpos antimelanocitos.

Xunquan y cols., realizaron un estudio con 50 pacientes de 3 a 54 años, con ulobetasol tópico (esteroide de alta potencia), en una aplicación diaria, durante 6 semanas, en el 44% de los pacientes se observó más del 50% de repigmentación de las máculas de vitiligo (7).

La primera evidencia de repigmentación en las lesiones de vitiligo se observa de un mes a cuatro meses después de iniciada la terapia tópica con esteroides, el primer signo de respuesta al tratamiento es la aparición de islas perifoliculares de repigmentación en las áreas de vitiligo, estas islas gradualmente coalescen. La repigmentación continúa incluso dos a cuatro meses después de terminado el curso con esteroides tópicos. La interrupción del tratamiento por cuatro meses ayuda a evitar el problema de atrofia cutánea relacionada a esteroides y los cursos repetidos de tratamiento por lo regular incrementan la efectividad de la repigmentación.

En 1984 Kumas reportó que tratamientos con esteroides de alta potencia en lesiones faciales alcanzan hasta una repigmentación del 87.5%, siendo menos existosa en otras localizaciones con repigmentación del 44% (6). Mujtaba en 1995 describió que el porcentaje de repigmentación en los pacientes con vitiligo, que reciben tratamiento con esteroides de alta potencia es mayor al 50% (10) y (14).

Estos estudios han llegado a concluir que la recomendación es el utilizar una terapia intermitente con cursos de tratamiento de seis semanas y seguimientos cada dos semanas para valorar efectos adversos asociados (7).

Entre los eventos adversos asociados al tratamiento con esteroides tópicos de alta potencia se describen la presencia de atrofia en el sitio de aplicación, principalmente con esteroides de clase III y IV (4).

Los esteroides tópicos deben ser considerados en niños menores de 9 años, los cuales no son candidatos para PUVA tópico por sus efectos colaterales y pueden emplearse con tras modalidades (8).

FOTOTERAPIA Y FOTOQUIMIOTERAPIA

La fototerapia es la exposición a radiaciones no ionizantes con beneficio terapéutico, esto puede implicar la exposición a radiaciones UVB, UVA u otras combinaciones. La fotoquimioterapia (PUVA) es el uso terapéutico de la radiación en combinación con un químico fotosensibilizante.

Actualmente esto hace referencia al uso de psoralenos y radiación UVA. El tratamiento con estas modalidades puede incluir una exposición parcial o total del cuerpo(36).

PUVAterapia sistémica

Es el tratamiento efectivo más práctico, para los pacientes mayores de 10 años, con vitiligo distribuido con amplitud en los que las otras opciones no fueron satisfactorias (5).

Consiste en la administración de psoralenos por vía oral y posterior exposición a UVA. El mecanismo de acción se desconoce, pero es posible que la repigmentación se produzca por la activación de melanocitos procedentes de un reservorio localizado en el folículo piloso. (38)

Como fuente de UVA puede emplearse el sol natural o fuentes artificiales de UVA, de alta intensidad. Siempre que se disponga, es preferible la segunda posibilidad, ya que éstas nos permiten la monitorización de la dosis y el tratamiento durante todo el año.

Los psoralenos más empleados son el 8-MOP, el TMP (trioxalen) y el 5-MOP (5 metoxipsoraleno), si bien con éste último aún se tiene poca experiencia. La elección del tipo de psoraleno depende fundamentalmente del fototipo del paciente y de la capacidad de monitorizar la dosis de radiación UVA. Como norma general, el TMP se emplea en fototipos I, II, III y en los demás casos el 8-MOP. Los dos últimos psoralenos no se encuentran disponibles en México.

Sahin y cols, en un estudio retrospectivo de 31 pacientes con vitiligo tratados con PUVAterapia sistémica, encontraron que el 37% de los pacientes alcanzaron una repigmentación entre el 51-75%, sólo 6 pacientes más del 75% de repigmentación. Siendo la cara y el cuello las áreas con mejor respuesta y las manos y los pies los más resistentes a la terapia (23).

Se deben seleccionar pacientes confiables a apearse al tratamiento, con áreas vitiliginosas que ocupen más del 20% de la superficie corporal y que no sean de la forma clínica segmentaria y/o acral.

Si se emplea una fuente artificial de UVA (320-360 nm), las dosis de psoraleno varían entre 0.3-0.6 mg/kg de 8 MOP por vía oral 2 horas antes de la exposición a UVA.

