



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

HALLAZGOS EN MICROSCOPIA  
CONFOCAL DE REFLECTANCIA IN  
VIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
CON VITÍLIGO QUE RECIBEN  
TRATAMIENTO CON LÁSER  
EXCIMER

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Omar Vargas Martínez

TUTORES:

M en C. Mirna Eréndira Toledo Bahena

Dr. Rodrigo Roldan Marín

Dra. Adriana María Valencia Herrera

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

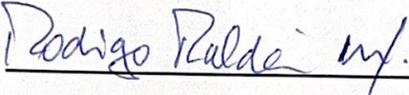
---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



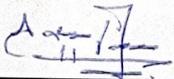
---

**M. EN C. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



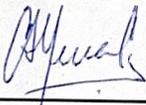
---

**DR. RODRIGO ROLDÁN MARÍN**  
JEFE DEL SERVICIO DE ONCODERMATOLOGÍA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

**DRA. ADRIANA MARÍA VALENCIA HERRERA**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

**DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS**  
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
2.1 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO NO INVASIVO EN DERMATOLOGÍA.....	5
2.2 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA <i>IN VIVO</i> : DEFINICIÓN E HISTORIA.....	6
2.3 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA <i>IN VIVO</i> : USO EN DERMATOLOGÍA.....	9
2.4 FLUJOGRAMA DE TRABAJO DE LA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA .....	20
<b>3. VITÍLIGO</b> .....	<b>21</b>
3.1 DEFINICIÓN.....	21
3.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL VITÍLIGO.....	21
3.3 FISIOPATOLOGÍA .....	22
3.3.1 HIPÓTESIS NEURAL.....	23
3.3.2 GENÉTICA DEL VITÍLIGO .....	23
3.3.3 HIPÓTESIS DEL ESTRÉS OXIDATIVO .....	25
3.3.4 INMUNIDAD INNATA.....	26
3.3.5 INMUNIDAD ADAPTATIVA.....	27
3.4 CLASIFICACIÓN DEL VITÍLIGO .....	30
3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	31
3.6 CURSO DE LA ENFERMEDAD Y COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	39
3.7 DIAGNÓSTICO .....	41
3.7.8 TRATAMIENTO .....	47
<b>4. MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA <i>IN VIVO</i> EN VITÍLIGO.....</b>	<b>49</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>51</b>
<b>6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>52</b>
<b>7. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>52</b>
<b>8. HIPÓTESIS</b> .....	<b>52</b>
<b>9. OBJETIVOS</b> .....	<b>52</b>
<b>9.1 OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>52</b>
<b>9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>52</b>

<b>10. MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>53</b>
<b>11. CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	<b>53</b>
<b>11.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN</b> .....	<b>53</b>
<b>11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>53</b>
<b>11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN</b> .....	<b>54</b>
<b>12. INSTRUMENTOS</b> .....	<b>54</b>
<b>13. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b> .....	<b>55</b>
<b>14. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b> .....	<b>56</b>
<b>15. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>56</b>
<b>16. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO</b> .....	<b>57</b>
<b>17. RESULTADOS</b> .....	<b>59</b>
<b>17.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	<b>59</b>
<b>17.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO</b> .....	<b>59</b>
<b>17.3 HALLAZGOS DE LAS LESIONES DE VITÍLIGO EN LA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA</b> .....	<b>63</b>
<b>18. DISCUSIÓN</b> .....	<b>66</b>
<b>19. CONCLUSIONES</b> .....	<b>71</b>
<b>20. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	<b>73</b>
<b>21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>74</b>
<b>22. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>76</b>
<b>23. ANEXOS</b> .....	<b>78</b>

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero que nada a **Dios** por haberme acompañado y guiado a lo largo de todo este viaje, por ser mi fortaleza en los momentos difíciles y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Deseo expresar mi profunda gratitud a las personas más importantes en mi vida, mis padres, **Enrique Vargas** y **Elvira Martínez**. Que por su destacado ejemplo de vida y sacrificio, he llegado a ser quien soy en la actualidad. Sin su apoyo incondicional, este sueño que ahora he logrado alcanzar no hubiera sido posible.

A mis hermanos **Enrique** y **Fátima**, por ser parte importante de mi vida, por estar presentes y por todo el apoyo en las buenas y en las malas.

Un agradecimiento infinito a mis amigos, en especial a **Crispin Alfaro** por acompañarme en cada uno de mis propósitos, por confiar en mí y por su apoyo desinteresado en todo momento.

A mi tutora de tesis y maestra en Dermatología, la **Dra. Mirna Toledo Bahena**, un agradecimiento inmenso por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección y además de brindarme enseñanzas que me permiten crecer profesionalmente. Sin ella no pudiera haber culminado este proyecto.

A mis maestros en Dermatología la **Dra. Adriana Valencia Herrera** y el **Dr. Carlos Mena Cedillos**, por creer en mí, apoyarme desinteresadamente para pertenecer a su familia dermatológica, brindarme sus conocimientos, soporte profesional y humano.

Mi más sincero agradecimiento al **Dr. Rodrigo Roldán Marín** y a todo el equipo de la clínica de investigación en Oncodermatología de la UNAM por su paciencia, disposición, generosidad y amplios conocimientos para la realización de este proyecto.

A todos los que forman parte de la familia **DermaHIM**, a mis compañeros de la residencia y ahora amigos de la vida, en especial a la **Dra. Laura Hinestroza Rueda**. Gracias a ustedes este camino fue mucho más fácil y feliz, lleno de risas, aprendizajes y experiencias inolvidables para mí. Los llevaré siempre conmigo. A la **Dra. Julia Fuentes Torres** por sus enseñanzas, por ser un modelo a seguir y sobre todo por su amistad.

Al **Dr. Sarbelio Moreno Espinosa**, por creer en mí y por darme la oportunidad de iniciar y ahora culminar este gran sueño que ahora es una realidad.

Quiero agradecer infinitamente al **Hospital Infantil de México Federico Gómez** por ser mi casa de aprendizaje por seis años llenos de experiencias buenas y malas, pero siempre dejándome una enseñanza. Finalmente quiero agradecer a todos mis pacientitos y a sus familiares por permitirme cuidarlos, acompañarlos en un momento de sus vidas y enseñarme tanto de la vida.

## RESUMEN

El vitíligo es un trastorno crónico y adquirido de la pigmentación cutánea. La prevalencia mundial es de 0.5% a 2%, donde cerca de la mitad de los casos se inician en la infancia; afecta todas las razas y en igual proporción a hombres y mujeres. El diagnóstico suele ser clínico, sin embargo, existen distintas herramientas que nos apoyan al diagnóstico como la lámpara de Wood, y en algunos casos la histopatología. De igual manera se han descrito una gran cantidad de tratamientos disponibles en nuestro medio, desde tratamientos tópicos y sistémicos, quirúrgicos, hasta el uso de láseres; todos con ventajas y desventajas, pero ninguno de ellos es 100% efectivo en todos los pacientes, por lo que se considera trascendental y de importancia valorar la respuesta al tratamiento con herramientas novedosas como la microscopia confocal de reflectancia (MCR), la cual evalúa microscópicamente las capas superficiales de la piel con una resolución similar a la histología. Aunque existen publicaciones de las características en la microscopía confocal de las manchas acrómicas del vitíligo, sobre todo en la adultez, no lo es así en pacientes pediátricos manejados con láser excimer.

**OBJETIVO:** Describir los hallazgos de la microscopía confocal de reflectancia *in vivo* en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con vitíligo que reciben tratamiento con láser excimer de marzo 2022 a diciembre 2022.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, longitudinal realizado en la consulta externa tanto de dermatología pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, como en la de la clínica de onco-dermatología de la UNAM en donde se realizó la evaluación clínica de los pacientes con cálculo de la escala pediátrica de vitíligo (EPV), visualización directa de las lesiones a través del equipo digital Fotofinder® y finalmente con el uso del microscopio confocal Vivascope 3000®, realizándose dicho proceso en la visita inicial, así como en la cuarta visita posterior a cuatro sesiones de tratamiento con láser Excimer. Los hallazgos obtenidos con la aplicación de cada una de las

tecnologías fueron registrados en los respectivos formatos de recolección de datos del protocolo y capturados en el software para análisis estadístico IBM-SPSS versión 25 para iOS®.

**RESULTADOS:** Se reclutaron 22 pacientes de los 2 a los 17 años de edad, con un promedio de 12 años y 9 meses, el 59.1% del sexo masculino. La edad de diagnóstico promedio fue de 10 años y 5 meses y con un tiempo de evolución del diagnóstico de vitíligo promedio de 1 a 5 años. La mayoría de los casos fueron diagnosticados mediante la clínica y apoyado con lámpara de Wood. La variante del vitíligo más frecuente en el estudio fue la generalizada o vulgar, con sitio anatómico más afectado siendo la extremidades inferiores y la cabeza. Ningún paciente se encontraba bajo manejo con láser Excimer previamente, pero si con esteroides tópicos e inhibidores de calcineurina tópicos. Se realizó la escala pediátrica de vitíligo (EPV) al inicio y al final del estudio reportando una diferencia del 27.5% con lo que se consideró una mejoría del vitíligo posterior al tratamiento con láser Excimer. Posterior a cada evaluación de la EPV se realizó un control de MCR, en la que se encontró al inicio y al final del estudio ausencia o disminución del brillo normal de las papilas dérmicas, exocitosis de linfocitos, infiltrado inflamatorio en dermis y/o caída de pigmento, encontrado mejoría de estas posterior al tratamiento con láser Excimer.

**CONCLUSIONES:** El vitíligo se considera un padecimiento cutáneo con despigmentación muy frecuente de la consulta de dermatología pediátrica que cuenta con múltiples opciones terapéuticas, sin embargo, hasta el momento no se cuenta con parámetros bien establecidos para dar seguimiento de respuesta a los tratamientos existentes. La MCR es una herramienta relativamente nueva en el área de la dermatología con gran potencial para proponer objetivamente un seguimiento adecuado del vitíligo. Teniendo en cuenta nuestros resultados y posteriormente de estudios adicionales, las aplicaciones clínicas de la MCR podrían usarse en el seguimiento terapéutico, la evaluación de la evolución y el pronóstico del vitíligo.

## 1. INTRODUCCIÓN

El vitíligo es un trastorno cutáneo despigmentante, poligénico y multifactorial, que se caracteriza por la pérdida selectiva de melanocitos, lo que a su vez conduce a la dilución del pigmento en las zonas afectadas de la piel.

Dentro de los trastornos cutáneos con despigmentación, el vitíligo es el más frecuente, reportándose una prevalencia estimada del 0.5% al 2% de la población tanto en adultos como en niños en todo el mundo, afectando a grupos étnicos y personas de cualquier fototipo y sexo sin predilección.<sup>1</sup>

Se reporta que aproximadamente un tercio de los pacientes con vitíligo son niños, y del 70 al 80 % de los pacientes adultos desarrollan vitíligo antes de los 30 años(2) y hasta un 37% antes de los 12 años.<sup>3</sup>

Se considera un trastorno multifactorial caracterizado por la pérdida y/o destrucción de melanocitos funcionales, del que se han propuesto múltiples mecanismos para explicar su etiología, estos incluyen respuestas genéticas, autoinmunes, ambientales, estrés oxidativo, generación de mediadores inflamatorios y mecanismos de desprendimiento de melanocitos, sin embargo, ninguna de estas teorías propuestas es suficiente para explicar los diferentes fenotipos de la enfermedad, en la que a la vez, parecen estar involucradas las vías innatas como adaptativas del sistema inmunitario.<sup>1</sup>

La lesión característica es una o múltiples máculas de color blanco “lechoso” o “tiza”, totalmente amelanóticas, no descamativas, redondas u ovals, con límites “festoneados”, casi siempre bien definidos, pudiendo coalescer entre sí, varían en tamaño desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros; generalmente asintomáticas, sin embargo, pueden asociar leve prurito. Pueden afectar cualquier parte del cuerpo, con predilección por la cara y la zona de los orificios, los genitales y las manos.<sup>5</sup>

Se han descrito en general, cuatro tipos principales de vitíligo, el segmentario, el no segmentario, mixto e indeterminado. El vitíligo segmentario se describe como un padecimiento más frecuente en niños que en la edad adulta y también, es más habitual en niñas que en niños sin diferencias significativas. Se ha asociado con diversos padecimientos como dermatitis atópica, alopecia areata, liquen escleroso extragenital y halo nevus (considerado marcador de progresión a vitíligo mixto).

El vitíligo no segmentario (el más común en la población pediátrica) y el vitíligo segmentario se relacionan con diversas condiciones, como enfermedades autoinmunitarias, deficiencias vitamínicas y alteraciones psicológicas. La relación entre vitíligo y enfermedad tiroidea es la más reportada en múltiples estudios, y se considera que los niños y los adolescentes afectados deben estudiarse regularmente para descartar este compromiso, principalmente cuando la presentación es no segmentaria.<sup>19</sup>

Si bien, el diagnóstico de vitíligo es generalmente basado en los hallazgos clínicos, no suele requerir pruebas de laboratorio y la biopsia de piel tampoco es necesaria, excepto para excluir otros trastornos; existe una manera de evaluar de una manera no invasiva la ausencia de melanocitos en una lesión, la progresión de la enfermedad y la respuesta a un tratamiento instaurado, esto mediante microscopía confocal de reflectancia *in vivo*, sin embargo; debido a la carencia de información en población pediátrica, en la actualidad no existe evidencia científica suficiente que defina los hallazgos presentes como un común denominador en niños y que pueda facilitar el valorar la respuesta a tratamientos convencionales y también a tratamientos modernos para el vitíligo.

A lo largo de este documento se describirán las principales características clínicas y los hallazgos a la microscopía confocal de reflectancia, presentes en las lesiones de vitíligo de los pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, previo al inicio de tratamiento y posterior al inicio del tratamiento con

diferentes opciones terapéuticas, como una primera evidencia del empleo de tecnologías no invasivas en esta población.

## **2. ANTECEDENTES**

### **2.1 TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO NO INVASIVO EN DERMATOLOGÍA**

Históricamente la dermatología se ha caracterizado por ser una especialidad médica que basa su diagnóstico en la observación clínica. En las últimas décadas han surgido distintas técnicas de imagen para el diagnóstico de padecimientos en medicina. En el campo de la dermatología, existen una serie de instrumentos que permiten obtener de forma no invasiva, oportuna y en tiempo real, información valiosa de la piel; estos dispositivos ofrecen la posibilidad de realizar un análisis del área afectada, obteniendo un probable diagnóstico inmediato, además de la posibilidad de monitorizar el efecto de diferentes terapéuticas a lo largo del tiempo, sin causar daño directo a la piel afectada.

En dermatología uno de los objetivos de estas técnicas es evitar biopsias innecesarias y garantizar un diagnóstico seguro, apropiado y más temprano; su desarrollo va vinculado a los avances informáticos y de tecnología digital.

Hasta la actualidad, se distinguen tres grupos de técnicas de diagnóstico no invasivo:

1. Dermatoscopía y sistemas de microscopía de epiluminiscencia digitalizada.
2. Tecnología láser: microscopía confocal de reflectancia, microscopía confocal de fluorescencia y la tomografía óptica coherente.
3. Técnicas de imagen generales aplicadas a la dermatología: ecografía de alta frecuencia, resonancia magnética nuclear, PET-Scan, etc.

A destacar entre estas técnicas se encuentra la microscopía de epiluminiscencia o dermatoscopía y la microscopía confocal de reflectancia.

## 2.2 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA *IN VIVO*: DEFINICIÓN E HISTORIA

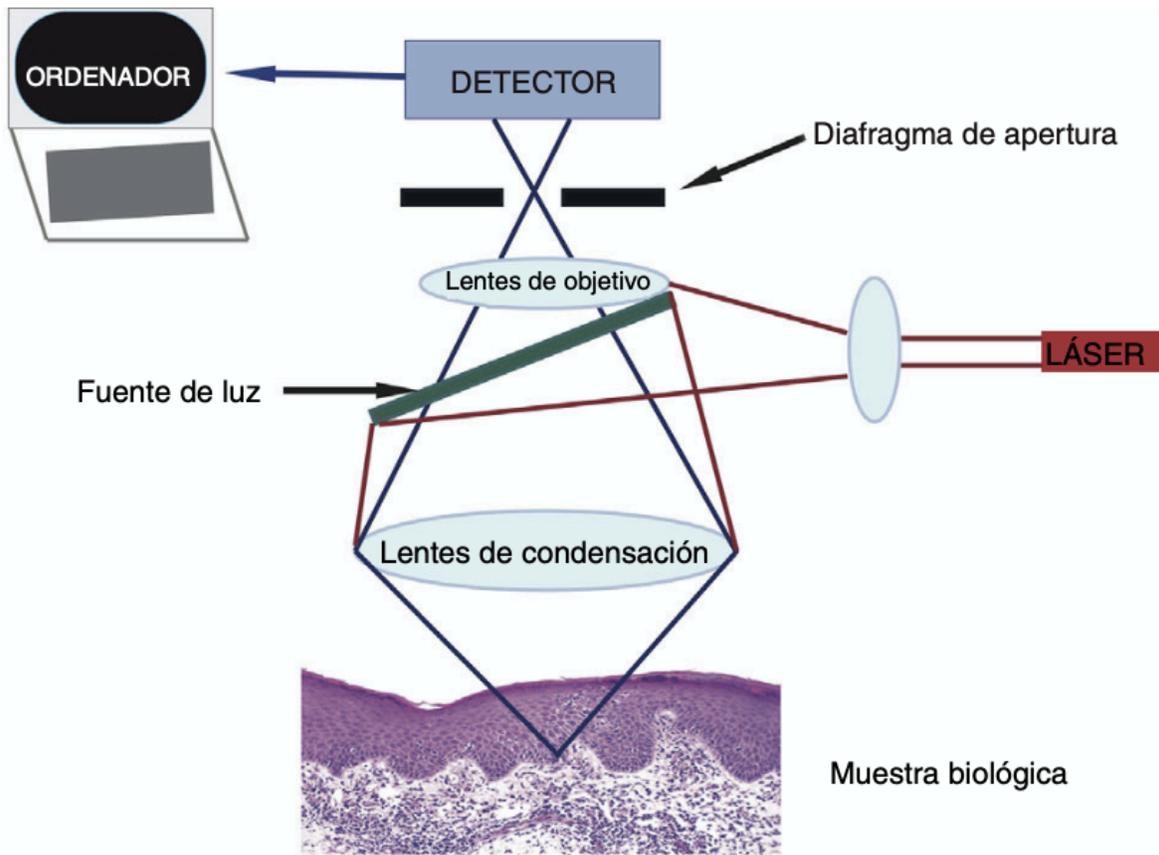
Aunque se considera una técnica de estudio relativamente nueva, su origen se remonta hacia 1957, cuando el considerado padre de la ciencia de la computación y cofundador del laboratorio de inteligencia artificial del Instituto Tecnológico de Massachusetts, Marvin Minsky, diseñó y patentó lo que sería el primer microscopio confocal, el cual escaneaba la pieza *ex vivo* a través del microscopio para formar una imagen. En 1968, Petran diseñó un microscopio confocal en tándem para realizar secciones ópticas de tejido en tiempo real, *ex vivo* y utilizando lámparas de mercurio.

Esta tecnología no fue aplicada en tejidos vivos hasta los años 80, acompañada de adelantos en fuentes de luz, escáneres y tecnología computarizada. Así hasta los años 90 se comenzó la investigación en la visualización *in vivo* de la ultraestructura de la piel humana.

En 1995, Rajadhyaksha y colaboradores diseñaron un microscopio confocal con fuente de luz láser, lo que aportaba un mayor poder de iluminación y longitudes de onda de mayor penetración, por lo tanto, se obtenían una mejor capacidad de imagen. Al mismo tiempo, se identificó el fuerte contraste proveniente de la melanina, presentando por primera vez a la dermatología una nueva herramienta diagnóstica instantánea y completamente no invasiva, en comparación con la histología convencional.<sup>7</sup>

La microscopía confocal de reflectancia (MCR) es una técnica de diagnóstico en dermatología innovadora y no invasiva, que captura de manera instantánea imágenes de alta resolución de la ultraestructura cutánea *in vivo*, atraviesan la epidermis llegando hasta la dermis reticular superficial (350  $\mu\text{m}$  de profundidad). Utiliza una fuente de luz láser de muy baja potencia (< 30 mW, longitud de onda cercana al espectro infrarrojo) no ablativo (láser individual: 830 nm, o láser múltiple: 488nm, 658 nm, 785 nm), elementos para escaneo, telescopio de retransmisión,

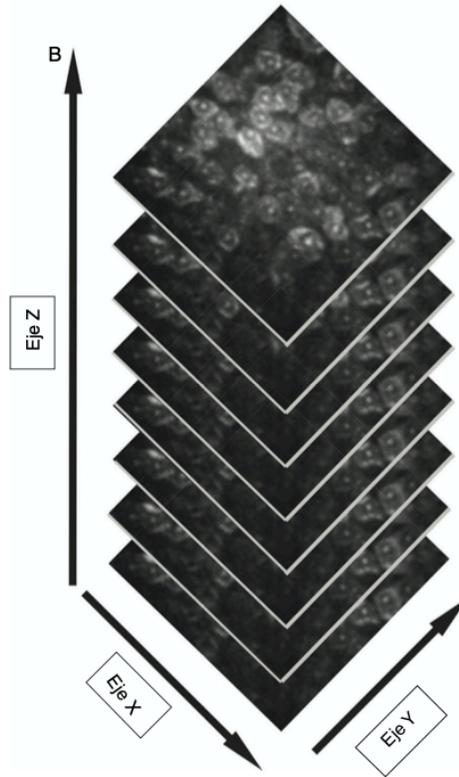
divisor de haces, un diafragma de apertura o *pinhole*, lentes de objetivo y un detector (Fig.1).<sup>11</sup>



**Figura 1.** Componentes del microscopio confocal

Cuando el haz de luz ilumina la piel, las diferencias en la reflectancia generan en segundos imágenes de las estructuras opacas (no reflectantes) y brillantes (reflectantes). Esto corresponde con la delimitación que existe entre 2 estructuras celulares, las que tendrán diferentes índices de refracción (la melanina en el citoplasma o melanosomas son altamente reflectantes). La luz se reflejará a través de una lente de objetivo. Previo, un diafragma de apertura o *pinhole*, que consiste en un pequeño orificio en el filtro del detector de luz que impide su paso procedente de los planos de la muestra que están fuera de foco, filtrará esta luz dispersa para crear una imagen de alta resolución, de manera similar a la de una histología convencional. Cada imagen tomada será visualizada en un capó visual de  $500 \mu\text{m}^2$  –  $8 \text{mm}^2$  con magnificación de 30x. El dispositivo captará múltiples imágenes en

2 dimensiones con una imagen que será almacenada en el plano horizontal (Fig.2), la cual diferirá del corte vertical de la histopatología convencional.



