



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON VITÍLIGO
TRATADOS CON FOTOTERAPIA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL R.A.
CALDERÓN GUARDIA ACTIVOS DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DEL 2023”

Trabajo Final de Graduación sometido a consideración del Comité de la especialidad en
Dermatología para optar por el grado y título de especialista en Dermatología

Mariela Carvajal Elizondo

San José, Costa Rica

Junio, 2024

Dedicatoria

A mi familia, por su apoyo incondicional que me permitió llevar a cabo este proceso, sin ellos no hubiera sido posible.

Agradecimientos

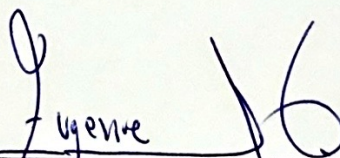
A los especialistas en Dermatología que fueron parte de mi formación académica, por su paciencia y enseñanzas.

A todo el personal del servicio de Dermatología del Hospital Calderón Guardia por su colaboración en este proyecto, el apoyo constante y por permitirme aprender a su lado.

A mis compañeros residentes que se han convertido en amigos, por estar en las buenas y en las malas.

Hoja de Aprobación

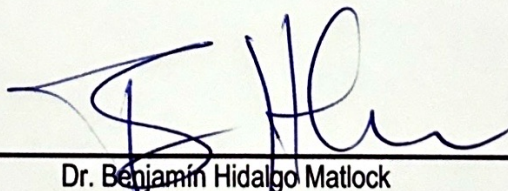
Este trabajo ha sido aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en la Especialidad de Dermatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Dermatología



Dra. Eugenia Arguedas Gourzong

Especialista en Dermatología y Geriátrica

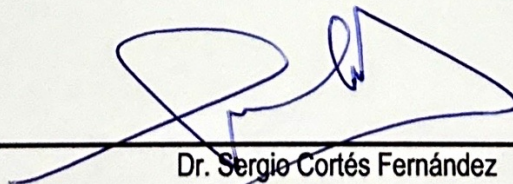
Coordinadora Nacional del Programa de Posgrado de la especialidad en Dermatología



Dr. Benjamín Hidalgo Matlock

Especialista en Dermatología

Tutor de tesis



Dr. Sergio Cortés Fernández

Especialista en Dermatología

Lector



Mariela Carvajal Elizondo

Sustentante

Carta de Revisión Filológica

29 de mayo de 2024

Sistema de Estudios de Posgrado

Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

La presente es para hacer constar de la revisión y corrección de la morfosintaxis, ortografía y los signos de puntuación que he realizado bajo las siguientes especificaciones:

- He revisado el Proyecto de Graduación para optar al grado de especialista en Dermatología denominado CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGICA DE LOS PACIENTES CON VITÍLIGO TRATADOS CON FOTOTERAPIA EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL R.A. CALDERÓN GUARDIA ACTIVOS DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DEL 2023.
- Lo anterior, siguiendo los lineamientos del documento Trabajo Final de Graduación Lineamientos del PPEM.
- Además, se entrega el archivo en formato Word a la sustentante con las correcciones y anotaciones correspondientes.
- El Proyecto de Graduación fue brindado por la médica Mariela Carvajal Elizondo.

Se despide cordialmente,



Michelle Torres Carrillo

Cédula: 4-0220-0565

Filóloga Española graduada de la Universidad de Costa Rica.

Tabla de Contenidos

Dedicatoria.....	II
Agradecimientos.....	III
Hoja de Aprobación.....	IV
Carta de revisión filológica.....	V
Tabla de contenidos.....	VI
Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
Índice de tablas.....	IX
Índice de figuras.....	X
Abreviaturas.....	XI
I. Justificación.....	1
II. Hipótesis.....	2
III. Objetivos.....	3
IV. Introducción.....	4
V. Marco teórico	5
5.1. Generalidades.....	5
5.2. Epidemiología.....	5
5.3. Etiología y Patogenia.....	6
5.4. Manifestaciones clínicas.....	10
5.5. Diagnóstico.....	12
5.6. Diagnóstico diferencial.....	13
5.7. Enfermedades asociadas.....	14
5.8. Tratamiento.....	15
VI. Metodología.....	41
VII. Análisis de Datos y Resultados.....	43
VIII. Discusión.....	52
IX. Conclusiones.....	54
X. Bibliografía.....	55
XI. Anexos.....	68

Resumen

Antecedentes. El vitiligo es un desorden de la pigmentación adquirido que afecta alrededor del 1% de la población mundial. La fototerapia es una de las modalidades terapéuticas más frecuentemente utilizadas para esta patología. Se sugiere que según la variante clínica de la enfermedad hay mejor respuesta a diferentes formas de tratamiento, influyendo también la localización, edad del paciente, tipo de radiación utilizada y el uso de tratamientos tópicos concomitantes.

Objetivo. Realizar una caracterización clínica y epidemiológica del vitiligo y evaluar la respuesta al tratamiento (mediante determinación de repigmentación, estabilidad o progresión de la enfermedad) de los pacientes con diagnóstico de vitiligo tratados con fototerapia en el servicio de Dermatología del Hospital Calderón Guardia activos durante el primer semestre de 2023.

Materiales y Métodos. Se analizaron los casos que cumplieran los criterios de inclusión por medio de la estimación de frecuencias y porcentajes con la determinación del intervalo de confianza al 95% (IC95%). Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R 4.2.2 (R Foundation. Vienna Austria, 2022) a través de R Studio 2023.12.1.

Resultados. La mayoría de la población estudiada fue de género femenino en un 65.1% y en un rango de edad de 35 a 64 años. La variante generalizada de vitiligo no segmentario fue la forma de presentación más frecuente en un 51.2%. Se evidenció que la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con fototerapia UVB de banda estrecha. El tratamiento evidenció contar con una respuesta de repigmentación parcial en el 58.1% y el 18.6% se mantuvieron estables. Sólo 3 casos reportaron efectos adversos leves al tratamiento.

Conclusiones. En la actualidad, la fototerapia con radiación UVB continúa siendo un pilar en el tratamiento del vitiligo con adecuada tasa de repigmentación en la mayoría de los individuos y escasos efectos adversos asociados.

Palabras claves. Vitiligo, fototerapia, radiación ultravioleta, UVB.

Abstract

Background. Vitiligo is an acquired pigmentation disorder that affects about 1% of the world's population. Phototherapy is one of the most frequently used therapeutic options. It has been suggested that depending on the clinical variant of the disease, there is a better response to different treatments, with location, age of the patient, type of radiation and the use of concomitant topical treatments as contributing factors.

Aim. To carry out a clinical and epidemiological characterization of vitiligo and evaluate the response to treatment (by determining repigmentation, stability or progression of the disease) in patients with vitiligo diagnosis treated with phototherapy in the Dermatology service of the Calderón Guardia Hospital that were being actively treated during the first semester of 2023.

Materials and methods. The cases that met inclusion criteria were analyzed by estimating frequencies and percentages with the determination of the 95% confidence interval (95%CI). All analyzes were developed using R 4.2.2 (R Foundation. Vienna Austria, 2022) through R Studio 2023.12.1.

Results. Most of the population studied was female in 65.1% and in an age range of 35 to 64 years. The generalized variant of non-segmental vitiligo was the most frequent form of presentation in 51.2%. All patients included in the study were treated with narrow band UVB phototherapy. The treatment showed a partial repigmentation rate in 58.1% and 18.6% remained stable. Only 3 cases reported mild adverse effects to the treatment.

Conclusions. Currently, phototherapy with UVB radiation continues to be a pillar in the treatment of vitiligo, with an adequate repigmentation rate in the majority of individuals and few associated adverse effects.

Keywords. Vitiligo, phototherapy, ultraviolet radiation, UVB.

Índice de Tablas

Cuadro 1. Clasificación y nomenclatura del Vitíligo.....	4
Cuadro 2. Características de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia.....	43
Cuadro 3. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según cantón de residencia.....	44
Cuadro 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según variante ante la evaluación clínica.....	45
Cuadro 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según características de tratamiento.....	46
Cuadro 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según respuesta al tratamiento y presencia de efectos adversos.....	49
Cuadro 7. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según otros tratamientos indicados.....	50

Índice de Figuras

Figura 1. Algoritmo propuesto de tratamiento en vitiligo.....	40
Figura 2. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según variante ante la evaluación clínica.....	45
Figura 3. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según extensión de tratamiento recibido.....	48
Figura 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según tiempo de tratamiento con fototerapia.....	48
Figura 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según dosis recibida en tratamiento con fototerapia.....	49
Figura 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según respuesta al tratamiento.....	51

Abreviaturas

5-FU: 5-fluorouracilo.
A.C.: antes de Cristo.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
ARN: ácido ribonucleico.
ASCT: área de superficie corporal total.
BID: dos veces al día.
CD: cúmulo de diferenciación.
CEC: carcinoma espinocelular.
CO₂: dióxido de carbono.
CPNM: cáncer de piel no melanoma.
CXCL-10: interferon gamma-induced protein 10.
DLQI: Dermatology Life Quality Index.
EROS: especies reactivas de oxígeno.
FDA: Food and Drug Administration.
FOXD3: gen Forkhead box D3.
IFN- γ : interferón gamma.
HSJD: Hospital San Juan de Dios
IL: interleucina.
JAK: cinasa de Jannus.
J/cm²: Joules por centímetro cuadrado.
KIT: Tirosina cinasa.
Laser He-Ne: Laser helio-neón.
L-DOPA: levodopa.
MBEH: monobenciléter de hidroquinona.
Mg: miligramos.
Mg/Kg: miligramos por kilogramo.
mJ: milijoules.
mJ/cm²: milijoules por centímetro cuadrado.
mm: milímetros.
MMP: metaloproteasa de matriz.
nm: nanómetros.
PUVA: psoraleno + UVA.
PUVA_{sol}: PUVA + luz solar.
RUV: radiación ultravioleta.
UV: ultravioleta.
UVA: radiación ultravioleta A.
UVB: radiación ultravioleta B.
UVB-BA: radiación ultravioleta B de banda ancha.
UVB-BE: radiación ultravioleta B de banda estrecha.
VASI: Vitiligo Area Scoring Index.
VES: Vitiligo Extent Score.
VETF: Vitiligo European Task Force.
VHS: Virus Herpes Simplex.
VWG: Vitiligo Working Group



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Mariela Carvajal Elizondo, con cédula de identidad 115290945, en mi condición de autor del TFG titulado "Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes con Vitiligo tratados con fototerapia en el servicio de Dermatología del Hospital R.A Calderón Guardia activos durante el primer semestre del 2023".

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

I. Justificación

El vitiligo es una enfermedad dermatológica frecuente que no sólo causa afección a nivel cutáneo, sino que también se asocia a comorbilidades como afección psicológica y asociación con otras enfermedades autoinmunes y atopia¹. El presente estudio permite una evaluación epidemiológica de los pacientes con vitiligo, además de la descripción de sus características clínicas y su clasificación, así como la asociación de estos datos con la respuesta de la enfermedad al tratamiento con diferentes modalidades de fototerapia. De esta forma se logró obtener datos objetivos de las formas de vitiligo que han presentado adecuada respuesta al tratamiento con radiación UV y determinar si esta modalidad continúa siendo uno de los tratamientos de elección para esta patología.

II. Hipótesis

¿Cuál es la efectividad de la fototerapia como tratamiento para pacientes con vitíligo según variante de la enfermedad y características epidemiológicas de los pacientes?

III. Objetivos

3.1. Objetivo General

Realizar una caracterización clínica y epidemiológica del vitíligo y evaluar la respuesta al tratamiento (mediante determinación de repigmentación, estabilidad o progresión de la enfermedad) de los pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia en el servicio de Dermatología del Hospital Calderón Guardia activos durante el primer semestre de 2023.

3.2. Objetivos Específicos

- a) Clasificar a los pacientes según variante clínica de vitíligo.
- b) Establecer beneficios del tratamiento según tipo de radiación UV utilizada.
- c) Determinar cantidad aproximada de sesiones necesarias para presentar repigmentación de las lesiones.
- d) Identificar efectos adversos más frecuentes del tratamiento con fototerapia.

IV. Introducción

La palabra vitíligo podría haber derivado del latín vitium que significa “defecto” o vitulum que significa “pequeño defecto”. También se cree que podría derivar de vitelius, que significa carne blanca y brillante de los terneros. Su descripción inicial remonta a 1500 A.C. con registros sobre máculas despigmentadas en el antiguo Egipto².

Es una enfermedad mucocutánea desencadenada por autoinmunidad contra los melanocitos, que se manifiesta como máculas o parches acrómicos³.

El Grupo de Trabajo Europeo sobre Vitíligo, en la Conferencia Internacional de Células Pigmentadas de 2011, llegó a un consenso a través de un panel de expertos sobre la clasificación y nomenclatura del vitíligo⁴:

Cuadro 1. Clasificación y nomenclatura del Vitíligo ⁴	
Vitíligo no segmentario	Acrofacial
	Mucosas (>1 sitio)
	Generalizado
	Universal
	Mixto (asociado a vitíligo segmentario)
	Variantes raras
Vitíligo segmentario	Uni, Bi o plurisegmentario
Vitíligo Indeterminado/No clasificado	Focal
	Mucosas (un único sitio)

La diferenciación en estas variantes es esencial para el pronóstico y tratamiento⁵.

El curso de esta enfermedad tiende a ser impredecible y progresivo, pero algunas personas se pueden mantener estables durante años con tratamiento⁶.

V. Marco Teórico

5.1. Generalidades

El vitíligo es una enfermedad cutánea adquirida, caracterizada por lesiones planas despigmentadas que pueden presentar varios patrones de distribución¹. Se ha determinado una ausencia de melanocitos en estas lesiones, con varias teorías en cuanto a su etiología^{5,6}. Los melanocitos están en la capa basal de la epidermis y, junto con los queratinocitos circundantes, forman la unidad epidérmica, cuya función es producir y distribuir melanina mediante el proceso de melanogénesis^{1,3}.

La melanina es un pigmento y hay dos tipos diferentes: eumelanina que es marrón/negro y feomelanina que es rojo/amarillo³. Tiene propiedades absorbentes que le confieren fotoprotección. La melanogénesis se determina genéticamente, pero es influenciada por varios factores. Los factores intrínsecos vienen de células vecinas como queratinocitos, fibroblastos y células endocrinas o neurales. Los factores extrínsecos son la radiación ultravioleta y fármacos. Algunos de los factores inductores de melanogénesis son L-tirosina y L-DOPA que son precursores de pigmento, RUV y el receptor de melanocortina-1⁷.

5.2. Epidemiología

Hay dos grupos notables de la instauración del vitíligo. El primer grupo consta de los pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 12 años y el segundo grupo cuando la enfermedad inicia luego de los 12 años. Los pacientes del primer grupo asocian mayor incidencia de enfermedad segmentaria, antecedentes heredofamiliares, halo nevus y atopia^{4,8}. El segundo grupo presenta mayor incidencia de enfermedad acrofacial y enfermedades tiroideas asociadas^{1,8}.

Se ha estimado la prevalencia mundial del vitíligo en un rango de 0.4-2%^{1,9,10}. La prevalencia en Estados Unidos es de alrededor de 0.7%, con mayor frecuencia en mujeres y en personas de raza blanca. La enfermedad tiende a aparecer en niños y adultos jóvenes, y es menos frecuente en mayores de 60 años^{1,8}. En Europa, se ha descrito que hay afección en todas las razas, edades y géneros sin distinción⁹.

La prevalencia del vitíligo en pacientes pediátricos se ha estimado entre 0.5-2.16% a nivel mundial, con mayor afección en la raza blanca¹. En cuanto a localización, se ha documentado mayor

afección a nivel de cabeza y cuello en un 36.5%, seguido por afección a nivel de miembros inferiores¹.

La asociación familiar se estima entre 15-20% en la mayoría de los estudios¹. Se han establecido como factores predictivos positivos para el desarrollo de la enfermedad la presencia de antecedentes heredofamiliares, leucotriquia, otras enfermedades autoinmunes y aparición de la enfermedad antes de los 7 años^{1,6}. La consanguinidad también aumenta la incidencia de vitiligo y se asocia a la aparición más temprana¹.

En lo que respecta a las variantes clínicas, se ha determinado el vitiligo generalizado como la forma más frecuente que consiste en hasta el 85% de los casos¹. La enfermedad segmentaria representa un 6.6%, universal 6.9% y limitada a las mucosas 1.5%^{1,9}.

Se ha visto que la variante segmentaria tiende a iniciar a edad más temprana, compromete menor superficie corporal y no se asocia con riesgo de enfermedad tiroidea asociada¹⁰. La presencia de halo nevus y leucotriquia en asociación con la enfermedad segmentaria confiere un riesgo adicional para posterior diseminación de la enfermedad o aparición de enfermedad mixta (segmentaria y no segmentaria)¹.

5.3. Etiología y Patogenia

Se han considerado diferentes teorías sobre la causa del vitiligo¹⁰. La más aceptada es que se trate de un trastorno multifactorial caracterizado por la destrucción de la función de melanocitos epidérmicos¹¹. Las teorías propuestas incluyen mecanismos genéticos, autoinmunidad, estrés oxidativo y disfunción del sistema neurológico¹⁰. Se ha llegado al acuerdo de que las teorías autoinmunitarias y de estrés oxidativo son los procesos principales en la patogenia del vitiligo^{11,12}.

1. Autoinmunidad. Se considera el mecanismo principal, ya que el 85% de los genes de susceptibilidad a vitiligo codifican moléculas implicadas en inmunidad innata, adaptativa y apoptosis¹³. Además, se considera que los melanocitos serían destruidos por mecanismos autoinmunes, que podrían ser células T citotóxicas o anticuerpos contra antígenos de la superficie de los melanocitos¹¹. La asociación de vitiligo con otras enfermedades autoinmunes también apoya esta teoría; se ha asociado con enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, alopecia areata, artritis reumatoide, psoriasis, lupus y enfermedad inflamatoria intestinal^{10,11,14}.

Además, esta teoría es respaldada por la presencia de anticuerpos órgano específicos en estos pacientes y la efectividad de la terapéutica de naturaleza inmuno-mediada^{11,12}.

Uno de los mayores estudios en este sentido es el de Iqbal et al. en 1985, que incluyó 2624 pacientes con vitíligo. Este concluyó que 19.4% de los pacientes tenían historia personal de enfermedad tiroidea autoinmune, más comúnmente hipotiroidismo, y una cantidad 8 veces mayor que en la población general¹⁵.

Se ha observado que en los pacientes recibiendo terapia inmunológica para el tratamiento de melanoma metastásico con inhibidores de los puntos de control inmunitario (CTL-4 y PD-1), que llevan a un aumento en las células T, el desarrollo de lesiones de vitíligo podría significar una mejor respuesta y mayor supervivencia¹⁶.