Si como fuente de UVA se emplea el sol natural, con las mismas dosis de psoralenos se iniciará una exposición solar, entre las 11-14 horas, de 5-10 minutos para ir aumentando gradualmente 5 minutos hasta alcanzar un máximo de 30-45 minutos.

Los resultados son muy variables y dependen de muchos factores. En general se acepta que una repigmentación parcial puede obtenerse en un 70% de los casos, pero con un resultado cosmético bueno en menos del 20% (10).

En pocos casos la repigmentación es permanente siendo mucho más frecuente la pérdida de la repigmentación al año de suspender la PUVAterapia. La repigmentación suele iniciarse en las áreas perifoliculares para ir extendiéndose y confluyendo luego al mismo tiempo que y de manera muy lenta, se inicia la repigmentación por los bordes de las máculas.

PUVAterapia tópica

Pueden utilizarse las mismas fuentes de UVA y psoralenos que en la modalidad anterior. El psoraleno tópico con que se tiene mayor experiencia es con el 8-MOP y la solución estándar al 1% debe diluirse al 0.1-0.01% debido a su potente fototoxicidad.

Esta solución se aplica 30-45 minutos antes de la exposición a UVA y se emplea una dosis de irradiación de 0.12-0.25 J/cm o la exposición al sol durante 1-2 minutos, para ir aumentando la dosis lentamente hasta alcanzar el eritema (normalmente no más de 2-3 J/cm o 10 minutos de exposición al sol)

La principal indicación la constituyen los casos de afección localizada, pacientes con un compromiso menor del 20% de la superficie corporal (9). Observándose una repigmentación del 20%.(30)

PUVAsof t3pico

Mujtaba y cols., reportaron una repigmentación del 25% en 23 pacientes menores de 12 años que utilizaron exposición solar asociado a 8-MOP al 0.01% con petrolato (10).

PSORALENOS EXTRAÍDOS DE CÍTRICOS

Se han utilizado tratamientos a base de aceite esencial de la lima o esencia de bergamota, son menos activos que los psoralenos sintéticos, pero

también menos peligrosos, diluidos con alcohol, brindan mejores resultados sin llegar a producirse esas quemaduras ampollosas de la piel que han desprestigiado tanto a los psoralenos sintéticos, también se ha usado toques con ácido acético y éter que producen irritación y por tanto hiperemia de los tejidos(2).

UVB DE BANDA CORTA

Los rayos UVB de banda corta se han incluido en el tratamiento de repigmentación en pacientes con vitiligo generalizado.

Las ventajas del uso de UVB de banda corta sobre la PUVAterapia oral incluye cursos de tratamiento más cortos, no hay necesidad de psoralenos orales (sin efectos sistémicos), menos incidentes de quemaduras, no hiperqueratosis después de irradiaciones prolongadas, menos contraste entre las áreas despigmentadas y la piel normal, uso seguro en niños y mujeres embarazadas (15).

Sin embargo aún no se establecen los efectos adversos a largo plazo de esta terapia, no existen datos disponibles en seres humanos que sugieran una dosis máxima segura de radiación, motivo por el cual el riesgo de cáncer de piel continúa siendo un efecto adverso a considerarse(4). También debemos mencionar la poca accesibilidad en nuestro medio a este tipo de infraestructura, como limitante en el empleo de esta terapia.

KHELLIN-UVA

Consiste en la administración de Khellin por vía oral o tópica y la posterior exposición a UVA. El khellin es un furocromo con alguna similitud estructural al 8-MOP pero con la gran ventaja de que es mucho menos fototóxico.

Como efectos colaterales se describen elevación de las transaminasas pasajera y reversible en el 30% de los casos y con menor frecuencia náuseas e hipotensión. Los efectos a largo plazo sobre el ADN celular son por el momento desconocidos.

En cuanto al resultado existe menor experiencia que con PUVA. En una serie larga, el 41% mostró repigmentación del 70% o más después de 100-200 tratamientos (37).

PUVA – CALCIPOTRIOL

Recientemente se ha reportado que la combinación de PUVA y calcipotriol es más efectiva y tiene resultados más rápidos, que el tratamiento con PUVA únicamente.

La aplicación de calcipotriol en crema (59ng/g) por la noche y la exposición a la luz solar en la siguiente mañana durante 10 minutos, es el método ahora estudiado. Con este tratamiento se obtuvo repigmentación de marcada a completa en 10 de 18 pacientes, la primera evidencia de repigmentación se obtuvo entre las 6 y 12 semanas de tratamiento (1).