**Figura 2.** Apilamiento representativo de las imágenes, que revelan las características desde la epidermis hasta la dermis reticular superior en la MCR.

Los equipos de última generación han incorporado una cámara de dermatoscopia de alta resolución, esta cámara permite realizar un registro dermatoscópico de la lesión o del área de piel a evaluar y realizar la exploración con MCR tomando como parámetro la imagen dermatoscópica. (Fig.3)



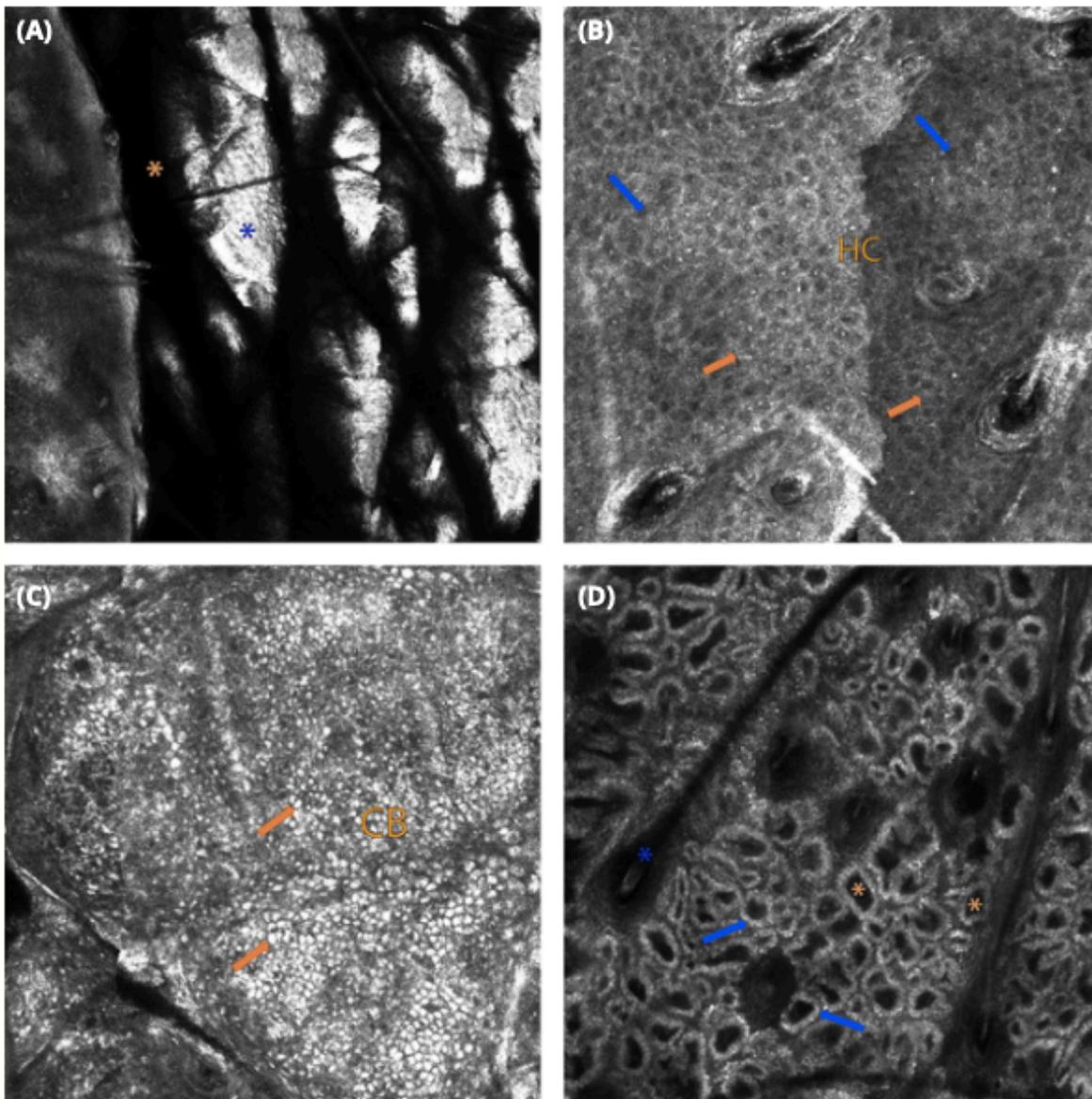
**Figura 3.** Equipo de microscopio confocal de reflectancia de última generación Vivascope 3000®.

### **2.3 MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA *IN VIVO*: USO EN DERMATOLOGÍA**

Al decir que la MCR permite obtener información histológica de forma *in vivo* y no invasiva, se convierte en una herramienta de gran aplicación en la práctica clínica médica y en la dermatología. A diferencia del estudio histológico, en la evaluación con la MCR, se preserva la arquitectura natural de los tejidos, incluyendo la hidratación celular, la tonicidad y el contraste natural de las estructuras, además, permite la evaluación detallada en el mismo tejido a través del tiempo. Cuando se visualiza un tejido en tiempo real con el microscopio confocal, se pueden observar procesos fisiológicos dinámicos tales como el flujo sanguíneo, el tráfico leucocitario en los procesos inflamatorios o la transmigración leucocitaria como respuesta del huésped ante un tumor. Al obtener imágenes con el microscopio confocal, se puede identificar diferente brillo y oscuridad según las diferentes estructuras de la piel como la melanina, la queratina y otros organelos.<sup>7</sup>

La base de la interpretación de la MCR requiere la comprensión de la técnica de adquisición de imágenes y el conocimiento de las características de imagen normal de la piel para identificar y describir características anormales o patológicas. Hasta el momento, las características de la piel normal encontradas en la MCR se presentan en la tabla 1.<sup>12</sup>

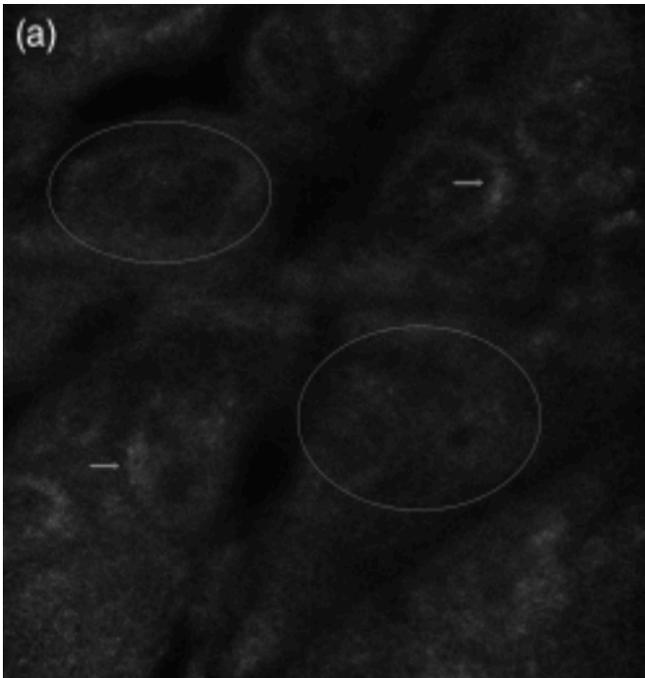
<b>Tabla 1. Hallazgos normales de la piel en la microscopía confocal de reflectancia.</b>	
<b>CAPA DE LA PIEL</b>	<b>CARACTERÍSTICAS NORMALES DE LA MCR</b>
<b>Estrato córneo</b>	Áreas en forma de placa con líneas oscuras correspondientes a dermatoglifos (pliegues de la piel). <b>Fig. 4-A</b>
<b>Estrato granuloso/espinoso</b>	Patrón normal en “panal de abeja” correspondiente a los núcleos oscuros y el citoplasma brillante de los queratinocitos. <b>Fig. 4-B</b>
<b>Estrato basal</b>	Patrón normal de “adoquines” que se usa para describir el patrón normal de queratinocitos basales pigmentados, redondos y brillantes. <b>Fig. 4-C</b>
<b>Unión dermoepidérmica</b>	Círculos oscuros correspondientes a la papilas dérmicas revestidas por melanocitos pigmentados y brillantes. Son visibles los orificios foliculares. <b>Fig. 4-D</b>
<b>Dermis superficial</b>	Haces de colágeno ondulados y vasos sanguíneos canaliculares. El colágeno normal es mínimamente refractario; sin embargo, el colágeno alterado (como la elastosis solar y la fibrosis), puede ser muy refringente.



**Figura 4.** Hallazgos de la piel normal en la MCR: **4-A** Estrato córneo; **4-B** Estrato granuloso/Espinoso; **4-C** estrato basal; **4-D** Unión dermoepidérmica.

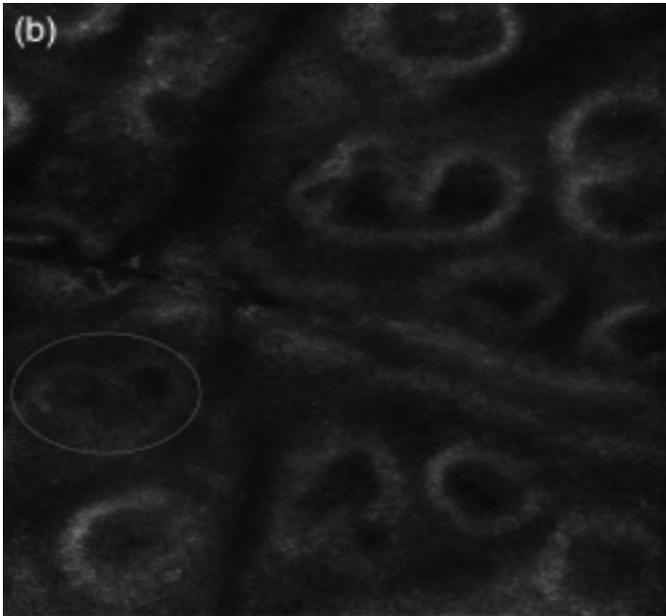
En las enfermedades cutáneas que cursan con hipopigmentación o ausencia de la pigmentación como el vitíligo, se pueden evaluarlas distintas áreas de piel que presenta el paciente, tanto las áreas de piel afectadas, como las de transición y las no afectadas aparentemente. Según dichas zonas de la piel, se pueden describir los siguientes hallazgos:

1. Zonas de piel afectada (**Fig.5-A**):
  - a. Ausencia o pérdida de la integridad de los anillos papilares dérmicos que normalmente se ven en la unión dermoepidérmica.
  - b. Reducción o ausencia de melanocitos a nivel de las papilas dérmicas.
  - c. Infiltrado inflamatorio en dermis superficial.
  - d. Caída del pigmento.
  
2. Zonas de piel no afectada adyacente (**Fig. 5-B**):
  - a. Anillos correspondientes a las papilas dérmicas no homogéneos con imagen en medio anillo o borde festoneado.
  - b. Infiltrado inflamatorio en dermis superficial.
  - c. Exocitosis de linfocitos entre queratinocitos.
  - d. Caída de pigmento.
  
3. Zonas de piel aparentemente sana (**Fig. 5-C**):
  - a. Reducción o ausencia de melanocitos.
  - b. Infiltrado inflamatorio en dermis superficial.
  - c. Caída de pigmento.



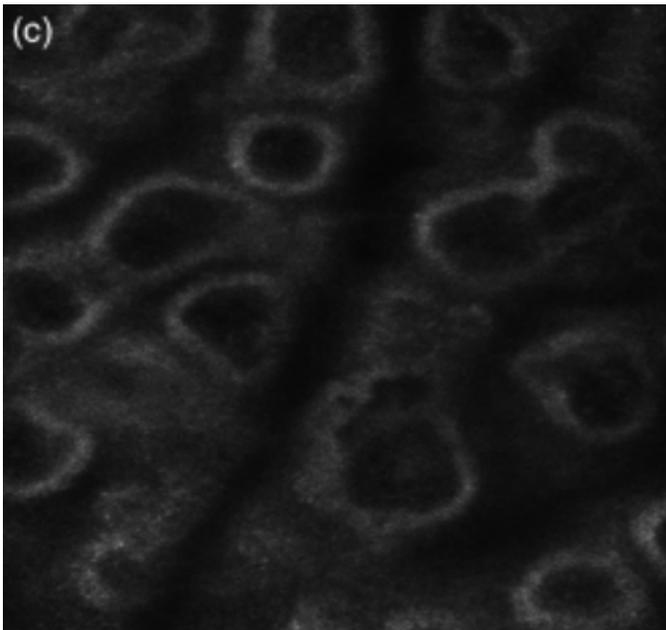
**Figura. 5-A**

Piel afectada en fase activa de vitíligo: Parte de los anillos papilares dérmicos brillantes que normalmente se ven en la unión dermoepidérmica desaparecieron (círculo) o parte de los anillos perdieron su la integridad y el contenido de melanina disminuyó (flechas).



**Figura. 5-B**

Piel adyacente de aspecto normal en la fase activa del vitiligo: El brillo de parte de los anillos papilares dérmicos disminuyó (círculos rojos).



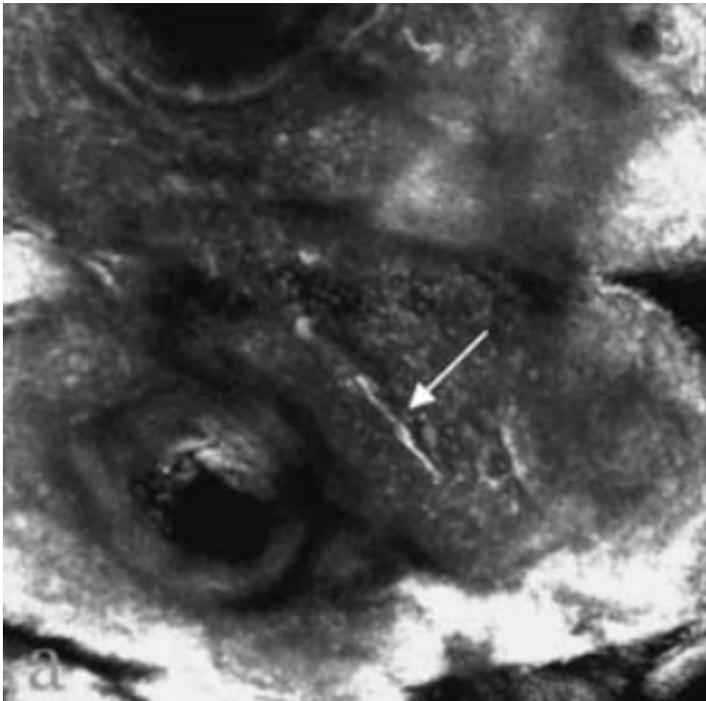
**Figura. 5-C**

Piel normal distante en la fase activa del vitiligo: los anillos papilares dérmicos conservan su integridad y su brillo no muestra cambios.

De igual manera, es posible detectar hallazgos de la piel repigmentada con la MCR, útiles en el seguimiento y vigilancia de la eficacia del tratamiento del vitiligo, dichos patrones descritos son:

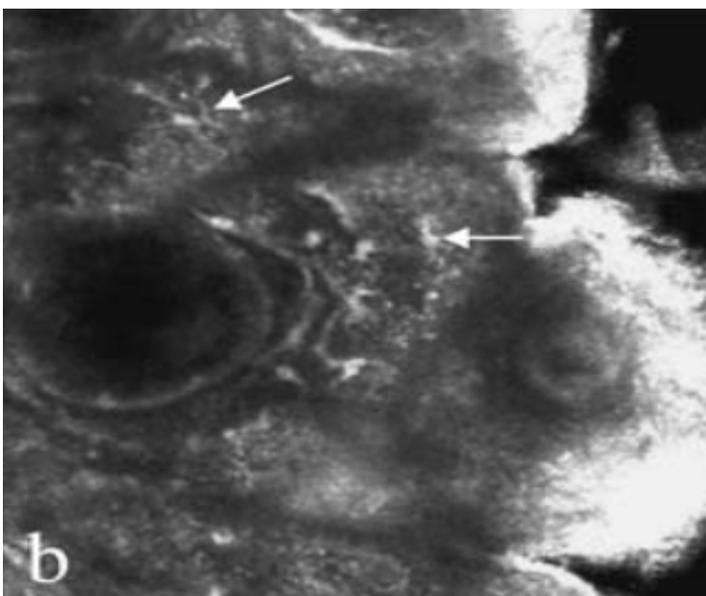
1. Patrón de repigmentación marginal con melanocitos altamente refráctiles (activados).

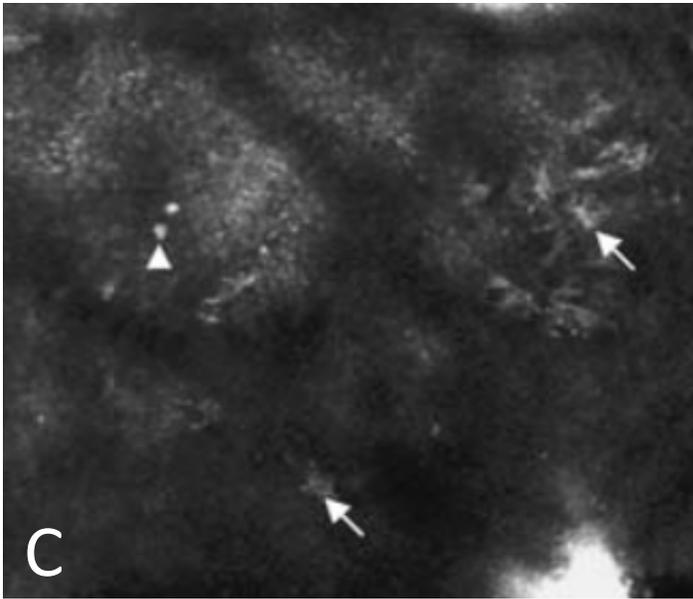
- a. Las células activadas muestran una citomorfología dendrítica bipolar (Fig. 6-A) y/o multipolar o estrellada (Fig. 6-B), con dendritas largas y finas.
2. Patrón de repigmentación perifolicular (melanocitos perifoliculares).
3. Patrón de repigmentación difusa.<sup>14,15</sup>



**Figura. 6-A**

Zonas repigmentadas: Presencia de melanocitos grandes, brillantes y bipolares (flecha).





**Figura. 6-B y Figura. 6-C**

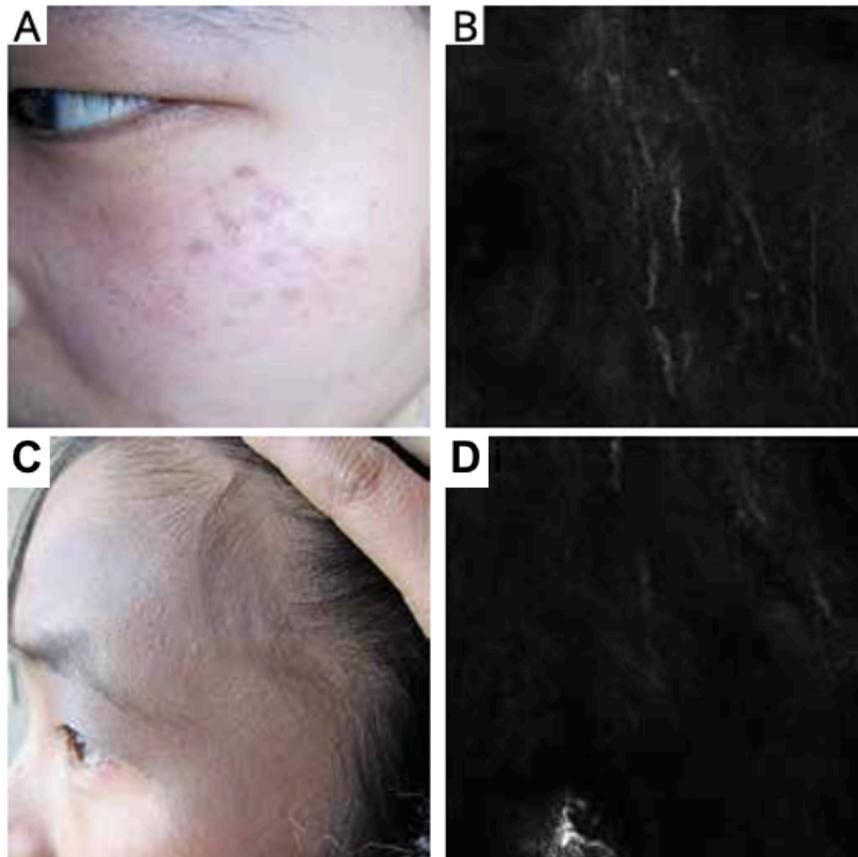
Zonas repigmentadas: Presencia de melanocitos grandes, brillantes y estrellados (flechas).

En otras entidades que cursan con hipopigmentación, como el nevoacrómico o nevoanémico, el anillo de pigmento de la capa basal se encuentra intacto. En la leucodermia senil, que se presenta en personas de mediana edad y ancianos, se encuentra una pérdida de la estructura del anillo de pigmento de la piel normal circundante. La pitiriasis alba, más común en niños, se presenta con manchas hipopigmentadas redondas u ovaladas con un límite claro, las principales características de la MCR son la hipopigmentación en el área de la lesión, pero no completamente ausente. En la hipopigmentación posinflamatoria, la MCR revela melanófagos, hallazgo no consistente con lo encontrado en el vitiligo.