Tanto la inmunidad innata como la adaptativa se consideran parte de la patogenia del vitíligo¹¹. Parece ser que las células del sistema inmunitario innato se activan de forma temprana por señales estresantes endógenas y exógenas liberadas por melanocitos y queratinocitos lo que, en consecuencia, lleva a la activación del sistema inmune adaptativo, mediado por los componentes humoral y celular, lo que lleva a la destrucción de los melanocitos^{11,17}.

Los melanocitos utilizan exosomas, vesículas que contienen ARN, antígenos, proteínas de golpe de calor y otras moléculas como patrones moleculares asociados a daño, para comunicar señales de estrés al sistema inmunitario innato, particularmente a las células dendríticas^{11,18}.

La participación de las células CD8+ es crucial en la destrucción de los melanocitos en lesiones de vitíligo y se ha documentado que sus niveles se encuentran elevados en suero y lesiones de estos pacientes¹⁹. Además, parece ser que la cantidad se correlaciona con la actividad de la enfermedad^{11,20}. Las células T CD8+ producen IFN- γ , el cual a su vez es el responsable del reclutamiento de células T CD8+ en piel perilesional a través de retroalimentación positiva por quimiocinas, cuyos niveles también se correlacionan con la actividad de la enfermedad^{20,21}. La unión del IFN- γ a su receptor lleva al reclutamiento de JAK 1 y 2, la expresión de JAK-1 en las lesiones de vitíligo se correlaciona con menor porcentaje de melanocitos sobrevivientes y apoya la investigación de las terapias anti-JAK para esta patología²².

Además, se ha documentado alteración de los linfocitos T reguladores, cuya función es suprimir la proliferación y activación autorreactiva de las células CD8+, lo que perpetúa el proceso de despigmentación²³.

El alto riesgo de recaída de hasta 40% de esta enfermedad se ha asociado con la persistencia de células T de memoria CD8+²⁴.

2. Genética. Hay evidencia suficiente que apoya un origen poligénico de la enfermedad²⁵. Se ha documentado la presencia de esta patología dentro de integrantes de una misma familia, con incidencia en familiares de primer grado de hasta un 20% y en gemelos monocigóticos de 23%^{11,25}. Estudios genómicos han identificado hasta 54 locus de susceptibilidad al vitíligo²⁶, dentro de los que se encuentran genes del complejo mayor de histocompatibilidad, catalasa, enzima convertidora de angiotensina, antígeno leucocitario humano, tirosina fosfatasa, receptor A de IL-2^{10,26}, factor inductor de transcripción de los melanocitos, protooncogén KIT y mutaciones de FOXD3^{11,27}.
3. También se considera el estrés oxidativo como posible factor etiológico con un rol crucial en esta patología¹⁰. Se cree que habría acúmulo intraepidérmico de especies reactivas de oxígeno como peróxido de hidrógeno. Las altas concentraciones de peróxido de hidrógeno causan alteraciones en las mitocondrias, lo que lleva a apoptosis de los melanocitos^{10,28} y una seria alteración en el balance oxidativo/antioxidativo¹¹. Hay aumento notable de prooxidantes como superóxido dismutasa, malondialdehído y xantina oxidasa, y disminución de antioxidantes como catalasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa en piel y sangre²⁹.

Asimismo, estresores endógenos y exógenos pueden desencadenar la formación excesiva de EROS. Dentro de estos están los factores ambientales como radiación UV, químicos citotóxicos y trauma, medicamentos como hormonas, fármacos y vacunas, enfermedades internas como malignidad, infecciones, desbalances de calcio e incluso, paradójicamente, la melanogénesis³⁰.

Además, parece que los melanocitos son tanto instigadores como víctimas del estrés oxidativo. Los melanocitos de los pacientes con vitíligo son más susceptibles al estrés oxidativo que aquellos de los controles³¹.

Por su parte, modelos murinos han demostrado que el acúmulo de EROS lleva a la alteración del proceso de autofagia, que consiste en degradación de proteínas y otras organelas esenciales para la homeostasis celular^{11,32}.

También, se cree que el estrés oxidativo puede estar parcialmente implicado en el fenómeno de Koebner. Ya que la fricción crónica causa liberación de mediadores inflamatorios, lo que lleva a un aumento de EROS y adhesión de defectos en los melanocitos³³.

El tratamiento con UVB-BE, una de las terapias más utilizadas para el vitíligo, puede mejorar el desbalance oxidante-antioxidante en estos pacientes, con la disminución de malondialdehído (un prooxidante) y aumento de glutatión peroxidasa (un antioxidante)^{11,34}.

Otro mecanismo importante en donde participa el estrés oxidativo es mediante la pérdida de dendritas de los melanocitos, lo que resulta en el fallo de transferencia de melanina a los queratinocitos¹¹.

4. La llamada teoría neuronal postula que terminaciones nerviosas liberan sustancias neuroquímicas citotóxicas que dañan a los melanocitos y reducen la producción de melanina^{10,11,35}. Aunado a esto, la distribución predominantemente dermatómica del vitíligo segmentario y la distribución simétrica del vitíligo no segmentario contribuyen a esta teoría¹¹. Se ha documentado la aparición de vitíligo en pacientes con trastorno neurológicos como mielitis transversa, neuropatía diabética y en áreas afectadas por daño nervioso³⁶. Las emociones y el estrés psicológico pueden ser desencadenantes para la aparición o exacerbación de lesiones de vitíligo. El mecanismo por el que esto ocurre no es claro, pero se ha postulado el aumento de hormonas neuroendocrinas y neuropéptidos, el aumento del estrés oxidativo y modificaciones inmunitarias como procesos potenciales que llevan a la despigmentación^{36,37}. Se han implicado además el rol del sistema nervioso simpático, neuropéptidos y alteraciones de nervios dérmicos. Hay un aumento del tono adrenérgico, aumento del flujo sanguíneo y liberación de catecolaminas que causan vasoconstricción, hipoxia y sobreproducción de EROS, lo que lleva a la pérdida de los melanocitos³⁸. Además, el neuropéptido Y, que está asociado a estrés, aumenta en la piel lesional³⁸.
5. Las alteraciones bioquímicas se han propuesto como teoría¹⁰. En este caso, se postula la acumulación de metabolitos intermedios tóxicos de la síntesis de melanina y la defensa inadecuada contra radicales libres, como causantes de la destrucción de los melanocitos¹⁰.

En síntesis, se ha sugerido que la patogenia del vitíligo se asocia con una combinación de estos factores, aunque no se ha logrado establecer si hay algún factor contribuyente según los diferentes fenotipos de la enfermedad^{10,27}.

5.4. Manifestaciones clínicas

Según la clasificación, se puede identificar el vitíligo como segmentario, no segmentario e indeterminado⁴.

○ Vitíligo no segmentario

Es el subtipo más común y se presenta en un 80-90% de los casos³⁹. Es caracterizado por parches amelanóticos de distribución bilateral, simétricos, que usualmente aumentan en tamaño y número con el tiempo. Se puede subdividir en⁴:

1. Vitíligo generalizado. Parches diseminados por diferentes áreas, usualmente de distribución simétrica. Frecuente aparición en extremidades y zonas de traumatismo³⁹.
2. Vitíligo universal. Más de 80% de la superficie corporal despigmentada³⁹. Es frecuente en adultos. Suele ser precedido por otra variante^{4,39}.
3. Vitíligo de mucosas. Parches que involucran mucosa oral y genital (afección en más de un sitio). Usualmente, se presenta asociado a otras formas no segmentarias^{4,39}.
4. Vitíligo acrofacial. Parches limitados a la región facial y zonas distales de extremidades superiores e inferiores. Es frecuente su aparición en las regiones perioral, periorbitaria y en los dedos de manos y pies³⁹.

○ Vitíligo segmentario

Se caracteriza por parches blancos de distribución unilateral que puede ser dermatómica⁴. Es menos frecuente que la forma no segmentaria, tiende a presentarse a temprana edad y afecta rápidamente los folículos pilosos causando leucotriquia⁴.

El área más frecuentemente afectada es la región facial, seguida del tronco y las extremidades. Puede afectar uno o varios segmentos^{4,39}. Sin embargo, la afección unisegmentaria es la más común, se presenta con una o varias máculas despigmentadas de un solo lado del cuerpo que, usualmente, respetan la línea media³⁹.

Presenta actividad durante seis meses a dos años antes de estabilizarse. Puede haber recurrencia y aparición de nuevas lesiones. Tiende a presentar poca respuesta a las distintas modalidades terapéuticas⁹.

- Vitíligo indeterminado o no clasificado⁴
 1. Vitíligo focal. Mácula o parche único sin distribución segmentaria. Puede ser precursor de vitíligo generalizado.
 2. Vitíligo mucoso con afección de un único sitio.

- Vitíligo mixto

Ocurre cuando aparecen formas de vitíligo segmentario y no segmentario en conjunto, usualmente con la variante segmentaria de aparición primaria^{4,39}. La presencia de halo nevus y de leucotriquia en pacientes con vitíligo segmentario constituye factores de riesgo para el desarrollo de vitíligo mixto⁴.

A pesar de esta clasificación realizada en la Conferencia global de consenso sobre asuntos de vitíligo del 2011-2012, quedaron aún términos por definir. Por ejemplo, la variante acrofacial frecuentemente presenta además lesiones de los genitales, que no se incluyen en la clasificación³⁹.

En el metaanálisis de Van Geel et al. se describió la presencia del fenómeno de Koebner, lesiones en confeti, lesiones tricrómicas e hipocrómicas, leucotriquia y vitíligo inflamatorio (borde eritematoso en parches despigmentados) como marcadores de la actividad de la enfermedad. Se encontró que el fenómeno de Koebner fue el marcador más fiable de enfermedad aguda⁴⁰. Estos marcadores podrían ser de importancia para el pronóstico y decisión terapéutica⁴¹.

Adicionalmente, es frecuente la aparición de las lesiones en áreas de fricción repetida, presión crónica o traumatismos, como en caderas, rodillas, tobillos, codos, manos, pies y zonas de contacto constante como con el cinturón⁴¹.

Además, se han encontrado títulos elevados de autoanticuerpos contra varios antígenos como parte de la respuesta inmunitaria humoral. La asociación más cercana se encontró con los anticuerpos antitiroideos como antiperoxidasa y antitiroglobulina, lo cual es consistente con la mayor prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune, predominantemente la enfermedad de Hashimoto. Esto se ha visto en mayor asociación con el vitíligo no segmentario^{42,43}.

Por otra parte, las definiciones de estabilidad, progresión y regresión se definieron en la Conferencia de Consenso Global sobre asuntos de vitiligo de la siguiente manera^{4,44}:

- Estable. Sin aparición de nuevas lesiones en los últimos 12 meses y falta de progresión de lesiones preexistentes en los últimos 12 meses.
- Progresión. Aparición de lesiones nuevas o progresión de lesiones preexistentes en los últimos 12 meses.
- Progresión rápida. No existe consenso internacional. Deterioro abrupto con la aparición de lesiones nuevas o aumento de tamaño de lesiones preexistentes.
- Regresión. Repigmentación espontánea de lesiones preexistentes de vitiligo.

5.5. Diagnóstico

El diagnóstico del vitiligo se basa en las manifestaciones clínicas^{9,44}. La luz de Wood puede ser un complemento útil para la identificación de las lesiones, sobre todo en personas de piel clara^{9,42}. Además, se puede llevar un registro fotográfico de las lesiones para evaluar actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento⁴¹.

Existen diferentes herramientas y escalas para evaluar la extensión y repercusión de la enfermedad. Dentro de estas están el ASCT (área de superficie corporal total), VETF (Vitiligo European Task Force), VASI (Vitiligo Area Scoring Index) y VES (Vitiligo Extent Score)⁹.

ASCT se basa en la regla de los 9, donde 1% corresponde a la palma de la mano del paciente y 0.1% corresponde a la superficie volar del pulgar^{9,45}. Las guías japonesas de vitiligo han clasificado la severidad de la siguiente forma: ASCT >30% severo, ASCT 10-30% moderado y <10% ASCT leve⁴⁵.

VETF incluye la medición de ASCT con la regla de los 9, análisis de despigmentación del pelo en áreas lesionadas y la diseminación de los parches según luz de Wood⁹.

En el VASI, la extensión de la despigmentación se evalúa mediante el porcentaje de seis áreas del cuerpo, que se multiplican por el grado de despigmentación residual⁴⁶.

VETF y VASI son herramientas confiables y sensibles para la medición de la despigmentación en vitiligo. Sin embargo, su uso en la práctica clínica se ha visto limitado porque consumen mucho tiempo^{42,47}.

VES se basa en el reconocimiento clínico de la despigmentación en todas las áreas del cuerpo, la puntuación se calcula de manera automática y clasifica al paciente en 6 grados de severidad⁴⁸. Se recomienda, además, la evaluación subjetiva de afección mediante el DLQI⁹.

La confirmación histopatológica mediante biopsia usualmente no es necesaria para el diagnóstico de vitiligo, pero puede ser útil para descartar otras patologías en ciertos casos⁴². Los melanocitos epidérmicos y queratinocitos forman una unidad funcional, en la que cada melanocito transporta sus melanosomas a alrededor de 36 queratinocitos asociados. La pigmentación cutánea resulta de esta asociación cercana entre melanocitos productores de melanosomas y queratinocitos^{39,49}.

La característica fundamental de la piel lesionada en vitiligo es la ausencia de melanocitos funcionantes^{50,51}. Esta característica se puede confirmar mediante la tinción de Fontana-Mason que es específica para melanina o mediante la técnica de dihidroxifenilo alanina en busca de actividad de tirosinasa⁵¹. Las técnicas que utilizan autoanticuerpos para identificación del linaje melanocítico y el microscopio electrónico también demuestran la ausencia de melanocitos en los parches acrómicos del vitiligo⁵². Se han encontrado alteraciones degenerativas en los nervios cutáneos, glándulas sudoríparas y sebáceas, y folículos pilosos en lesiones de larga evolución^{39,52}.

Puede haber cambios inflamatorios en lesiones tempranas, con identificación de linfocitos de predominio CD4+ pero también CD8+, que podrían ser responsables de la citotoxicidad contra los melanocitos¹⁹. Puede encontrarse infiltrado inflamatorio linfocítico superficial en el margen de lesiones recientes, más raramente mononuclear.

En el borde externo de las lesiones de vitiligo, se pueden encontrar melanocitos grandes y vacuolados, con procesos dendríticos llenos de gránulos de melanina⁵³. Incluso en piel de coloración normal adyacente a las lesiones, se pueden encontrar focos de alteraciones vacuolares en la unión dermoepidérmica, infiltrado linfocitario y posteriormente, la pérdida de melanocitos^{39,54}.

Por otra parte, la realización de pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos, además de detección de anticuerpos adicionales se realiza según historia personal o familiar de enfermedades autoinmunes⁹.

5.6. Diagnóstico Diferencial

El vitiligo es una hipomelanosis adquirida que puede ser generalizada o circunscrita⁴² y se debe diferenciar de hipomelanosis en gota idiopática e hipopigmentación postinflamatoria⁹.

Otras enfermedades infecciosas e inflamatorias por tomar en cuenta son enfermedad de Hansen, pitiriasis versicolor, esclerodermia, micosis fungoide y liquen escleroso y atrófico^{3,8}. Los trastornos congénitos incluyen nevus despigmentado y piebaldismo³.

Por su parte, la hipomelanosis en gota idiopática es la hipomelanosis más frecuente, con una incidencia de >80% en pacientes de 70 años. Los sitios de afección son de predominio en superficies extensoras de los miembros. A diferencia de las lesiones de vitíligo, la cantidad de melanocitos no se ve afectada⁴².

5.7. Enfermedades y condiciones asociadas

- Enfermedades autoinmunes

Se ha establecido una asociación del vitíligo con otras enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Se ha descrito asociación con alopecia areata en 1.9%, liquen plano en 0.7%, psoriasis 0.4% y dermatitis atópica en 1%¹.

La asociación con enfermedad tiroidea es de hasta 52% y se estima que 3-90% de los pacientes con vitíligo tienen anticuerpos antitiroideos circulantes y aumento de riesgo de enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y cáncer de tiroides en comparación con la población general^{43,55}. Asimismo, hay una fuerte asociación entre el vitíligo generalizado de inicio en la infancia y la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune de hasta un 25%⁵⁵.

En una encuesta realizada a pacientes estadounidenses, 23% asociaron comorbilidades autoinmunes¹. El fenómeno de Koebner está presente en 7-31% de los pacientes con vitíligo y podría ser más frecuente a menor edad¹. El halo nevus se ha reportado en 3.8-5.9% de los pacientes, más usualmente asociados a enfermedad de inicio temprano¹. Además, hay elevación de anticuerpos antinucleares en 3.5-41% de los pacientes, con mayor incidencia en caucásicos¹. Mientras que la asociación con diabetes se estima en 4.9%¹.

- Cáncer de piel.

El vitíligo se ha asociado con menor incidencia de cáncer de piel melanoma y no melanoma⁴². La población afectada por vitíligo en general presenta menos fotodaño y fotoenvejecimiento¹. En una encuesta que se llevó a cabo con 90 000 pacientes alemanes, no hubo asociación estadística entre vitíligo y la aparición de queratosis actínicas¹.

Esta asociación inversa entre vitiligo y la aparición de cáncer de piel se evidenció en un estudio con 2600 pacientes europeos, con tasas sorprendentemente bajas de CPNM en pacientes con vitiligo, incluso en aquellos que fueron tratados con fototerapia^{1,44}. Un metaanálisis reciente por Ban et al. apoya estos hallazgos, se documentó que los pacientes con vitiligo tienen significativamente menor riesgo de cáncer de piel no melanoma y melanoma⁵⁶.

Estos hallazgos apoyan la teoría de que el vitiligo podría ser protector contra el cáncer de piel, lo cual se podría asociar al perfil genético y autoinmunitario de estos pacientes, o al mayor uso de filtro solar en pacientes con vitiligo⁵⁶. Sin embargo, los estudios que sugieren esta teoría han sido pequeños y se requiere de mayor investigación⁴⁴.

- Trastornos psicológicos.

Comorbilidades psicológicas como disminución de la calidad de vida, depresión mayor, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social y trastornos de adaptación se han asociado a vitiligo¹. Estos aumentan conforme aumenta la edad y se han visto altas tasas en adolescentes. Además, estos pacientes pueden sufrir de estigmatización, discriminación y baja autoestima⁴⁴. La localización en región facial, compromiso de gran porcentaje de superficie corporal y compromiso de zona genital se asocian con estas comorbilidades⁵.

