

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-MANAGUA

CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGIA

“Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”



**UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA**

UNAN - MANAGUA

TESIS PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

Respuesta Terapéutica de Tacrolimus 0.03% ungüento en los pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y axila en el Centro Nacional de Dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo-2021

AUTORA:

Dra. Yosset Emilet Rodríguez Calderón

Médico Residente del Centro Nacional de Dermatología

TUTOR

Dr. Andrés Zamora

Especialista en Dermatología

Managua, Nicaragua Febrero 2022.



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA



Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua
Facultad de Ciencias Médicas
CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGIA
“Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”

Respuesta Terapéutica de Tacrolimus 0.03% ungüento en los pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y axila en el Centro Nacional de Dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo-2021

DRA. YOSSET EMILET RODRIGUEZ CALDERON
Médico Residente III

DR. ANDRES ZAMORA PERALTA
Dermatólogo - Tutor Científico

Dirección General de Docencia e Investigaciones – MINSA
Centro Nacional de Dermatología
“Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”

TRIBUNAL EXAMINADOR

ACEPTADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE NICARAGUA Y POR LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA – LEON

DRA. YOSSET EMILET RODRIGUEZ CALDERON

No. cédula: **566-190494-0001B** culminó la Especialidad de ***DERMATOLOGIA*** en el año Académico: ***2019 - 2022***

Respuesta Terapéutica de Tacrolimus 0.03% ungüento en los pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y axila en el Centro Nacional de Dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo-2021

Fecha: 24 / 02 / 2022
Día mes año

DRA. PERLA BALTODANO GONZALEZ

Nombre y apellidos

Firma del Presidente

DRA. MARIA EUGENIA MEDINA ZEPEDA

Nombre y apellidos

Firma del Secretario

DRA. NORMA LESLIE ZAMORA RIVAS

Nombre y apellidos

Firma del Vocal

Dra. Perla Baltodano González
Responsable de Posgrado CND

Adelante!
**CON
ESPERANZA!**

Dedicatoria

Dedico esta tesis primero a **Dios** por iluminar mi camino en todo momento, al que agradezco de todo corazón las veces que me he levantado antes las dificultades; el que nos brinda siempre esperanza, fe y fuerza para seguir en el camino, gracias por brindarme la sabiduría para comprender que el progreso del hombre está en alcanzar sus ideales y dentro de ello una profesión digna y al servicio de los demás.

A **mi esposo**, quien es mi motivación y motor para seguir adelante cada día, quien ha sido mi fiel amigo a lo largo de este camino y me ha ayudado a ser mejor persona y profesional.

A **mis padres**, por su incondicional apoyo, y porque simplemente sin ellos este camino hubiera sido imposible, quienes con sus sabios consejos me orientaron en el presente en busca de un mañana mejor. Por sus valores, por la motivación constante que nos han permitido ser unas personas de bien.

A **mis profesores**, les dedico esta tesis como símbolo de admiración, y gratitud por el trabajo que realizan a diario, impartiendo desinteresadamente sus conocimientos académicos y sus valiosos consejos para la vida diaria, que siempre llevare conmigo, por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional, por su apoyo y motivación brindada para la culminación de nuestros estudios profesionales.

A **mis compañeros y amigos**, todos ellos diferentes y especiales, de quienes aprendí mucho y me llevo gratos recuerdos que siempre permanecerán en mi corazón. Agradezco a Dios por haberlos puesto en mi camino.

Mis abuelos Francisca Torrez García (QEPD), Dionicio Calderón por quererme inculcarme los buenos valores como persona y apoyarme siempre, esto también se lo debo a ustedes.

Agradecimiento

A DIOS:

En primer lugar, por brindarme la vida, iluminarme y acompañarme siempre en mi camino para seguir adelante y poder culminar una etapa más de mi vida.

A MI ESPOSO:

Por su apoyo incondicional, su amor durante el tiempo invertido para la realización de este trabajo y animarme siempre con sus consejos a ser mejor cada día.

A MIS PADRES:

Por el amor, cariño y apoyo incondicional brindado durante mi existencia y así poder seguir cosechando los frutos sembrados durante el transcurso de la carrera universitaria. Nunca me cansaré de agradecerle todo lo mucho que han hecho por mí.

A DOCENTES Y COMPAÑEROS:

Especialmente a mi tutor: Dr. Andrés Zamora Peralta, Por haber guiado el desarrollo de este trabajo y llegar a la culminación del mismo brindándome sus conocimientos.

Agradezco a mis compañeros: Isidro Enrique Valle, Scarleth Roys, Edgard Balmaceda quienes de forma indirecta apoyaron en el tiempo de este trabajo.

Opinión del tutor

El vitíligo es uno de los desórdenes pigmentarios de la piel más comunes y complejos, que combina predisposición genética, desencadenantes ambientales (p. ej. fricción, productos químicos) junto con anomalías intrínsecas de los melanocitos, alteración del metabolismo y desregulación de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Tomando en cuenta la teoría autoinmune, se ha propuesto el presente estudio de uso de tacrolimus 0,03% ungüento en área facial y/o axilar como una terapia innovadora brindando evidencia de la repigmentación que se obtiene en esta dermatosis, la cual es un desorden que causa gran afectación psicológica a los pacientes, impactando negativamente su calidad de vida, como baja autoestima.