De las enfermedades que cursan con hiperpigmentación, la más estudiada es el melasma, esta ocurre en mujeres jóvenes y de mediana edad, y las lesiones cutáneas a menudo se presentan como parches marrón oscuro o claro en el rostro, sobre todo de manera simétrica en las mejillas; las características de esta entidad en la MCR son:

1. Contenido de pigmento de la capa basal de la epidermis aumentada significativamente.
2. Gránulos de pigmento en dermis papilar o superficial.

Otras entidades que cursan con hiperpigmentación son el *nevus fusco-caeruleus zygomaticus* y el nevo de Ota, que se manifiestan como una pigmentación marrón o gris oscuro en el rostro, los cuales reportan en la MCR pigmentación normal en la epidermis, con aglomerados de pigmento altamente refractivos en forma de tiras en la dermis, melanocitos en forma dendrítica o de cordón entre las fibras de colágeno, sin presencia de infiltrados de células inflamatorias. La melanositis de Riehl es un tipo de dermatitis por fotocontacto que se manifiesta como una pigmentación escamosa de color marrón o gris azulado en la cara, la cual puede presentar licuefacción y degeneración de células basales con aumento del número de células mononucleares en papilas dérmicas en la MCR.<sup>10</sup>



**Figura 7.** Fotografías representativas de algunas entidades que cursan con hiperpigmentación: **A)** *nevus fusco-caeruleus zygomaticus* (NFCZ); **B)** Características en la MCR del NFCZ: masas de pigmento de alta refracción en forma de cordón en la dermis y melanocitos dendríticos o en forma de cordón entre los haces de fibras de colágeno en la dermis; **C)** Nevo de Ota (NO); **D)** Características en la MCR del NO: masas de pigmento de alta refracción en forma de cordón esparcidas en la dermis.

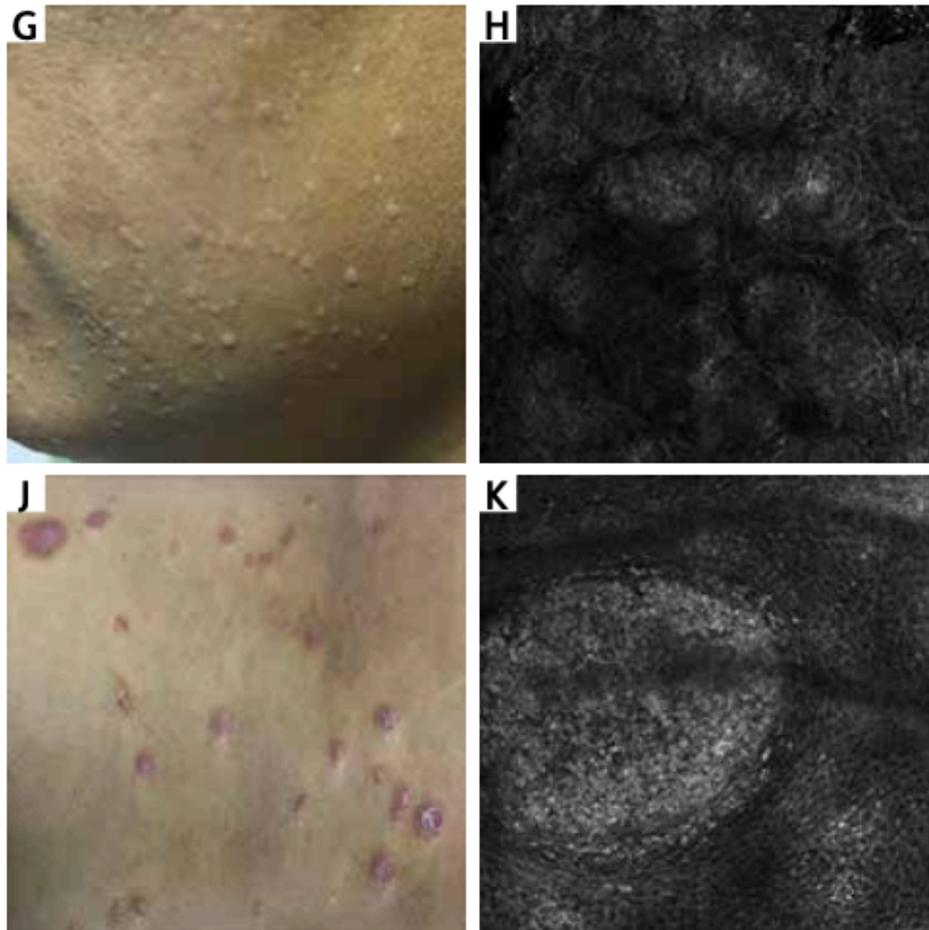
Las enfermedades inflamatorias que es posible evaluar con la MCR son tanto las infecciosas como no infecciosas. De las enfermedades infecciosas de la piel, como las verrugas planas, que aparecen a menudo como pápulas planas o abultadas del color de piel o marrón pálido en el rostro, reportan en la MCR hallazgos generales de enfermedades infecciosas como:

1. Estructuras anulares concéntricas en las capas superiores de la capa escamosa del estrato espinoso.

El molusco contagioso es más común en niños, se caracteriza por el desarrollo de pápulas perladas hemisféricas de 3 a 5 mm de tamaño y una depresión central. En su estudio con MCR se encuentran estructuras similares a cavidades quísticas completas en la epidermis y células circulares brillantes. En infecciones por varicela y herpes zoster incluyen ampollas en la epidermis y células en forma de disco altamente refractivas en las vesículas. En las infecciones fúngicas superficiales, es posible observar las hifas y esporas bajo la MCR.

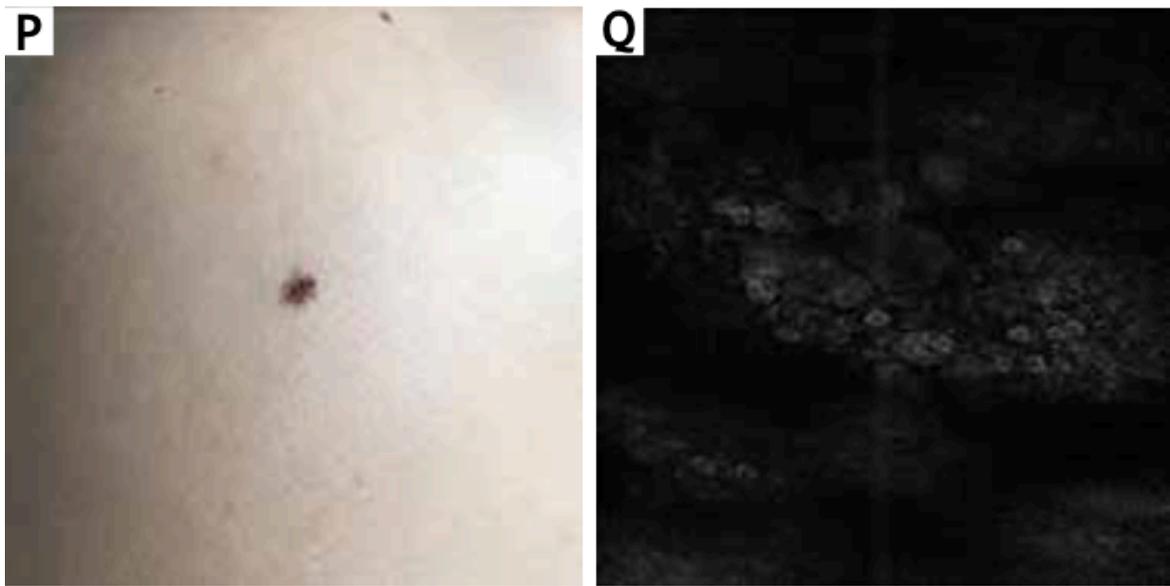
Por otro lado, en las enfermedades cutáneas no infecciosas, como la psoriasis, son comunes y son enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas y recurrentes, en las que se encuentran diversos hallazgos a la MCR, como la hiperqueratosis, paraqueratosis, engrosamiento del estrato espinoso, acumulación de células con núcleo lobulillar y dilatación vascular. En la pitiriasis rosa, que es una enfermedad inflamatoria aguda de la piel que se presenta con una erupción escamosa color rosa, los hallazgos de la MCR son el engrosamiento del estrato espinoso, formación de ampollas localizadas y leve infiltración de células inflamatorias. La dermatitis y el eczema se caracterizan por inflamación crónica y recidivante de la piel, en las que se presenta principalmente eritema y pápulas, y se encuentra en la MCR células epidérmicas y edema intracelular, formación de edema en el estrato espinoso con vasodilatación en dermis papilar o superficial. El lupus eritematoso discoide, enfermedad autoinmune que se caracteriza por lesiones cutáneas marcadas por un eritema sobre todo facial, en el que se puede encontrar en la MCR hiperqueratosis,

acantosis, infiltración de células inflamatorias, licuefacción y desnaturalización de las células basales.



**Figura 8.** Fotografías representativas de algunas entidades que cursan con hiperpigmentación: **A)** Verrugas planas (VP); **B)** Características en la MCR de las VP: partes superiores de la capa escamosa de la capa espinosa tienen una estructura anular concéntrica; **C)** Psoriasis; **D)** Características en la MCR de la psoriasis: hiperqueratosis, paraqueratosis, engrosamiento de la capa espinosa, dilatación capilar e hiperemia e infiltración de células inflamatorias periféricas

De los tumores cutáneos, a mencionar se encuentran los nevus melanocíticos, los cuales son las lesiones benignas más frecuentes que cuentan con muchos tipos de manifestaciones clínicas, en su mayoría de color marrón oscuro o negro; en la MCR de estas lesiones se encuentra una estructura epidérmica normal, similar a un adoquín brillante en la capa basal y una disposición anidada circular o elíptica.(Fig.9)<sup>10</sup>



**Figura 9.** Fotografías representativas de nevos melanocíticos: **A)** Nevo melanocítico; **B)** Características en la MCR de los nevos melanocíticos: una estructura epidérmica normal, una estructura similar a un adoquín brillante en la capa basal y una disposición anidada circular o elíptica.

Una limitación de la MCR es su profundidad, debido a la limitada penetración de la luz infrarroja a través de la piel, que llega a un máximo de 250 a 350 micras, posterior a esta profundidad, la resolución y la calidad de la imagen disminuyen significativamente; aun así, es suficiente para evaluar correctamente la epidermis, dermis papilar y dermis reticular superficial. De igual manera, se puede realizar ajustes en la distancia focal del haz, lo que permite que el microscopio confocal realice una serie de planos horizontales alineados verticalmente con un grosor axial de 2 a 5 micras. (7) Otro riesgo al evaluar un tejido con MCR es con la similitud de los melanocitos y las células de Langerhans; por ejemplo, las células dendríticas brillantes en un patrón pagetoide sugieren la presencia de melanocitos, lo que orienta a favor de melanoma como diagnóstico, pero las células intraepidérmicas de Langerhans son células benignas del sistema inmunitario que comparten esta misma característica, lo que puede resultar en un falso diagnóstico, por lo que como en todo estudio de apoyo diagnóstico, es indispensable la correlación clínica para una interpretación adecuada.<sup>12</sup>

## 2.4 FLUJOGRAMA DE TRABAJO DE LA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA EN DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

El día de la toma de la microscopía confocal, se marca el área afectada y se registra la información clínica, fotográfica y dermatoscópica de la lesión en el dispositivo para su transferencia, revisión y almacenamiento en un servidor de telemedicina. Posteriormente, un técnico capacitado toma una imagen de la lesión, aplicando una gota de aceite óptico seguido de una ventana adhesiva de plástico y gel de ultrasonido entre la ventana de plástico y la cabeza del microscopio. Al entrar en contacto con la piel del paciente, se muestra una imagen representativa. Generalmente, todo el proceso se toma menos de 20-30 minutos. Dicho proceso es más parecido a la realización de una ecografía, silencioso e indoloro. Las limitaciones del estudio incluyen que si el niño se está moviendo durante la adquisición de imágenes, pueden aparecer artefactos relacionados con el movimiento que son similares a otros procedimientos de imágenes médicas. (Fig.10)<sup>12</sup>

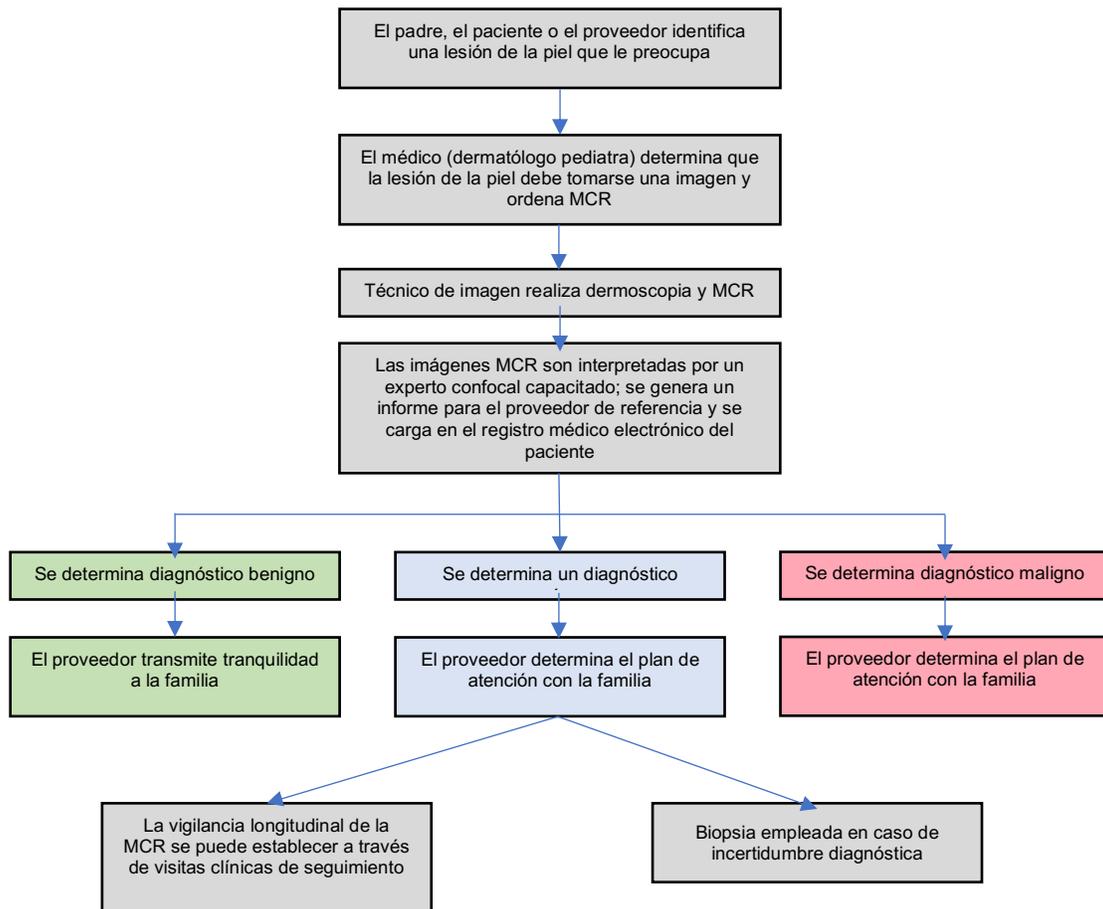


Figura 10. Flujograma de trabajo para toma de MCR en dermatología pediátrica.

Las imágenes adquiridas son guardadas por el dispositivo y pueden ser interpretadas inmediatamente después de la captura por el proveedor capacitado si esa persona está al lado de la cama del paciente. Luego de la interpretación, dichas imágenes se archivan y guardan en el informe y expediente electrónico del paciente.

### **3. VITÍLIGO**

#### **3.1 DEFINICIÓN**

El vitíligo es un trastorno cutáneo de la pigmentación frecuente, congénito o adquirido, que se caracteriza por la pérdida de melanocitos funcionales, tanto epidérmicos como foliculares. Esto se traduce en el desarrollo de máculas y áreas despigmentadas no descamativas y bien circunscritas.

En la actualidad esta entidad se clasifica como una enfermedad autoinmune que se asocia a diversos factores tanto genéticos como ambientales, anomalías metabólicas, de estrés oxidativo y de desprendimiento celular. En la actualidad, este padecimiento no debe descartarse como una enfermedad meramente cosmética o insignificante, ya que sus efectos pueden ser psicológicamente devastadores para el paciente, a menudo con una carga psicológica considerable en la vida diaria.

#### **3.2 EPIDEMIOLOGÍA DEL VITÍLIGO**

El vitíligo se considera el trastorno despigmentante de la piel más frecuente, afectando del 0.5 al 2% de la población mundial tanto de adultos como de niños.<sup>1</sup> El mayor estudio epidemiológico realizado por Howitz et al<sup>20</sup> en 1977 en la isla de Bornholm en Dinamarca, informó que el vitíligo afectaba al 0.38% de la población mundial. En general, la incidencia más alta se ha registrado en India (hasta un 8.8%), seguida de México (2.6–4%) y luego Japón (1.68%).<sup>2</sup> La disparidad entre los datos de prevalencia e incidencia reportados se cree que puede deberse a la alta notificación de datos en lugares donde el estigma social y cultural es común, lo que obliga a los pacientes a buscar valoración médica temprana o donde las lesiones

son más prominentes en poblaciones de piel oscura. Sin embargo, se conoce que afecta a grupos étnicos y personas de cualquier fototipo cutáneo sin predilección.

En cuanto a los grupos etarios afectados, se puede encontrar desde el nacimiento hasta la edad adulta tardía con un pico de incidencia a los 20 años de edad. En México, ocupa entre el 3º y 5º lugar entre todas las dermatosis, con un 3 a 5% del total de los pacientes dermatológicos, con un 2.6% de frecuencia en la población infantil.<sup>16, 21</sup> El vitíligo no segmentario se desarrolla en todas las edades, pero generalmente ocurre en personas jóvenes entre los 10 y 30 años. Se estima que el 41.3% de los pacientes se presentan antes de los 10 años, casi el 50% antes de los 20 años y cerca del 87% antes de los 30 años. Se ha descrito que el vitíligo de inicio en la niñez (antes de los 12 años) es común y afecta alrededor del 32 – 37% de los pacientes. Lo anterior se apoya en lo descrito en un estudio realizado en Jordania, el cual mostró que la prevalencia del vitíligo aumenta con la edad (0.45% en menores de 1 año, 1% de 1 a 5 años y 2.1% de 5 a 12 años). El vitíligo segmentario representa del 5 al 16% de los casos generales de vitíligo.<sup>22</sup>

### **3.3 FISIOPATOLOGÍA**

El vitíligo es un trastorno multifactorial que se caracteriza por la pérdida de melanocitos funcionales. Se han propuesto diversos mecanismos para la destrucción melanocitaria de esta entidad, de los que se incluyen respuestas genéticas, autoinmunes, estrés oxidativo, generación de mediadores inflamatorios y mecanismos de desprendimiento melanocitario. Además se involucran tanto a las ramas innatas como las adaptativas del sistema inmunitario. Sin embargo, ninguna de estas teorías propuestas se considera suficiente por sí misma para explicar los diferentes fenotipos del vitíligo.

En la actualidad, se propone que varios mecanismos pueden estar involucrados en la pérdida progresiva de melanocitos y que estos consisten en un ataque inmunológico, en una degeneración y un desprendimiento celular. La “teoría de la convergencia” o “teoría integrada” sugiere que múltiples mecanismos contribuyen a

la destrucción de los melanocitos conduciendo al resultado clínico de despigmentación.<sup>1</sup>

### **3.3.1 HIPÓTESIS NEURAL**

Dependiendo de la presentación clínica del vitíligo, algunos autores han sugerido que el sistema nervioso contribuye a su patogénesis, esto conocido como la “hipótesis neural”, la cual se basó en el patrón de distribución unilateral del vitíligo segmentario.<sup>1</sup> Se puede explicar dicha teoría ya que las terminaciones nerviosas situadas cerca de las células pigmentarias pueden secretar un mediador neuroquímico que es citotóxico para los melanocitos. Además, se ha notificado la aparición de esta entidad después de trastornos neurológicos como encefalitis viral, esclerosis múltiple con síndrome de Horner y lesión de nervios periféricos, etc. Los hallazgos de laboratorio también apoyan esta hipótesis, encontrándose niveles séricos aumentados de ciertos neuropéptidos en pacientes con la enfermedad activa. Los estudios de inmunohistoquímica de las terminaciones nerviosas en la piel que rodea las lesiones se reporta que muestran anomalías en la expresión de factores de crecimiento nervioso y neuropéptidos. Sin embargo, se considera que aún no hay evidencia suficiente que apoye esta teoría; dentro de los hallazgos que no apoyan esta teoría son el patrón de distribución clínico de las lesiones que sólo en algunas ocasiones es dermatomal y que se han encontrado infiltraciones de células T específicas de melanocitos idénticas en vitíligo segmentario y no segmentario, lo que sugiere que también está mediada por autoinmunidad.

### **3.3.2 GENÉTICA DEL VITÍLIGO**

La importancia de los factores genéticos en el desarrollo del vitíligo se evidencia bajo múltiples estudios, aunque está claro que estas influencias son complejas. Los estudios genéticos indican un patrón de herencia poligénico, multifactorial y no mendeliano. Se considera que alrededor del 20% de los pacientes con vitíligo tienen al menos un familiar de primer grado afectado y el riesgo relativo de presentar esta entidad para los familiares de primer grado aumenta entre 7 y 10 veces. Los gemelos monocigóticos tienen una tasa de concordancia del 23%, lo cual indica que

existen componentes que no son genéticos, como los ambientales o estocásticos, que juegan un rol importante en la patogénesis.

Estudios de asociaciones de genoma completo realizados en Europa han revelado casi 50 *loci* genéticos diferentes que confieren un riesgo de vitíligo, algunos forman parte del sistema inmunitario innato y adaptativo que se comparten con otros trastornos autoinmunes (enfermedad tiroidea, diabetes tipo I y la artritis reumatoide) incluidos *PTPN22*, *LPP*, *IL2RA*, *UBASH3A*, *C1QTNF6*, y genes que codifican moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) I y MHC II. Otros genes relevantes en la patogenia del vitíligo, están implicados en la melanogénesis, la apoptosis y/o citotoxicidad, los cuales se asocian con otros trastornos pigmentarios, autoinmunes y autoinflamatorios.