5.8. Tratamiento

El objetivo del tratamiento se enfoca en detener la progresión de la enfermedad y facilitar la repigmentación⁵⁷. El tratamiento en fase estable se basa en la regeneración de melanocitos desde el folículo piloso o precursores interfoliculares⁹. La fase activa inflamatoria ocupa mejor definición para el establecimiento de enfoques específicos para su tratamiento³.

Es importante considerar edad, enfermedades preexistentes con énfasis en otras enfermedades autoinmunitarias, tratamientos previos y características específicas del paciente: fototipo, afección psicosocial e impacto en la calidad de vida y presencia de halo nevus. El tratamiento, usualmente, es por tiempo prolongado y puede llegar a ser frustrante para el paciente, por lo que se debe discutir un plan y manejo de expectativas^{9,58}.

1. Repigmentación espontánea

Ocurre entre 1-25% de los casos⁵⁹.

2. Inmunomoduladores

Se utilizan como estabilizadores de la enfermedad.

- Corticoesteroides tópicos.

Se consideran tratamiento de primera línea para vitíligo activo localizado³. Su mecanismo de acción es mediante efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores⁹. Disminuyen la respuesta celular inmunitaria con disminución de infiltración por linfocitos T CD4 y CD8⁵⁹.

Las opciones terapéuticas más utilizadas para vitíligo son mometasona 0.1% y clobetasol 0.05%. Un estudio prospectivo aleatorizado que se realizó para determinar la seguridad de los corticoesteroides tópicos de alta potencia demostró que el uso de 50g por semana de propionato de clobetasol 0.05% durante 12 semanas es seguro, sin evidencia de insuficiencia suprarrenal, aunque podrían ocurrir efectos adversos locales^{60,61}. Se recomienda que luego de 8 semanas continuas de tratamiento con un corticoesteroide tópico se introduzca otro tratamiento tópico (terapia rotacional)⁶², y de esta manera disminuir la posibilidad de efectos adversos^{9,59}.

El principal efecto adverso es la atrofia cutánea, que se manifiesta como pequeñas alteraciones cutáneas degenerativas. Esto se puede evitar usando corticoesteroides de baja potencia o bajando la dosis¹⁰. Se ha documentado menor incidencia de efectos adversos con el uso de furoato de mometasona⁹.

Si no se ha logrado repigmentación luego de un periodo de 3 meses de tratamiento, se debería interrumpir el tratamiento e intentar con otra alternativa³. Se ha visto que lesiones de aparición reciente y en zonas fotoexpuestas (cara y cuello) presentan la mejor respuesta al tratamiento con corticoesteroides tópicos. Las lesiones en región acral tienen poca respuesta a este tratamiento⁹.

Varios estudios no han encontrado diferencia en eficacia entre el tratamiento con corticoesteroides tópicos y tacrolimus tópico^{9,63}. Sin embargo, parece que los inhibidores tópicos de calcineurina son aún menos eficaces en región acral⁹.

La aplicación una vez al día de corticoesteroides tópicos potentes en niños y en adultos se recomienda en pacientes con formas localizadas de vitíligo extrafacial por un periodo no mayor a 3 meses^{9,44}. Para lesiones en región facial o compromiso extenso, el uso

de inhibidores tópicos de calcineurina es efectivo y más seguro que el tratamiento con corticoesteroides tópicos⁴⁴.

En región periocular y otras zonas de piel delgada, como flexuras, se pueden utilizar corticoesteroides tópicos de forma intermitente. Por ejemplo, un corticoesteroide potente por una semana seguido por una semana de descanso o alternando con una semana de tratamiento con inhibidor tópico de calcineurina, como esquema de terapia rotacional⁴⁴.

- Inhibidores tópicos de calcineurina.

Se puede utilizar para el tratamiento en niños y adultos con buena tolerancia y para zonas extensas donde el tratamiento prolongado con corticoesteroides tópicos no es recomendable^{9,64}.

Tacrolimus y pimecrolimus son los más comunes. Tacrolimus es un producto de la bacteria *Streptomyces tsukubaensis*, que tiene propiedades inmunomoduladoras e inhibe de forma selectiva la proteína calcineurina⁶⁵. Afectan la activación o maduración de células T y en consecuencia inhiben la producción de citocinas como TNF α ^{9,64}. La efectividad de estos compuestos para el tratamiento de vitiligo se ha documentado desde hace más de 20 años, con los mejores resultados en cara y zonas fotoexpuestas⁶⁶.

Un estudio prospectivo controlado con el uso de ungüento de tacrolimus 0.1% BID por 1 año llevó a la repigmentación de lesiones faciales en un 81% de los pacientes, pero con mínima repigmentación en extremidades⁶⁷. Por lo que parecen tener un rol sinérgico con la exposición a la radiación UV, pero faltan estudios para comprobar esta observación^{9,68}.

Hay Tacrolimus en ungüento al 0.03% y 0.1%, y pimecrolimus en crema al 1%³. Un estudio abierto, aleatorizado, llevado a cabo por Stinco et al. no encontró diferencias en la eficacia entre tacrolimus y pimecrolimus^{9,69}.

La aplicación dos veces al día es eficaz y se ha utilizado de forma segura por periodos de 10 semanas hasta 18 meses⁹. Dentro de sus efectos adversos se encuentran ardor, irritación y prurito^{9,63}. Mientras que es rara la aparición de hiperpigmentación transitoria.

Se debe tomar en cuenta la advertencia de caja negra de la FDA para estos fármacos, por el riesgo teórico de desarrollar cáncer, específicamente linfoma y cáncer de piel no melanoma, según estudios en modelos animales⁶². Sin embargo, un análisis de datos de más de 20 000 ensayos clínicos encontró que hasta la fecha no hay evidencia de

que sugiera aumento del riesgo de estos tipos de cáncer en niños o en adultos que utilizan esta modalidad terapéutica^{62,70}.

Los inhibidores tópicos de calcineurina son una alternativa segura y efectiva al uso de corticoesteroides tópicos en niños y adultos con vitíligo activo, se ha sugerido que con mejor perfil de seguridad⁴⁴. Su eficacia comprobada ha sido en regiones de cabeza y cuello principalmente. Se recomienda su aplicación dos veces al día durante un periodo de 6 meses inicialmente, asociado a exposición a radiación UV. En caso de eficacia, se puede prolongar su uso, ya que los efectos adversos a largo plazo han sido aceptables en otras patologías como dermatitis atópica⁹. Se puede considerar el uso de tacrolimus en ungüento al 0.1% dos veces al día bajo oclusión en lesiones extrafaciales como alternativa a los corticoesteroides tópicos potentes⁴⁴.

- Corticoesteroides sistémicos

Estudios retrospectivos sugieren que el uso de corticoesteroides sistémicos por un periodo de hasta 6 meses puede ser efectivo para detener la progresión del vitíligo activo rápidamente progresivo⁶⁰. La terapia de minipulsos orales, que consiste en el uso de dosis de 2.5-10 mg de dexametasona 2 días por semana durante 3 a 6 meses, se ha utilizado con el fin de disminuir el riesgo de efectos adversos³. De esta manera, se logra frenar la actividad de la enfermedad, pero no se ha visto efectividad en la repigmentación del vitíligo estable^{9,71}.

En un estudio retrospectivo con 444 pacientes, se utilizaron dosis de dexametasona 2.5mg dos veces por semana hasta que se detuvo la progresión de la enfermedad por un máximo de 6 meses. Se logró detener la actividad en 91.8%, con grados variables de repigmentación y sólo 12.3% de recaída⁷².

Otra alternativa es la betametasona oral en dosis de 0.1 mg/kg dos veces por semana por 3 meses con posterior disminución gradual de la dosis⁴⁴. También se han reportado resultados favorables con el uso de prednisolona oral sola o en combinación con tacrolimus tópico y láser de excímero⁷³. Pero no se recomienda su uso en pacientes con vitíligo estable, ya que no se ha comprobado que actúen sobre la repigmentación de las lesiones^{9,44}.

- Metotrexate

Su uso en vitiligo ha sido poco documentado; sin embargo, dosis bajas pueden tener efectos similares a los de los corticoesteroides sistémicos, en el caso de que estos últimos estén contraindicados o para evitar sus efectos adversos⁴⁴.

Un estudio aleatorizado abierto sugirió que el uso de dosis bajas de metotrexate a 10 mg por semana en conjunto con terapia de minipulsos de corticoesteroides puede disminuir la aparición de lesiones nuevas⁷⁴. Otro estudio comparó el uso de 10 mg de metotrexate a la semana con la terapia de minipulsos de corticoesteroides sistémicos en pacientes con vitiligo activo con progresión de la enfermedad. Esta comparación obtuvo un resultado similar con ambas terapias en disminución de la actividad de la enfermedad⁷⁵.

- Ciclosporina

Una serie de casos por Taneja et al. reportó que el uso de ciclosporina a 3mg/kg durante 12 semanas logró la detención de progresión de la enfermedad en 61% de los pacientes y una mejoría considerable en el VASI⁷⁶. En casos en que los pacientes no puedan asistir a fototerapia, se podría considerar la modalidad de técnicas quirúrgicas en asociación con ciclosporina como alternativa terapéutica⁹.

- Minociclina

Se ha propuesto su uso por sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y porque, posiblemente, tenga un papel en la destrucción de radicales libres⁷⁷. El estudio por Parsad et al. documentó que se detuvo la progresión de la enfermedad en 29 de 32 pacientes tratados con minociclina 100mg al día como monoterapia⁷⁸.

Posteriormente, otro estudio aleatorizado comparativo prospectivo demostró que la fototerapia con UVB-BE fue más eficaz para lograr estabilidad de la enfermedad que la minociclina a dosis de 100 mg diarios⁷⁹.

Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con minociclina es inferior a la fototerapia UVB para el tratamiento del vitiligo, pero la minociclina en monoterapia podría tener una eficacia comparable a la de la terapia con corticoesteroides sistémicos en minipulsos⁷⁹.

- Inhibidores JAK

Se han reportado estudios de casos y pequeñas series de casos sobre su uso como tratamiento adyuvante en vitiligo asociado a fototerapia^{80,81}. La expresión de la quimiocina CXCL-10 en los queratinocitos inducida por IFN- γ se ha propuesto como intermediario en la

despigmentación en vitiligo⁸⁰. La señalización de IFN- γ ocurre a través de JAK. Por lo tanto, se ha sugerido que los inhibidores de JAK como tofacitinib y ruxolitinib, que bloquean la señalización del IFN- γ y disminuyen la expresión de CXCL-10, contribuirían a la repigmentación de las lesiones de vitiligo⁸⁰⁻⁸².

Se reportaron dos casos aislados de repigmentación importante, mientras que en una serie de casos de 10 pacientes sólo la mitad tuvo respuesta limitada. Se cree que es necesaria la exposición concomitante a radiación UV para la regeneración de los melanocitos^{83,84}.

Un estudio aleatorizado controlado que llevaron a cabo Rosmarin et al. utilizó ruxolitinib en crema al 1.5% en lesiones faciales de vitiligo. En él, la mitad de los pacientes presentando mejoría de un 50% del VASI a la semana 24⁸³.

Por otro lado, los principales efectos adversos son prurito, eritema y acné⁸³. Hasta el momento no se ha encontrado diferencia en efectividad con el uso de inhibidores JAK por vía tópica o sistémica⁸⁵. Por último, el costo, la accesibilidad limitada a este tratamiento y el riesgo teórico de carcinogenicidad hacen que los inhibidores JAK no se hayan estudiado a fondo como alternativa terapéutica para esta patología⁸⁴.

3. Análogos de vitamina D

Varios estudios han encontrado asociación entre vitiligo y polimorfismos en el gen del receptor de vitamina D¹⁰. Este descubrimiento indica que el proceso de pigmentación cutánea podría estar influenciado por la vitamina D o sus receptores. Se ha utilizado el calcipotriol en conjunto con PUVA para el tratamiento del vitiligo, lográndose mayor efectividad y resultados más rápidos que con fototerapia sola^{60,127}.

Estudios posteriores han demostrado la efectividad de los análogos de vitamina D solos o en combinación con corticoesteroides tópicos o radiación UV como formas de estimular la repigmentación cutánea⁶⁰.

Se cree que el colecalciferol y ergocalciferol estimulan la melanogénesis aumentando los niveles de actividad de la tirosinasa, según estudios in vitro⁵³. También se cree que el conjunto de vitamina D y radiación UV estimula el desarrollo de los melanocitos y acelera la repigmentación de las lesiones de vitiligo⁴⁵. Mientras que, en formas localizadas

de vitiligo, se puede utilizar el tratamiento combinado de betametasona 0.05% con calcipotriol 0.005% durante 4 a 8 semanas de forma efectiva y segura^{4,60}.

4. Fototerapia

- UVB-BE

La radiación UVB banda estrecha corresponde a una longitud de onda de 280 a 320 nm, usualmente 311 nm⁸⁶. Actualmente, es considerada como el tipo de fototerapia de primera elección para vitiligo activo o generalizado o como segunda línea para pacientes que no tuvieron mejoría clínica con el tratamiento tópico^{9,44}.

El mecanismo por el cual se dan los efectos repigmentantes no se ha definido por completo, pero se cree que los efectos inmunosupresores tienen un papel fundamental: la apoptosis de linfocitos T, regulación a la baja de citocinas inflamatorias, regulación a la alta de IL-10, depleción de células de Langerhans y reducción de presentación de antígenos⁸⁶. También se cree que estimula la tirosinasa con aumento en la síntesis de melanina⁸.

La enfermedad se puede dividir en dos etapas. Enfermedad activa cuando hay destrucción continua de los melanocitos por las células inmunitarias y la etapa estable en donde las lesiones despigmentadas se mantienen constantes por un periodo de tiempo prolongado⁸. En la etapa activa del vitiligo, el mecanismo principal del tratamiento con fototerapia UVB podría ser por sus efectos inmunomoduladores. UVB-BE estimula la expresión epidérmica de IL-10 que induce la diferenciación de linfocitos T reguladores que pueden inhibir la actividad de los linfocitos T autoreactivos⁸⁶⁻⁸⁹. También se ha determinado que UVB-BE causa apoptosis de las células T en las lesiones psoriásicas y se cree que lo mismo ocurre en vitiligo⁶⁰.

En la fase estable de la enfermedad, el efecto repigmentante se debe a la estimulación funcional de los melanocitos en la piel perilesional o de los melanocitos inmaduros en los folículos pilosos⁶⁰. Este efecto se ha descrito como "bioestimulación"⁸⁶.

En la piel con lesiones de vitiligo hay pérdida selectiva de los melanocitos activos en la epidermis, mientras que los melanocitos inactivos o inmaduros de los folículos pilosos no se ven afectados⁸⁶. La radiación UV promueve la proliferación y migración de los melanocitos de la piel perilesional y mejora el desarrollo y activación de los melanocitos inmaduros en la vaina radicular externa⁸. La migración de los melanocitos desde la vaina

radicular externa hacia la epidermis es lo que lleva a la típica repigmentación con patrón folicular de las lesiones de vitiligo^{8,60}.

Además, la radiación UVB-BE aumenta la expresión de endotelina-1 y de factor de crecimiento de los fibroblastos, lo que puede promover la proliferación melanocítica⁸⁶. La UVB-BE induce la expresión de la cinasa fosforilada de adhesión focal y de la metaloproteasa de la matriz extracelular tipo 2 en los melanocitos, lo que lleva a mayor migración melanocítica⁶⁰.

Por lo tanto, la radiación UVB-BE promueve la repigmentación directamente mediante el aumento de la movilidad de los melanocitos e indirectamente mediante inducción de los factores de crecimiento asociados a los melanocitos provenientes de queratinocitos^{8,86}.

También se sabe que las lesiones de vitiligo presentan un aumento del estrés oxidativo y que el tratamiento con UVB-BE reduce el estrés oxidativo en las lesiones⁶⁰. El patrón de repigmentación predominante con esta modalidad terapéutica es perifolicular, seguido de la forma difusa^{8,60}.

Las dos principales indicaciones para el uso de tratamiento con UVB-BE de cuerpo entero es enfermedad extensa >10-20% de la superficie corporal afectada y enfermedad rápidamente progresiva⁶⁵. Los pacientes con menor compromiso cutáneo también son candidatos a variantes de esta modalidad de tratamiento debido a su efectividad^{9,65}.

Se puede iniciar el tratamiento con dosis bajas de 200 mJ por sesión 2-3 veces por semana con aumento de dosis en intervalos de 10-20%, una vez que aparece un eritema leve asintomático que persiste por <24 horas se ha llegado a la dosis óptima por sesión⁶⁵. La dosis máxima por sesión para región facial es 1500 mJ y 3000 mJ para el cuerpo⁸⁷. No se ha establecido una dosis máxima acumulada estandarizada, esta varía según el fototipo de la persona y fotosensibilidad⁸⁷. Además, no se ha establecido un máximo de sesiones para fototipos IV-VI y para fototipos I-III se ha propuesto de forma aleatoria la cantidad de 200 sesiones⁸⁸. Sin embargo, se puede continuar con el tratamiento mientras continúe habiendo repigmentación de las lesiones⁹.

Se requiere de un periodo de 6 meses o 48 sesiones para determinar la respuesta al tratamiento^{8,55,87}. De igual manera, se debe tomar en cuenta que hay pacientes que son “respondedores lentos” y pueden requerir hasta 96 sesiones para presentar repigmentación

importante⁸⁹. La mayoría de los expertos coinciden en detener el tratamiento a los 3 meses, en caso no presentar repigmentación del todo o de respuesta insatisfactoria (<25% de repigmentación) a los 6 meses⁹. Y no se han logrado establecer recomendaciones universales sobre fototerapia de mantenimiento^{9,44}.

UVB banda estrecha ha demostrado la mayor efectividad y se asocia a menos efectos adversos que en otras formas de fototerapia⁹. Desde 1990, hay evidencia de las ventajas de la fototerapia con UVB-BE en comparación con PUVA^{3,90}. UVB-BE es más fácil de utilizar, no se necesita psoraleno, tiene menos efectos adversos que PUVA y logra mejor coincidencia de color con la piel normal, lo que la convierte en la fototerapia de la elección para vitiligo^{3,9,55}.

Parsad et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 2006 donde se encontró que, en comparación con PUVA, el tratamiento con UVB-BE logró mayores tasas de repigmentación en hasta 42% vs. 23% de los tratados con PUVA, además de presentar mayor estabilidad de la repigmentación y mejor coincidencia de color^{60,91}.