La explicación en la utilidad de esta terapia, sería el defecto en el metabolismo del calcio en los queratinocitos de la epidermis de pacientes con vitiligo y la presencia de receptores para vitamina D3 en los melanocitos, sin embargo aún faltan estudios para incluirlo en la terapéutica normal del vitiligo (21).

LEVAMISOL

Los estudios recientes en la terapéutica del vitiligo han mostrado que la despigmentación en el mismo, puede resultar de la ausencia de factores de crecimiento o receptores que son necesarios para la proliferación y migración de los melanocitos, en consecuencia se ha optado por el uso de inmunomoduladores (22).

Pasricha y cols. afirman que el uso del levamisol es simple, seguro y efectivo en el tratamiento del vitiligo y que limita su diseminación, sin embargo, para alcanzar la mayor tasa de repigmentación, es menester asociarlo a otro tratamiento como puede ser esteroides tópicos.

TACROLIMUS

Las anormalidades de la inmunidad humoral y celular, han sido documentadas en pacientes con vitiligo. La terapéutica con drogas inmunomoduladoras se ha investigado como agentes repigmentantes para este desorden. El tacrolimus en ungüento, es postulado por su efecto inhibitor en la producción de citoquinas proinflamatorias.

las ventajas del tratamiento con este agente la facilidad de aplicación, mínimos efectos adversos y la rapidez en la repigmentación (27) y (29).

Otras alternativas

Vitamina E y PUVA, cobre, clofazimina, ciclofosfamida, ciclosporina, isoprosinina, emulsiones con alquitrán. La terapia multivitamínica (ácido fólico/vitamina B12/vitamina C) ha provocado repigmentación sobre todo en niños. El cobre acelera la oxidación de la DOPA (5).

TRATAMIENTO DESPIGMENTANTE

Su indicación la constituyen aquellos casos con afección superior al 50% de la superficie corporal, en los que probablemente es más fácil la despigmentación o aclaración de la piel sana que intentar la repigmentación de la piel enferma (11).

TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS

Entre los que encontramos, la realización de tatuajes, injertos epidérmicos, autólogos, injertos con cultivos celulares autólogos.

JUSTIFICACIÓN

Como se ha descrito anteriormente existen múltiples tratamientos útiles en el vitiligo, sin embargo ninguno es completamente eficaz y no existe un estándar de oro, particularmente en pacientes pediátricos en donde estamos más limitados en el uso de fototerapia. En la literatura mundial solo existe un ensayo clínico en el que se compara la eficacia del clobetasol con PUVAterapia en niños, no existen reportes en los que se compare la eficacia y seguridad del uso de psoralenos asociados o no a helioterapia con el clobetasol tópico.

OBJETIVOS

- Comparar el efecto terapéutico del propionato de clobetasol en crema y del 8 metoxipsoraleno con o sin helioterapia en niños con diagnóstico de vitiligo en la consulta de dermatología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

- Describir la frecuencia de la presencia de efectos adversos asociados durante el tratamiento tópico con propionato de clobetasol al 0.05% en crema y 8 metoxipsoraleno al 0.1% con o sin helioterapia

HIPÓTESIS

Los pacientes que reciban como modalidad terapéutica el clobetasol tópico tendrán una repigmentación mayor de más del 25% en las máculas de vitiligo que los que reciban el 8 metoxipsoraleno con o sin helioterapia.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Ensayo clínico abierto, con tres brazos de tratamiento

- A) Propionato de clobetasol al 0.05% en crema, de aplicación tópica
- B) 8 metoxipsoraleno al 0.1% tópico asociado a helioterapia
- C) 8 metoxipsoraleno al 0.1% tópico

Fuente de los pacientes

Se reclutaron pacientes de la consulta externa de dermatología pediátrica, en los cuales se realizó el diagnóstico clínico de vitiligo, en el periodo comprendido de junio 2004 a agosto del 2004.

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra tomando en cuenta las proporciones de remisión de las lesiones estudiadas de vitiligo a las 8 semanas de tratamiento con clobetasol respecto a lo esperado para el 8 metoxipsoraleno con y sin helioterapia. Con un valor α de 0.05 y una β de 0.20, considerando una diferencia del 30% entre las terapéuticas.