La tirosinasa, una enzima codificada por el gen *TYR*, cataliza los pasos limitantes de la biosíntesis de la melanina, se considera un autoantígeno importante en el vitíligo generalizado, sin embargo, se ha descubierto una variante de susceptibilidad para el vitíligo no segmentario del gen *TYR* en personas blancas europeas que rara vez se observa en pacientes con melanoma.<sup>1</sup>

El gen *NALP1* localizado en el cromosoma 17p13, que codifica la proteína 1 repetida rica en leucina NACHT, es un regulador del sistema inmune innato que se ha relacionado con enfermedades autoinmunes múltiples asociadas con vitíligo, enfermedad tiroidea autoinmune y otros síndromes autoinmunes y autoinflamatorios. La producción de grandes cantidades de proteína durante la síntesis de melanina aumenta el riesgo de plegamiento incorrecto de esas proteínas, lo que activa una vía de estrés de la célula llamada respuesta de proteína desplegada.

El gen *XBP1P1*, que codifica la proteína de unión a X-box 1 igualmente se ha asociado a vitíligo. Desempeña un papel fundamental en la mitigación de la respuesta de la proteína desplegada y en la conducción de la inflamación inducida por estrés in vivo.

Otras investigaciones han identificado *loci* susceptibles de autoinmunidad en los cromosomas 1,7, 8 y 17, con aumento de la expresión de algunos genes, como el que codifica el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-  $\alpha$ ) cuya expresión está aumentada alrededor de las lesiones, y disminución en la expresión del gen *KIT*, que interviene en la supervivencia y proliferación de los melanocitos. Además se ha demostrado una asociación positiva con el HLA-DR4 y el HLA-DR53 y negativa con el HLA-DR3.<sup>5</sup> Otros genes candidatos para la susceptibilidad al vitíligo incluyen el gen de la catalasa, la proteína 1 asociada al vitíligo en el cromosoma 2p16 y el gen de la guanosina trifosfato ciclohidrolasa I.

### 3.3.3 HIPÓTESIS DEL ESTRÉS OXIDATIVO

Sugerido como el evento inicial en la destrucción de los melanocitos, el estrés oxidativo libera de los melanocitos especies reactivas de oxígeno (ROS). Esto provoca una alteración generalizada del sistema antioxidante: un desequilibrio de los marcadores de estrés oxidativo elevados (superóxido dismutasa, malondialdehído, xantina oxidasa) y un agotamiento significativo de los mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos (catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, tioredoxina reductasa y tioredoxina, superóxido dismutasas, y las enzimas reparadoras metionina sulfóxido reductasas A y B) en la piel y en la sangre de pacientes con vitíligo activo. Se ha sugerido que este desequilibrio entre prooxidantes y antioxidantes en el vitíligo es responsable del aumento de la sensibilidad de los melanocitos a los estímulos prooxidantes tanto exógenos como endógenos, produciendo acumulación de ROS, y a su vez, daño en el ADN.

La proteína relacionada con la tirosina 1 (*TYRP1*), es una proteína importante para la síntesis de melanina. El estrés oxidativo hace que la *TYRP1* interactúe con el complejo de calnexina, que a su vez conduce a una inestabilidad de la *TYRP1* con la producción posterior de intermediarios tóxicos de melanina.

La modificación del sitio activo de la dihidropteridina reductasa, última enzima en el proceso de reciclaje defectuoso de un cofactor esencial, la 6-tetrahidrobiopterina (6BH4), conduce al aumento de niveles de metabolitos tóxicos (7-

tetrahidrobiopterina, peróxido de hidrógeno) y a la alteración de la síntesis y el reciclaje de biopterina, que puede contribuir a la muerte celular.

Otro inductor clave de ROS es la funcionalidad mitocondrial alterada en los pacientes con vitíligo, descrito como un potencial transmembrana mitocondrial y un complejo de cadena de transporte de electrones alterados, que provoca un importante aumento de la expresión de la actividad de la malato deshidrogenasa mitocondrial y una modificación de los componentes lipídicos y proteínicos de la membrana.

Los estímulos exógenos también pueden generar subproductos oxidativos. La monobenzona es el agente despigmentante más utilizado, ya que induce la liberación de exosomas que contienen antígenos relacionados con el melanosoma después de la sobreproducción de ROS de los melanocitos.

El estrés oxidativo puede contribuir a la destrucción de melanocitos en individuos susceptibles a través de la activación de la respuesta inmune innata. Las ROS pueden actuar como quimiocinas y activar los receptores de reconocimiento de patrones para iniciar la inflamación, con el reclutamiento local de poblaciones de células inmunitarias innatas, como macrófagos, células *natural killer* y células dendríticas.

### **3.3.4 INMUNIDAD INNATA**

La activación de la inmunidad innata en el vitíligo es probable que ocurra temprano, al detectar señales de estrés inducidas de manera exógena o endógena y liberadas de los melanocitos y probablemente de los queratinocitos. Los melanocitos parecen comunicar el estrés al sistema inmunitario innato a través de la excreción de exosomas en respuesta al estrés inducido químicamente. Estos exosomas contienen antígenos específicos de melanocitos, micro ARN (miARN), proteínas de choque térmico y otras proteínas que actúan como patrones moleculares asociados al daño. Estos exosomas entregan antígenos diana del vitíligo a las células dendríticas cercanas e inducen su maduración en células presentadoras de

antígenos eficientes. Entre los patrones moleculares asociados con el daño, la proteína de choque térmico inducible 70 es única, ya que actúa como acompañante de los péptidos específicos que originan a las células huésped que protegen a las células de sufrir apoptosis, además, actúa induciendo a las células dendríticas a presentar antígenos específicos de melanocitos a las células T en tejido linfóide. Se ha propuesto que este es el vínculo clave entre la inmunidad innata y la adaptativa que conduce a la destrucción autoinmune de los melanocitos mediada por células T.

### **3.3.5 INMUNIDAD ADAPTATIVA**

Tanto las alteraciones inmunitarias humorales como las mediadas por células están implicadas en la patogenia del vitíligo. Se han identificado anticuerpos contra antígenos de superficie y citoplasmáticos de melanocito en el suero de pacientes con vitíligo, los cuales pueden inducir la destrucción de melanocitos mediante lisis mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Las células T CD8+ citotóxicas específicas son responsables de la destrucción de los melanocitos. La infiltración de estas células T CD8+ en la epidermis y dermis se demuestra mediante la histología y serológicamente con concentraciones más altas en pacientes con vitíligo en comparación con controles sanos, cifras que se correlacionan con la actividad del vitíligo. En la piel perilesional se encuentran grandes cantidades de antígeno linfocitario cutáneo y de células T CD8+ con reactividad citotóxica antimelanocítica, la mayoría de las cuales expresan perforina y granzima-B. Hasta ahora, algunas proteínas antigénicas derivadas de melanocitos que participan en la síntesis de melanina se han identificado en el vitíligo incluida la gp100, Melan-A/MART-1, tirosinasa y las proteínas relacionadas con tirosinasa 1 y 2.

Las células TCD8+ de las lesiones de vitíligo producen diversas citoquinas como el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral (TNF). El IFN- $\gamma$  es clave en la patogénesis de la enfermedad ya que ayuda a promover el reclutamiento de células

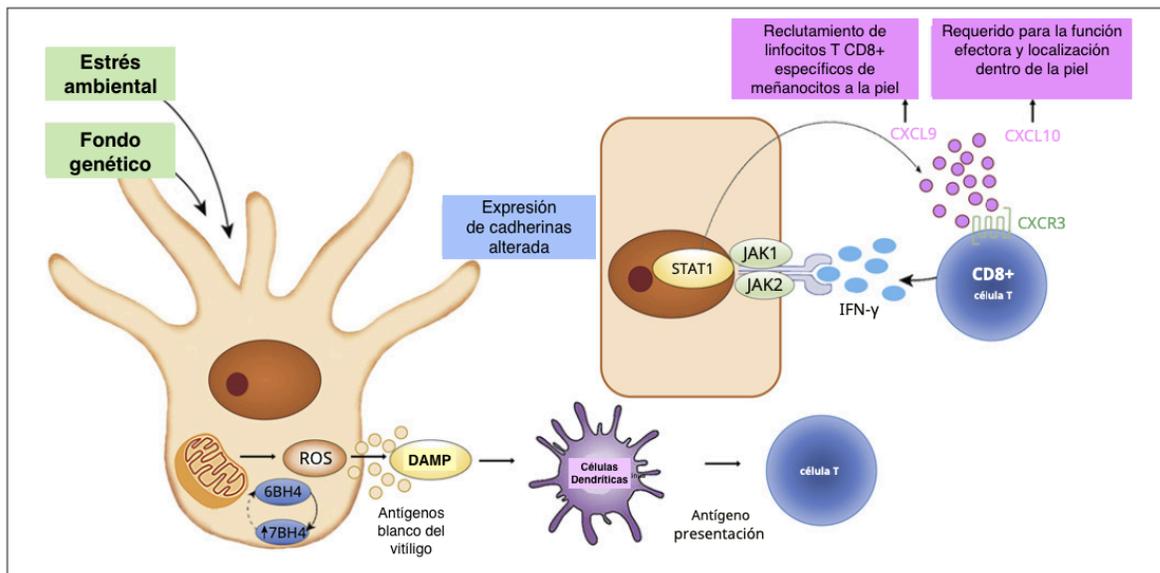
T CD8+ autorreactivas en la piel. Las quimiocinas ligando CXC 9 (CXCL9), CXCL10 y CXCL11 inducidas por IFN- $\gamma$  y son los genes más altamente expresados en un perfil transcripcional de piel lesionada y de igual manera se encuentran aumentados en suero de pacientes con vitíligo. En modelos murinos se ha demostrado que la expresión de CXCL9 y CXCL 10 se correlaciona fuertemente con la actividad de la enfermedad, mientras que CXCL10 sólo se correlaciona gravedad, lo que respalda a estos como potenciales biomarcadores para el seguimiento de la progresión de la enfermedad. CXCL9 es la quimiocina que promueve el reclutamiento masivo de células T CD8+ específicas de melanocitos en la piel, mientras CXCL 10 es necesario para la localización dentro de la epidermis. Ambas quimiocinas comparten un solo receptor llamado CXCR3 el cual se expresa en las células T autorreactivas específicas de melanocitos en pacientes con vitíligo, tanto en sangre como en piel afectada.

Se conoce a los queratinocitos como los principales productores de quimiocinas a lo largo del curso de la enfermedad tanto en modelos murinos como en humanos. Estudios funcionales que utilizan un transductor de señal y activador de transcripción 1 (STAT 1) muestran que las quimiocinas derivadas de queratinocitos y la señalización de IFN- $\gamma$  impulsan el vitíligo y la dirección adecuada de las células T autorreactivas a la epidermis. El IFN- $\gamma$ , por su lado, inhibe directamente la melanogénesis e induce la apoptosis de los melanocitos.

Otras citoquinas que se unen a los receptores de citoquinas tipo I y tipo II utilizan la vía Janus quinasa (JAK) y STAT para lograr su efecto. La unión extracelular de citocinas activa a sus receptores, lo que induce la aposición de JAK y la autoactivación por fosforilación. Las JAK activadas se unen a STAT, experimentando una fosforilación mediada por JAK que conduce a la dimerización de STAT, la translocación al núcleo, la unión al ADN y la regulación de la expresión génica. En el vitíligo, el complejo del receptor unido a IFN- $\gamma$  recluta las cinasas JAK1 y JAK2, lo que conduce a la fosforilación y translocación nuclear de STAT, que a su vez activa transcripcionalmente los genes inducibles por IFN- $\gamma$ . La piel lesionada en

el vitíligo muestra una expresión de JAK1 mucho más intensa y difusa en comparación con el tejido sano.

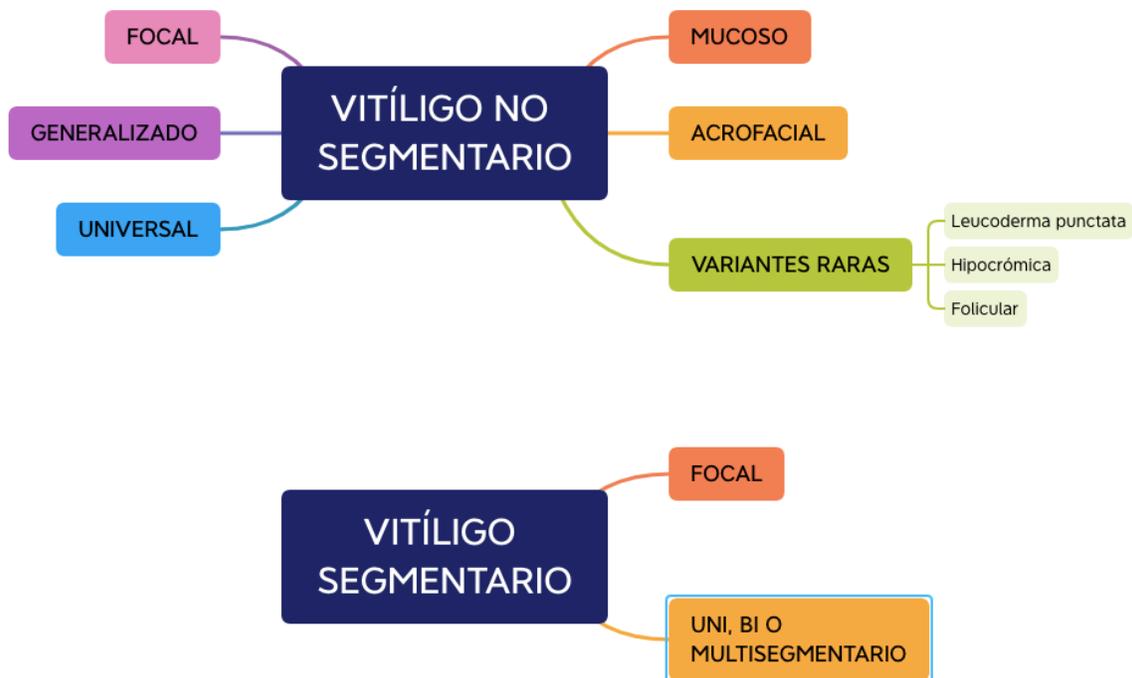
Las células T reguladoras tienen una gran importancia en el desarrollo de la autotolerancia en el vitíligo, estas se muestran menos abundantes y con actividad funcional comprometida en la piel afectada, lo cual es crucial para la reactividad antimelanocítica de este padecimiento progresivo y crónico. Además, estas células T reguladoras muestran una menor expresión del factor de crecimiento transformante  $\beta 1$ , FoxP3 y de CCL22, factores que regulan a la baja la activación de las células T, y en el caso de CCL22, promueve la localización en la piel de células T reguladoras para suprimir la despigmentación. Se han descrito de igual manera células T de memoria CD8 funcionales tanto en el vitíligo estable como en el activo, lo que sugiere que aquellas que permanecen en la enfermedad estable podrían explicar la reactivación de la enfermedad. (Fig.11)

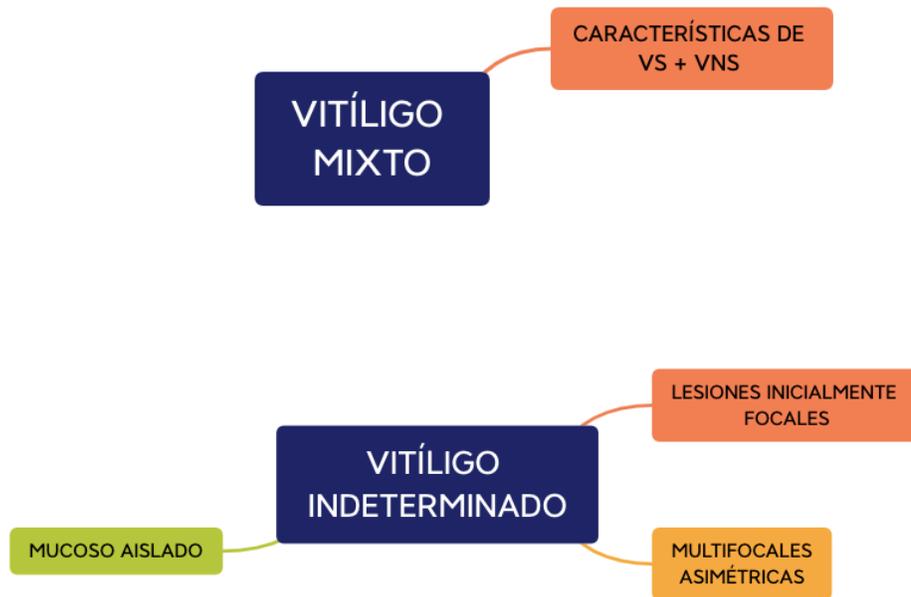


**Figura 11.** Patogénesis del vitíligo. DAMP (Patrones moleculares asociados a daño)

### 3.4 CLASIFICACIÓN DEL VITÍLIGO

En 2012, la Conferencia de Consenso sobre Asuntos Globales de Vitíligo<sup>4</sup> propuso un esquema de clasificación para el vitíligo, proponiendo cuatro grandes categorías: el vitíligo no segmentario, vitíligo segmentario, vitíligo mixto y el vitíligo indeterminado. El vitíligo no segmentario se dividió en subtipos según la distribución de las lesiones cutáneas: patrón focal, mucoso, acrofacial, generalizado (vulgar), universal y un rubro para las variantes raras del vitíligo (leucoderma punctata, vitíligo hipocrómico, vitíligo folicular, etc). En el caso del vitíligo segmentario se realizó la subdivisión en patrón focal, patrón unisegmental y patrón bi o multisegmentario. El vitíligo mixto se consideró a las formas en las existen características concomitantes del vitíligo segmentario y no segmentario; y por último, el sector indeterminado se estableció para las formas inicialmente focales, multifocales asimétricas no segmentarias o la forma mucosa que se presentan de forma aislada. (Fig. 12)<sup>1,4</sup>





**Figura 12.** Clasificación del vitíligo. **VS** (Vitíligo segmentario), **VNS** (Vitíligo no segmentario).

### 3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En terminos generales, la dermatosis se caracteriza por manchas o áreas totalmente amelanóticas, color blanco mate, leche o blanco tiza, de límites bien definidos o convexos, rodeadas de piel normal. De configuraciones puntiformes, redondeadas, ovaladas, irregulares o lineales; de pequeños tamaños o hasta pudiendo abarcar segmentos completos. De manera inicial o en fase de diseminación activa las manchas se pueden encontrar mal definidas e hipopigmentadas. Pueden afectar cualquier localización de la extensión corporal, con predilección por la cara, contorno de los ojos y boca, genitales, pliegues de flexión y áreas de hiperpigmentación relativa como el dorso de las manos, los pezones y las axilas, presentan tendencia a la bilateralidad y simetría. En estas lesiones, existe el riesgo de desarrollar manchas de similares características en sitios de traumatismo, sitios quirúrgicos, quemaduras, entre otras, conocido como fenómeno isomorfo de Koebner.

La leucotriquia corporal es la presencia de parches de pelo despigmentado en cejas, pestañas, bigote y barba, en ocasiones con despigmentación de la piel circundante. La leucotriquia se encuentra hasta en un 10 a más del 60% de los pacientes, su baja incidencia se ha asociado a la poca afectación melanocítica folicular. Es considerada un factor de riesgo para desarrollar vitíligo mixto en pacientes con vitíligo segmentario, sin embargo, no se considera asociación de su aparición con la actividad de la enfermedad. Debiendo saber diferenciar la leucotriquia de la poliosis, ésta última es la presencia de uno o varios mechones de pelo despigmentado en la piel cabelluda.

El vitíligo focal es una mancha aislada, simétrica, limitada en tamaño y número, la cual no se ajusta a una distribución segmentaria y que no ha evolucionado en vitíligo no segmentario después de un período de al menos 2 años de vigilancia. (Fig. 13)



**Fig. 13** Presentación clínica del vitíligo focal

El vitíligo acrofacial se considera más frecuente en adultos, típicamente compromete el rostro, sobretodo a nivel periorificial, las manos y los pies. (Fig.14) Presenta riesgo de evolucionar a una forma generalizada.



**Figura 14** Presentación clínica del vitíligo acrofacial o *LIP-TIP*

El vitíligo vulgar o generalizado se manifiesta como máculas generalizadas en áreas extensas y simétricas.<sup>5</sup> El vitíligo universal se considera una variante infrecuente, más habitual en adultos, aunque se han descrito casos pediátricos. Afecta el 80% o más de la superficie corporal total, suele respetar el pelo y se suele encontrar como resultado de una enfermedad progresiva de largo tiempo de evolución. (Fig. 15)



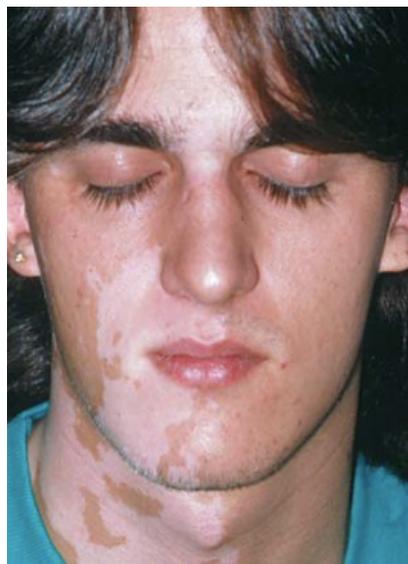
**Fig. 15** Presentación clínica del vitíligo universal

El vitíligo de mucosas suele comprometer la mucosa oral y/o genital, si se encuentra unifocal forma parte del vitíligo indeterminado, sin embargo, si se encuentra de manera multifocal se considera un subtipo del vitíligo no segmentario. (Fig. 16)



**Fig. 16** Presentación clínica del vitíligo de mucosas

El vitíligo segmentario se considera la forma más estable de esta entidad, se presenta con máculas unilaterales localizadas sobre un dermatoma o un “cuasidermatoma” y cerca de la mitad de los casos se relacionan con poliosis. Se encuentra en edades más tempranas que otros tipos de vitíligo. El sitio más involucrado hasta en un 50% de los casos es el área trigeminal.(Fig. 17) Sin embargo, puede afectar más de 1 segmento siendo bisegmentario (Fig. 18) si afecta dos segmentos o multisegmentario si afecta a 3 o más segmentos.