Por lo que considero el trabajo de la Dra. Yosset Emilet Rodríguez Calderón: Eficacia del Tacrolimus 0.03% ungüento en los pacientes captados en consulta externa con diagnóstico de vitíligo cara y axilas del Centro Nacional de Dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo-2021, es un estudio de gran importancia para nuestra institución, que además de reunir las características metodológicas de un trabajo de investigación serio, nos demuestra que la elección terapéutica del tratamiento del vitíligo no es un problema trivial, brindándonos una nueva y real opción para nuestros pacientes.

Dr. Andrés Zamora Peralta

Especialista en Dermatología

Resumen

El tacrolimus tópico se usa cada vez más en la actualidad en el tratamiento del vitíligo. Este estudio realizado con el objetivo de evaluar la eficacia de tacrolimus 0,03% ungüento en vitíligo en cara y/o axila, es de tipo observacional, como serie de casos, prospectivo, de corte longitudinal. En el que se sometieron un total de 60 pacientes de todas las edades con prevalencia los rangos de edades de 2-10 años y mayores de 30 años que tenían lesiones de vitíligo con una puntuación del índice de actividad de la enfermedad de vitíligo de +1 o más. Los pacientes recibieron una monoterapia con pomada de tacrolimus al 0,03% dos veces al día durante 16 semanas. La eficacia se midió por el porcentaje de repigmentación de la lesión diana (la mácula acrómica de mayor tamaño) que se calificó como mínima (1-25%), leve (26-50%), moderado (51-75%) o excelente (76-100%). Los pacientes que tenían al menos repigmentación leve se definieron como respondedores. La mayoría de los pacientes mostró repigmentación en la semana 8. Al final del tratamiento hubo una respuesta excelente en un 43.3%, moderada en un 20%. Durante el estudio, se informaron eventos adversos relacionados con la pomada como fueron prurito, ardor y leve eritema. La pomada de tacrolimus es eficaz y bien tolerada para el tratamiento de pacientes con vitíligo. Se puede considerar como otro fármaco de elección para las personas con vitíligo.

Índice

1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
3. Justificación.....	9
4. Planteamiento del Problema.....	10
5. Objetivos	11
5.1- Objetivo General.....	11
5.2- Objetivos Específicos.....	11
6. Hipótesis.....	12
6.1-Hipótesis Nula.....	12
6.2-Hipótesis Alternativa	12
7. Marco Teórico.....	13
7.1- Características sociodemográficas	13
7.2- Comorbilidades asociadas.....	15
7.3- Etiopatogenia	16
7.4 Tratamiento	21
8. Diseño metodológico.....	29
8.1-Tipo de estudio.....	29
8.2-Área de estudio	29
8.3-Tiempo de estudio.....	29
8.4-Universo.....	29
8.5-Muestra	29
8.6-Tipo de muestreo	30
8.7-Criterios de Inclusión.....	30
8.8-Criterios de exclusión	30
8.9-Operacionalización de variables	32
8.10-Procedimientos de recolección de datos e información	37
8.11-Plan de tabulación y análisis de datos e información.....	37
8.12-Consideraciones éticas	38
10. BIBLIOGRAFIA.....	49
11. ANEXO.....	50

1. Introducción

El vitiligo se caracteriza por manchas acrómicas relacionadas con la pérdida de melanocitos en la epidermis y el folículo piloso. Ocurre a cualquier edad, afecta a ambos sexos y en algunas regiones, afecta hasta al 2% de la población. Se desconoce la etiología del vitiligo. Los estudios genéticos respaldan una herencia no mendeliana, lo que sugiere que el vitiligo es un trastorno poligénico multifactorial. La teoría autoinmune sigue siendo la más aceptada. Se ha informado con frecuencia en asociación con trastornos autoinmunes como la enfermedad de la tiroides, la diabetes mellitus y el área de la alopecia.

Influye considerablemente en la calidad de vida de los pacientes. Ninguna de las alternativas terapéuticas es completamente satisfactoria, ya sea porque su mejora es impredecible y el tratamiento es largo o debido a los efectos secundarios y la dificultad operativa de la aplicación del medicamento. Entre los tratamientos están los psoralenos, glucocorticoides, fototerapia UVB de banda estrecha o PUVA, miniinjertos, multivitaminas, inhibidores de la calcineurina.

Entre las pautas las más novedosa y prometedora son los inhibidores de la calcineurina tópicos: tacrolimus y pimecrolimus, representando una valiosa alternativa terapéutica con relación a los corticoides, evitándose efectos adversos que frecuentemente se presentan con estos últimos.

Se han realizado estudios en los que se demuestra que los mejores resultados han sido en área cefálica, especialmente la cara. En el presente estudio se pretende demostrar los efectos beneficiosos de esta terapéutica como monoterapia en pacientes con vitiligo en área de cara y axilas durante el periodo marzo-2020 a marzo 2021.