- d Magnitud de las diferencias en proporciones
- n Número de individuos en cada grupo de tratamiento
- r Razón entre el número de individuos entre los dos grupos de tratamiento
- P^2 Proporción de individuos con helioterapia y psoraleno que no se recuperan

- p^1 Proporción de individuos con clobetasol que no se recuperan
 p^- $(p^2 + rp^1) / (1+r)$ = promedio ponderado de p^2 y p^1
Los valores $Z\alpha/2 + Z\beta$ se refieren a valores críticos en la distribución

$$\bar{n} = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \bar{p}(1-\bar{p})(r+1)}{(d)^2 r}$$

normal

Se incluirán 20 pacientes por grupo.

Instrumentos para la recolección de datos

- Historia clínica dermatológica
- Fotografías digitales en cada visita, las cuales se tomaron con una técnica estandarizada, la cual consistió en tomar las fotografías a 30cm de distancia de las lesiones, con un fondo blanco, bajo luz natural evitando sombras, en todos los casos se utilizó la misma cámara digital SONY DSC-P10, con una obturación de 0.5, las fotografías fueron analizadas por medio del programa Corel Draw 9.0, realizando un estudio morfométrico a base del análisis de colores, lo cual nos arrojó un porcentaje de color blanco dentro de las imágenes corporales analizadas.

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Ambos géneros.
- Mujeres en edad fértil con prueba de embarazo negativa.
- Afección de menos del 20% de la superficie corporal
- Diagnóstico de vitiligo focal y vulgar
- Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes que hubieran recibido esteroides orales y tópicos 4 semanas antes de iniciar el estudio
- Pacientes que hubieran recibido psoraleno tópico u oral 1 semana antes de iniciar el estudio

- Pacientes que hubieran recibido inmunomoduladores tópicos 4 semanas antes de iniciar el estudio
- Pacientes que estuvieran recibiendo PUVA

Criterios de eliminación

- Falta de apego al tratamiento
- Que el paciente o los padres manifiesten que no desean continuar en el estudio
- Que el paciente reciba durante el estudio esteroides sistémicos y/o tópico diferente al del estudio

Definición de la intervención

A. Esquema de clobetasol en crema al 0.05%

La crema de propionato de clobetasol al 0.05% se aplicó dos veces al día con un intervalo de 12 horas en las máculas de vitiligo, por cursos de seis semanas, con un periodo libre de esteroide de dos semanas, aplicación diaria de un protector solar con un FPS mayor de 60, a las 08:00, 11:00 y 14:00, en las máculas de vitiligo que estuvieran en áreas expuestas al sol.

B. Esquema de 8-MOP tópico asociado a helioterapia

Se diluyó el 8-MOP en petrolato para obtener una concentración final del 0.1%, que se aplicó en las áreas de vitiligo 45 minutos antes de la exposición solar.

Inicialmente la exposición solar fue de 1 minuto. Se incrementó de un minuto en un minuto hasta conseguir un eritema persistente moderado o una exposición máxima de 10 minutos. El tratamiento se realizó tres veces a la semana.

Después de la exposición solar, el medicamento fue retirado con agua y jabón y se aplicó un protector solar en las máculas de vitiligo que se encontraban en áreas expuestas al sol.

C. Esquema de 8-MOP sin asociar a helioterapia

Se diluyó el 8-MOP en petrolato para obtener una concentración final del 0.1%, que se aplicó en las áreas de vitiligo todas las noches y se lavó por la mañana con agua y jabón, se aplicó protector solar en las lesiones de vitiligo que se encontraban en áreas expuestas al sol.

Criterios para la evaluación de la intervención

Para valorar la respuesta al tratamiento se tomaron fotografías clínicas con la técnica anteriormente descrita.

Definición operativa de las variables

Variables dependientes

1. Eficacia

Definición operacional: La eficacia se evaluó de acuerdo al porcentaje de repigmentación de la lesión tratada con respecto a la dimensión de la mácula al inicio del tratamiento de la siguiente manera:

Categorías de repigmentación

- Ninguna – 0%
- Pobre – 1 - 25%
- Moderada – 26 – 50%
- Buena – 51 – 75%
- Excelente – más del 75%

A su vez el porcentaje de repigmentación se obtuvo por medio del estudio morfométrico con ayuda del programa Corel Draw Versión 9, el cual nos dio el porcentaje de mejoría de cada una de las lesiones.

Escala de medición: Cuantitativa continua

2. Seguridad

Definición operacional: La seguridad del tratamiento se definió como la ausencia de reacciones adversas clínicas.