**Figura 17.** Presentación clínica del vitíligo segmentario



**Figura 18.** Presentación clínica del vitíligo bisegmentario

Dentro de las variantes raras e infrecuentes del vitíligo se encuentra la leucoderma punctata, *punctué* o vitíligo puntiforme, ésta se caracteriza por múltiples manchas amelanóticas, pequeñas y definidas tipo “confeti”, en ocasiones superpuestas a una mancha hiperpigmentada. (Fig.19) El eritema en el margen de una mancha de vitíligo se conoce como vitíligo inflamatorio o vitíligo de bordes inflamatorios elevados (Fig.20), a veces se observa un borde hiperpigmentado. Cuando se desarrolla vitíligo en áreas de pigmentación dérmica posinflamatoria se denomina vitíligo azul. (Fig. 21) El vitíligo tricrómico se caracteriza por una zona hipopigmentada entre la piel normal y la despigmentada (Fig. 22), sin embargo, se ha descrito que la evolución natural de las manchas hipopigmentadas de ésta variante es la despigmentación completa. De igual manera, se ha descrito un vitíligo cuadrícromico en el cual, además de las características previamente mencionadas se agrega hiperpigmentación marginal o perifolicular. Esta variante es frecuentemente vista en fototipos de piel más oscuros. También, el vitíligo pentacrómico se ha reportado cuando se observa la presencia de máculas azul gris que representan áreas de incontinencia de pigmento (melanina dérmica).



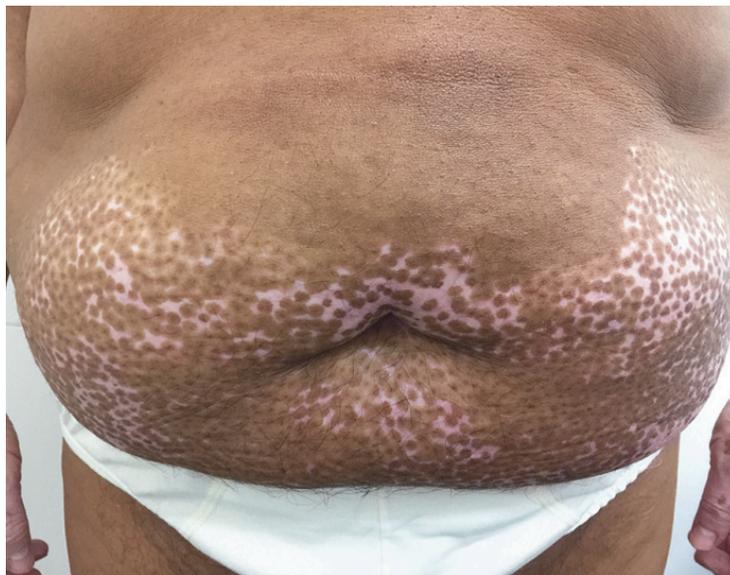
**Fig. 19** Presentación clínica del vitíligo puntiforme, ponctué o leucoderma punctata



**Fig. 20** Presentación clínica del vitíligo inflamatorio



**Fig. 21** Presentación clínica del vitíligo azul



**Fig. 22** Presentación clínica del vitíligo tricrómico

Otro integrante de las variantes consideradas raras del vitíligo es el vitíligo menor o hipocrómico, el cual debe su nombre a un defecto parcial de la pigmentación y que afecta sólo a las personas de piel oscura (fototipo de Fitzpatrick V y VI). (Fig. 23)

El vitíligo folicular consta de la despigmentación del pelo corporal asociado a máculas hipopigmentadas, pero no acrómicas. (Fig. 24)



**Fig. 23** Presentación clínica del vitíligo menor o hipocrómico



**Fig. 24** Presentación clínica del vitíligo folicular

### **3.6 CURSO DE LA ENFERMEDAD Y COMORBILIDADES ASOCIADAS**

La aparición de las manchas acrómicas del vitíligo suele ser gradual, con presencia de manchas al inicio hipopigmentadas y en raras ocasiones con eritema o prurito. Muchos pacientes se percatan de la existencia de las manchas o áreas despigmentadas, especialmente en partes del cuerpo expuestas al sol y en verano, cuando el bronceado aumenta el contraste entre la piel afectada y la no afectada. El curso del vitíligo es impredecible. Se extiende por aparición de nuevas manchas despigmentadas, por agrandamiento centrífugo de lesiones preexistentes o por ambos procesos. Considerando un patrón moteado, la hipopigmentación periférica y los límites mal definidos de las manchas predictores de vitíligo activo. El curso natural del vitíligo generalizado suele corresponder a una diseminación lenta, aunque puede estabilizarse durante un largo periodo de tiempo o evolucionar rápidamente. Muy pocas veces se desarrolla afectación total del cuerpo en pocas semanas o incluso días. Por el contrario, el vitíligo segmentario suele alcanzar su extensión completa en 1 a 2 años y se mantiene restringido al área segmentaria inicial. No es infrecuente cierto grado de repigmentación inducido por el sol o espontáneo, sin embargo, la repigmentación completa y estable es infrecuente.

Aunque la mayoría de los pacientes con vitíligo son personas sanas, el vitíligo generalizado se presenta asociado a otras enfermedades autoinmunitarias, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de vitíligo y otras formas de autoinmunidad. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria aparece aproximadamente en el 15% de los adultos y el 5-10% de los niños con vitíligo. Dentro de las asociaciones cutáneas también autoinmunitarias que pueden asociarse al vitíligo se encuentran los halo nevo o de Sutton, la alopecia areata y el liquen escleroso. La presencia de un halo nevo o de Sutton (Fig. 25) o leucotriquia aumenta la probabilidad de evolución de vitíligo segmentario a mixto.



**Fig. 25** Presentación clínica del nevo Halo o de Sutton

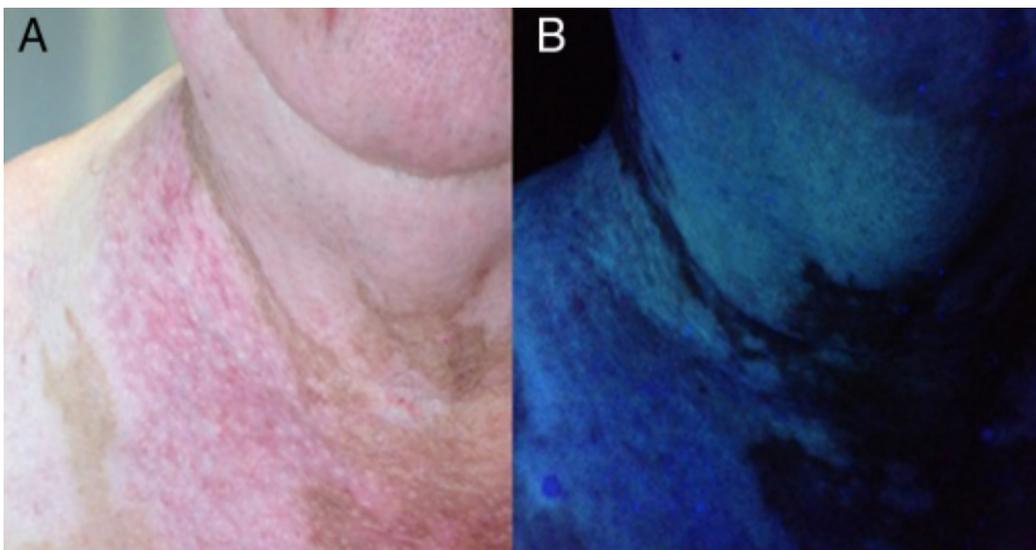
Otras afecciones asociadas con poca frecuencia son la anemia perniciosa, la enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y diabetes mellitus insulínica de inicio en la adultez. Dentro de los síndromes reportados con aún menor frecuencia se describen el síndrome APECED (síndrome autosómico recesivo de poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica). El gen responsable de este síndrome es *AIRE*, un regulador autoinmunitario que codifica un factor de transcripción que favorece la expresión de autoantígenos específicos de tejidos en el timo, lo que facilita el desarrollo de una tolerancia periférica y una deficiencia en la eliminación de linfocitos T autorreactivos. El síndrome de *Vogt-Koyanagi-Harada (VKH)* asociado a una alteración en la inmunidad celular, se caracteriza por la tetrada de uveítis, meningitis aséptica, afectación auditiva y vitiligo, especialmente en la cara o en la región sacra y poliosis. Se presenta en hispanos, asiáticos o nativos americanos, con mayor frecuencia en el sexo femenino entre la segunda y quinta década de la vida, en la población infantil es poco frecuente, sin embargo, al presentarse es más agresiva. Otro síndrome asociado al vitiligo con poca frecuencia es el síndrome de AIZZANDRINI, éste se caracteriza por blanqueamiento unilateral de piel cabelluda, cejas y pestañas, así como despigmentación ipsilateral de la piel facial y cambios visuales. En el ojo afectado, se registra disminución de la agudeza visual e iris atrófico. Se desconoce

la patogenia del síndrome de Alezzandrini, pero se cree que está estrechamente relacionada con el síndrome de VKH

### 3.7 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de vitíligo es prácticamente clínico sin importar el grupo etario del paciente. Basta con la observación de la morfología y la distribución de las lesiones para integrar éste diagnóstico. La sospecha se incrementa al realizar la exploración física con ayuda de una lámpara de Wood, la cual es una radiación ultravioleta de onda larga emitida por un arco de mercurio de alta presión envuelto por un filtro de silicato de bario con un 9% de óxido de níquel, con una longitud de onda entre 320 y 400 nm, con un pico de 365 nm, con capacidad de penetrar hasta la dermis media. Ésta lámpara resalta los bordes de estas máculas mucho mejor que la luz visible y muestra una fluorescencia descrita como blanco azulada brillante que la de las lesiones hipopigmentadas. (Fig. 26)

La luz de esta lámpara se emplea además para determinar la extensión, signos de actividad, inactividad y recuperación de las lesiones de vitíligo, siendo de gran ayuda para decidir un tratamiento más adecuado.<sup>17</sup>



**Fig. 26** Manchas acrómicas de vitíligo no segmentario. (A) Fluorescencia blanco azulada brillante bajo lámpara de Wood. (B)

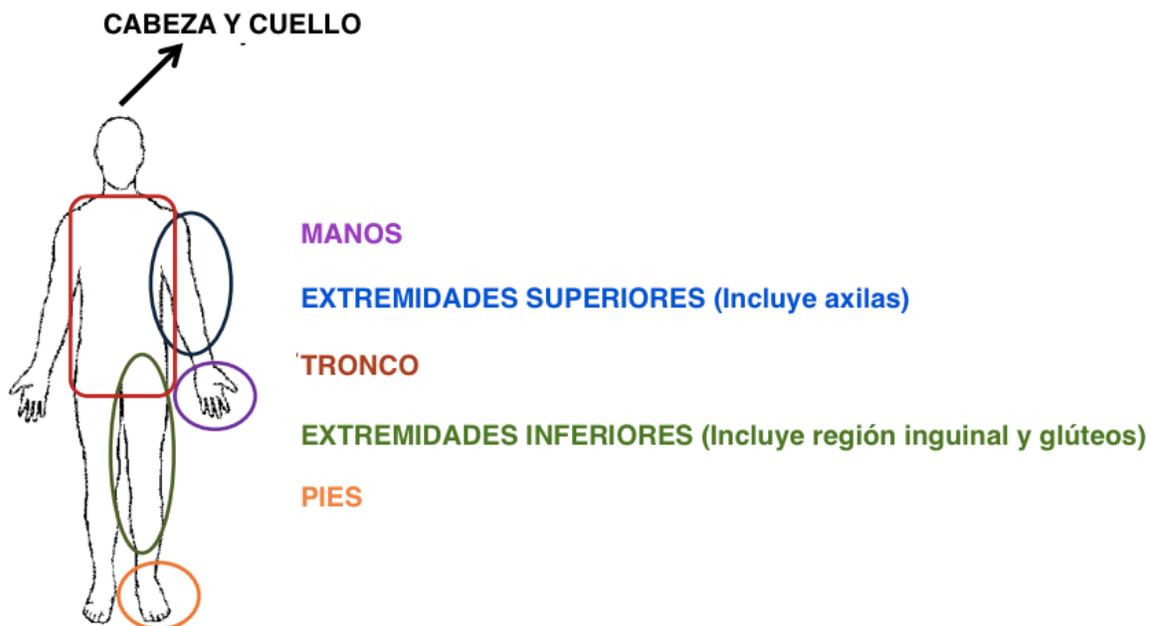
La biopsia de piel no se considera necesaria para el diagnóstico de esta patología y se realiza para excluir otras enfermedades hipocromiantes o lesiones con presentaciones atípicas. Los principales hallazgos histopatológicos son la ausencia completa o disminución de la presencia de melanocitos en la capa basal de la epidermis afectada, lo cual se pone de manifiesto mediante tinciones histológicas como el Fontana-Masson e inmunotinciones como Melan-A (MART-1), MITF y HMB45, en contraste con el número normal de melanocitos visibles en la piel adyacente no afectada.

Los melanocitos afectados se pueden presentar con un núcleo dentado, un citoplasma alargado con dendritas y gránulos de melanina abundantes. Se ha descrito que durante la etapa inflamatoria, en la piel perilesional se puede encontrar una dermatitis de interfaz del tipo liquenoide sobre todo por linfocitos T CD4+ y CD8+.

### 3.7.1 ESCALAS DE MEDICIÓN

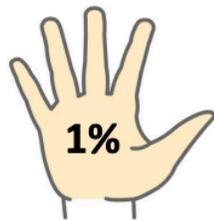
VASI (Vitiligo Area Scoring Index) es una escala cuantitativa de medición y estimación que emplea la medición de la superficie corporal afectada por lesiones de vitiligo y el grado de despigmentación de éstas lesiones. El estudio realizado por Ittefat et al en 2004, tuvo como objetivo desarrollar y validar una escala cuantitativa simple para medir la respuesta de los pacientes con vitiligo utilizando un estudio aleatorizado y controlado de fototerapia de banda estrecha UV-B. Se buscó desarrollar un método simple análogo al Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI) utilizado en la psoriasis, para medir la repigmentación y validar este método frente a otras herramientas.

Para su aplicación, se inicia dividiendo el cuerpo en 5 regiones separadas y mutuamente excluyentes: manos, extremidades superiores (excluyendo manos), tronco, extremidades inferiores (excluyendo pies) y pies. Las regiones axilar e inguinal se incluyen con las extremidades superiores e inferiores, respectivamente, mientras que los glúteos se incluyen con las extremidades inferiores. En el caso de VASI Cabeza y cuello son excluidas. (Fig. 27)



**Figura 27.** Regiones anatómicas a evaluar en escala VASI

En cada evaluación de seguimiento se debe observar cualquier dato de repigmentación y el grado de despigmentación residual dentro de cada parche afectado que está presente desde el inicio del estudio. Para cada región anatómica, el VASI se determina mediante el producto del área de vitíligo en unidades de mano (fijado en 1% por unidad) (Fig. 28) y de manera visual se estima el grado de despigmentación dentro de cada parche medido en unidad de mano, y se ubica el más cercano de 1 de los siguientes porcentajes: 0, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 100%. (Fig. 29)



**MÉTODO DE LA PALMA (PALMA DEL PACIENTE)**

**SUPERFICIE DE LA PALMA DEL PACIENTE INCLUYENDO DEDOS ≈1% DEL TOTAL DEL ÁREA DE SUPERFICIE CORPORAL**

**Figura 28.** Método de la palma del paciente para el cálculo de área de superficie corporal



**Figura 29.** Escala visual para estimar el grado de despigmentación

El cálculo de el VASI corporal total se realiza utilizando la siguiente fórmula considerando las contribuciones de todas las regiones anatómicas del cuerpo, en un rango posible de 0 -100:

$$\text{VASI} = \sum_{\substack{\text{Todas las} \\ \text{regiones} \\ \text{corporales}}} [\text{Unidades mano}] \times [\text{Despigmentación residual}]$$

Al obtener el valor total, se puede estimar de manera global el cambio de la afectación del vitíligo y/o respuesta a una terapéutica instaurada comparando la diferencia entre la primera y la última medición, de la siguiente manera:

- Mejora completa: 100%
- Mejora muy importante: 76% - 99%
- Mejora importante: 51% – 75%
- Mejorado: 26% - 50%
- Cambio mínimo: 1% - 25%
- Sin cambio: 0%.<sup>18</sup>

En el estudio realizado por García Jesús et al en 2013, se buscó desarrollar y validar un nuevo instrumento de medición del vitíligo en pacientes pediátricos llamada Escala Pediátrica de Vitíligo (EPV), la cual combina el método utilizado por VASI para categorizar el grado de despigmentación de cada lesión independiente y considerar un método más exacto para medir la superficie corporal en pacientes pediátricos de acuerdo a su edad e incluir la cara y el cuello dentro de la superficie corporal evaluada.

Las lesiones clínicas del vitíligo en los pacientes pediátricos son similares a las de los adultos, sin embargo, existen grandes diferencias en la medición de la superficie corporal dependiendo de la edad del paciente. La superficie corporal lesionada en adultos se calcula habitualmente en áreas de 9% cada una, la cual incluye: la cabeza y el cuello, el tórax, abdomen, espalda superior, espalda inferior, glúteos,

cada muslo, cada pierna y cada extremidad superior. El periné completa el 1% restante de la superficie corporal total. Aunque útil en adultos, la “Regla de los Nueve” sobrestima la extensión en niños. En éstos, la cabeza y el cuello representan mayor proporción de la superficie total y en infantes y recién nacidos más de un 21%. Para mayor precisión y reproducción, la extensión de la superficie corporal afectada debe ser determinada en niños y hasta los 15 años de edad, utilizando la tabla de Lund y Browder.(Tabla 2)

Tabla 2. Tabla de Lund – Browder						
Porcentajes relativos de superficie corporal por edad.						
Área Corporal	Nac. - 1 año	1 - 4 Años	5 - 9 Años	10 -14 Años	15 Años	Adulto
Cabeza	19	17	13	11	9	7
Cuello	2	2	2	2	2	2
Tronco ant.	13	13	13	13	13	13
Tronco post.	13	13	13	13	13	13
Glúteo der.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Glúteo izq.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Genitales	1	1	1	1	1	1
Antebrazo der.	4	4	4	4	4	4
Antebrazo izq.	4	4	4	4	4	4
Brazo der.	3	3	3	3	3	3
Brazo izq.	3	3	3	3	3	3
Mano der.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Mano izq.	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Muslo der.	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
Muslo izq.	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
Pierna der.	5	5	5.5	6	6.5	7
Pierna izq.	5	5	5.5	6	6.5	7
Pie der.	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
Pie izq.	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5

Además, en éste estudio se propuso que con la EPV se considerara una escala para valorar la repigmentación más reducida que en VASI, que incluía:

- **Mejoría importante** para una disminución de la EPV  $\geq$  40%.
- **Mejoría** para una disminución de la EPV del 15 al 39%.
- **Empeoramiento** para un incremento de la EPV del 15 al 39%.
- **Empeoramiento importante** para un incremento de la EPV  $\geq$  40%.<sup>23</sup>

### 3.7.8 TRATAMIENTO

Existen diversas modalidades terapéuticas para los pacientes con vitíligo, tanto convencionales como alternativas, quirúrgicas y no quirúrgicas dependiendo del tipo de vitíligo, edad, localización, extensión y evolución, la mayoría orientadas a estabilizar la enfermedad y restaurar la pigmentación de la piel. La prioridad en el tratamiento es lograr el mejor efecto terapéutico posible con mínimos efectos secundarios.