Dentro de los efectos adversos agudos de la fototerapia con UVB-BE se ha reportado eritema, prurito, ardor leve, dolor y quemaduras, los cuales son usualmente leves y resuelven rápidamente⁵⁵. Además, se han reportado reactivación del VHS y la aparición de fenómeno de Koebner en zonas tratadas⁶⁰. Se debe tomar en consideración la protección ocular en pacientes que reciben tratamiento en región periorbitaria, aunque en teoría la radiación UVB-BE no penetra los párpados si están cerrados⁸⁶.

Los efectos adversos a largo plazo son el oscurecimiento de la piel normal y el riesgo de fotoenvejecimiento⁸⁸. Existe un aumento del riesgo teórico de cáncer de piel en pacientes en tratamiento con fototerapia, ya que la radiación UVB puede causar daño al ADN y cambios carcinógenos⁸⁶. Sin embargo, estudios de pacientes en tratamiento con fototerapia UVB para psoriasis y otras enfermedades no han mostrado aumento significativo de incidencia de CEC o melanoma⁸⁸. A pesar de la ausencia de melanina, la aparición de lesiones malignas en lesiones previas de vitiligo es rara⁶⁰.

Las contraindicaciones para el uso de tratamiento con fototerapia UVB son lupus eritematoso, historia de xerodermia pigmentosa o síndrome de Gorlin e incapacidad del paciente para seguir las medidas de seguridad⁸. Actualmente, se considera que la

fototerapia UVB tiene menor riesgo de carcinogenicidad que PUVA y presenta mejor perfil de seguridad⁴⁴.

En un estudio hecho por Yones et al., se determinó que el tiempo necesario de tratamiento con UVB-BE es de alrededor de 6 a 12 meses para lograr un 75% o más de repigmentación de las lesiones⁹⁰.

Por su parte, Anabar et al., llevaron a cabo un estudio que incluyó a 20 pacientes con edades de 15 a 56 años con diagnóstico de vitiligo que fueron tratados con UVB-BE dos sesiones por semana por un periodo máximo de 6 meses⁹². Al término de este periodo se confirmó que 14 de los 20 pacientes habían logrado repigmentación de más del 75% y 4 pacientes presentaron repigmentación del 50%. Los efectos adversos fueron mínimos y en ningún caso ameritaron suspensión del tratamiento, se reportó la presencia de prurito y quemaduras leves en 4 pacientes y xerosis con engrosamiento de la piel en 3 de los participantes. Estos efectos adversos fueron leves y se trataron con emolientes⁹².

Bae et al., realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 35 estudios para un total de 1428 pacientes con vitiligo⁵⁵. Se definió la tasa de repigmentación como porcentajes, con repigmentación leve si había >25% de la lesión repigmentada, repigmentación moderada >50% y repigmentación marcada >75% de la lesión. Además, se evaluó el porcentaje de repigmentación en todas las lesiones del cuerpo o al menos en la mitad. Y se encontró que, para los participantes tratados con fototerapia UVB-BE, hubo respuesta leve en 62.1% a los 3 meses de tratamiento, 74.2% a los 6 meses y 75% a los 12 meses según diferentes estudios. La respuesta marcada al tratamiento ocurrió en 13% a los 3 meses, 19.2% a los 6 meses y 35.7% a los 12 meses. Además, se determinó una respuesta marcada al tratamiento en 44.2% de lesiones en cara y cuello, 26.1% para las lesiones en tronco y de 17.3% de las lesiones en extremidades. Se reportó ausencia de repigmentación en todos los casos donde las lesiones estaban presentes en manos y pies después del periodo de 6 meses⁵⁵.

Hawas et al. realizaron un estudio con 20 pacientes con vitiligo que recibieron tratamiento con UVB por 48 sesiones (6 meses)⁹³. Se midió la repigmentación de la siguiente manera: pobre 1-25% de la lesión, decente 26-50%, buena 51-75%, muy buena 76-90% y excelente en 91-100%. De los 20 pacientes, un 15% eran hombres y un 85% eran mujeres. Los pacientes presentaban enfermedad de 1 a 3 años de evolución. Se logró

repigmentación de >75% en 20% de los casos, buena respuesta en 10% y respuesta pobre en 60% de los casos. Estos hallazgos apoyan los de otros estudios previos que han mostrado la UVB como una opción de tratamiento efectiva y bien tolerada para esta patología⁹³.

Majid realizó un estudio sobre la monoterapia con UVB-BE para el tratamiento de vitiligo localizado en niños⁹⁴. En él, se trató a 35 niños menores de 15 años con superficie corporal afectada <10% con UVB-BE mediante dispositivo localizado. Se administraron dos sesiones por semana hasta lograr remisión completa o un máximo de 30 sesiones. Se documentó la repigmentación mediante la escala VASI, con excelente repigmentación >75%, buena 50-75% y pobre <50%. Del total de 32 pacientes que completaron el estudio, 68.7% lograron repigmentación buena de al menos un 50%. Además, se demostró que las lesiones de cara y cuello presentaron mejor respuesta⁹⁴. Se han documentado recaídas del 21-44% a 1 año de concluido el tratamiento con fototerapia y 55% a dos años⁹.

Las recomendaciones para tratamiento con fototerapia UVB-BE del Grupo de Trabajo de vitiligo son⁸⁷:

- 1) Frecuencia de administración:
 - a. Óptima: 3 veces por semana.
 - b. Aceptable: 2 veces por semana.
 - c. Nivel de evidencia: IIA.
- 2) Dosis:
 - a. Iniciar a 200 mJ/cm² independientemente del fototipo.
 - b. Aumentar 10-20% por sesión.
 - c. Dosificar según fototipo también es aceptable tomando en cuenta la dosis eritematosa mínima.
 - d. Nivel de evidencia: IB
- 3) Dosis máxima aceptable:
 - a. Cara: 1500 mJ/cm².
 - b. Cuerpo: 3000 mJ/cm².
 - c. Nivel de evidencia: IV.
- 4) Máxima cantidad de sesiones:
 - a. Fototipos IV-VI: no hay límite.

- b. Fototipos I-III: se necesitan más datos sobre el riesgo de malignidad cutánea antes de poder realizar una recomendación.
 - c. Nivel de evidencia: IV.
- 5) Curso de UVB-BE:
- a. Evaluar respuesta al tratamiento después de 18-36 sesiones.
 - b. Mínimo de sesiones necesarias para determinar fallo terapéutico: 48.
 - c. Debido a los respondedores tardíos, pueden ser necesarias hasta 72 sesiones para determinar falla terapéutica.
 - d. Nivel de evidencia: III.
- 6) Ajuste de dosis según eritema:
- a. Sin eritema: aumentar dosis en 10-20% en próxima sesión.
 - b. Eritema rosado asintomático: continuar con la misma dosis hasta que el eritema desaparezca y luego, aumentar 10-20% de la dosis.
 - c. Eritema rojo intenso asintomático: suspender tratamiento hasta que las áreas afectadas cambien a color rosado claro y luego, reiniciar tratamiento con la última dosis tolerada.
 - d. Eritema sintomático (incluye dolor y formación de ampollas): suspender tratamiento hasta curación de las lesiones y el eritema pase a ser rosado claro, luego, reiniciar con última dosis tolerada.
 - e. Nivel de evidencia: IB.
- 7) Ajuste de dosis posterior a dosis omitidas:
- a. 4-7 días entre sesiones: mantener dosis.
 - b. 8-14 días entre sesiones: disminuir dosis en un 25%.
 - c. 15-21 días entre sesiones: disminuir dosis en un 50%.
 - d. Más de 3 semanas entre sesiones: reiniciar con dosis inicial.
 - e. Nivel de evidencia: IV.
- 8) Calibración de la máquina o reemplazo de bombillos:
- a. Disminuir dosis en 10-20%.
 - b. Nivel de evidencia: IV.
- 9) Evaluación de respuesta:

- a. Fotografías seriadas para determinar severidad inicial, estabilidad de la enfermedad y respuesta al tratamiento.
- b. Escalas validadas para determinar el grado de respuesta: VASI o VETF.
- c. Nivel de evidencia: IB.

10) Recomendaciones posteriores al tratamiento:

- a. Aplicación de filtro solar.
- b. Evitar exposición a luz solar.
- c. Nivel de evidencia: IV.

11) Uso de productos tópicos previo a fototerapia:

- a. Evitar cualquier producto tópico durante 4 horas previo al tratamiento, excepto aceite mineral.
- b. El aceite mineral se puede utilizar para mejorar la penetración en áreas de piel seca y engrosada como codos y rodillas.
- c. Nivel de evidencia: IV.

12) Disminución de dosis UVB-BE luego de lograr repigmentación completa:

- a. Primer mes: fototerapia dos veces por semana.
- b. Segundo mes: fototerapia una vez por semana.
- c. Tercer-cuarto mes: fototerapia una vez de semana por medio.
- d. Luego de 4 meses: suspender tratamiento.
- e. Nivel de evidencia: IV.

13) Seguimiento:

- a. Fototipos I-III: seguimiento anual para revisión de toda la piel y monitoreo de efectos adversos incluyendo malignidad cutánea.
- b. Fototipos IV-VI: no es necesario realizar seguimiento, puesto no hay reportes de malignidad en este grupo.
- c. Todos: volver para tratamiento en caso de recaída.
- d. Nivel de evidencia: IV.

14) Edad mínima para el tratamiento con UVB-BE en niños:

- a. La edad mínima es cuando el paciente sea capaz de estar de pie dentro de la cabina con los ojos cerrados o usando gafas protectoras.
- b. Usualmente, es alrededor de 7 a 10 años, dependiendo del niño.

- c. Nivel de evidencia: III.
- 15) Tratamiento de las lesiones palpebrales:
- a. Mantener los ojos cerrados durante el tratamiento, utilizar cinta adhesiva en caso necesario.
 - b. Nivel de evidencia: III.
- 16) Sitios especiales:
- a. Cubrir la cara durante el tratamiento si no presenta lesiones.
 - b. Proteger genitales masculinos.
 - c. Proteger la areola femenina con filtro solar, sobretodo en fotoipos I-III.
 - d. Nivel de evidencia: III.
- 17) Tratamiento combinado para estabilizar:
- a. Antioxidantes orales.
 - b. Tratamientos tópicos.
 - c. Pulsos de corticoesteroides sistémicos.
 - d. Nivel de evidencia: IB.
- 18) Tratamiento de cambios cutáneos inducidos por tratamiento UVB-BE:
- a. Xerosis: emolientes o aceite mineral.
 - b. Engrosamiento de la piel: corticoesteroides tópicos o queratolíticos.
 - c. Nivel de evidencia: IV.

Niveles de evidencia:

IA: evidencia de metaanálisis o estudios aleatorizados controlados.

IB: evidencia de al menos un estudio aleatorizado o controlado.

IIA: evidencia de al menos un estudio controlado sin aleatorizar.

IIB: evidencia de al menos otro tipo de estudio experimental.

III: evidencia de estudios no experimentales descriptivos como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles.

IV: evidencia de reportes de comités de expertos, opiniones o experiencia clínica de autoridades respetadas o ambos.

- UVB-BA

Se trata de una longitud de onda de 290 a 320nm⁶⁰.

A pesar de su uso común en psoriasis y otras enfermedades cutáneas, su eficacia en vitíligo ha sido poco estudiada⁵⁵.

El estudio de Kim et al., llevado a cabo en Corea del Sur en 2008 con 35 pacientes y 53 lesiones de vitíligo utilizó UVB-BA mediante dispositivo localizado con sesiones 2 veces por semana por un máximo de 60 sesiones⁹⁵. Se encontró que 77% de las lesiones lograron >75% de repigmentación, con mejores resultados en zona facial y cuello, y con menor respuesta en zonas acrales donde solamente 3 de las 6 lesiones reportadas presentaron repigmentación. Además, hubo mejor respuesta en la variante focal de vitíligo que en segmentaria. Parece obtenerse respuesta más rápida al tratamiento si se utiliza la modalidad con dispositivo local⁹⁵.

Un estudio con tan solo 14 pacientes encontró que 57% presentó 75% o más de repigmentación después de 12 meses de tratamiento. Estos resultados no se han logrado replicar y actualmente esta modalidad de tratamiento es rara vez usada para el vitíligo⁶⁰.

- PUVa

Se trata de la combinación de psoraleno y radiación UVA con una longitud de onda de 320 a 340nm⁶⁰. El psoraleno se puede aplicar de forma tópico u oral⁹.

PUVA fue el primer protocolo de fototerapia aprobado para el tratamiento del vitíligo en 1950. En esta modalidad, también conocida como fotoquimioterapia, el paciente debe consumir un fotosensibilizador primero y luego, exponerse a radiación UVA⁹⁶. El fotosensibilizador más utilizado es 8-metoxipsoraleno, que se debe ingerir 2 horas antes de la exposición a la radiación, a una dosis de 0.6-0.8 mg/kg^{60,96}.

En el caso del psoraleno tópico, se utiliza crema o ungüento de 8-metoxipsoraleno a baja concentración 0.001% 30 minutos antes de la exposición a UVA, con posterior aumento de la concentración⁹. De esta manera, existe la ventaja de que se ocupa menor dosis acumulada de UVA y asocia menos toxicidad sistémica y ocular^{9,97}. Sin embargo, el uso tópico asocia reacción ampollosa severa, hiperpigmentación perilesional y menor efectividad para limitar la progresión de la enfermedad⁹.

Usualmente, PUVa se reserva para pacientes con vitíligo generalizado. La dosis inicial de UVA depende del fototipo y puede ser de 0.5-1 J/cm²⁹⁸. Esta se va aumentando progresivamente hasta causar eritema leve en las lesiones acrómicas.

El número de sesiones necesarias varía de 50 a 300, con mejor respuesta en personas de piel oscura⁹⁶. Se debe utilizar el tratamiento con PUVA por al menos 6 meses antes de considerarse que el paciente no responde y durante 12-24 meses para lograr máxima repigmentación^{9,90}.

Luego de la activación con luz, el metoxaleno forma enlaces covalentes con el ADN, lo que lleva a la formación de productos de ADN⁹⁸. También se ha documentado que PUVA estimula la liberación de factores de crecimiento de los melanocitos por parte de los queratinocitos, induce proliferación de melanocitos, aumenta su migración, estimula melanogénesis y disminuye la expresión de antígenos asociados en la membrana celular de los melanocitos⁶⁰. Además, puede causar apoptosis de los linfocitos y diferenciación de los linfocitos T a los que presentan actividad supresora⁹⁶. Se cree que estos efectos se logran mediante el tratamiento a largo plazo^{60,96}.

Este tratamiento ha evidenciado repigmentación completa en pocos casos (20%) y mejoría aceptable en la mayoría (70-80%)^{9,96}. Se ha estimado una tasa de recaída de hasta 75% 1 o 2 años después de concluido el tratamiento⁹.

Efectos adversos asociados son eritema, fototoxicidad cutánea y ocular, xerosis, náuseas y cefalea por la ingesta del psoraleno oral⁹⁷. El tratamiento prolongado puede llevar a fotoenvejecimiento y aumento del riesgo de cáncer de piel⁶⁰. Se considera que esta modalidad de tratamiento tiene mayor riesgo de desarrollo de cáncer de piel en comparación con UVB de banda ancha o banda estrecha⁶⁰. La incidencia de CEC es mayor en pacientes con dosis acumuladas de >1000-1500 J/cm²^{96,99}.

PUVA está contraindicada en personas con antecedentes de cáncer de piel, fototipo I, embarazadas, niños menos de 12 años o personas que utilizan tratamiento con agentes fototóxicos o inmunosupresores⁶⁰. En niños, se desaconseja su uso debido al riesgo de toxicidad retiniana⁹.

El metaanálisis de Bae et al. encontró que para el tratamiento con PUVA hubo respuesta leve en 51.4% a los 6 meses y 61.6% a los 12 meses. Además, se encontró una respuesta marcada en un 8.5% a 6 meses y en 13.6% a 12 meses⁵⁵.

Por otro lado, el metaanálisis por Njoo et al. consideró el tratamiento con PUVA como segunda línea para vitiligo generalizado en adultos¹⁰⁰.

PUVA sol es una forma de fototerapia que funciona con el mismo principio, pero utiliza luz solar en vez de fuentes de luz artificial, y es común su uso en países donde hay gran exposición solar y no se cuenta con fuentes de luz artificial suficientes¹⁰¹. El psoraleno se puede administrar de forma tópica o sistémica^{96,101}.

PUVA y PUVA sol son opciones terapéuticas para considerar en adultos con vitíligo si el tratamiento con UVB-BE no está disponible o ha sido inefectivo⁴⁴.

- UVA.

La administración de UVA sola sin fotosensibilizador adyuvante suele ser inefectivo para repigmentación en las lesiones de vitíligo⁶⁰.

- Láser de excímero.

Es radiación con una longitud de onda de 308nm, que se encuentra dentro del espectro de la radiación UVB^{10,60}. Este se genera usando gases de xenón y cloro⁹⁶. Se emite una longitud de onda monocromática que permite emitir radiación UVB a mayor irradiancia y pulsos cortos^{96,102}. El tamaño del área puede variar de 15 a 30 mm. Debido a esta característica, el láser excímero es útil como tratamiento selectivo sólo de las áreas afectadas con menor riesgo de hiperpigmentación de la piel perilesional y también para zonas de difícil acceso como mucosas^{96,103}. Esta misma característica significa que este tratamiento consume tiempo y que es inadecuado para enfermedad con compromiso de >15% de la superficie corporal⁹.

El láser excímero se considera como una excelente opción terapéutica para vitíligo localizado con extensión de <10% de la superficie corporal^{44,65}. El primer reporte de la efectividad del láser de excímero en el tratamiento del vitíligo fue en 2001 y, a partir de ese momento, ha habido múltiples reportes de su efectividad para inducir repigmentación en vitíligo¹⁰³.

Usualmente, se lleva a cabo el tratamiento dos o tres veces por semana por un periodo de 1 a 9 meses. El grado de repigmentación final depende del número de tratamientos totales y no de la frecuencia^{60,104}.

La localización de las lesiones es crucial. Taneja et al. reportaron en su estudio repigmentación de hasta 75% de lesiones faciales, pero 0% de repigmentación en lesiones

acrales^{103,105}. Se cree que esto podría estar asociado a que en zonas acrales hay menor cantidad de melanocitos en la epidermis perifolicular y que son áreas con menor densidad capilar. Pacientes con fototipo III-VI, lesiones en región facial y lesiones de <3 años de evolución parecen tener mejor respuesta al tratamiento con láser de excímero¹⁰³.