En las lesiones tratadas con propionato de clobetasol al 0.05% en crema se vigiló la presencia de:

- Atrofia, piel delgada y lisa, con telangiectasias, disminución del pigmento y desaparición del vello
- Reacciones acneiformes, erupción monomorfa caracterizada por la presencia de comedones cerrados en los sitios de aplicación tópica del esteroide
- Hipertrichosis

En las lesiones tratadas con 8-MOP más helioterapia se vigiló la presencia de

- Fototoxicidad: eritema severo, enrojecimiento de la piel acompañado de dolor intenso
 - Ampollas
 - Hiperpigmentación perilesional

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

Escala de medición: Cualitativa nominal

Variables de control

1. Edad

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

Escala de medición: Cuantitativa continua

2. Cronicidad de la enfermedad

Definición operacional: Tiempo en meses desde la aparición del vitiligo

Escala de medición: Cuantitativa continua

3. Fototipo cutáneo

Definición operacional: Color de piel de acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick (Anexo 1)

Escala de medición: Cualitativa categórica

4. Sexo

Definición operacional: Se determinó el género en masculino o femenino

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

5. Superficie corporal afectada

Definición operacional: Porcentaje de piel afectada de acuerdo a la valoración de segmentos corporales según la edad de Lund y Browder (Anexo 2)

Escala de medición: Cuantitativa dicotómica

6. Antecedente familiar

Definición operacional: Historia familiar positiva al diagnóstico de vitiligo

Escala de medición: Cualitativa dicotómica

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

En el servicio de dermatología se atienden un promedio de 15 pacientes con vitiligo cada mes, por lo que cubrir el tamaño de la muestra es factible. Los medicamentos utilizados para llevar a cabo el estudio serán donados por los laboratorios fabricantes, por lo que no implicarán un impedimento económico el que se lleve a cabo y se cuenta con el personal y la capacitación adecuada para la evaluación correcta de los pacientes.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio de investigación se apega a la Declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud. Es requisito la obtención del consentimiento informado escrito de los padres o tutores, previa explicación de los posibles efectos secundarios e indeseables del medicamento.

El protocolo fue aprobado por los comités de investigación y ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Conflicto de intereses. El laboratorio farmacéutico sólo proporcionará el medicamento, no influirá esto en la evaluación de los resultados ni en la decisión de publicar el trabajo o de presentarlo en diferentes foros, ya sea nacionales o internacionales.

RESULTADOS

Se incluyeron 28 pacientes de 2 a 15 años de edad (8.78 ± 3.54), 15 del sexo femenino y 13 del sexo masculino, se aleatorizaron en los 3 grupos de tratamiento: 7(25%), en el grupo de tratamiento con clobetasol, 9 (32.14%) en el grupo de 8-MOP con helioterapia y 12 (42.85%) en el grupo de 8-MOP sin helioterapia.

Se eliminaron del estudio a 4 pacientes por no acudir a las citas de seguimiento o por falta de apego al tratamiento, 2 pacientes del grupo de clobetasol, 1 paciente del grupo de 8-MOP más helioterapia y 1 del grupo de 8-MOP con helioterapia.

Se presentaron dos eventos adversos (fototoxicidad) en el grupo de pacientes tratados con 8-MOP con helioterapia. Los datos demográficos se detallan en el cuadro 1.

CUADRO 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en cada grupo de tratamiento.

	<i>Clobetasol</i>	<i>8-MOP + helioterapia</i>	<i>8-MOP sin helioterapia</i>	<i>TOTAL</i>
<i>Número de pacientes</i>	7(2.5%)	9(32.14%)	12 (42.85%)	28(100%)
<i>Edad (años)</i>	8.71±2.62	9.5±3.53	8.25±4.13	8.78±3.54
<i>Género F/M</i>	3(42.8%)/4(57.1%)	5(55.5%)/4(44.4%)	7(58.3%)/5(41.6%)	15(53.5%)/13(46.4%)
<i>SC afectada (%)</i>	1.47±3.75	0.010±0.016	0.017±0.014	0.38±1.88
<i>Edad de inicio de la enfermedad</i>	4.57±3.30	7.33±2.82	6.25±3.86	6.17±3.46
<i>Reacciones adversas</i>	0	2(7.14%)	0	2(7.14%)
<i>Pacientes que abandonaron el estudio</i>	2(7.6%)	1(3.8%)	1(3.8%)	4(15.2%)
<i>Tiempo de evolución</i>	4.14±1.77	2.22±1.56	2±1.48	2.70±1.77