Los esteroides tópicos están indicados en adultos y niños con vitíligo focal o localizado con un compromiso menor al 10% de superficie corporal total afectada. Los inhibidores de calcineurina como el tacrolimus y el pimecrolimus, actúan sobre la expresión genética y de citocinas proinflamatorias, favorecen el crecimiento y la migración de los melanocitos.<sup>26</sup>

La terapia sistémica con pulsos de esteroides sistémicos ha sido aceptada debido a que las reacciones autoinmunes son la posible etiología del vitíligo. Se han usado de igual manera terapias inmunosupresoras con esteroides, ciclosporina y ciclofosfamida. Los esteroides sistémicos se consideran útiles para frenar la progresión de la enfermedad e inducir repigmentación

De igual manera se han implementado varias técnicas quirúrgicas y de trasplantes en los últimos años, como microinjertos con sacabocados, injerto de espesor total y parcial, suspensión de células epidérmicas autólogas y equivalentes de piel autóloga, entre otras. De estas técnicas, los microinjertos con sacabocado son el método más fácil, rápido y menos costoso.<sup>26</sup>

La fototerapia UV-B de banda estrecha de  $311\pm 2\text{nm}$  es la opción terapéutica con mayor antigüedad en su uso para el vitíligo generalizado, descrito inicialmente en 1997. Desde entonces, se han realizado múltiples estudios que describen su seguridad y eficacia como monoterapia o en combinación con otras terapias, convirtiéndose así en una opción de tratamiento importante para el vitíligo moderado a grave. La fototerapia con psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) de 320-400

nm se introdujo en 1948 y se consideraba el pilar del tratamiento. Su utilidad se basa en la capacidad para activar los melanocitos del folículo piloso, favoreciendo así la repigmentación de las zonas de la piel afectadas. Las áreas con baja densidad de pelo, o sin éstos, como manos, pies o áreas periungulares, alcanzan un menor grado de pigmentación o no se repigmentan.<sup>27</sup>

Dentro de las opciones de dispositivos para fototerapia dirigida se encuentran los láseres Excimer, que funcionan en el rango de longitud de onda ultravioleta (UV) entre 193 y 351 nm. Estos láseres utilizan un medio activo compuesto por dímeros excitados, que son una combinación de un gas noble (argón, criptón o xenón) y un gas halógeno reactivo (flúor o cloro). El láser de cloruro de xenón de 308 nm se usa más comúnmente para tratar afecciones dermatológicas como las formas localizadas de psoriasis, dermatitis atópica severa localizada, alopecia areata, trastornos linfoproliferativos de la piel y el vitíligo. (Fig. 29)



**Figura 30.** Aplicación de láser Excimer en paciente con vitíligo

No existen protocolos específicos de la enfermedad ampliamente aceptados, debido a la falta de estandarización entre los dispositivos y la evidencia limitada de estudios. Solo unos pocos estudios pequeños han evaluado la relación dosis-respuesta del láser excimer en la psoriasis. Para guiar el tratamiento con el láser Excimer se ha descrito la dosis mínima de eritema (DME), la cual se define como la

dosis de UV efectiva más baja que produce eritema en la piel en unas pocas horas. Se puede administrar una dosis de dos a cuatro DME como tratamiento inicial. La dosis se puede aumentar o reducir durante el curso del tratamiento según la respuesta a la terapia y los efectos secundarios. La frecuencia de tratamiento generalmente aceptada es de dos a tres sesiones de tratamiento por semana, para un total de 10 a 20 tratamientos, o hasta que se elimine la lesión. Los tratamientos deben administrarse con al menos 48 horas de diferencia.<sup>28</sup>

#### **4. MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA IN VIVO EN VITÍLIGO**

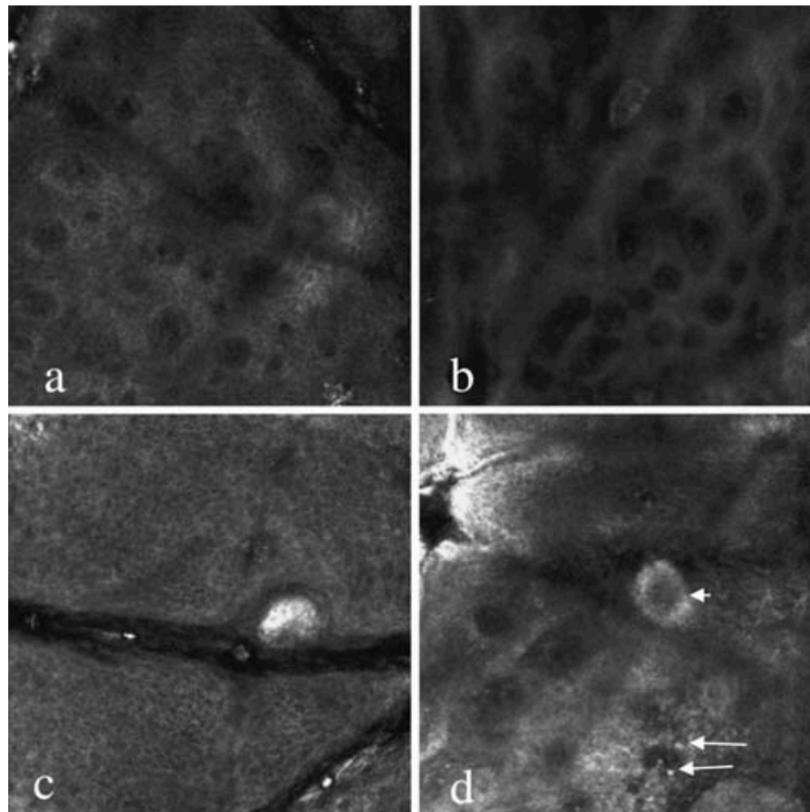
El vitíligo es un trastorno crónico despigmentante de la piel caracterizado a nivel inmunohistopatológico por una reducción en número y función de los melanocitos, sobretodo en las lesiones acrómicas. Debido a que el microscopio confocal es capaz de evaluar todo el grosor de la epidermis y la dermis papilar, se ha podido encontrar una adecuada asociación de los hallazgos durante su realización y los encontrados en la histopatología de las lesiones. Además, se considera una herramienta útil en la evaluación *in vivo* del seguimiento terapéutico, la progresión y control de la enfermedad.

De manera detallada, se pueden describir los hallazgos de una lesión de vitíligo a la microscopía confocal:

- a) Ausencia o pérdida de la integridad de los anillos papilares dérmicos que normalmente se ven en la unión dermoepidérmica.
- b) Reducción o ausencia de melanocitos a nivel de las papilas dérmicas.
- c) Infiltrado inflamatorio en dermis papilar (superficial).
- d) Caída del pigmento.

En el estudio realizado por Ardigo et al<sup>24</sup> en 2007, en donde se estudiaron 16 pacientes, 10 mujeres y 6 hombres, entre 15 y 69 años, de diferentes fototipos afectados por vitíligo no segmentario activo y casos controles. Con el fin de conservar la variabilidad anatómica de las características de la MCR, se tomó dicho estudio de la piel lesionada y no lesionada de pacientes con vitíligo, de manera contralateral y distante. Se utilizó agua destilada como medio de inmersión entre la

ventana de plástico adhesivo y la piel, y se distribuyó gel ultrasónico entre la ventana de plástico y el cristalino debido a sus índices de refracción. La piel se escaneó capa por capa, obteniendo imágenes microscópicas horizontales con una resolución lateral de 1 a 1,5  $\mu\text{m}$  y una profundidad máxima de 250 a 300  $\mu\text{m}$ . Como hallazgos se obtuvo que en todas las lesiones de vitíligo se observó la desaparición de las estructuras anulares normales a nivel de la unión dermoepidérmica (UDE) con sólo una sombra del anillo correspondiente a la papila dérmica preexistente. Además, los queratinocitos brillantes, que generalmente se ven por encima de la UDE en sujetos sanos de fototipos más altos, estaban completamente ausentes en todas las lesiones de vitíligo examinadas. Melanocitos únicos o escasos y queratinocitos pigmentados, a veces también organizados en estructuras anulares pero menos brillantes (Fig. 30).



**Figura 31.** Lesión de vitíligo bajo microscopía confocal x30. Se observa pérdida de anillos de las pápilas dérmicas en fototipos claros (a) y fototipos oscuros (b). No se detectan estructuras brillantes en las capas epidérmicas superficiales (c). Los melanocitos solitarios brillantes (en flechas) y un remanente de anillo de papila dérmica (punta de flecha) (d).

Por otro lado, el estudio realizado por Wei et al<sup>25</sup> en 2013, incluyó a un total de 125 pacientes con diagnóstico clínico de vitíligo, sin tratamiento alguno en los últimos 2 meses previos al estudio. Sus edades oscilaron entre 1 y 75 años, sin embargo, en el estudio no se menciona el total de pacientes pediátricos o menores de 18 años, únicamente se muestra dentro de los resultados que el paciente más joven tenía 15 años de edad.

En el estudio se realizaron dos etapas de estudio, en la primera etapa las lesiones de vitíligo clínicamente significativas de un área uniforme se sometieron a un examen de MCR; en la segunda etapa, los pacientes se dividieron en dos grupos según la presencia o ausencia de infiltración de células inflamatorias en el borde del área lesionada.

Con los resultados obtenidos, se clasificaron a los pacientes en 2 grupos principales: etapa activa y etapa estable. La etapa activa del vitíligo tenía una pérdida aparente de melanina en la piel lesionada, desaparición o pérdida de integridad de los anillos papilares dérmicos brillantes que normalmente se ven en el nivel de la unión dermoepidérmica, poco claro límite entre la piel lesionada y la normal, e infiltración de células inflamatorias altamente refringentes dentro de la dermis papilar en el borde de la parte de las lesiones del paciente. La etapa estable del vitíligo tenía una pérdida completa de melanina en la piel lesionada, un borde claro entre la lesión y la piel normal y sin infiltración de células inflamatorias en el borde de la lesión de vitíligo. Además, agregan que las células inflamatorias altamente refringentes observadas dentro de la dermis papilar en el borde de una lesión de vitíligo podrían ser un buen marcador para evaluar la estabilidad, hallazgos valorables con la MCR.

## **5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad no existen registros de la descripción de los hallazgos en la microscopía confocal de reflectancia de las lesiones de vitíligo en niños que reciben tratamiento con láser Excimer.

## **6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los hallazgos en la microscopía confocal de reflectancia de las lesiones de vitíligo en pacientes pediátricos que reciben tratamiento con láser Excimer del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **7. JUSTIFICACIÓN**

El vitíligo ocupa entre el 3º y 5º lugar entre todas las dermatosis de la consulta en dermatología y en la población infantil se reporta una frecuencia del 2.6%. Nuestra institución, el Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un centro de referencia nacional de vitíligo en niños, por lo que consideramos que al describir los hallazgos en la microscopía confocal de reflectancia de las lesiones de vitíligo en nuestros pacientes que reciben tratamiento con láser Excimer sería de gran utilidad y aportación al conocimiento dermatológico y pediátrico.

## **8. HIPÓTESIS**

Al presentar repigmentación de las lesiones previamente activas de vitíligo posterior al tratamiento con láser Excimer, los hallazgos de la microscopía confocal de reflectancia serán concordantes con los diferentes patrones de repigmentación.

## **9. OBJETIVOS**

### **9.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir los hallazgos en la microscopía confocal de reflectancia de las lesiones de vitíligo en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez antes y después del tratamiento con láser excimer en el periodo de enero 2022 a febrero 2023.

### **9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de vitíligo del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2022 a febrero 2023.
- Describir los hallazgos a la microscopía confocal de reflectancia de las lesiones de vitíligo en pacientes pediátricos previos al inicio de tratamiento con láser Excimer.

- Describir los hallazgos a la microscopía confocal de reflectancia tanto de las lesiones activas de vitíligo, de la zona de transición, como de las áreas circundantes no afectadas.
- Describir el área de superficie corporal afectada en los pacientes con vitíligo previo y posterior al tratamiento con láser Excimer.

## 10. MATERIAL Y MÉTODO

- **Tipo de diseño:** estudio prospectivo, analítico, observacional y longitudinal.
- **Lugares:** Consulta externa de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y Clínica de Oncodermatología de la UNAM.
- **Población:** Pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de vitíligo del sexo femenino o masculino.
- **Periodo de estudio:** Desde enero 2022 hasta febrero 2023.
- **Muestreo:** No probabilístico.

## 11. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 11.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Pacientes menores de 18 años valorados en la consulta externa de Dermatología del Hospital infantil de México Federico Gómez.
- Pacientes con diagnóstico clínico de vitíligo.
- Género femenino o masculino.
- Pacientes con lesiones activas de vitíligo.
- Pacientes sin tratamiento previo con Láser Excimer.

### 11.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con antecedente o diagnóstico previo de vitíligo, pero sin lesiones activas.
- Pacientes con diagnóstico de vitíligo inestable.
- Pacientes con alguna otra dermatosis que impida la evaluación adecuada de las lesiones con la microscopía confocal de reflectancia.

- Pacientes con alguna otra condición médica que impida la evaluación adecuada de las lesiones con la microscopía confocal de reflectancia.
- Pacientes con tratamiento previo con esteroide tópico que provocara atrofia cutánea importante.

### **11.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que no completaron el tratamiento con el láser Excimer.
- Pacientes que no completaron la evaluación con la microscopía confocal de reflectancia.

## **12. INSTRUMENTOS**

Formato de consentimiento informado para realizar estudios y procedimientos del Hospital Infantil de México Federico Gómez (ver anexo), formato de consentimiento informado para la toma de fotografías del servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (ver anexo), formato único de recolección de datos (ver anexo) del servicio del Hospital Infantil de México Federico Gómez y la clínica de Oncodermatología de la UNAM, equipo de Fotofinder® (seguimiento fotográfico digital), equipo de microscopio confocal Vivascope 3000® y equipo de cómputo con software para análisis estadístico IBM-SPSS versión 25 para iOS®.

### **13. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

1. Visita inicial: Observación macroscópica de las lesiones activas de vitíligo (incluyendo descripción de topografía y morfología), cálculo de VASI mediante fórmula para determinar involucro global del vitíligo a través del porcentaje de superficie corporal afectado, observación directa a través del microscopio confocal de reflectancia de las lesiones activas de vitíligo, zona de transición y piel sana circundante.
2. Inicio de tratamiento con láser Excimer a dosis y parámetros establecidos, con incrementos graduales a tolerancia, por 4 sesiones quincenales.
3. Visita de seguimiento de microscopía confocal de reflectancia (Al finalizar la 4ª sesión de láser Excimer): Observación macroscópica de las lesiones activas de vitíligo (incluyendo descripción de topografía y morfología), cálculo de VASI mediante fórmula para determinar involucro global del vitíligo a través del porcentaje de superficie corporal afectado, observación directa a través del microscopio confocal de reflectancia de las lesiones activas de vitíligo, zona de transición, piel sana circundante y piel con repigmentación en caso de presentarse.
4. Al término de la visita inicial y de seguimiento de la microscopía confocal de reflectancia, los hallazgos encontrados en las lesiones de cada paciente fueron registrados en el formato único de recolección de datos respectivo para cada visita.

Las valoraciones y estudios previamente descritos fueron realizados bajo supervisión de médicos adscritos al servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez y de la unidad de investigación en Oncodermatología de la UNAM. La toma e interpretación de la microscopía confocal de reflectancia in vivo fueron realizadas por el dermatólogo Rodrigo Roldán Marín, quién cuenta con amplia experiencia en las tecnologías previamente mencionadas. Con base en los datos obtenidos y los hallazgos clínicos se inició o ajustó el tratamiento de cada uno de los pacientes. Al término de la recolección de datos, éstos fueron capturados en el software para análisis estadístico IBM-SPSS versión 25 para iOS®.

#### **14. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente protocolo de investigación sigue las normas de ética de la Declaración de Helsinki. Los procedimientos de recolección de datos no implicarán ningún riesgo para la salud de los pacientes, fueron realizados por profesionales de la salud dentro de instituciones especializadas, con el acompañamiento obligatorio de un familiar y con el requisito de la firma del consentimiento y asentimiento informado escrito de los padres o tutores previa explicación de los procedimientos dentro del protocolo. La información específica de las evaluaciones de cada paciente se respalda en el expediente clínico del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**Conflicto de intereses:** éste protocolo de investigación no se encuentra financiado por ninguna industria farmacéutica.

#### **15. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos obtenidos fueron concentrados en una base de datos, se realizó el análisis estadístico mediante el software SPSS versión 20. Se empleó estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con el tipo de variable con frecuencias y porcentajes.

## 16. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

**Tabla 3. Descripción de las variables de estudio.**

TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	CLASIFICACIÓN METODOLÓGICA	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>EDAD</b>	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Edad al momento del inicio del estudio en años cumplidos.	Cuantitativa, continua.	1. 1 año 2. 2 años 3. 3 años ...
<b>SEXO</b>	Condición orgánica que distingue entre masculino o femenino.	Condición de masculino o femenino.	Categórica, dicotómica.	1. Masculino 2. Femenino
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	Tiempo en años cumplidos que ha vivido una persona desde que presentó la enfermedad.	Edad al momento del diagnóstico de vitiligo.	Cuantitativa, discontinua.	1. 1 año 2. 2 años 3. 3 años ...
<b>TIEMPO DE EVOLUCIÓN</b>	Número de años de evolución de la enfermedad.	Tiempo de evolución de la enfermedad a la que se registra el paciente al aplicarle el instrumento.	Cuantitativa, intervalos.	1. < 1 año 2. 1 – 5 años 3. > 5 años 4. >10 años
<b>HERRAMIENTA PARA EL DIAGNÓSTICO DE PSORIASIS</b>	Método diagnóstico utilizado para el diagnóstico de vitiligo.	Método utilizado para establecer el diagnóstico final de vitiligo.	Categórica, Nominal.	1. Diagnóstico clínico 2. Lámpara de Wood 3. Clínico + Lámpara de Wood 4. Histopatológico
<b>TIPO DE VITÍLIGO</b>	Variedad de presentación clínica del vitiligo	Tipo de vitiligo identificado con la última clasificación de la Conferencia de Consenso sobre Asuntos Globales de Vitiligo del 2012.	Categórica, Nominal.	1. Localizado (focal) 2. Segmentario 3. Generalizado 4. Universal 5. Mucosas
<b>TOPOGRAFÍA DE LAS LESIONES DE VITÍLIGO</b>	Sitio anatómico afectado por lesiones de vitiligo.	Localización anatómica de la afectación cutánea por el vitiligo.	Categórica, Nominal.	1. Cabeza 2. Tronco 3. Extremidad superior derecha 4. Extremidad superior izquierda 5. Extremidad superior derecha 6. Extremidad superior izquierda
<b>TRATAMIENTO ACTUAL</b>	Tipo de terapéutica médica empleada para las lesiones de vitiligo hasta el momento.	Tratamiento instaurado para el manejo del vitiligo a través de algoritmos terapéuticos.	Categórica, Nominal.	1. Ninguno 2. Esteroide tópico 3. Esteroide sistémico 4. Inhibidores de calcineurina 5. Fototerapia 6. PUVA 7. Láser Excimer
<b>EFECTOS ADVERSOS AL TRATAMIENTO</b>	Reacción no deseada asociada a la terapéutica instaurada para el tratamiento del vitiligo.	Respuesta nociva y no intencionada al tratamiento farmacológico y/o no farmacológico para el tratamiento del vitiligo.	Categórica, Nominal.	1. Local leve 2. Hiperpigmentación 3. Ampollas, erosiones y/o costras 4. Ninguno

**HALLAZGOS EN MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA IN VIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VITÍLIGO QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON LÁSER EXCIMER**

<b>PORCENTAJE DE SUPERFICIE CORPORAL DESPIGMENTADA</b>	Cantidad proporcional de piel afectada por el vitiligo respecto a un total que se considera dividido en cien unidades.	Cantidad de piel despigmentada expresada en porcentaje y calculada mediante la unidad de la palma del paciente o la tabla de Lund –Browder.	Cuantitativa, continua.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1%</li> <li>2. 2%</li> <li>3. 3% ...</li> </ol>
<b>PORCENTAJE DE DESPIGMENTACIÓN DE LAS LESIONES DE VITÍLIGO</b>	Cantidad proporcional promedio de despigmentación de las lesiones de vitiligo según la escala visual EPV	Cantidad de piel con despigmentación evaluada con la escala visual de la EPV.	Cuantitativa, continua.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1%</li> <li>2. 2%</li> <li>3. 3%....</li> </ol>
<b>PUNTAJE EPV TOTAL</b>	Escala de medición que emplea el cálculo de la superficie corporal afectada por lesiones de vitiligo y el grado de despigmentación.	Suma total del porcentaje de superficie corporal despigmentada y de despigmentación de la o las lesiones de vitiligo.	Cuantitativa, continua.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1%</li> <li>2. 2%</li> <li>3. 3%...</li> </ol>
<b>PORCENTAJE DE REPIGMENTACIÓN DE LESIONES DE VITÍLIGO</b>	Cantidad proporcional promedio de repigmentación de las lesiones del vitiligo según la escala visual EPV	Cantidad proporcional expresada en porcentaje de la diferencia entre evaluaciones de la EPV.	Cuantitativa, intervalos.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 100%: Mejora completa.</li> <li>2. 76% - 99%: Mejora muy importante:</li> <li>3. 51% – 75%: Mejora importante.</li> <li>4. 26%-50%: Mejorado.</li> <li>5. 1% - 25%: Cambio mínimo.</li> <li>6. 0%: Sin cambio.</li> </ol>
<b>HALLAZGOS DE LA MCR EN PIEL AFECTADA POR VITÍLIGO</b>	Presencia o no de reducción o ausencia de melanocitos, infiltrado inflamatorio en dermis, caída de pigmento y exocitosis de linfocitos.	Características evaluadas y analizadas de la piel afectada por el vitiligo mediante la microscopía confocal de reflectancia Vivascope 3000®.	Nominal, Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>HALLAZGOS DE LA MCR EN LA PIEL NO AFECTADA ADYACENTE</b>	Presencia o no de imagen en medio anillo, infiltrado inflamatorio en dermis, exocitosis de linfocitos entre queratinocitos y caída de pigmento.	Características evaluadas y analizadas de la piel no afectada adyacente por el vitiligo mediante la microscopía confocal de reflectancia Vivascope 3000®.	Nominal, Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>HALLAZGOS DE LA MCR EN PIEL NO AFECTADA POR VITÍLIGO</b>	Presencia o no de reducción o ausencia de melanocitos, infiltrado inflamatorio en dermis y caída de pigmento.	Características evaluadas y analizadas de la piel no afectada por el vitiligo mediante la microscopía confocal de reflectancia Vivascope 3000®.	Nominal, Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>HALLAZGOS DE LA MCR EN PIEL REPIGMENTADA</b>	En caso de presentar repigmentación posterior al tratamiento con láser Excimer identificar presencia o no de patrón de repigmentación con melanocitos refráctiles, repigmentación perifolicular y/o repigmentación difusa.	Características evaluadas y analizadas de la piel afectada por el vitiligo mediante la microscopía confocal de reflectancia Vivascope 3000®.	Nominal, Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>

## 17. RESULTADOS

### 17.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En el presente estudio se incluyeron 22 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, con edades desde los 2 años y 9 meses hasta los 17 años y 3 meses, con un promedio de 12 años y 10 meses, de los cuales el 59.1% (13) correspondieron al sexo masculino y el 40.9%(9) al sexo femenino. Con edades de diagnóstico de vitíligo desde los 18 meses hasta los 16 años y 5 meses, y un promedio de 10 años y 5 meses, en su mayoría con un tiempo de evolución de 1 - 5 años (16).