El mecanismo de acción no se conoce con certeza^{60,65}. Se cree que podría ser similar al mecanismo de UVB-BE, ya que pertenece a este espectro de longitud de onda. Sin embargo, el láser excímero es monocromático con luz de alta energía, mientras que UVB es policromático y de menor intensidad. Se ha comprobado que el láser excímero es más efectivo para inducir apoptosis de los linfocitos en comparación con UVB¹⁰⁶. Diferentes estudios han comprobado que la longitud de onda de 308nm es la más efectiva para la inducción de apoptosis y secreción de endotelina-1, lo cual podría ser ventajoso para la estimulación de los melanocitos⁶⁰. Además, se cree que induce a la migración de los melanocitos adyacentes a la vaina radicular interna de los folículos pilosos y del borde de las lesiones despigmentadas¹⁰³.

Se ha reportado que la dosis suficiente para inducir apoptosis del 50% de los linfocitos T con la longitud de onda del láser de excímero de 308 nm es 95 mJ/cm², mientras que con la longitud de onda de UVB la dosis necesaria es 320 mJ/cm²^{103,106}.

Usualmente, es un tratamiento bien tolerado, pero posibles efectos adversos descritos incluyen eritema y ampollas ocasionales^{105,107}. Se considera una opción segura de tratamiento en pacientes pediátricos debido a que el área de tratamiento es limitada¹⁰⁷.

Un estudio realizado por Hong et al. encontró mayor eficacia con láser excímero en comparación con la fototerapia UVB para el tratamiento de vitiligo, induciendo repigmentación mayor y más rápida¹⁰⁹. Otros metaanálisis publicados han encontrado eficacia similar entre ambas modalidades¹⁰³.

En cuanto al tratamiento del vitiligo segmentario, en el estudio de Do et al. que se llevó a cabo con 80 pacientes en Corea con diagnóstico de vitiligo segmentario tratados con láser de excímero, un 23.8% logró repigmentación de un 75-99% y 20% logró repigmentación de 50-74%¹³⁹.

Esmat et al. estudiaron la respuesta del tratamiento con láser de excímero en pacientes con vitiligo segmentario durante 3 meses y encontraron que 41% de 22 pacientes lograron repigmentación de más de 50% y 68% lograron repigmentación mayor al 25%.

Estos resultados indican que el tratamiento con láser excímero podría ser más efectivo que otras formas de fototerapia para tratar el vitíligo segmentario⁶⁰.

Passeron y Ortonne reportaron una serie de casos con 15% de nueva despigmentación 1 a 3 años después de haber concluido el tratamiento con láser de excímero¹⁰⁸.

Múltiples estudios han comparado la eficacia del láser de excímero vs. tratamiento con UVB-BE¹¹⁰. Un primer estudio reportó que el láser de excímero es más eficaz que UVB y que la repigmentación fue más rápida y profunda¹⁰⁹. Un estudio multicéntrico posterior en 21 pacientes determinó que, al cabo de 6 meses, 37% de las lesiones tratadas con excímero y 6% de las tratadas con UVB-BE lograron un excelente grado de repigmentación¹¹⁰.

- Láser de helio-neón

Es una modalidad de baja energía con longitud de onda de 632nm⁶⁰. La reacción mediada por luz a esta radiación de baja energía consiste en bioestimulación¹¹¹. Los estudios iniciales mostraron un aumento en el factor de crecimiento fibroblástico proveniente de queratinocitos y fibroblastos, y mejoría en la migración de melanocitos¹¹¹.

Un estudio de 30 pacientes con vitíligo segmentario de cabeza y cuello recibieron tratamiento con láser He-Ne a dosis de 3 J/cm² una o dos veces por semana. Luego de 16 sesiones, >60% de los pacientes reportó repigmentación de >50%¹¹². Es necesario realizar más estudios clínicos e incluir pacientes con vitíligo no segmentario para determinar la eficacia de esta terapia⁹⁶.

- Factores para tomar en cuenta para tratamiento con fototerapia.

- Actividad de la enfermedad. La fototerapia con UVB se puede iniciar con enfermedad activa, ya que esta tiene un efecto estabilizador y repigmentante⁶⁵. Se puede utilizar en combinación con otras terapias para estabilizar la enfermedad⁶⁰.
- Variante de vitíligo. La progresión rápida y aparición temprana de poliosis son factores predictores de pobre respuesta al tratamiento de pacientes con vitíligo segmentario^{3,60}. En esos casos, se ha visto que el inicio temprano de la terapia puede mejorar la respuesta³. Se ha comprobado que el vitíligo no segmentario,

principalmente el generalizado, responde mejor al tratamiento que el vitíligo segmentario¹¹³.

- Fototipo cutáneo. En general, se toma en cuenta para la dosis inicial de fototerapia y se ha documentado que pacientes con fototipo III o mayor presentan mejor evolución y respuesta al tratamiento^{3,60}.
- Color de pelo. La poliosis es un signo de pronóstico desfavorable establecido, debido a que su presencia sugiere el agotamiento completo de las reservas de melanocitos^{60,114}.
- Duración de la enfermedad. Se ha determinado que la enfermedad de inicio reciente presenta mayor tasa de respuesta al tratamiento^{9,60}.
- Distribución de las lesiones. Varios estudios han reportado mayor respuesta al tratamiento en lesiones faciales en comparación con otras áreas (sin pelo)^{3,55}. Las lesiones en zonas acrales (manos y pies) han mostrado mínima respuesta^{3,60}. Las áreas difíciles de tratar a nivel facial incluyen retroauricular, labios y ángulos de la boca³. Se ha documentado bajo conteo de melanocitos y factores de expresión de células madre a nivel acral que se podrían asociar a la resistencia al tratamiento a este nivel, siendo las lesiones periungueales las más resistentes de todas^{55,115}.
- Respuesta del paciente a la luz. Cualquier antecedente de fotosensibilidad se debe tomar en cuenta para el uso de fototerapia, sobre todo si las lesiones están concentradas en zonas fotoexpuestas y si hay antecedentes de exacerbación con exposición a la luz solar⁶⁰.
- Sitios especiales (genitales). Se recomienda la protección de los genitales masculinos durante el tratamiento; sin embargo, aparte de un único reporte de malignidad a nivel genital por exponerse al tratamiento con fototerapia sin cubrir, ningún estudio ha comprobado o descartado el riesgo de malignidad⁶⁰. De forma que, el láser de excímero podría ser una opción terapéutica en lesiones genitales si la terapia tópica es insuficiente⁸⁸.
- Embarazo. No hay evidencia de que la exposición a UVA cause disminución en los niveles de ácido fólico¹¹⁶. Estudios en pacientes en tratamiento con UVB-BE muestran diferentes resultados, que podrían ser dependientes de dosis. Una dosis

por sesión de >2 J/cm² o dosis acumulada de >40 J/cm² se asoció a disminución del 20-27% en los niveles de ácido fólico, lo que no sucedió con una dosis menor¹¹⁶. En mujeres embarazadas y en niños se prefiere el tratamiento con UVB-BE sobre PUVA por su mayor efectividad, menor incidencia de efectos adversos, que no se necesita medicamento fotosensibilizante y menor riesgo carcinógeno¹¹⁷.

- Niños. El manejo del vitíligo en edad pediátrica puede ser difícil y hay escasa evidencia sobre intervenciones terapéuticas en niños menores de 12 años^{9,44}. La decisión de utilizar fototerapia en niños se basa en la falta de respuesta a tratamientos tópicos, rápida progresión de la enfermedad y nivel de colaboración del paciente^{117,118}. El uso de máquinas de cuerpo completo se puede dificultar por falta de colaboración, sobre todo en niños de corta edad⁹⁴. El uso de dispositivos localizados tiene ventaja en ese sentido y se ha demostrado que el tratamiento con láser de excímero logra repigmentación rápida en estos casos⁹⁴. Por consideraciones logísticas y de cooperación, la fototerapia usualmente no se ofrece como tratamiento en niños menores de 5 años⁴⁴.

A la fecha, los estudios con UVB-BE no han demostrado aumento en el riesgo de carcinogénesis en niños con vitíligo, lo que sugiere su seguridad para utilizar a partir de edad escolar¹¹⁹. Al contrario, la mayoría de los estudios muestran relación inversa entre vitíligo y cáncer de piel, probablemente asociado a factores protectores genéticos e inmunológicos^{119,120}.

Sin embargo, el tratamiento con inhibidores tópicos de calcineurina se debería considerar de primera elección en niños⁴⁴.

La decisión de suspender el tratamiento con fototerapia es compleja. El Grupo de Trabajo Europeo ha sugerido que un periodo de prueba de 3 meses es adecuado, posterior al cual, si no se ha logrado repigmentación, se debería suspender el tratamiento; o luego de un periodo de 6 meses con repigmentación insatisfactoria de $<25\%$ ^{60,121}. El comité de fototerapia del VWG considera 48 sesiones a lo largo de 4 meses como la cantidad mínima para determinar falla al tratamiento⁸⁷. Este periodo se podría extender hasta la sesión #72 debido a que se sabe de la existencia de respondedores lentos.

En los casos de repigmentación continua, se puede seguir el tratamiento por el tiempo que sea necesario. Este periodo de tiempo podría variar según localización de las lesiones y fototipo

cutáneo⁸⁷. Además, se ha sugerido la disminución progresiva de la dosis a lo largo de 4 meses previo a la suspensión de tratamiento^{60,87}.

5. Cirugía

Tiene el objetivo de reemplazar los melanocitos de lesiones acrómicas con melanocitos de un sitio donante autólogo con pigmentación normal⁹. Se pueden dividir en técnicas tisulares o celulares⁹¹. Dentro de las tisulares se incluyen injertos en sacabocado, injerto por ampollas de succión, miniinjertos, punción e injerto de espesor parcial¹²². Las técnicas celulares son trasplante de melanocitos-queratinocitos, suspensión de células epidérmicas de la vaina externa folicular y suspensión de células cultivadas^{122,123}.

La cirugía se debería considerar como opción terapéutica en casos de vitíligo segmentario o no segmentario estable refractario a otros tratamientos^{9,44}. Para realizar injertos en la piel despigmentada es necesario que las lesiones se hayan mantenido estables por al menos 1 año, o sea que no hayan aparecido nuevas lesiones ni haya crecimiento de las previas¹¹⁴. La aparición de fenómeno de Koebner en el sitio donador, formación de cicatriz queloide, hiperpigmentación, aspecto de empedrado e infecciones son efectos adversos frecuentes¹²⁴.

La respuesta terapéutica varía de 50-100% de repigmentación en las lesiones, dependiendo de la técnica usada, área anatómica tratada, estabilidad de enfermedad y variante clínica de vitíligo^{123,124}.

En un estudio doble ciego se encontró que la administración de ácido hialurónico al injerto resultó en tasas de repigmentación de >70% en lesiones vitíligo, luego de 12 meses del tratamiento¹²⁴. También se ha visto que la aplicación de fototerapia UVB-BE antes y después del procedimiento puede mejorar la viabilidad, migración y proliferación de los melanocitos trasplantados^{60,125,126}.

El objetivo del tratamiento quirúrgico es lograr la repigmentación completa o casi completa que sea satisfactoria para el paciente¹²⁷. Entre los métodos quirúrgicos más efectivos, seguros y sencillos se encuentran los injertos por ampollas de succión y el injerto de espesor parcial^{123,127}.

6. Antioxidantes

El estrés oxidativo se asocia a la actividad y progresión en vitiligo⁹. El uso de antioxidantes sistémicos y en menor medida tópicos han surgido como posibles tratamientos para uso combinado¹²⁸. Dentro de estos, se encuentran pseudocatalasa, vitamina E, vitamina C, ubiquinona, Polypodium leucotomos, combinación de catalasa-superóxido dismutasa y Ginkgo biloba^{3,9,57}.

Ensayos abiertos sugieren que la administración tópica u oral de uno o varios antioxidantes puede detener la progresión de la enfermedad y promover la repigmentación de las lesiones^{9,128}.

Estudios aleatorizados controlados sugieren que la vitamina E es efectiva para la recuperación de la peroxidación de los lípidos cutáneos inducida por el tratamiento con PUVA^{9,129}.

El Polypodium leucotomos, un agente antioxidante, fotosensibilizante e inmunomodulador ha comprobado su efectividad en combinación con PUVA o UVB^{9,130}. Ginkgo biloba, un compuesto de polifenol con propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antioxidantes ha visto resultados prometedores, pero en cantidad limitada de pacientes y con resultados inconsistentes^{9,131}.

7. Camuflaje cosmético

Se ha determinado que el camuflaje cosmético mejora la calidad de vida de los pacientes con vitiligo, este puede ser temporal o permanente⁹. Dentro del camuflaje temporal se encuentran tintes líquidos, maquillaje como base y cremas correctoras, y productos de auto-bronceado⁶⁰.

Una alta concentración de pigmento se añade a las bases anhidras para obtener un color similar al de la piel. Los tatuajes de henna y tintes como permanganato de potasio también se han utilizado para cubrir lesiones de vitiligo^{9,10}.

El camuflaje permanente se logra mediante tatuajes cosméticos, que se realizan usando óxidos de hierro en una variedad de colores. Se realiza un procedimiento especial para implantar la tinta en la capa dérmica, que luego no se puede remover^{10,60}.

Se ha demostrado que estas técnicas mejoran la puntuación de DLQI de los pacientes con vitiligo⁹.

8. Despigmentación

Está aprobada por la FDA para el tratamiento de enfermedad recalcitrante con compromiso de >50% de superficie corporal afectada⁶⁵. Se debería considerar en casos de vitiligo con compromiso extenso con gran afectación de la calidad de vida y luego de haber intentado sin éxito otras modalidades terapéuticas^{9,44}. El agente más comúnmente utilizado es monobenciléter de hidroquinona (MBEH), tomando en cuenta que causa despigmentación irreversible, es recomendable un consentimiento informado y consulta psicológica previa^{9,65}.

Se aplica MBEH a una concentración del 20% dos veces a día en las áreas remanentes de piel pigmentada durante 4 a 12 meses. Se debe evitar la exposición solar porque puede disminuir el efecto despigmentante o llevar a repigmentación perifolicular⁹. La despigmentación se obtiene luego de 1 a 4 meses de tratamiento⁶⁵. Una vez que se ha logrado la despigmentación, se puede disminuir el uso a 2-3 veces por semana como mantenimiento⁴⁴.

El efecto adverso más frecuente es dermatitis de contacto irritativa, la aparición de eccema e irritación transitoria es lo más usual⁹. En Europa, también se ha descrito el uso de crioterapia y láser de rubí con interruptor Q de 755nm como mecanismos despigmentantes¹³².

9. Terapias combinadas

El uso de diferentes modalidades terapéuticas de forma simultánea puede lograr una mejor respuesta al tratamiento^{8,55}, menor tiempo necesario de tratamiento y disminución de efectos adversos⁹. Además, puede ser una opción en casos refractarios o resistentes a monoterapia⁹.

La fototerapia con UVB-BE se puede combinar con inhibidores tópicos de calcineurina, análogos de vitamina D y corticoesteroides tópicos, para lograr una mayor modulación inmunitaria y aumento de la proliferación y migración melanocítica mediante aumento de MMP-2^{60,133}. La acción antiinflamatoria de los corticoesteroides tópicos actúa sobre el componente inflamatorio, lo que disminuye la dosis necesaria de radiación⁹.

Los corticoesteroides tópicos en asociación con calcipotriol han mejorado la estabilidad de repigmentación de las lesiones en niños¹³⁴. Sin embargo, esta combinación no se ha logrado comprobar en otros estudios, por lo que no se recomienda⁹.

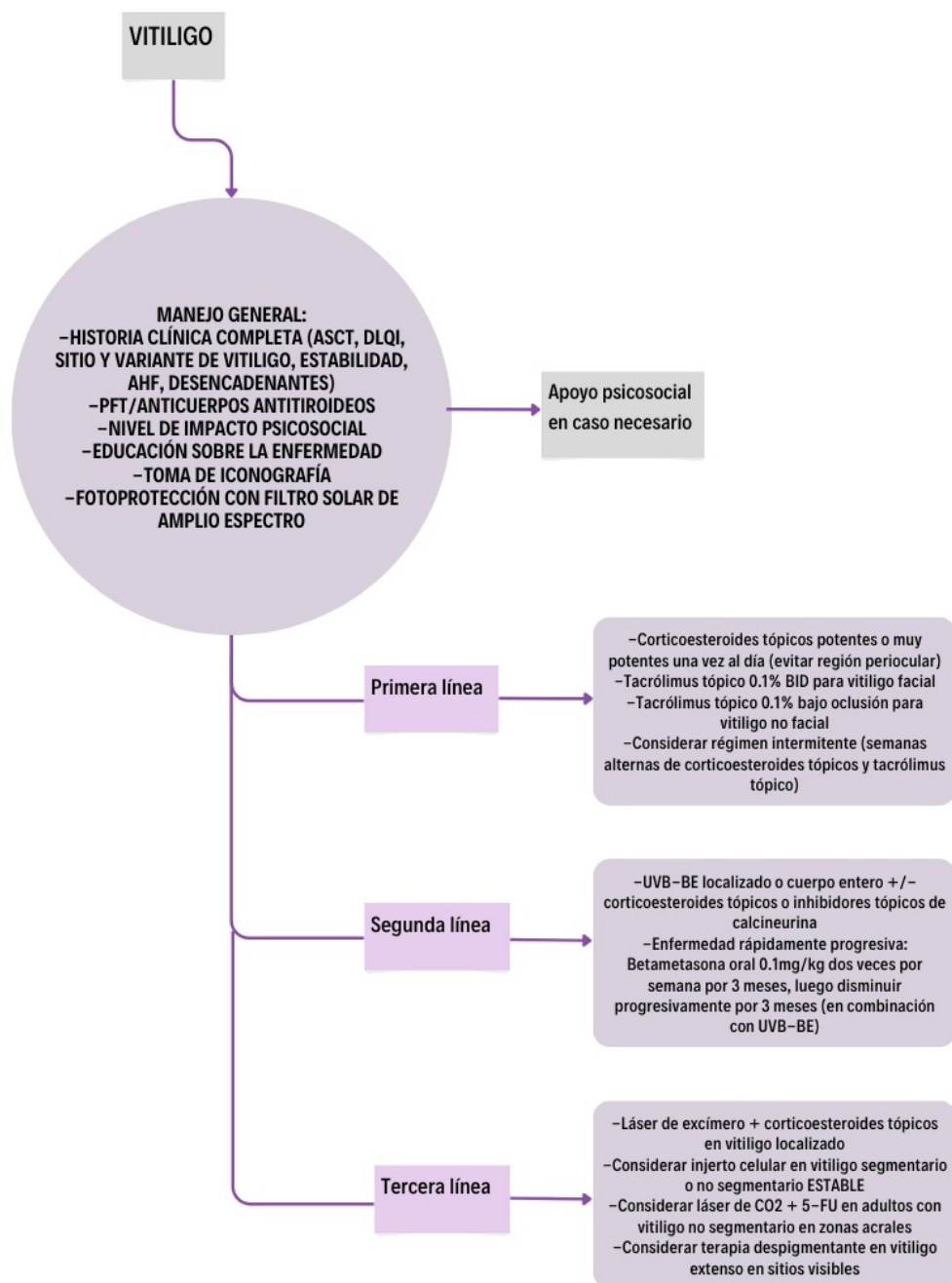
Recientemente, se ha descrito la combinación de UVB-BE con láser de excímero para mejorar la respuesta al tratamiento de lesiones que previamente habían sido resistentes a la fototerapia con UVB sola⁴⁴.