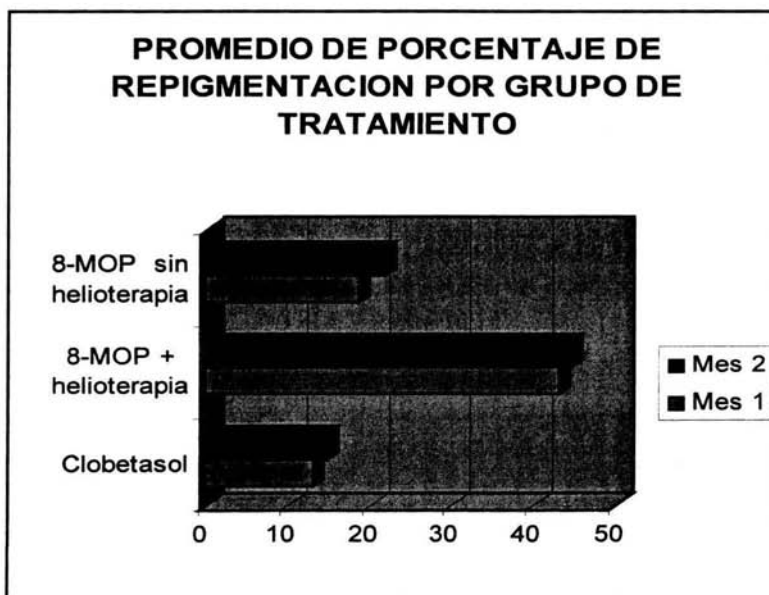
p>0.05

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PROPIONATO DE CLOBETASOL AL 0.05% EN CREMA Y DEL 8 METOXIPSORALENO CON Y SIN HELIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS CON VITILIGO

Se realizó prueba de ANOVA de un factor para analizar las diferencias entre los promedios de porcentaje de repigmentación entre los tres grupos, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 2. Promedios de porcentaje de repigmentación por grupo de tratamiento al mes y a los dos meses de tratamiento.

	<i>Clobetasol</i>	<i>8-MOP + helioterapia</i>	<i>8-MOP sin helioterapia</i>	
Mes 1	13.0	43.1	18.5	p>0.05
Mes 2	14.8	44.6	21.8	p>0.05



PACIENTE GRUPO CLOBETASOL



FOTO INICIAL



**FOTO AL SEGUNDO MES
DE TRATAMIENTO**

PACIENTE GRUPO 8-MOP CON HELIOTERAPIA



FOTO INICIAL



**FOTO AL SEGUNDO MES
DE TRATAMIENTO**

PACIENTE CON TRATAMIENTO CON 8-MOP SIN HELIOTERAPIA

FOTO INICIAL



FOTO AL SEGUNDO MES DE TRATAMIENTO



DISCUSIÓN

- El vitiligo afecta, según la literatura, toda las edades, siendo raro en el lactante y frecuente en niños entre los 3 y 4 años; en nuestro grupo de estudio el promedio de edad de inicio fue de 6.17+/- 3.46, coincidiendo con los reportes bibliográficos.
- El porcentaje de repigmentación reportado en la literatura para el uso de clobetasol tópico en vitiligo es de más del 50%, y en nuestro estudio se encontró un porcentaje de repigmentación de 13% al primer mes de aplicación y de 14.8% al segundo mes. Con respecto al 8-MOP más helioterapia se encontró en la literatura un porcentaje de repigmentación del 20% y en nuestro estudio de 43.1% al primer mes de aplicación y 44.6% al segundo mes. El grupo de 8-MOP sin helioterapia mostró un porcentaje de repigmentación, en nuestro estudio, de 18.5% al primer mes de aplicación y de 21.8% al segundo mes, sin encontrar referencia bibliográfica de este dato en la literatura.
- El grupo de pacientes tratados con clobetasol presentó un porcentaje de repigmentación menor en comparación con los otros esquemas de tratamiento propuestos. Cabe destacar que estos pacientes tenían más superficie corporal afectada y un tiempo de evolución de la enfermedad mayor, que podría explicar la menor respuesta terapéutica, a pesar de que estas dos variables no fueron estadísticamente significativas; probablemente por el escaso número de pacientes reclutados.
- Como único efecto adverso dentro de los tres esquemas de tratamiento, encontramos fototoxicidad en los pacientes tratados con 8-MOP más helioterapia, lo que se correlaciona con lo descrito en la literatura. Con respecto al clobetasol, no encontramos ninguno de los efectos adversos descritos en la bibliografía.
- El apego al tratamiento en general fue adecuado, en relación a cada esquema terapéutico, observando menor facilidad en el grupo de pacientes tratados con 8-MOP más helioterapia, debido a los horarios escolares y la superficie corporal tratada.
- La evidencia de una repigmentación más rápida fue la principal ventaja observada en el grupo de 8-MOP con helioterapia, siendo la fototoxicidad y la exposición al sol sus principales desventajas por lo anteriormente mencionado.