La herramienta utilizada para integrar el diagnóstico de vitíligo en el 72.7% (16) de los casos fue la historia clínica, exploración física y el uso simultáneo de la Lámpara de Wood. (Tabla 4)

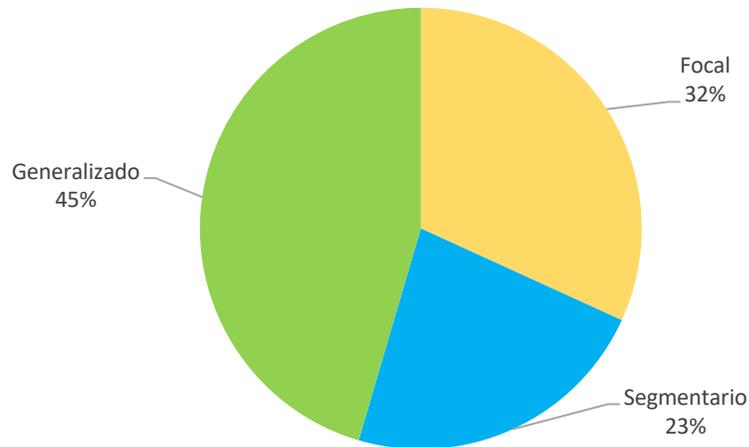
**Tabla 4. Herramientas para el diagnóstico de vitíligo en niños.**

Herramienta	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Clínico</b> (únicamente)	6	27.3
<b>Clínico + Lámpara de Wood</b>	16	72.7
<b>Total</b>	22	100

### 17.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

En el estudio, la variante clínica más común fue el vitíligo generalizado o vulgar, que representó el 45.5% (10) de los casos. Las demás variantes clínicas no mencionadas en la figura 32 no se observaron en los pacientes incluidos en este estudio.

**Figura 32.** Distribución de los pacientes con diagnóstico de vitíligo de acuerdo a su variante clínica.



La zona anatómica afectadas por manchas de vitíligo con mayor frecuencia entre los pacientes del estudio fue la extremidad inferior izquierda, esto en 12 casos, en la figura 33 se muestra el resto de las áreas afectadas en los pacientes.

**Figura 33.** Distribución de los pacientes con diagnóstico de vitíligo afectados por topografía.



El 72.7% (16) de los pacientes tenían 1 – 5 años de evolución de las lesiones de vitíligo. (Ver tabla 5)

**Tabla 5. Tiempo de evolución de las lesiones de vitíligo al momento del inicio del estudio**

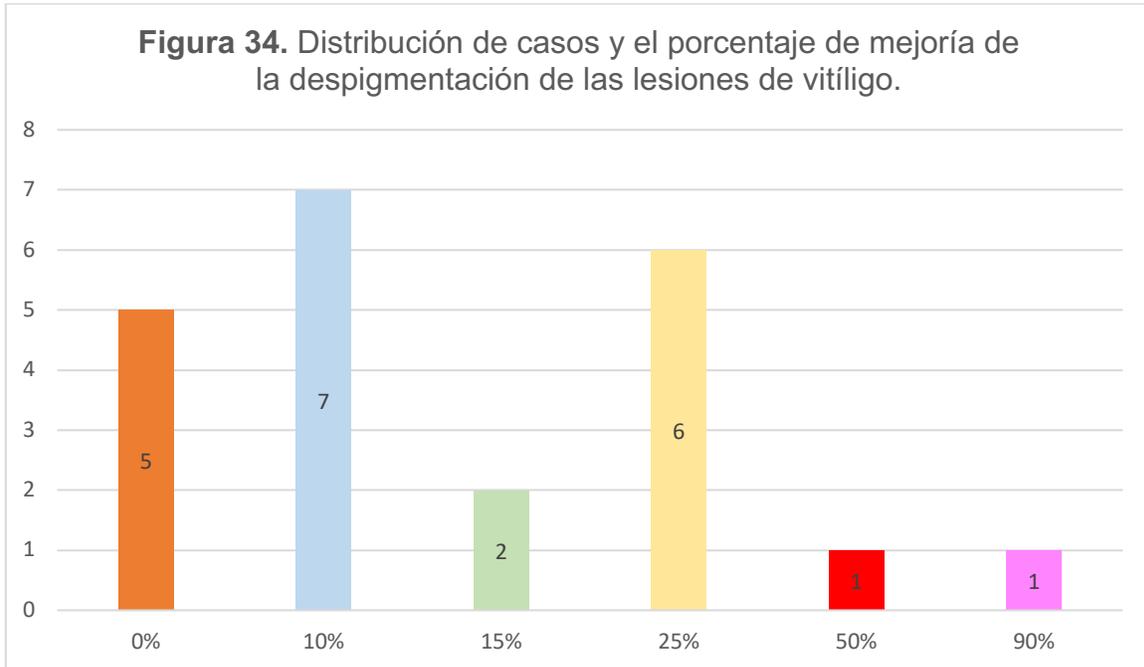
	<b>NÚMERO DE PACIENTES</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
<b>&lt;1 AÑO</b>	3	13.6
<b>1 – 5 AÑOS</b>	16	72.7
<b>&gt;5 AÑOS</b>	3	13.6
<b>&gt;10 AÑOS</b>	0	0

Al inicio del estudio, ningún paciente había recibido fototerapia o tratamiento con láser Excimer, y ninguno se encontraba sin tratamiento previo para el vitíligo. El 95.5% (21) de los pacientes habían recibido tratamiento previo con corticosteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina tópicos. Solo 2 casos recibieron tratamiento previo con corticosteroides sistémicos y 3 casos con fototerapia PUVA (psoraleno y radiación ultravioleta A), pero se suspendieron al inicio del estudio. No se reportaron reacciones adversas a los tratamientos mencionados al inicio ni durante el estudio.

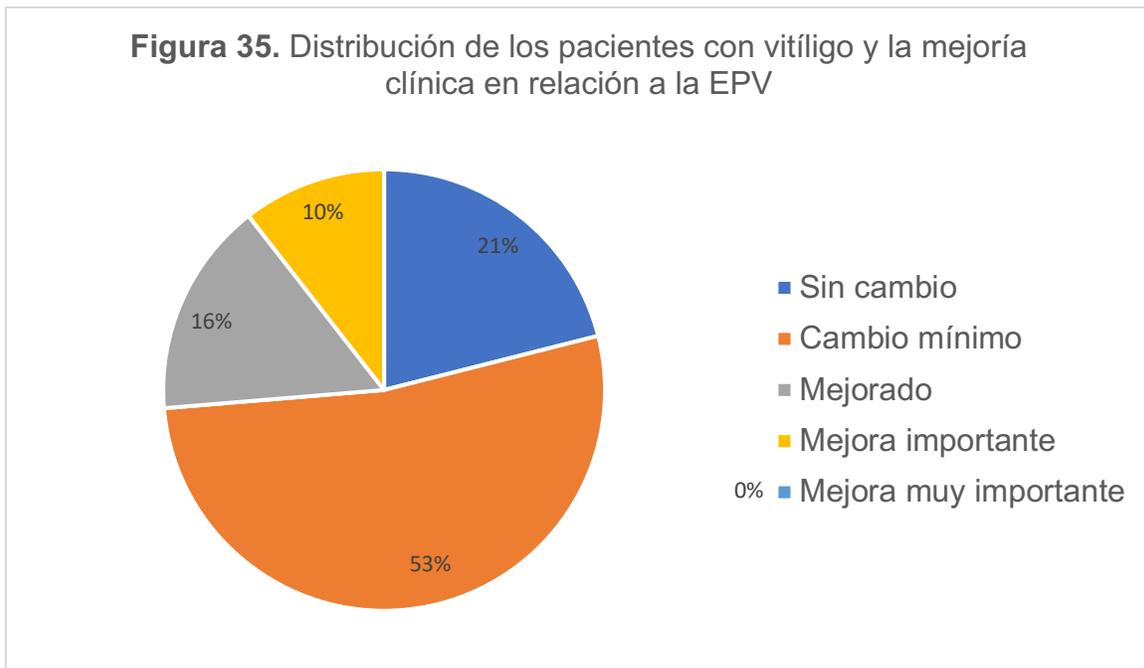
En cuanto al área afectada por el vitíligo se utilizó la escala pediátrica de vitíligo a todos los casos al inicio y al final del estudio. Al inicio se encontró un promedio de afectación del 3.8% de la superficie corporal, con un mínimo de 0.2% de superficie corporal y un máximo de 10% de superficie corporal, cursando con porcentajes de despigmentación mínimos del 50% y máximo del 100% según la escala visual análoga. La escala pediátrica de vitíligo promedio reportada en la primera medición fue de 54.9%, con mediciones mínimas de 15 y máximas de 100.

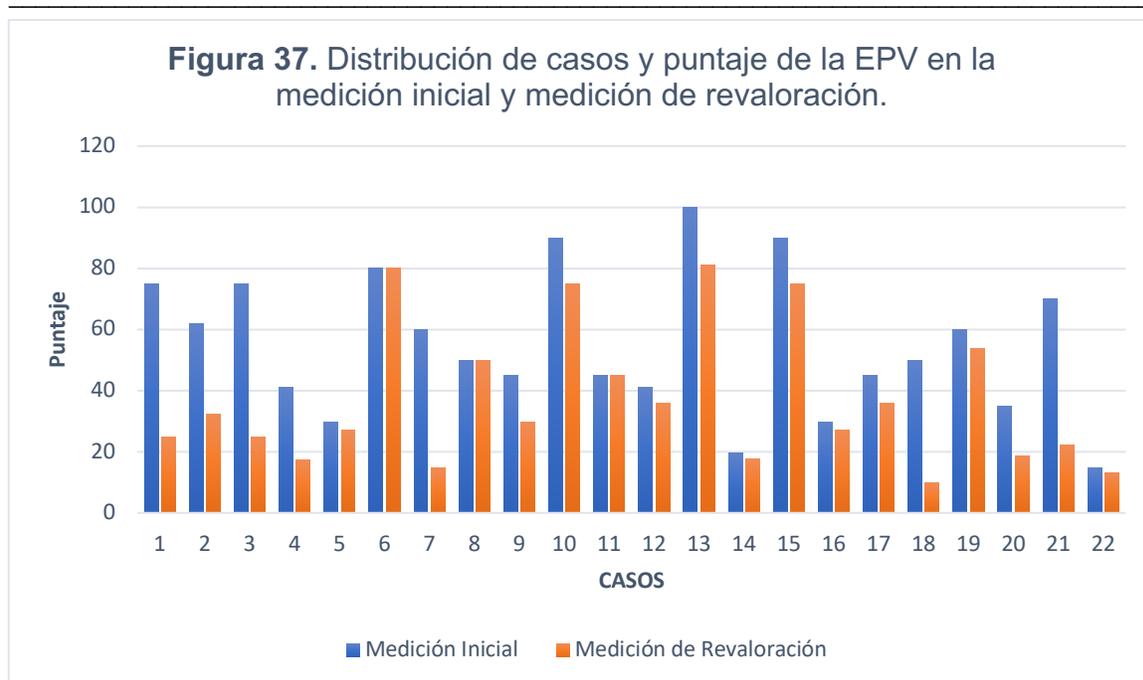
Al concluir el estudio, se llevaron a cabo mediciones adicionales de los parámetros mencionados anteriormente. La EPV fue aplicada tanto al inicio como al final del estudio, obteniéndose puntuaciones iniciales que oscilaban entre 15 y 100, mientras que en la evaluación final se registraron puntuaciones que variaban entre 0 y 81.

Respecto al porcentaje de mejoría en la despigmentación de las lesiones de vitiligo, se calculó una media de 17.7 con una desviación estándar de 20.22. (Fig.34)



De los pacientes incluidos en el estudio, se observó el mayor porcentaje de repigmentación en un grupo de 10 pacientes, aunque se registraron cambios mínimos en sus lesiones de vitiligo. (Fig. 35)





En cuanto a la diferencia de la EPV inicial con la revaloración se obtuvo una mejoría promedio de 27.5%, por lo que se consideró que posterior a 4 sesiones de tratamiento con láser Excimer el vitíligo se vio mejorado según la escala de repigmentación de la EPV. Durante el estudio no se reportaron efectos adversos en ninguno de los casos.

### 17.3 HALLAZGOS DE LAS LESIONES DE VITÍLIGO EN LA MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA

Las características de la piel no afectada distante considerada como sana, la piel adyacente no afectada y la piel afectada por el vitíligo que fueron evaluadas mediante la microscopía confocal de reflectancia se muestran en la tabla 6 y 7.

En cuanto a la distribución y frecuencia de los hallazgos de la microscopía confocal de reflectancia en los pacientes con vitíligo al inicio del estudio, resultaron con diferencia significativa la reducción o ausencia de melanocitos refráctiles y la exocitosis de linfocitos en la piel afectada.

**Tabla 6. Distribución y frecuencia de los hallazgos de la microscopía confocal de reflectancia en los pacientes con vitíligo al inicio del estudio.**

	Piel Afectada		Piel No Afectada Adyacente		Piel Sana	
<b>Reducción o ausencia de melanocitos refráctiles (papilas dérmicas)</b>	18*	81.8%	14	63.6%	12	54.5%
<b>Exocitosis de linfocitos</b>	16*	72.7%	9	40.9%	0	0%
<b>Infiltrado inflamatorio en dermis</b>	13	59.1%	15	68.2%	11	50%
<b>Caída de pigmento</b>	9	40.9%	9	40.9%	4	18.2%

\*p <0.05%

**Tabla 7. Distribución y frecuencia de los hallazgos de la microscopía confocal de reflectancia en los pacientes con vitíligo al final del estudio.**

	Piel Afectada		Piel No Afectada Adyacente		Piel Sana	
<b>Reducción o ausencia de melanocitos refráctiles (papilas dérmicas)</b>	16	72.7%	14	63.6%	11	50%
<b>Exocitosis de linfocitos</b>	15*	68.2%	10	45.5%	0	0%
<b>Infiltrado inflamatorio en dermis</b>	10	45.5%	9	40.9%	9	40.9%
<b>Caída de pigmento</b>	7	31.8%	10	45.5%	3	13.6%

\*p <0.05%

De la distribución y frecuencia de los hallazgos de la microscopía confocal de reflectancia en los pacientes con vitíligo al final del estudio, se reportó con diferencia significativa la exocitosis de linfocitos en la piel afectada.

Al realizar la segunda valoración con la microscopía confocal de reflectancia, se realizó una evaluación de la piel clínicamente repigmentada en caso de presentarla,

la cual se encontró únicamente en 5 casos, presentando en el 60% de los casos de repigmentación un patrón difuso. El resto de patrones de repigmentación encontrados se describen en la tabla 8.

**Tabla 8. Hallazgos de los patrones de repigmentación en la microscopía confocal de reflectancia al final del estudio.**

	Patrón de repigmentación marginal con melanocitos altamente refráctiles (activados)	Patrón de repigmentación perifolicular	Patrón de repigmentación difusa
<b>Casos</b>	1	1	3

Dado que no hay datos disponibles en la literatura que describan qué segmento corporal responde mejor al láser Excimer, en nuestro estudio observamos una tendencia hacia una mayor mejora clínica en las extremidades inferiores al momento de la revaloración. Sin embargo, es importante destacar que esta tendencia no alcanzó significancia estadística. Es necesario contar con un mayor número de pacientes para obtener una muestra significativa y confirmar estos hallazgos.

## **18. DISCUSIÓN**

El vitíligo es uno de los trastornos cutáneos despigmentantes más comunes que se atienden en la consulta de dermatología. Se trata de una enfermedad crónica que impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes. Aunque se han propuesto varias hipótesis sobre su origen, ninguna ha logrado explicar por completo su presentación clínica ni su respuesta a los diversos tratamientos disponibles hasta el momento.

En este estudio, se incluyeron pacientes con una edad promedio de 12 años. Sin embargo, se registraron casos que abarcaban desde lactantes de 2 años hasta adolescentes de 17 años. Por lo tanto, se puede inferir que no existe una edad predominante de presentación en la población pediátrica. En contraste, en estudios realizados en Jordania<sup>22</sup>, se observó la participación de 71 pacientes con un promedio de edad de 6.8 años, principalmente afectando a escolares. Estos resultados difieren de nuestro estudio, que cuenta con 22 pacientes con un promedio de edad de 12.8 años, afectando principalmente a los adolescentes.

Nuestro estudio demuestra que el diagnóstico del vitíligo sigue siendo principalmente clínico, basado en la historia médica, el examen físico y el uso de herramientas básicas en dermatología, como la lámpara de Wood. No fue necesario realizar biopsias cutáneas en ninguno de los casos para obtener un diagnóstico certero. En cuanto a las diferentes variantes clínicas del vitíligo, se observó con mayor frecuencia la forma generalizada o vulgar, seguida de la focal y posteriormente la segmentaria. No se encontraron las variantes menos comunes, como el vitíligo universal, mixto, de mucosas o indeterminado, en este grupo de pacientes. Sin embargo, es importante destacar que estas variantes son presentaciones habituales que se encuentran en la práctica diaria de dermatología en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

En este grupo de pacientes, se observó que la zona anatómica más frecuentemente afectada fue la extremidad inferior izquierda. Sin embargo, es importante tener en cuenta que esta área incluye también la zona del glúteo y la región inguinal, como

se evidencia en las mediciones del Índice de Superficie Afectada por Vitíligo (VASI) y la Escala Pediátrica de Vitíligo (EPV). No obstante, es importante recordar que esta enfermedad puede afectar prácticamente cualquier zona de la superficie corporal, como se indica en los números reportados en este estudio.

En cuanto al tiempo de evolución de las lesiones, la mayoría de los casos presentaban una evolución de 1 a 5 años. Se registraron pocos casos con una evolución de más de 5 años y ninguno con más de 10 años, lo cual puede atribuirse a la corta edad de la mayoría de los pacientes.

Inicialmente, se aplicó la EPV para evaluar el grado de despigmentación en los pacientes. A continuación, se llevó a cabo la microscopía confocal de reflectancia por personal experto, registrando los datos en un formato único de recolección. Posteriormente, los pacientes fueron sometidos a un régimen de tratamiento que consistió en la aplicación de láser Excimer en todas las áreas afectadas, con un total de 4 sesiones espaciadas de manera mensual. Al finalizar el tratamiento, se realizó una nueva evaluación utilizando la EPV y la microscopía confocal en las mismas áreas evaluadas en el control inicial.

Es importante destacar que de manera objetiva utilizando la EPV se observó una mejoría del 27.5% en las lesiones de vitíligo en comparación con la evaluación inicial. Esto fue logrado mediante el uso en monoterapia de láser Excimer. En comparación con el estudio realizado por Kawalek et al<sup>29</sup>, donde se informó una repigmentación del 20% en las lesiones de vitíligo tratadas con láser Excimer, nuestro estudio obtuvo un porcentaje similar de mejoría.

En cuanto al tratamiento previo recibido por los pacientes incluidos en el estudio, la mayoría había utilizado corticoesteroides tópicos y inhibidores de calcineurina tópicos. Estos enfoques terapéuticos se consideran los primeros pasos recomendados en el manejo del vitíligo de reciente aparición, según la literatura consultada. Solo dos casos tenían antecedentes de tratamiento sistémico con

corticoesteroides o fototerapia UVA combinada con psoraleno, pero debido a la duración breve e incompleta de estos tratamientos, se decidió continuar su seguimiento en el estudio.

Durante el estudio, se aplicó a los pacientes una monoterapia con láser Excimer. Se comenzó con la dosis mínima que producía eritema (DME) en la piel y se realizaron incrementos progresivos en cada sesión mensual, teniendo en cuenta la tolerancia individual de cada paciente. Se sabe que esta terapia presenta pocos efectos adversos y es bien tolerada por la mayoría de los pacientes, incluyendo a los niños. Sin embargo, según lo descrito en la literatura, se consideraría más significativa la mejora de los pacientes al establecer regímenes de tratamiento que permitan sesiones más frecuentes, además de considerar otras opciones terapéuticas, ya sean tópicos o sistémicos. Siempre tomando en cuenta la importancia de evaluar el balance de riesgo y beneficio de cada terapia.

Al realizar el primer control de MCR se evaluó en cada caso la piel afectada por el vitíligo, la piel adyacente aparentemente sana y una zona distante de piel no afectada. La piel afectada reportó en la mayoría de los casos una importante reducción de los melanocitos refráctiles, traduciéndose como una disminución de la presencia de los anillos brillantes correspondientes a las papilas dérmicas. De igual manera exocitosis de linfocitos, infiltrado inflamatorio en dermis y caída de pigmento importante. Cabe mencionar que como hallazgo adicional se encontró en algunos casos importante atrofia epidérmica. La piel no afectada adyacente continuaba presentando disminución del brillo de las papilas dérmicas, en algunos casos mostrando una imagen en medio anillo, además menor presencia de exocitosis de linfocitos que en la piel afectada, sin embargo, se encontró mayor presencia de infiltrado inflamatorio que la piel afectada e igualmente presencia de caída de pigmento. En algunos casos, se observaron hallazgos similares en la piel sana distante en comparación con la piel afectada. Estos incluyeron una reducción del brillo de las papilas dérmicas, la presencia de un infiltrado inflamatorio en la dermis

y una disminución del pigmento. Sin embargo, la exocitosis de linfocitos no se detectó en la piel sana distante.

En el segundo control de microscopía confocal, realizado utilizando la misma técnica que en la evaluación inicial y después del tratamiento con láser Excimer, se observó persistencia de la disminución o ausencia de la brillantez de las papilas dérmicas. Sin embargo, esta condición se encontró en un menor número de casos y en algunos de ellos se observó una leve mejoría. Además, se encontró una mejoría en la presencia de exocitosis de linfocitos, infiltrado inflamatorio en la dermis y caída de pigmento tanto en la piel afectada como en la piel no afectada adyacente y en la piel sana.

Durante la segunda evaluación de microscopía confocal, se examinó la misma área anatómica en caso de que se presentara repigmentación. Sin embargo, se encontró repigmentación en solo 5 casos, predominando el patrón difuso de repigmentación. Sin embargo, al correlacionar los hallazgos con la mejoría observada únicamente en las lesiones tratadas con láser Excimer, y no en la piel aparentemente sana distante que seguía mostrando las alteraciones mencionadas previamente, se infiere que el tratamiento locoregional no aborda de manera integral una enfermedad sistémica como el vitíligo, tal y como se ha considerado hasta ahora. Por lo tanto, es crucial evaluar a todo paciente con vitíligo inestable que no responde al tratamiento y considerar iniciar una terapia combinada que incluya diversas opciones sistémicas y tópicas.

Nuestro estudio pone de manifiesto las características fundamentales que deben evaluarse mediante la microscopía confocal de reflectancia en pacientes con vitíligo, así como los cambios esperados al someterse a un tratamiento con láser Excimer. Además, resalta la importancia de ofrecer a los pacientes un enfoque y tratamiento integral, teniendo en cuenta la necesidad de considerar la terapia sistémica en aquellos casos en los que no se obtenga respuesta a los tratamientos instaurados o cuando la enfermedad presente inestabilidad.