Se ha documentado mayor eficacia y menor tiempo necesario para obtener resultados con la combinación de láser de excímero de 308nm con ungüento de tacrolimus al 0.1% en comparación a el láser de excímero en monoterapia^{108,135,136}. Hay evidencia de que la combinación de inhibidores tópicos de calcineurina con radiación UV es efectiva y tiene mejores resultados que cada tratamiento por aparte⁹. Se cree que esta combinación es segura, pero se deben realizar estudios a largo plazo sobre carcinogenicidad⁴⁴.

La combinación de láser de CO2 con 5-fluorouracilo en adultos con vitíligo no segmentario de manos y pies se puede considerar si otras opciones terapéuticas han sido ineficaces⁴⁴. El 5-FU se aplica una vez al día por 7 días al mes durante 5 meses y el láser de CO2 una vez al mes durante 5 meses⁴⁴.

La afamelanotida es un análogo sintético de hormona estimulante de alfa-melanocitos que se une al receptor de melanocortina-1, estimulando la melanogénesis, lo que lo ha convertido en un adyuvante para mejorar la respuesta terapéutica a la fototerapia UVB^{133,137}. Se cree que la combinación de UVB-BE con afamelanotida promueve la diferenciación y proliferación de los melanocitos^{8,9}. No obstante, aún se ocupan más estudios para determinar la efectividad de afamelanotida como monoterapia y el régimen óptimo de tratamiento¹³⁸.

Figura 1. Algoritmo propuesto de tratamiento en vitiligo.



Adaptado de Guía de la Asociación Británica de Dermatólogos para el Manejo de pacientes con Vitiligo 2021⁴⁴.

VI. Metodología

a. Tipo de estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo sobre la clasificación según variante clínica de vitiligo y la respuesta al tratamiento con fototerapia según características del paciente en el servicio de Dermatología del Hospital Calderón Guardia. Además, se busca identificar los efectos adversos más comunes del tratamiento con fototerapia en esta población.

Se recabaron datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos mediante una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin, que se adjunta en anexos. Los datos recolectados se tomaron del expediente clínico.

b. Criterios de inclusión

- Edad a partir de los 13 años (edad de inicio de atención en hospitales nacionales no pediátricos)
- Género masculino y femenino
- Cualquier grupo étnico
- Diagnóstico de vitiligo
- Variantes de vitiligo segmentaria, no segmentaria e indeterminada.
- Pacientes en tratamiento activo con cualquier modalidad de fototerapia durante el primer semestre del 2023 (enero a junio).

c. Criterios de exclusión

- Sujetos con inicio reciente del tratamiento (<3 meses).

d. Selección de los individuos

La lista de participantes se obtuvo mediante la revisión de los registros locales del servicio de fototerapia del Hospital Calderón Guardia.

e. Base de datos

Se utilizó una hoja estandarizada de recolección de datos, la cual fue completada por el investigador a partir de datos obtenidos del expediente y que posteriormente se ingresaron a una base de datos digital realizada en Excel.

f. Fuentes y recopilación de datos

Se realizó una revisión del Expediente Digital Único en Salud (EDUS) y de expedientes físicos en caso necesario. Se recopiló los datos con una hoja de recolección previamente aprobada por comité ético científico.

g. Procesamiento de datos

Posterior al llenado de formularios, los datos fueron ingresados en una hoja de Microsoft Excel específicamente diseñada para la investigación.

h. Análisis estadístico

Para el análisis de datos, se realizó la estimación de la distribución de pacientes por medio de la estimación de frecuencias y porcentajes según sexo, grupo de edad, cantón de residencia y variantes clínicas. Las mismas determinaciones se realizaron según el tipo de tratamiento indicado, extensión, duración, dosis y número de sesiones. Adicionalmente, se determinó la respuesta al tratamiento y los efectos adversos como consecuencia de su implementación. Para todas las estimaciones, se realizó la determinación del intervalo de confianza al 95%.

Todos los análisis fueron desarrollados por medio de R 4.2.2 (R Foundation. Vienna Austria, 2022) a través de R Studio 2023.12.1.

i. Aspectos éticos

Se cuenta con la aprobación del Comité Ético Científico-HSJD bajo el número de protocolo CEC-HSJD-19-2023.

VII. Análisis de Datos y Resultados

Para el presente estudio, un total de 50 expedientes fueron revisados, de los cuales 43 casos cumplieron con los criterios de inclusión. Los expedientes restantes fueron excluidos debido a que no cumplían con el periodo establecido en los criterios de exclusión de al menos 3 meses de recibir tratamiento con fototerapia.

Los 43 pacientes incluidos fueron evaluados con una distribución para el sexo femenino de 65,1% (IC95%: 49,0-78,5) y de 34,9% (IC95%:21,5-51,0) para el sexo masculino. La edad al momento de inicio del tratamiento con fototerapia evidenció estar en el grupo de 35 a 64 años en el 62,8% (IC95%:46,7-76,6), un 18,6% (IC95%:8,9-33,9) para el grupo de 18 a 34 años y en el 16,3% (IC95%:7,3-31,3) para el grupo etario de 13 a 17 años. Sólo 2.3% de los participantes tenían edad igual o mayor a los 65 años. Cuadro 2.

Cuadro 2. Características de pacientes con diagnóstico de vitiligo tratados con fototerapia.

	N = 43 ¹	IC 95% ²
Sexo		
Femenino	28 (65,1%)	49,0%, 78,5%
Masculino	15 (34,9%)	21,5%, 51,0%
Edad (años)		
De 13 a 17 años	7 (16,3%)	7,3%, 31,3%
De 18 a 34 años	8 (18,6%)	8,9%, 33,9%
De 35 a 64 años	27 (62,8%)	46,7%, 76,6%
Mayor o igual 65	1 (2,3%)	0,1%, 13,8%

¹n (%)

²IC =Intervalo de confianza

La distribución de los casos según cantón de residencia evidenció que los cantones con mayor frecuencia de casos fueron Cartago y Goicoechea que se reportaron en el 18.6% (IC95%:

8.9-33.9) cada uno, seguidos del cantón de Coronado en el 16.3% (IC95%:7.3-31.3) y en menor porcentaje Curridabat en el 11.6% (IC95%:4.4-25.9) de los casos. Cuadro 3.

Cuadro 3. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo tratados con fototerapia según cantón de residencia.

Residencia	N = 43 ¹	IC 95% ²
Cantón		
Cartago	8 (18,6%)	8,9%, 33,9%
Goicoechea	8 (18,6%)	8,9%, 33,9%
Coronado	7 (16,3%)	7,3%, 31,3%
Curridabat	5 (11,6%)	4,4%, 25,9%
Montes de Oca	4 (9,3%)	3,0%, 23,1%
San José	3 (7,0%)	1,8%, 20,1%
San Sebastián	3 (7,0%)	1,8%, 20,1%
Moravia	2 (4,7%)	0,8%, 17,1%
Guápiles	1 (2,3%)	0,1%, 13,8%
La Unión	1 (2,3%)	0,1%, 13,8%
Tibás	1 (2,3%)	0,1%, 13,8%

¹n (%)

²IC =Intervalo de confianza

Con respecto a la presentación clínica, se documentó la variante generalizada como la más predominante en el 51.2% (IC95%: 35.7-66.4%), variante acrofacial en un 32.6% (IC95%:19.5-48.7%), variante segmentaria en el 9.3% (IC95%:3.0-23.1) y focal que se presentó en el 7.0% (IC95%:1.8-20.1) de los pacientes estudiados. Cuadro 4.

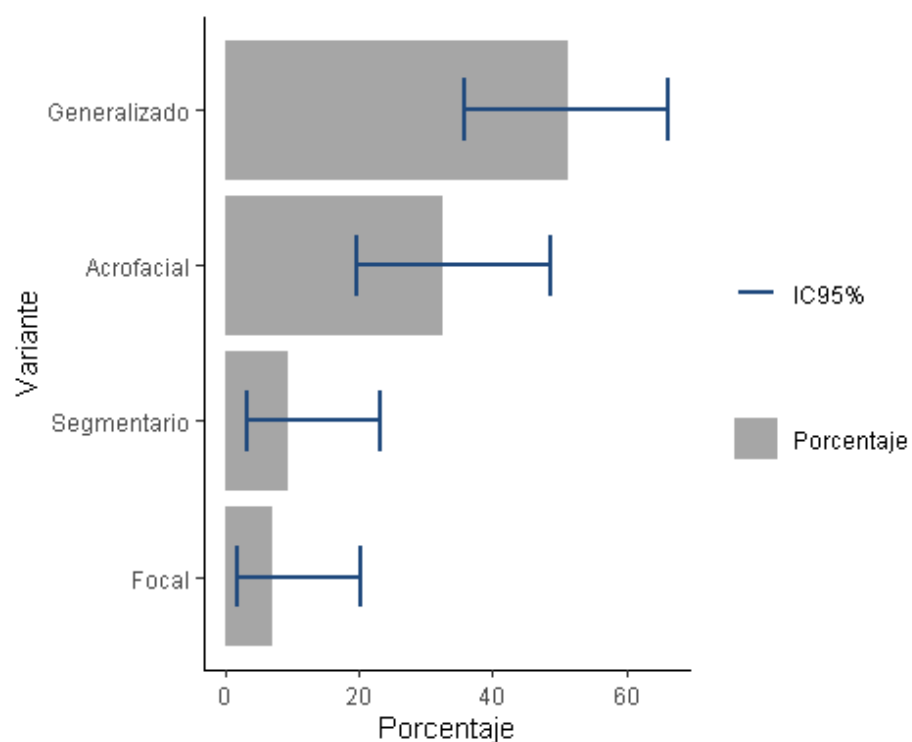
Cuadro 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo tratados con fototerapia según variante ante la evaluación clínica.

Evaluación clínica	N = 43 ¹	IC 95% ²
Generalizado	22 (51,2%)	35,7%, 66,4%
Acrofacial	14 (32,6%)	19,5%, 48,7%
Segmentario	4 (9,3%)	3,02%, 23,1%
Focal	3 (7,0%)	1,82%, 20,1%

¹n (%)

²IC =Intervalo de confianza

Figura 2. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según variante ante la evaluación clínica.



La evaluación del tratamiento evidenció que la totalidad de pacientes fue tratada con UVB-BE con una extensión de tratamiento de medio cuerpo en el 51.2% (IC95%:35.7-66.4), cuerpo entero en el 37.2% (IC95%: 23.4-53.3) y en menor porcentaje el tratamiento fue focal y local. Cuadro 5.

La mediana de duración del tratamiento fue de 24 meses (RIQ:10.0-46.0) con una distribución según duración del 44.2% (IC95:29.4-60.0) entre los 12 hasta los 60 meses y del 32.6% (IC95%: 19.5-48.7) de 6 a 12 meses. Cuadro 5.

La mediana de la dosis acumulada fue de 47450 (RIQ:20670-104825) con distribución de 41.9% (IC95%:27.4-57.8) de 10001 a 50000 MJ, 18.6% (IC95%:8.9-33.9) entre los 50001 y los 100000 MJ y el 16.3% (IC95%:7.3-31.3) con dosis de más de 150000 MJ. Cuadro 5.

La distribución según el número de sesiones evidenció que el 27.9% (IC95%:15.8-43.9) recibió de 31 a 60 sesiones, el 25.6% (IC95%:14.0-41.5) de 101 a 200 y el 20.9%(IC95%:10.6-36.5) de 61 a 100 sesiones. La mediana del número de sesiones para la totalidad de las pacientes fue de 77 (RIQ:40-126) sesiones. Cuadro 5.

Cuadro 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según características de tratamiento.

Tratamiento	N = 43 ¹	IC 95% ²
Extensión		
Medio cuerpo	22 (51,2%)	35,7%, 66,4%
Cuerpo entero	16 (37,2%)	23,4%, 53,3%
Local	4 (9,3%)	3,02%, 23,1%
Focal	1 (2,3%)	0,12%, 13,8%
Tiempo en tratamiento (meses)		
Menor a 6	3 (7,0%)	1,82%, 20,1%
Mayor o igual a 6 hasta 12	14 (32,6%)	19,5%, 48,7%
Mayor a 12 hasta 60	19 (44,2%)	29,4%, 60,0%
Mayor a 60 hasta 120	6 (14,0%)	5,80%, 28,6%

Tratamiento	N = 43 ¹	IC 95% ²
Mayor a 120	1 (2,3%)	0,12%, 13,8%
Dosis (MJ)		
De 10001 a 50000	18 (41,9%)	27,4%, 57,8%
De 50001 a 100000	8 (18,6%)	8,92%, 33,9%
Mayor a 150000	7 (16,3%)	7,33%, 31,3%
De 100001 a 150000	6 (14,0%)	5,80%, 28,6%
Menor a 10000	4 (9,3%)	3,02%, 23,1%
Numero de Sesiones		
De 31 a 60	12 (27,9%)	15,8%, 43,9%
De 101 a 200	11 (25,6%)	14,0%, 41,5%
De 61 a 100	9 (20,9%)	10,6%, 36,5%
Menor a 30	6 (14,0%)	5,8%, 28,6%
Mayor a 200	5 (11,6%)	4,4%, 25,9%

¹n (%)

²IC =Intervalo de confianza

Figura 3. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo según extensión de tratamiento recibido.

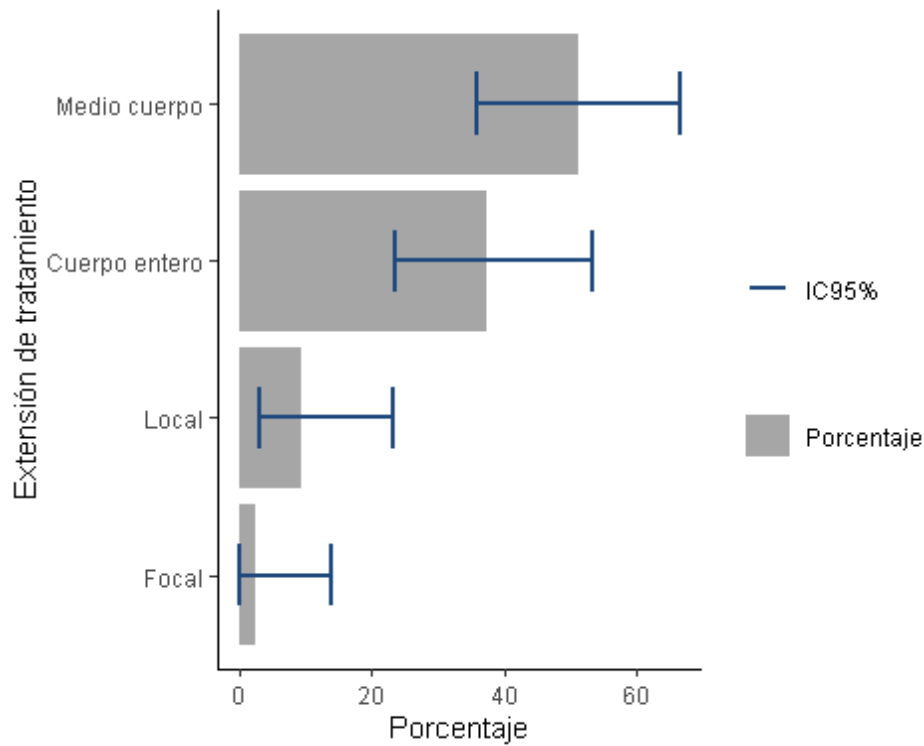


Figura 4. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo según tiempo de tratamiento con fototerapia.

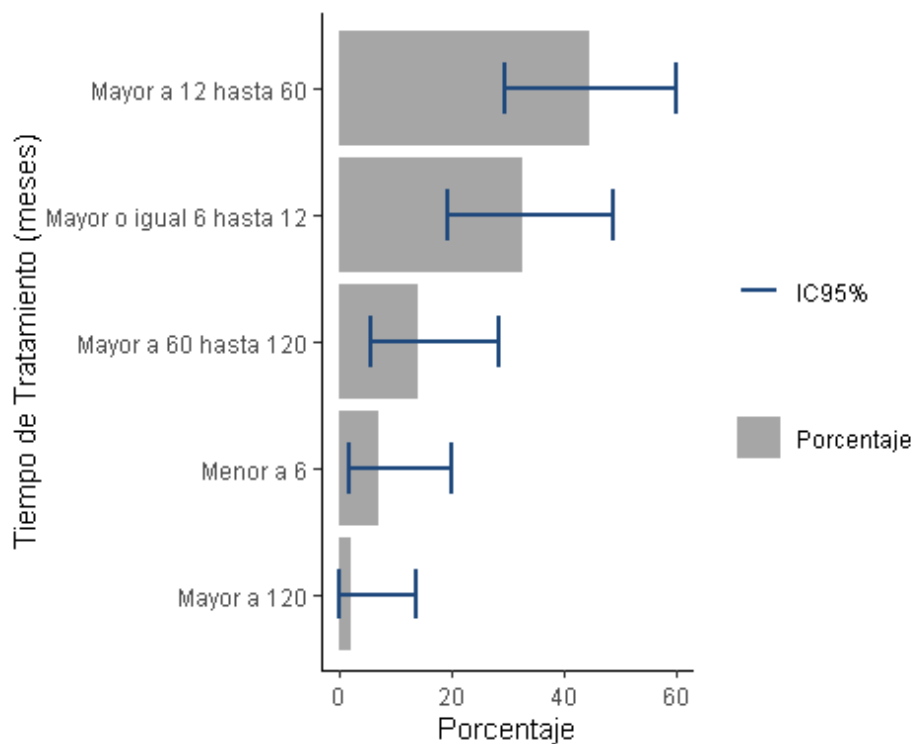
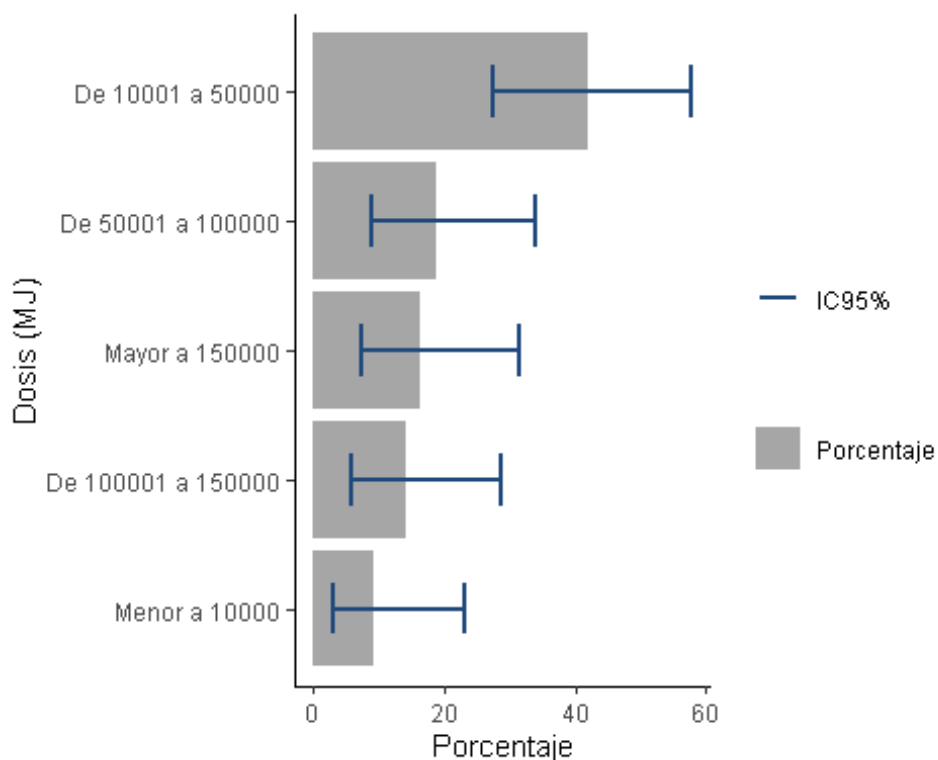


Figura 5. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según dosis recibida en tratamiento con fototerapia.