- La fácil aplicación fue la principal ventaja tanto del clobetasol como del 8-MOP sin helioterapia.
- Debemos aclarar que los resultados presentados hasta el momento son preliminares, ya que continuaremos con el estudio para completar el tamaño de la muestra propuesto inicialmente.

CONCLUSIONES

- El uso del clobetasol al 0.05% en crema y el 8-MOP con o sin helioterapia está indicado en el tratamiento de niños con vitiligo.
- Los resultados del presente estudio no son aún concluyentes, porque el tamaño de muestra no se ha completado.
- Los tres esquemas terapéuticos propuestos son seguros en el manejo de niños con vitiligo si se tiene en cuenta el bajo porcentaje de efectos adversos reportados.
- Los esquemas propuestos son accesibles y de fácil aplicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, and Fitzpatrick TB. Dermatología en Medicina General. Argentina: Ed. Médica Panamericana S.A.; 2001.
2. Saúl A. Lecciones de Dermatología. México: Méndez Editores S.A. de C.V.; 2001
3. Arenas R. Dermatología, Atlas: diagnóstico y tratamiento. México: McGraw - Hill Interamericana; 1996

4. Njoo M.D. Treatment of Vitiligo. Amsterdam: Thela Thesis; 2000.
5. Kenney JA. Vitiligo treated by psoralens. Archives of Dermatology 1971;103: 475-480.
6. Kumari J. Vitiligo treated with topical clobetasol propionate. Archives of Dermatology 1984; 120: 631-635.
7. Xunquan L, Changgeng S, Peiying J, Huaiqu W, Gan-Yun Y, and Yawalkar S. Treatment of localized vitiligo with ulobetasol cream. International Journal of Dermatology 1990; 29: 295-297.
8. Nordlund JJ, Halder RM, and Grimes P. Managment of vitiligo. Dermatologic Clinics 1993; 11: 27-33.
9. Grimes P. Vitiligo: An Overview of Therapeutic Approaches. Dermatologic Clinics 1993;11: 325-338.
10. Khalid M, Mujtaba G, and Haroon TS. Comparison of 0.05% Clobetasol propionate cream and topical PUVASOL in Childhood vitiligo. International Journal of Dermatology 1995; 34: 203-205.
11. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, Lewis CW, Pariser DM, Nordlund JJ, Grimes P, and Halder RM. Guidelines of care for vitiligo. Journal of American Academy of Dermatology 1996; 35: 620-626.

12. Jimbow K. VITILIGO: Therapeutic Advances. *Dermatologic Clinics* 1998; 16: 400-407.
13. Kovacs S. VITILIGO. *Journal of American Academy of Dermatology* 1998; 38: 647-666.
14. Khalid M and Mujtaba G. Response of segmental vitiligo to 0.05% clobetasol propionate cream. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 705-710.
15. Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, and Bossuyt PMM. Nonsurgical Repigmentation Therapies in Vitiligo: Meta - analysis of the literature. *Archives of Dermatology* 1998; 134: 1532-1540.
16. Njoo MD, Bossuyt PMM, and Westerhof W. Management of Vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in The Netherlands. *International Journal of Dermatology* 1999; 38: 866-872.
17. Njoo MD, Westerhof W, and Bossuyt PMM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo. *Archives of Dermatology* 1998; 134: 1543-1549.
18. Njoo MD, Westerhof W, and Bossuyt PMM. The development of guidelines fo the treatment of vitiligo. *Archives of Dermatology* 1999; 135: 1514-1521.

19. Njoo MD, Bos JD, and Westerhof W. Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris. *Archives of Dermatology* 1999; 135: 407-413.
20. Kyung S and Jung Lee H. Clinical and Laboratory Studies. *Journal of American Academy of Dermatology* 1996; 35: 671-674.
21. Miquel FJ and Boniche A. Nuevas opciones en el tratamiento del vitiligo. Servicio de Dermatología. Hospital de la Ribera. Valencia. 2000
22. Halder RM and Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatologic Clinics* 2000; 18: 79-89.
23. Alarcón H, Gutiérrez R, and Gracida C. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. *Revista Centro Dermatológico Pascua* 2000; 9: 177-188.
24. Román D, Mateos A, Sánchez E, Valero J, Cazarín J, and Magaña M. Vitiligo: caracteres clínicos en una muestra de niños mestizos mexicanos. *Actas de Dermatología & Dermatopatología* 2001; 1: 67-68.
25. Cockayne SE, Messenger AG, and Gawkrödger DJ. Vitiligo treated with topical corticosteroids: Children with head and neck involvement respond well. *Journal of American Academy of Dermatology* 2002; 46.
26. Roelandts R. The history of phototherapy: Something new under the sun?. *Journal of American Academy of Dermatology* 2002; 46.