Este estudio representa la primera serie de casos en población pediátrica tanto en México como en Latinoamérica que analiza los hallazgos microscópicos cutáneos sin la necesidad de recurrir a la histopatología. Estos hallazgos son fundamentales para lograr un mejor control de la respuesta a la terapéutica y para evaluar el pronóstico de la enfermedad de manera más precisa.

## **19. CONCLUSIONES**

El vitíligo es una enfermedad muy común tanto en México como a nivel mundial, aunque su incidencia precisa no está bien establecida. Los hallazgos de este estudio nos brindan una comprensión más profunda de los cambios que ocurren en la piel de los pacientes pediátricos con vitíligo. Aunque no presenten manchas acrómicas visibles clínicamente, se observó la presencia de células inflamatorias, caída de pigmento y una disminución o ausencia de la brillantez característica de los melanocitos refráctiles en las papilas dérmicas. Estas características también se observaron en la piel aparentemente sana adyacente e incluso en la piel distante sana. Por lo tanto, es importante considerar la necesidad de emplear terapias combinadas que incluyan tanto tratamientos tópicos como sistémicos.

Las aplicaciones clínicas futuras de la microscopía confocal de reflectancia podrían proporcionar una visión más amplia sobre el pronóstico y el seguimiento después del tratamiento con las diversas opciones terapéuticas disponibles, así como aquellas que actualmente se encuentran en investigación. Además, teniendo en cuenta nuestros hallazgos en la piel no lesionada, la microscopía confocal de reflectancia podría utilizarse para evaluar el riesgo de desarrollar vitíligo en individuos con antecedentes familiares de la enfermedad o que están expuestos a agentes químicos.

La microscopía confocal de reflectancia (MCR) es una técnica diagnóstica relativamente reciente en el campo de la dermatología, y su disponibilidad en nuestro país es limitada. Para comprender mejor la utilidad de esta herramienta en el manejo clínico y el pronóstico del vitíligo, se requieren más estudios de MCR que incluyan un mayor número de casos.

Sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora destacan el valor potencial de las imágenes de la MCR en la evaluación de la respuesta al tratamiento. Estos hallazgos sugieren que la MCR podría ser una herramienta prometedora para monitorizar la efectividad de las terapias utilizadas en el vitíligo.

Es importante continuar investigando y desarrollando estudios que exploren más a fondo las capacidades de la MCR en relación con el vitíligo, lo que permitirá establecer su relevancia clínica y su contribución en la toma de decisiones terapéuticas.

Este estudio se puede considerar sólo como un inicio de un protocolo que debe continuar a lo largo del tiempo dentro del servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez, ya que como una institución de alta especialidad y centro de referencia nacional es uno de los pocos sitios donde los pacientes con vitíligo se pueden beneficiar de la aplicación de nuevas tecnologías como la MCR y con esto, comenzar a realizar una estadística más extensa de los hallazgos en la piel de los pacientes con el resto de las variantes de vitíligo y opciones terapéuticas no involucradas en este estudio.

Este estudio marca solo el inicio de un protocolo que debe continuar a lo largo del tiempo en el Servicio de Dermatología del Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Como institución de alta especialidad y centro de referencia nacional, tenemos la oportunidad única de brindar a los pacientes con vitíligo los beneficios de las nuevas tecnologías, como lo es la MCR. Esto nos permitirá recopilar una estadística más exhaustiva de los hallazgos cutáneos en pacientes con diferentes variantes de vitíligo y explorar opciones terapéuticas que no se abordaron en este estudio.

Continuar con esta investigación nos permitirá ampliar nuestro conocimiento sobre el vitíligo y mejorar el manejo de los pacientes en el futuro. Nuestro objetivo es contribuir al avance de la ciencia médica en el campo de la dermatología pediátrica y proporcionar mejores herramientas de diagnóstico y tratamiento.

## 20. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>Noviembre- Diciembre 2021</b>	<b>Enero- Junio 2022</b>	<b>Julio- Diciembre 2022</b>	<b>Enero- Marzo 2023</b>	<b>Abril- Mayo 2023</b>	<b>Junio 2023</b>
<b>Planteamiento y establecimiento del protocolo de investigación</b>	x					
<b>Revisión bibliográfica</b>	x	x	x			
<b>Gestión del protocolo de investigación con la clínica de oncodermatología de la UNAM</b>	x					
<b>Identificación, evaluación de los pacientes y realización de la MCR</b>		x	x	x		
<b>Captura y análisis de datos</b>				x	x	
<b>Realización del informe final</b>						x

## 21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology*. 2020;236(6):571–92. doi:10.1159/000506103
2. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *The Lancet*. 2015;386(9988):74–84. doi:10.1016/s0140-6736(14)60763-7
3. Díaz C, Rodríguez J. Vitiligo en niños: enfoque clínico. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2018;26(2):116-125. doi: 10.29176/2590843X.47
4. Ezzedine K, Lim H, Suzuki T. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2012; 25:E1-E13. doi:1755-148X.2012.00997.x
5. Trujillo M, Gómez L. Vitiligo. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2009;17(2):76-86.
6. Bayguinov P, Oakley D, Shih C-C. Modern Laser Scanning Confocal Microscopy. *Current Protocols in Cytometry*. 2018; e39:1-17. doi: 10.1002/cpcy.39
7. Salerni G. Uso de la microscopia confocal de reflectancia en dermatología. *Revista Dermatología Argentina*. 2011;17(3):230-235.
8. López A, Fernández J, Zepeda A. Principios y aplicaciones de la microscopia láser confocal en la investigación biomédica. 2016;5(3):156-164.
9. Malciu A, Lupu M, Voiculescu V. Artificial Intelligence-Based Approaches to Reflectance Confocal Microscopy Image Analysis in Dermatology. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(429):2-13. doi: 10.3390/jcm11020429
10. Lu Q, Jiang G. Progress in the application of reflectance confocal microscopy in dermatology. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2021;38(5):709-715.
11. Maarouf M, Costello C, Angulo I. Microscopia confocal de reflectancia in vivo: papel emergente en el diagnóstico no invasivo, así como en el seguimiento de las dermatosis eccematosas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2018; 110(8):626-636. doi: 10.1016/j.ad.2018.08.008
12. Ko RF, Smidt AC, Durkin JR. Reflectance confocal microscopy in pediatric dermatology: A state-of-the-art review. *Pediatr Dermatol*. 2021;38:1488–1499. doi: 10.1111/pde.14837
13. Apt P, Luzoro A. Herramientas en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades dermatológicas, una actualización. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2011;22(6):722-726
14. Ardigo M, Malizewsky I, Dell'Anna ML, Berardesca E. Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007;21(10):1344-1350. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02275.x

15. Lai L, Xu A. *In vivo reflectance confocal microscopy imaging of vitiligo, nevus depigmentosus and nevus anemicus. Skin Research and Technology.* 2011;17(4):404-410. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00521.x
16. Trevizo L, Moreno L, Levario M. *Vitiligo en niños y su asociación con otras patologías. Dermatol Pediatr Lat.* 2003;1(1):18-23.
17. Blasco G, Garrido C, Pérez I, Tercedor J. *Luz de Wood en dermatología: una técnica imprescindible. Piel (Barc).* 2014;29(8):487-494. doi: 10.1016/j.piel.2014.03.015
18. Hamzavi I, Jain H, McLean D, et al. *Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool. The Vitiligo Area Scoring Index. Archives of Dermatology.* 2004;140(6):677-683
19. Cho S, Kim J, Cho S, Park J, Park Y, Oh S. *Vitiligo in children and adolescents: Association with thyroid dysfunction. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2010;25(1):64–7. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03694.x
20. Howitz J. *Prevalence of vitiligo. epidemiological survey on the Isle of Bornholm, Denmark. Archives of Dermatology.* 1977;113(1):47–52. doi:10.1001/archderm.113.1.47
21. Domínguez M, Guardado V, et al. *Guía de práctica clínica Tratamiento del vitiligo en el adulto. Guía de referencia rápida. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 2011; 51(3), pp. 2.
22. AL-REFU K. *Vitiligo in children: A clinical-epidemiologic study in Jordan. Pediatric Dermatology.* 2011;29(1):114–5. doi:10.1111/j.1525-1470.2011.01478.x
23. García J. *Construcción y validación de la Escala Pediátrica de Vitiligo (EPV) como instrumento para la medición de su gravedad [Tesis de especialidad médica]. Ciudad de México, México. Universidad Nacional Autónoma de México.* 2013.
24. Ardigo M, Malizewsky I, Dell'Anna M, Berardesca E, Picardo M. *Preliminary evaluation of vitiligo using in vivo reflectance confocal microscopy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2007;21(10):1344–50. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02275.x
25. XU A, LI W, Wang S. *Role of in vivo reflectance confocal microscopy in determining stability in vitiligo: A preliminary study. Indian Journal of Dermatology.* 2013;58(6):429. doi:10.4103/0019-5154.119948
26. Vélez N, González T, Bohórquez L, Montes AM, Hernández CA, Jiménez SB. *Fototerapia y otras alternativas terapéuticas para el manejo del vitiligo, diez años de experiencia en el Servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico de la Universidad CES. Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010; 18:149-59.
27. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'Anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. *Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum Consensus. British Journal of Dermatology.* 2012;168(1):5–19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
28. Hamzavi I, Lui H. *Using light in dermatology: An update on lasers, ultraviolet phototherapy, and photodynamic therapy. Dermatologic Clinics.* 2005;23(2):199–207. doi:10.1016/j.det.2004.11.001

29. Patel N, O'Haver J, Hansen RC. Vitiligo therapy in children: A case for considering excimer laser treatment. *Clinical Pediatrics*. 2010;49(9):823–9. doi:10.1177/0009922810363169

## 22. LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El número de casos de vitiligo en seguimiento por la consulta externa de dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez suele ser mayor al registrado en este estudio, esto debido a que para ingresar al protocolo era indispensable la presencia de lesiones nuevas y activas, además de no haber recibido previamente tratamiento con láser Excimer. Estos casos continúan en seguimiento estrecho por la consulta externa de dermatología con otras opciones terapéuticas para el vitiligo. Otro motivo que contribuyó al número total de pacientes presentados, es la pérdida de seguimiento del estudio de MCR y la falta de adherencia al tratamiento establecido por parte de los pacientes. Otros casos que no completaron la evaluación completa del protocolo son los pacientes que al cumplir los 18 años de edad, fueron referidos a otra institución por cumplir la mayoría de edad.

En lo referente a la realización de la MCR, una limitación fue la poca cooperación por irritabilidad secundaria a la ansiedad que pueden presentar algunos pacientes pediátricos, lo que dificulta la adecuada interpretación de las imágenes proyectadas por el microscopio confocal.

En cuanto al tratamiento con Láser Excimer, una limitación fue la periodicidad de las sesiones de aplicación las cuales fueron de manera mensual e idealmente pudieron haber sido realizadas al menos 2 veces por semana.

Por la gran cantidad de pacientes que acuden diariamente a valoración de primera vez a la consulta externa de Dermatología del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el diagnóstico de vitiligo, sería de suma utilidad continuar con la vigilancia y realización de MCR con el fin de registrar y analizar un mayor número de sujetos, formar una serie de casos y así, lograr cada vez mayor peso clínico y estadístico para el uso diario en la práctica dermatológica.



23. ANEXOS

 **HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**   
**DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA Y USO DE FOTOGRAFÍAS CLÍNICAS**

Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

Nombre del familiar, tutor o representante legal del paciente: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_ Identificación: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente y en pleno uso de mis facultades mentales, declaro que el Dr (a) \_\_\_\_\_, perteneciente al servicio de Dermatología .Pediátrica de esta institución, me ha informado y explicado sobre el procedimiento de toma de fotografías y datos, que será realizado por médicos de este servicio, en relación a:

Mi persona ( ) Nombre: \_\_\_\_\_

Mi hijo ( ) Nombre \_\_\_\_\_

Otros ( ) Nombre \_\_\_\_\_

Parentesco \_\_\_\_\_

También ha aclarado mis dudas al respecto, he entendido que la toma de fotografías clínicas servirá como seguimiento de la evolución de la enfermedad, además de que se me ha notificado la intención de divulgar y hacer público el caso clínico con propósitos puramente académicos y científicos, a través de revistas o congresos nacionales e internaciones, haciendo uso de la información que de forma verídica la he referido, exámenes de laboratorio y demás estudios que se han considerado pertinentes. Manifiesto que he sido informado que la divulgación de estos datos, podrá ayudar a un mejor entendimiento de mi enfermedad lo que también favorecerá a otras personas que padezcan la misma condición médica, que mi identidad no será revelada, que siempre se mantendrá mi privacidad y anonimato, que la toma de fotografías no ocasionará ningún riesgo ni efecto secundario en el padecimiento.

Por lo anterior, autorizo al servicio de Dermatología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, la toma y el uso de fotografías clínicas.

\_\_\_\_\_  
Paciente o Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Médico que solicita la autorización

\_\_\_\_\_  
Testigo No. 1

\_\_\_\_\_  
Testigo No. 2



Hospital Infantil de México Federico Gómez  
Instituto Nacional de Salud  
Dirección Médica



**CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PROCEDIMIENTOS  
(QUIRURGICOS O ESTUDIOS)**

México, D.F. Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

Nombre del familiar más cercano, tutor o representante legal del Paciente: \_\_\_\_\_

Diagnóstico presuncional: \_\_\_\_\_

Por medio de la presente, y en plena capacidad de mis facultades como responsable del paciente arriba señalado, Autorizo al Dr.: \_\_\_\_\_

(nombre del médico responsable del acto o procedimiento)

Para que realice: \_\_\_\_\_

(acto o procedimiento que autoriza)

Que consiste en: \_\_\_\_\_

A quien le doy total capacidad legal para que en caso necesario solicite la participación de cualquier otro médico que se requiera, para el diagnóstico y tratamiento de mi paciente. Me fueron explicados a mi entera satisfacción en lenguaje entendible para mi persona, el diagnóstico, la gravedad del padecimiento, el tratamiento que necesita y los procedimientos a realizar. Entiendo y comprendo también los beneficios de dicho acto, que son:

Así como los riesgos médicos, quirúrgicos y anestésicos inmediatos o futuros y el pronóstico, así como sus posibles secuelas.

Se me ha informado que podrían ocurrir complicaciones como: \_\_\_\_\_

Estoy enterado, que durante los actos o procedimientos, el proyecto inicial de atención puede cambiar, según lo crean necesario los médicos, lo cual **ACEPTO Y AUTORIZO**. Además consiento que el caso sea analizado para los fines estadísticos del hospital bajo las normas bioéticas del mismo.

AUTORIZA: \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

MÉDICO: \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

TESTIGO: \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

TESTIGO: \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

**EN CASO DE NEGAR EL CONSENTIMIENTO:**

Se me ha informado que me puedo negar a que se realice el procedimiento requerido, y que es bajo mi absoluta responsabilidad las consecuencias de ello; mismas que se me han explicado y que principalmente son: \_\_\_\_\_

Debido a que no acepto el procedimiento, libero de cualquier responsabilidad a la institución y a los Médicos, además entiendo que no habrá consecuencias en contra de mi paciente.

**NO ACEPTO EL PROCEDIMIENTO:** \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

MÉDICO: \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

TESTIGO \_\_\_\_\_  
(Nombre y firma)

(Nombre y firma)

MP2000-004-09



**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
HALLAZGOS EN MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA *IN VIVO* EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
VITÍLIGO QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON LÁSER EXCIMER**

**FORMATO ÚNICO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Visita Inicial**

Paciente No. \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Fecha (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia: \_\_\_\_\_  
Diagnóstico de base (diferente a vitíligo en caso de existir): \_\_\_\_\_

**Instrucciones: marcar con (X) en las casillas, es posible seleccionar más de una opción en caso necesario.**

1. Sexo: Masculino (  ) Femenino (  )
2. Edad (años y meses): \_\_\_\_\_
3. Edad de diagnóstico de vitíligo (años y meses): \_\_\_\_\_
4. Tiempo de evolución de las lesiones:
  - a. <1 año..... (  )
  - b. 1 – 5 años..... (  )
  - c. >5 años..... (  )
  - d. >10 años..... (  )
5. Herramienta para el diagnóstico de vitíligo:
  - a. Clínico..... (  )
  - b. Luz de Wood..... (  )
  - c. Clínico + Luz de Wood..... (  )
  - d. Histopatológico ..... (  )
6. Tipo de vitíligo:
  - a. Localizado (sólo un área circunscrita afectada)..... (  )
  - b. Segmentario (Restricción parcial o total a un dermatoma)..... (  )
  - c. Diseminado (<50% SC afectada)..... (  )
  - d. Generalizado (>50% SC afectada) ..... (  )
  - e. Universal (>80% SC afectada) ..... (  )
  - f. Mucosas (Oral y/o anogenital)..... (  )
7. Topografía de las lesiones:
  - a. Cabeza ..... (  )
  - b. Tronco..... (  )
  - c. Extremidades superior derecha ..... (  )
  - d. Extremidades superior izquierda ..... (  )
  - e. Extremidades superior derecha ..... (  )
  - f. Extremidades inferior izquierda ..... (  )



8. Tratamiento actual:
- a. Ninguno ..... ( )
  - b. Esteroide tópico ..... ( )
  - c. Esteroide sistémico ..... ( )
  - d. Inhibidores de calcineurina tópicos ..... ( )
  - e. Fototerapia ..... ( )
  - f. PUVA ..... ( )
  - g. Láser Excimer ..... ( )
9. Efectos adversos al tratamiento:
- a. Local leve (ardor, eritema, prurito)..... ( )
  - b. Hiperpigmentación ..... ( )
  - c. Ampollas, erosiones y/o costras ..... ( )
  - d. Ninguno..... ( )

10. Porcentaje de SC afectada: \_\_\_\_\_ (%)

11. Porcentaje de despigmentación: \_\_\_\_\_ (%)

12. Puntaje EPV total\*: \_\_\_\_\_

\*Multiplicando el % de superficie corporal por el porcentaje de despigmentación de la lesión.



13. Hallazgos a la microscopía confocal:

**PIEL AFECTADA**

Localización (lesión diana): \_\_\_\_\_

HALLAZGO	SI	NO
Reducción o ausencia de melanocitos (papilas)		
Infiltrado inflamatorio en dermis		
Caída del pigmento		
Exocitosis de linfocitos		



**PIEL NO AFECTADA ADYACENTE**

HALLAZGO	SI	NO
Imagen en medio anillo o ausencia de papilas dérmicas		
Infiltrado inflamatorio en dermis		
Exocitosis de linfocitos entre queratinocitos		
Caída de pigmento		

**PIEL SANA**

Localización: \_\_\_\_\_

HALLAZGO	SI	NO
Reducción o ausencia de melanocitos (papilas)		
Infiltrado inflamatorio en dermis		
Caída del pigmento		

14. Fecha de próximas sesiones de láser Excimer:

- 2ª sesión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- 3ª sesión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
- 4ª sesión: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (Revaloración de microscopía confocal)



**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
HALLAZGOS EN MICROSCOPIA CONFOCAL DE REFLECTANCIA IN VIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON VITÍLIGO QUE RECIBEN TRATAMIENTO CON LÁSER EXCIMER COADYUVANTE**

**FORMATO ÚNICO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**Visita de Revaloración No. \_\_\_\_\_**

Paciente No. \_\_\_\_\_  
 Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_ Fecha (dd/mm/aaaa): \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_ Lugar de residencia: \_\_\_\_\_  
 Diagnóstico de base (diferente a vitiligo en caso de existir): \_\_\_\_\_

**Instrucciones: marcar con (X) en las casillas, es posible seleccionar más de una opción en caso necesario.**

1. Topografía de las lesiones:
  - a. Cabeza ..... ( )
  - b. Tronco..... ( )
  - c. Extremidades superior derecha ..... ( )
  - d. Extremidades superior izquierda ..... ( )
  - e. Extremidades superior derecha ..... ( )
  - f. Extremidades inferior izquierda ..... ( )
2. Tratamiento actual:
  - a. Ninguno ..... ( )
  - b. Esteroide tópico ..... ( )
  - c. Esteroide sistémico ..... ( )
  - d. Inhibidores de calcineurina tópicos ..... ( )
  - e. Fototerapia ..... ( )
  - f. PUVA ..... ( )
  - g. Láser Excimer ..... ( )
3. Efectos adversos al tratamiento:
  - a. Local leve (ardor, eritema, prurito)..... ( )
  - b. Hiperpigmentación ..... ( )
  - c. Ampollas, erosiones y/o costras ..... ( )
  - d. Ninguno..... ( )

4. Porcentaje de SC afectada: \_\_\_\_\_ (%)

5. Porcentaje de despigmentación: \_\_\_\_\_ (%)

6. Puntaje EPV total\*: \_\_\_\_\_

**\*Multiplicando el % de superficie corporal por el porcentaje de despigmentación de la lesión.**





7. Hallazgos a la microscopía confocal:

**PIEL AFECTADA**

Localización (lesión diana): \_\_\_\_\_

HALLAZGO	SI	NO
Reducción o ausencia de melanocitos (papilas)		
Infiltrado inflamatorio en dermis		
Caída del pigmento		
Exocitosis de linfocitos		

**PIEL NO AFECTADA ADYACENTE**

HALLAZGO	SI	NO
Imagen en medio anillo		
Infiltrado inflamatorio en dermis		
Exocitosis de linfocitos entre queratinocitos		
Caída de pigmento		

**PIEL REPIGMENTADA**

(SÓLO EN CASO DE PRESENTAR REPIGMENTACIÓN)

HALLAZGO	SI	NO
Patrón de repigmentación marginal con melanocitos altamente refráctiles.		
Patrón de repigmentación perifolicular (melanocitos perifoliculares)		
Patrón de repigmentación difusa		

**PIEL SANA**

Localización: \_\_\_\_\_

HALLAZGO	SI	NO
Reducción o ausencia de melanocitos (papilas)		
Infiltrado inflamatorio en dermis		
Caída del pigmento		