El tratamiento evidenció contar con respuesta de repigmentación parcial en el 58.1% (IC95:42.2-72.6), estable en el 18.6%(IC95%:8.9-33.9) y repigmentación completa en el 16.3% (IC95%: 7.3-31.3%) de los casos evaluados. Sólo un 7% presentaron progresión de la enfermedad. Cuadro 6.

La presencia de efectos adversos se documentó en tres casos que correspondió a un 7.0% (IC95%:1.8-20.1) de los cuales todos correspondieron a quemaduras leves. Cuadro 6.

Cuadro 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo tratados con fototerapia según respuesta al tratamiento y presencia de efectos adversos.

Efectos del tratamiento	N = 43 ¹	IC 95% ²
Respuesta al tratamiento		
Repigmentación Parcial	25 (58,1%)	42,2%, 72,6%

Efectos del tratamiento	N = 43 ¹	IC 95% ²
Estable	8 (18,6%)	8,9%, 33,9%
Repigmentación Completa	7 (16,3%)	7,3%, 31,3%
Progresión	3 (7,0%)	1,8%, 20,1%
Efectos adversos		
Sí	40 (93,0%)	79,9%, 98,2%
No	3 (7,0%)	1,8%, 20,1%

¹n (%)

²IC =Intervalo de confianza

La determinación de otros tratamientos concomitantes indicados evidenció que el 44.2% (IC95%:29.4-60.0) fueron tratados con esteroides tópicos y un 18.6% (IC95%:8.9-33.9) con láser de excímero. De los 8 pacientes tratados con láser de excímero, el número de sesiones fue de 4 sesiones en el 37.5% (IC95%: 10.2-74.1), 7 sesiones en el 25.0% (IC95%:4.4-64.4) y un caso con 1 sesión, 2 sesiones y 20 sesiones correspondiente a un 12.5% (0.7-53.3%) cada uno. Cuadro 7.

Cuadro 7. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitíligo tratados con fototerapia según otros tratamientos indicados.

Tratamiento	N = 43 ¹	95% CI ²
Corticoesteroides tópicos		
No	24 (55,8%)	40,0%, 70,6%
Sí	19 (44,2%)	29,4%, 60,0%
Láser de excimer		
No	35 (81,4%)	66,1%, 91,1%
Sí	8 (18,6%)	8,92%, 33,9%

Número de sesiones con láser

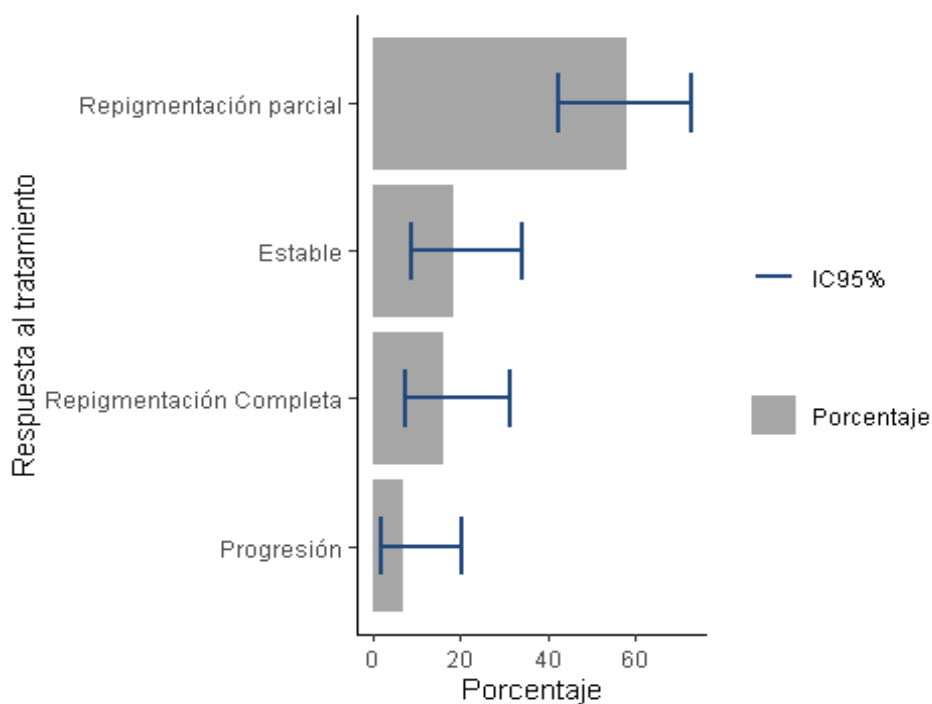
Tratamiento	N = 43 ¹	95% CI ²
4	3 (37,5%)	10,2%, 74,1%
7	2 (25,0%)	4,45%, 64,4%
1	1 (12,5%)	0,66%, 53,3%
2	1 (12,5%)	0,66%, 53,3%
20	1 (12,5%)	0,66%, 53,3%

¹n (%)

²CI = Intervalo de confianza

La presencia de otras enfermedades concomitantes se documentó en 7 casos, con presencia de patologías variadas que incluyeron alopecia areata, bocio multinodular, cáncer de mama con vitiligo secundario, cáncer de tiroides con artritis reumatoidea concomitante, hipotiroidismo, morfea de miembros inferiores y psoriasis vulgar.

Figura 6. Distribución de pacientes con diagnóstico de vitiligo según respuesta al tratamiento.



VIII. Discusión

Según los resultados de la investigación, de un total de 43 pacientes evaluados, la mayoría de la población fue de género femenino en un 65.1%. El rango de edad donde hubo mayor prevalencia de pacientes con vitiligo recibiendo tratamiento con fototerapia evidenció estar en adultos, con un rango de edad de 35 a 64 años en el 62.8%. Datos epidemiológicos provenientes de Estados Unidos han documentado mayor prevalencia de vitiligo en mujeres¹.

En cuanto a la distribución geográfica según cantón de residencia, se evidenció que los cantones con mayor frecuencia de casos fueron Cartago y Goicoechea, seguido del cantón de Coronado.

Con respecto a la presentación clínica del vitiligo, se documentó que la variante generalizada fue la forma de presentación más frecuente en un 51.2%, seguida por la variante acrofacial en un 32.6% y variante segmentaria en el 9.3%. Estos hallazgos coinciden con la bibliografía en que el vitiligo no segmentario, predominantemente la variante generalizada, es el subtipo más común^{4,39}.

La evaluación del tratamiento evidenció que la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados con fototerapia UVB de banda estrecha. La mediana de duración del tratamiento fue de 24 meses. La mediana de la dosis acumulada fue de 47 450 mJ. La mediana del número de sesiones para la totalidad de pacientes fue de 77 sesiones. Como se describe en la evidencia de estudios y guías internacionales, la radiación UVB-BE es la forma de fototerapia más eficaz y segura para el tratamiento del vitiligo^{9,44}. La mayoría de pacientes incluidos en el estudio ya habían sobrepasado las 48 sesiones o 6 meses donde se evalúa la respuesta al tratamiento y se debe considerar la suspensión en caso de que no haya respuesta clínica satisfactoria⁸⁷.

El tratamiento evidenció contar con una respuesta de repigmentación parcial en el 58.1%, el 18.6% se mantuvieron estables y hubo repigmentación completa en el 16.3% de los casos evaluados. No se logró determinar con la información disponible la mediana de cantidad de sesiones a las que empezaron a presentar repigmentación de las lesiones los participantes del estudio.

La presencia de efectos adversos se documentó únicamente en tres casos que reportaron quemaduras leves, pero en ningún caso ameritó la suspensión del tratamiento por este motivo. Este efecto adverso está descrito y tiende a ser leve y de fácil manejo⁵⁵.

La determinación de uso de otros tratamientos de manera concomitante con fototerapia UVB, en la mayoría de los casos, fue la asociación con corticoesteroides tópicos, específicamente hidrocortisona o betametasona en crema. Esta combinación de tratamiento ha demostrado beneficios y menor dosis necesaria de radiación gracias a los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides tópicos^{9,60}.

Un 18.6% recibió tratamiento combinado con UVB-BE concomitantemente con sesiones de láser de excímero. Esta combinación también está descrita con mejor respuesta en comparación a la fototerapia UVB sola⁴⁴.

La presencia de otras enfermedades autoinmunitarias y neoplásicas se documentó en 7 casos, con presencia de patologías variadas que incluyeron un caso con cada una de las siguientes asociaciones: alopecia areata, bocio multinodular, cáncer de mama con vitíligo secundario asociado al tratamiento con el quimioterapéutico ribociclib, cáncer de tiroides y artritis reumatoide concomitante, hipotiroidismo, morfea y psoriasis vulgar.

IX. Conclusiones

- El vitiligo es una enfermedad con importante carga psicosocial en quienes lo padecen, factor importante que se debe tomar en cuenta a la hora de la evaluación.
- Hay muchas opciones terapéuticas, considerándose actualmente de primera línea el tratamiento tópico con corticoesteroides o inhibidores tópicos de calcineurina en las formas localizadas según topografía y la fototerapia con radiación UVB banda estrecha en las formas generalizadas.
- En enfermedad activa rápidamente progresiva, se puede considerar la terapia de minipulsos con corticoesteroides sistémicos a bajas dosis en asociación con los tratamientos convencionales.
- Se pueden considerar otras opciones terapéuticas como inmunomoduladores sistémicos o tratamiento quirúrgico en caso de fallo terapéutico a primera y segunda línea de tratamiento.
- Se determinó que, en la muestra de población analizada, todos los pacientes recibieron tratamiento con fototerapia UVB-BE, en los casos de tratamiento combinado el más utilizado fue fototerapia en conjunto con corticoesteroides tópicos.
- Se logró repigmentación parcial en más de la mitad de los sujetos del estudio con las modalidades terapéuticas descritas.
- Se documentó una escasa prevalencia de efectos adversos leves con el tratamiento con fototerapia.

X. Bibliografía

1. Silverberg NB. The Epidemiology of Vitiligo. *Current Dermatology Reports* [Internet]. 2015 Jan 13; 4(1): 36-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13671-014-0098-6>
2. Millington GW, Levell NJ. Vitiligo: the historical curse of depigmentation. *Int J Dermatol* [Internet]. 2007 Sep;46(9):990-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.03195.
3. Dellatorre G, Pereira Antelo DA, Buense Bedrikow R, Ferreira Cestari T, Follador I, Gontijo Ramos D, Silva de Castro CC. Consensus on the treatment of vitiligo-Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2020 Oct 10;95(S1):70-82.
4. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, Goh BK, Anbar T, Silva de Castro C, Lee AY, Parsad D, van Geel N, Le Poole IC, Oiso N, Benzekri L, Spritz R, Gauthier Y, Hann SK, Picardo M, Taieb A. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2012 May;25(3):E1-13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997
5. Marzano AV, Alberti-Violetti S, Maronese CA, Avallone G, Jommi C. Vitiligo: Unmet Need, Management and Treatment Guidelines. *Dermatol Pract Concept* [Internet]. 2023 Dec 19 [cited 2024 May 29];13(S2):e2023316S. Available from: <https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/4123>. doi: 10.5826/dpc.1304S2a316S
6. Molé M, Coringrato M. Actualización sobre el vitiligo [Vitiligo Update]. *Dermatol. Argent* [Internet]. 2019 Jun 20, 25 (2): 50-57.
7. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, Sánchez-Domínguez CN, Salinas-Santander M, Martínez-Rodríguez HG, Vázquez-Martínez OT, Wollina U, Lotti T, Ocampo-Candiani J. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 2021 Aug;22(2):797. doi: 10.3892/etm.2021.10229
8. Bouceiro Mendes R, Alpalhão M, Filipe P. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2022 May;38(3):215-223. doi: 10.1111/phpp.12740.
9. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, Ezzedine K, Gauthier Y, Gawkrödger DJ, Jouary T, Leone G, Moretti S, Nieuweboer-Krobotova L, Olsson MJ, Parsad D, Passeron T, Tanew A, van der Veen W, van Geel N, Whitton M, Wolkerstorfer A, Picardo M;

- Vitiligo European Task Force (VETF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); Union Europeenne des Me´decins Spe´cialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Jan;168(1):5-19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
10. AL-smadi K, Imran M, Leite-Silva VR, Mohammed Y. Vitiligo: A Review of Aetiology, Pathogenesis, Treatment, and Psychosocial Impact. *Cosmetics*. 2023; 10(3):84. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030084>
 11. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, Molinelli E, Offidani A, Simonetti O. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int. J. Mol. Sci* [Internet]. 2023 Mar 3;24(5): 4910. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms24054910>
 12. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* [Internet]. 2003 Apr;16(2):90-100. doi: 10.1034/j.1600-0749.2003.00023.x.
 13. Roberts GHL, Santorico SA, Spritz RA. Deep genotype imputation captures virtually all heritability of autoimmune vitiligo. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2020 Mar 27;29(5):859-863. doi: 10.1093/hmg/ddaa005.
 14. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* [Internet]. 2003 Jun;16(3):208-14. doi: 10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x.
 15. Iqbal S, Premalatha S, Zahra A. Dermatoglyphics in vitiligo. *Int J Dermatol* [Internet]. 1985 Oct;24(8):510-3.
 16. Lommerts JE, Bekkenk MW, Luiten RM. Vitiligo induced by immune checkpoint inhibitors in melanoma patients: an expert opinion. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2021 Aug;20(8):883-8.
 17. Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, Slominski A, Ellassiuty YE, Kemp EH, Giachino C, Liu JB, Luiten RM, Lambe T, Le Poole IC, Dammak I, Onay H, Zmijewski MA, Dell'Anna ML, Zeegers MP, Cornall RJ, Paus R, Ortonne JP, Westerhof W. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* [Internet]. 2008 Feb;17(2):139-40.
 18. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC, Fain PR, Spritz RA. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Mar 22;356(12):1216-25.

19. Van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, Vyth-Dreese FA, Luiten RM. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2009 Sep;129(9):2220-32.
20. Strassner JP, Rashighi M, Ahmed Refat M, Richmond JM, Harris JE. Suction blistering the lesional skin of vitiligo patients reveals useful biomarkers of disease activity. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 May;76(5):847-55.
21. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2012 Jul;132(7):1869-76.
22. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Oct 9;10:2342. doi: 10.3389/fimmu.2019.02342.
23. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015 Jan;14(1):49-56.
24. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2007 Feb;56(2):274-8.
25. Nath SK, Majumder PP, Nordlund JJ. Genetic epidemiology of vitiligo: multilocus recessivity cross-validated. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1994 Nov;55(5):981-90.
26. Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, Holland PJ, Birlea SA, Siebert J, Hartmann A, Lienert A, van Geel N, Lambert J, Luiten RM, Wolkerstorfer A, Wietze van der Veen JP, Bennett DC, Taïeb A, Ezzedine K, Kemp EH, Gawkrödger DJ, Weetman AP, Köks S, Prans E, Kingo K, Karelson M, Wallace MR, McCormack WT, Overbeck A, Moretti S, Colucci R, Picardo M, Silverberg NB, Olsson M, Valle Y, Korobko I, Böhm M, Lim HW, Hamzavi I, Zhou L, Mi QS, Fain PR, Santorico SA, Spritz RA. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet* [Internet]. 2016 Nov;48(11):1418-1424.
27. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, Sakiyama PH, Dellatorre G, Miot HA. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2022 Jul-Aug;97(4):478-490.