27. Grimes P, Soriano T, and Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *Journal of American Academy of Dermatology* 2002; 47.
28. Camacho F and Mazuecos J. Oral and topical L-phenylalanine, clobetasol propionate, and UVA/sunlight - A new study for the treatment of vitiligo. *Journal of Drugs Dermatology* 2002; 2: 127-131.
29. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz C, and Torres- Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Archives of Dermatology* 2003; 139: 581-585.
30. Parsad D, Pandhi R, Dogra S, and Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *Journal of American Academy of Dermatology* 2004; 50.
31. Hann SK. Vitiligo. *Emedicine* . 2001.
32. Nordlund JJ. Recent investigation on vitiligo vulgaris. *Dermatologic Clinics* 1997; 15: 69-78.
33. Clayton R. A double blind trial of 0.05% clobetasol propionate in the treatment of vitiligo. *British Journal of Dermatology* 1977; 96: 71-73.

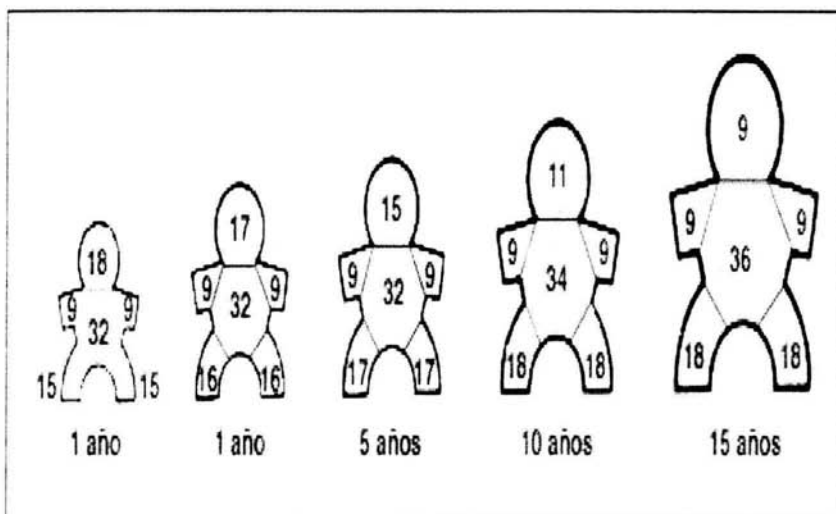
34. Burton N. Management of Vitiligo in Children. *Pediatric Dermatology* 1986; 3: 498-510. 1986.
35. Halder RM, Grimes P, Cowan CA, Enterline JA, Chakrabarti SG, and Kenney JA. Childhood vitiligo. *Journal of American Academy of Dermatology* 1987; 16: 948 - 954.
36. Drake LA, Goltz RW, Graham GF, and Lewis CW. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. *Journal of American Academy of Dermatology* 1994; 31: 643-648.
37. Ferrándiz C. *Pigmentaciones Cutáneas*. Barcelona: 2004.
38. Ortonne JP, MacDonald DM, Micoud A, and Thivolet J. PUVA - induced repigmentation of vitiligo: a histochemical (split-dopa) and ultrastructural study. *British Journal of Dermatology* 1979; 101: 1-12.

ANEXO I: Fototipos cutáneos y reactividad de la piel humana a la radiación solar

Fototipos*	Descripción	Sensibilidad al sol
I - Blanca	Se quema con facilidad, nunca se broncea	Muy sensible
II - Blanca	Se quema con facilidad, se broncea muy poco	Sensible
III - Morena Clara	Se quema moderadamente, se broncea moderadamente	Normal
IV - Morena Moderada	Se quema poco, se broncea con facilidad	Normal
V - Morena oscura	Se quema rara vez, se broncea bastante	Poco sensible
VI - Negra	Nunca se quema, totalmente pigmentada queima, totalmente pigmentada	Insensible

***Según la Clasificación de Fitzpatrick**

Anexo 2. Porcentaje de los Segmentos Corporales según edad *



* Según LUND Y BRODWER