28. Kang P, Zhang W, Chen X, Yi X, Song P, Chang Y, Zhang S, Gao T, Li C, Li S. TRPM2 mediates mitochondria-dependent apoptosis of melanocytes under oxidative stress. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2018 Oct;126:259-268.
29. Denat L, Kadekaro AL, Marrot L, Leachman SA, Abdel-Malek ZA. Melanocytes as instigators and victims of oxidative stress. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2014 Jun;134(6):1512-1518.
30. Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, Gao T. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci* [Internet]. 2016 Jan;81(1):3-9.
31. Zedan H, Abdel-Motaleb AA, Kassem NM, Hafeez HA, Hussein MR. Low glutathione peroxidase activity levels in patients with vitiligo. *J Cutan Med Surg* [Internet]. 2015 Mar-Apr;19(2):144-8.
32. Zhang CF, Gruber F, Ni C, Mildner M, Koenig U, Karner S, Barresi C, Rossiter H, Narzt MS, Nagelreiter IM, Larue L, Tobin DJ, Eckhart L, Tschachler E. Suppression of autophagy dysregulates the antioxidant response and causes premature senescence of melanocytes. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2015 May;135(5):1348-1357.
33. Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, Seneschal J. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2014 May;27(3):398-407.
34. Karsli N, Akcali C, Ozgoztasi O, Kirtak N, Inaloz S. Role of oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo with special emphasis on the antioxidant action of narrowband ultraviolet B phototherapy. *J Int Med Res* [Internet]. 2014 Jun;42(3):799-805.
35. Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2001;2(3):167-81.
36. Simons RE, Zevy DL, Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: Psychological impact and consequences. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 May;33(3):e13418.
37. Wu CS, Yu HS, Chang HR, Yu CL, Yu CL, Wu BN. Cutaneous blood flow and adrenoceptor response increase in segmental-type vitiligo lesions. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2000 May;23(1):53-62.
38. Lazarova R, Hristakieva E, Lazarov N, Shani J. Vitiligo-related neuropeptides in nerve fibers of the skin. *Arch Physiol Biochem* [Internet]. 2000 Jul;108(3):262-7.
39. Faria AR, Tarlé RG, Dellatorre G, Mira MT, Castro CC. Vitiligo--Part 2--classification, histopathology and treatment. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2014 Sep-Oct;89(5):784-90. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142717

40. van Geel N, Grine L, De Wispelaere P, Mertens D, Prinsen CAC, Speeckaert R. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2019 Sep;33(9):1667-75.
41. Passeron T, Ortonne JP. Physiopathology and genetics of vitiligo. *J Autoimmun* [Internet]. 2005;25 Suppl:63-8. doi: 10.1016/j.jaut.2005.10.001.
42. Böhm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, Tanew A. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2022. Mar;20(3):365-78. doi: 10.1111/ddg.14713.
43. Fan KC, Yang TH, Huang YC. Vitiligo and thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol*. [Internet]. 2018 Dec 1;28(6):750-63.
44. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, Ravenscroft J, Rush E, Shah D, Shah R, Shaw L, Thompson AR, Hashme M, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Manounah L; British Association of Dermatologists' Clinical Standards Unit. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol* [Internet]. 2022 Jan;186(1):18-29. doi: 10.1111/bjd.20596.
45. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol*. [Internet]. 2013 May;40(5):344-54.
46. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric modeling of narrowband UV-B phototherapy for vitiligo using a novel quantitative tool: the Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol*. [Internet]. 2004 Jun;140(6):677-83.
47. Komen L, da Graça V, Wolkerstorfer A, de Rie MA, Terwee CB, van der Veen JP. Vitiligo Area Scoring Index and Vitiligo European Task Force assessment: reliable and responsive instruments to measure the degree of depigmentation in vitiligo. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2015 Feb;172(2):437-43.
48. Van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, Wolkerstorfer A, Prinsen CAC, Eleftheriadou V, Taïeb A, Picardo M, Ezzedine K, Speeckaert R. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol*. 2016 May;136(5):978-84.
49. Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* [Internet]. 2007 Feb 22;445(7130):843-50.

50. Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, Fabbri P. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* [Internet]. 2002 Apr;15(2):87-92.
51. Kim YC, Kim YJ, Kang HY, Sohn S, Lee ES. Histopathologic features in vitiligo. *Am J Dermatopathol* [Internet]. 2008 Apr;30(2):112-6.
52. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011 Sep;65:473-91.
53. Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: a review of the published work. *J Dermatol* [Internet]. 2011 May;38(5):419-31.
54. Wańkiewicz-Kalińska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V, Storkus WJ, Das PK. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest* [Internet]. 2003 May;83(5):683-95.
55. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, Kim GM. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2017 Jul 1;153(7):666-674. <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.0002>
56. Ban L, Labbouz S, Grindlay D, Batchelor JM, Ratib S. Risk of skin cancer in people with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. [Internet]. 2018 Oct;179(4):971-972.
57. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Vitiligo: an update on systemic treatments. *Clin Exp Dermatol*. [Internet]. 2021 Mar;46(2):248-58. doi: 10.1111/ced.14435.
58. Taïeb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Res* [Internet]. 2007 Feb;20(1):27-35.
59. van Geel N, Speeckaert R, Mollet I, De Schepper S, De Wolf J, Tjin EP, Luiten RM, Lambert J, Brochez L. In vivo vitiligo induction and therapy model: double-blind, randomized clinical trial. *Pigment Cell Melanoma Res* [Internet]. 2012 Jan;25(1):57-65.
60. Esmat S, Mostafa W, Hegazy RA, Shalaby S, Sheth V, Youssef R, El-Mofty M. Phototherapy: The vitiligo management pillar. *Clin Dermatol* [Internet]. 2016 Sep-Oct;34(5):594-602. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.009
61. de la Fuente-García A, Gómez-Flores M, Mancillas-Adame L, Ocampo-Candiani J, Welsh-Lozano O, Pérez JZ, González-González JG, Lavallo-González F. Role of the ACTH test and

- estimation of a safe dose for high potency steroids in vitiligo: A prospective randomized study. *Indian Dermatol Online J [Internet]*. 2014 Apr;5(2):117-21.
62. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2011 Sep;65(3):493-514.
63. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. *Arch Dermatol [Internet]*. 2003 May;139(5):581-5.
64. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2002 Nov;47(5):789-91.
65. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2017 Jul;77(1):17-29. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.010.
66. Travis LB, Weinberg JM, Silverberg NB. Successful treatment of vitiligo with 0.1% tacrolimus ointment. *Arch Dermatol [Internet]*. 2003 May;139(5):571-4; discussion 573. doi: 10.1001/archderm.139.5.571.
67. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. *Clin Exp Dermatol [Internet]*. 2004 Nov;29(6):589-92.
68. Ostovari N, Passeron T, Lacour JP, Ortonne JP. Lack of efficacy of tacrolimus in the treatment of vitiligo in the absence of UV-B exposure. *Arch Dermatol [Internet]*. 2006 Feb;142(2):252-3.
69. Stinco G, Piccirillo F, Forcione M, Valent F, Patrone P. An open randomized study to compare narrow band UVB, topical pimecrolimus and topical tacrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol [Internet]*. 2009 Nov-Dec;19(6):588-93.
70. Esfandiarpour I, Ekhlas A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat [Internet]*. 2009;20(1):14-8.
71. Rath N, Kar HK, Sabhnani S. An open labeled, comparative clinical study on efficacy and tolerability of oral minipulse of steroid (OMP) alone, OMP with PUVA and broad / narrow band UVB phototherapy in progressive vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol [Internet]*. 2008 Jul-Aug;74(4):357-60.
72. Kanwar AJ, Mahajan R, Parsad D. Low-dose oral mini-pulse dexamethasone therapy in progressive unstable vitiligo. *J Cutan Med Surg [Internet]*. 2013 Jul-Aug;17(4):259-68.

73. Lee DY, Kim CR, Lee JH, Yang JM. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: Need for early treatment in vitiligo. *J Dermatol* [Internet]. 2010 Dec;37(12):1057-9.
74. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A Randomized Comparative Study of Oral Corticosteroid Minipulse and Low-Dose Oral Methotrexate in the Treatment of Unstable Vitiligo. *Dermatology* [Internet]. 2015;231(3):286-90.
75. Garza-Mayers AC, Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for Vitiligo. *J Drugs Dermatol* [Internet]. 2017 Jul 1;16(7):705-6.
76. Taneja A, Kumari A, Vyas K, Khare AK, Gupta LK, Mittal AK. Cyclosporine in treatment of progressive vitiligo: An open-label, single-arm interventional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2019 Sep-Oct;85(5):528-31.
77. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S, Cao C, Bi Z, Wan Y. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med* [Internet]. 2008 Jul;22(1):9-16.
78. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo--a preliminary study. *Dermatol Ther* [Internet]. 2010 May-Jun;23(3):305-7.
79. Siadat AH, Zeinali N, Iraj F, Abtahi-Naeini B, Nilforoushzadeh MA, Jamshidi K, Khosravani P. Narrow-Band Ultraviolet B versus Oral Minocycline in Treatment of Unstable Vitiligo: A Prospective Comparative Trial. *Dermatol Res Pract* [Internet]. 2014;2014:240856.
80. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, Zhou Y, Deng A, Hunter CA, Luster AD, Harris JE. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med* [Internet]. 2014 Feb 12;6(223):223ra23.
81. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2015 Oct;151(10):1110-2.
82. Khanna U, Khandpur S. What is new in narrow-band ultraviolet-b therapy for vitiligo? *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2019 May-Jun;10(3):234-43.
83. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, Butler K, Kuo F, Sun K, Ji T, Howell MD, Harris JE. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Jul 11;396(10244):110-20.

84. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Oct;77(4):675-82.
85. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2022 Feb;33(1):173-7.
86. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for vitiligo. *Dermatol Clin*. 2020 Jan;38(1):55-62.
87. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, Harris JE, Leone G, Cabrera R, Lim HW, Pandya AG, Esmat SM. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 May;76(5):879-88.
88. Park KK, Murase JE, Koo J. Long-term prognosis of vitiligo patients on narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012 Feb;66(2):326-7.
89. Cabrera R, Hojman L, Recule F, Sepulveda R, Delgado I. Predictive Model for Response Rate to Narrowband Ultraviolet B Phototherapy in Vitiligo: A Retrospective Cohort Study of 579 Patients. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2018 Apr 16;98(4):416-20.
90. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: efficacy of psoralen-UVA therapy vs Narrowband-UVB therapy. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 May;143(5):578-84
91. Parsad D, Gupta S, IADVL Dermatosurgery Task Force. Standard guidelines of care for vitiligo surgery. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [Internet]. 2008 Jan;74 Suppl:S37-45.
92. Anabar TE, El-Domyati M, Abdel-Aziz R, Mohammed M. The efficacy of Narrow-Band Ultraviolet-B Therapy on Vitiligo patients. *Minia Journal of Medical Research* [Internet]. 2020;31(2):277-79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21608/mjmr.2022.221067>
93. Hawas, R., Mohamed, H., Boreiy, S. Effect of NB-UVB on Stable Vitiligo. *Minia Journal of Medical Research* [Internet]. 2022; 33(1): 14-8. doi: 10.21608/mjmr.2022.255591
94. Majid I. Targeted NB-UVB Phototherapy in Childhood Vitiligo: A Study in 35 Children. *Pigmentary Disorders* [Internet]. 2014 Jul 1;1(1): 101. doi:10.4172/jpd.1000101
95. Kim JE, Ahn HH, Kye YC. Targeted Broadband UVB Phototherapy for the Treatment of Localized Vitiligo. *Ann Dermatol* [Internet]. 2008 Sep;20(3):107-12. doi: 10.5021/ad.2008.20.3.107.
96. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2011 Oct;27(5):261-77. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00606.x.

97. Morison WL, Marwaha S, Beck L. PUVA-induced phototoxicity: incidence and causes. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1997 Feb;36(2 Pt 1):183-5.
98. Ibbotson SH, Dawe RS, Farr PM. The effect of methoxsalen dose on ultraviolet-A-induced erythema. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2001 May;116(5):813-5.
99. Ongenaë K, Beelaert L, van Geel N, Naeyaert JM. Psychosocial effects of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2006 Jan;20(1):1-8.
100. Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. The development of guidelines for the treatment of vitiligo. Clinical Epidemiology Unit of the Istituto Dermopatico dell'Immacolata-Istituto di Recupero e Cura a Carattere Scientifico (IDI-IRCCS) and the Archives of Dermatology. *Arch Dermatol* [Internet]. 1999 Dec;135(12):1514-21.
101. Handa S, Pandhi R, Kaur I. Vitiligo: a retrospective comparative analysis of treatment modalities in 500 patients. *J Dermatol* [Internet]. 2001 Sep;28(9):461-6.
102. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos A, Katsambas AD. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308-nm excimer laser in the treatment of vitiligo: a review. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009 Mar;60(3):470-7.
103. Rocha TN, Rocha RH. Using a 308 nm excimer laser in the treatment of vitiligo. *Surg Cosmet Dermatol* [Internet]. 2010 May;2(2):124-9.
104. Esen Salman K, Kıvanç Altunay İ, Salman A. The efficacy and safety of targeted narrowband UVB therapy: a retrospective cohort study. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2019 Apr 18;49(2):595-603.
105. Taneja A, Trehan M, Taylor CR. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo. *Int J Dermatol* [Internet]. 2003 Aug;42(8):658-62.
106. Novák Z, Bónis B, Baltás E, Ocsovszki I, Ignác F, Dobozy A, Kemény L. Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B. *J Photochem Photobiol B* [Internet]. 2002 May;67(1):32-8.
107. Hofer A, Hassan AS, Legat FJ, Kerl H, Wolf P. The efficacy of excimer laser (308 nm) for vitiligo at different body sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2006 May;20(5):558-64.
108. Passeron T, Ortonne JP. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo. *Clin Dermatol* [Internet]. 2006 Jan-Feb;24(1):33-42.
109. Hong SB, Park HH, Lee MH. Short-term effects of 308-nm xenon-chloride excimer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2005 Apr;20(2):273-8.

110. Casacci M, Thomas P, Pacifico A, Bonnevalle A, Paro Vidolin A, Leone G. Comparison between 308-nm monochromatic excimer light and narrowband UVB phototherapy (311-313 nm) in the treatment of vitiligo--a multicentre controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2007 Aug;21(7):956-63.
111. Yu HS, Wu CS, Yu CL, Kao YH, Chiou MH. Helium-neon laser irradiation stimulates migration and proliferation in melanocytes and induces repigmentation in segmental-type vitiligo. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2003 Jan;120(1):56-64.
112. Al-Mutairi N, Manchanda Y, Al-Doukhi A, Al-Haddad A. Long-term results of split-skin grafting in combination with excimer laser for stable vitiligo. *Dermatol Surg* [Internet]. 2010 Apr;36(4):499-505.
113. Anbar TS, Westerhof W, Abdel-Rahman AT, El-Khayyat MA. Evaluation of the effects of NB-UVB in both segmental and non-segmental vitiligo affecting different body sites. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2006 Jun;22(3):157-63.
114. Aboul-Fettouh N, Hinojosa J, Tovar-Garza A, Pandya AG. The majority of patients presenting with vitiligo have a clinical sign of activity. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Oct;77(4):774-5.
115. Cui J, Shen LY, Wang GC. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1991 Sep;97(3):410-6.
116. Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Nov;77(5):958-64.
117. Nicolaidou E, Mastrafsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood Vitiligo. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019 Aug;20(4):515-26.
118. Taïeb A, Seneschal J, Mazereeuw-Hautier J. Special Considerations in Children with Vitiligo. *Dermatol Clin* [Internet]. 2017 Apr;35(2):229-33.
119. Raone B, Patrizi A, Gurioli C, Gazzola A, Ravaioli GM. Cutaneous carcinogenic risk evaluation in 375 patients treated with narrowband-UVB phototherapy: A 15-year experience from our Institute. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet]. 2018 Sep;34(5):302-6.
120. Rodrigues M. Skin Cancer Risk (Nonmelanoma Skin Cancers/Melanoma) in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin* [Internet]. 2017 Apr;35(2):129-34.
121. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study. *Int J Dermatol* [Internet]. 2012 Sep;51(9):1107-15.

122. Dellatorre G, Cafrune FE. Vitiligo surgical treatment. *Surg Cosmet Dermatol* [Internet]. 2016;8(4):289-94.
123. Cortelazzi C, Pellacani G, Raposio E, Di Nuzzo S. Vitiligo management: combination of surgical treatment and phototherapy under reflectance confocal microscopy monitoring. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 Jul;24(13):7366-71. doi: 10.26355/eurrev_202007_21904.
124. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013 Oct;169 Suppl 3:57-66.
125. Zhang DM, Hong WS, Fu LF, Wei XD, Xu AE. A randomized controlled study of the effects of different modalities of narrow-band ultraviolet B therapy on the outcome of cultured autologous melanocytes transplantation in treating vitiligo. *Dermatol Surg* [Internet]. 2014 Apr;40(4):420-6.
126. Linthorst Homan MW, Spuls PI, Nieuweboer-Krobotova L, de Korte J, Sprangers MA, Bos JD, Wolkerstorfer A, van der Veen JP. A randomized comparison of excimer laser versus narrow-band ultraviolet B phototherapy after punch grafting in stable vitiligo patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2012 Jun;26(6):690-5.
127. Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Jan 8;360(2):160-9.
128. Picardo M, Dell'Anna ML. Vitamins and antioxidants: topical and systemic. In: *Vitiligo* (Picardo M, Taieb A, eds). Berlin: Springer, 2010; 369–74.
129. Akyol M, Celik VK, Ozcelik S, Polat M, Marufihah M, Atalay A. The effects of vitamin E on the skin lipid peroxidation and the clinical improvement in vitiligo patients treated with PUVA. *Eur J Dermatol* [Internet]. 2002 Jan-Feb;12(1):24-6.
130. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Polypodium leucotomos* extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2007 Aug;21(7):942-50.
131. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral *Ginkgo biloba* in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2003 May;28(3):285-7.
132. AlGhamdi KM, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2011 Jul;25(7):749-57.
133. Zubair R, Lyons AB, Vellaichamy G, Peacock A, Hamzavi I. What's New in Pigmentary Disorders [Internet]. *Dermatol Clin*. 2019 Apr;37(2):175-81.

134. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* [Internet]. 1999 Jul-Aug;16(4):317-20.
135. Kawalek AZ, Spencer JM, Phelps RG. Combined excimer laser and topical tacrolimus for the treatment of vitiligo: a pilot study. *Dermatol Surg* [Internet]. 2004 Feb;30(2 Pt 1):130-5.
136. Nisticò S, Chiricozzi A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Vitiligo treatment with monochromatic excimer light and tacrolimus: results of an open randomized controlled study. *Photomed Laser Surg* [Internet]. 2012 Jan;30(1):26-30.
137. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, Linkner RV, Lebwohl M. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2015 Jan;151(1):42-50.
138. Passeron T. Indications and limitations of afamelanotide for treating vitiligo. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2015 Mar;151(3):349-50.
139. Do JE, Shin JY, Kim DY, Hann SK, Oh SH. The effect of 308nm excimer laser on segmental vitiligo: a retrospective study of 80 patients with segmental vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* [Internet].. 2011 Jun;27(3):147-51. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00587.x

XI. ANEXO. Hoja de recolección de datos

Fecha de Recolección: ____/____/____

Investigador que completa: _____

Edad: _____

Sexo: () Masculino () Femenino

Lugar de residencia: _____

Tipo de vitiligo:

Segmentario ()

Generalizado ()

Universal ()

Acrofacial ()

Mucosas ()

Focal ()

Mixto ()

Otro: _____

Tipo de fototerapia recibida:

UVA ()

UVB ()

UVA-1 ()

Excímer ()

Máquina utilizada:

Cuerpo entero ()

Medio cuerpo ()

Local ()

Tiempo de tratamiento (meses o años): _____

Dosis acumulada: _____

de sesiones: _____

Respuesta al tratamiento:

Estable () Repigmentación parcial () Repigmentación completa () Progresión ()

Efectos adversos:

Sí () No ()

¿Cuál? _____