2. Antecedentes

Un ensayo prospectivo controlado, aleatorizado, cegado por el observador realizado en universidad medica de Viena en agosto 2009, por Radakovic S, titulado “Respuesta de vitiligo al tacrolimus tópico de una vez contra dos veces al día”, se obtuvo que quince pacientes con 40 lesiones diana completaron el estudio. El tratamiento dos veces al día indujo una repigmentación excelente (> 75%) en dos lesiones, repigmentación moderada (> 25-50%) y pobre (1-25%) en cuatro lesiones cada una, y ninguna respuesta en cinco lesiones. El tratamiento una vez al día dió lugar a una repigmentación moderada en dos lesiones y una repigmentación deficiente en cinco lesiones, mientras que no se observó ningún efecto en las ocho lesiones restantes. Una de cada 10 lesiones de control desarrolló repigmentación espontánea moderada, las otras nueve se mantuvieron sin cambios. Además de la frecuencia de aplicación de tacrolimus, el resultado del tratamiento se determinó por la localización de las áreas afectadas con la región facial mostrando la mejor respuesta concluyendo que el tacrolimus parece ser una opción de tratamiento eficaz para el vitiligo facial. Se recomienda un pronóstico precavido para las lesiones vitiliginosas en otras localizaciones. El tratamiento debe aplicarse dos veces al día para una respuesta óptima.

Estudio multicéntrico, abierto, no comparativo realizado por Lo YH, Chen GS, et al en Hospital Taipei Taiwán en febrero de 2010, fue determinar la eficacia y seguridad de tacrolimus tópico como monoterapia para el tratamiento del vitiligo de cara / cuello, en el que los pacientes tenían al menos 16 años de edad y tenían lesiones de vitiligo con un índice de actividad de la enfermedad por Vitiligo +1 o más en la cara o el cuello. Se incluyeron 61 pacientes al final del tratamiento, todos los pacientes mostraron repigmentación y el 45,9% de los pacientes respondieron. Durante el estudio, se reportaron 15 eventos adversos relacionados con la pomada. Todos los eventos adversos informados fueron leves y similares al efecto adverso bien conocido de tacrolimus en el tratamiento de la dermatitis atópica. El ungüento de tacrolimus es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de pacientes con vitiligo y será otro fármaco de elección para las personas con vitiligo que no pueden recibir fototerapia regular y temen los efectos secundarios del esteroide tópico en el uso a largo plazo.

Estudio realizado en mayo 2011 en Roosevelt Hospital y Beth Israel Medical Center, Nueva York, por Silverberg et al, para valorar la efectividad de tacrolimus tópico para el tratamiento del vitíligo en pacientes de color, observándose que tacrolimus fue efectivo en todos los tipos de piel de Fitzpatrick, con una eficacia superior en las lesiones corporales en individuos de los tipos 3-4 de Fitzpatrick (prueba exacta de Fisher, $P = 0.03$). Además, los individuos con piel tipo 3-4 de Fitzpatrick tuvieron un intervalo más corto a más del 75 por ciento de mejoría de las lesiones en el cuerpo (rango de registro de Kaplan-Meier, $P = 0.03$) y cabeza y cuello ($P = 0.016$). Concluyendo que tacrolimus tópico es un tratamiento eficaz para el vitíligo independientemente del tono de la piel, con el mayor beneficio en la piel tipo 3-4 de Fitzpatrick. La repigmentación de lesiones en la cabeza y el cuello es superior a la repigmentación del cuerpo y las extremidades en todos los subgrupos raciales.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de tacrolimus tópico 0,1% versus propionato de clobetasol 0,05% en el vitiligo infantil, realizado en abril-2011 por N. Ho, E. Pope, M. Weinstein, S. Greenberg, C. Webster and B.R. Krafchik, en la universidad de Toronto Canadá, los niños de 2 a 16 años con vitiligo, estratificados en grupos 'faciales' ($n = 55$) y 'no faciales' ($n = 45$), fueron asignados al azar en tres grupos: CP 0 · 05% pomada ($n = 30$), pomada T 0 · 1% ($n = 31$) y placebo ($n = 29$) durante 6 meses. La repigmentación exitosa, definida como una mejora $> 50\%$, se evaluó comparando las fotografías tomadas al inicio y a los 2, 4 y 6 meses. En el grupo facial, el 58% del grupo CP 0 · 05% respondió con éxito en comparación con el 58% del grupo T 0 · 1%, y en el grupo no facial, El 39% del grupo CP 0 · 05% respondió en comparación con el 23% del grupo T 0 · 1% ($P > 0 · 05$). Hubo una diferencia significativa en la respuesta entre el grupo CP 0 · 05% versus placebo ($P < 0 · 0001$) y el grupo T 0 · 1% versus placebo ($P = 0 · 0004$). Tanto las pomadas CP 0 · 05% como T 0 · 1% ofrecen beneficios similares en el vitiligo pediátrico, tanto facial como no facial. Las lesiones faciales respondieron más rápido que las no faciales.

Se observó en un estudio en el que se evaluó la eficacia de tacrolimus al 0.1% tópico en pacientes adultos y niños con vitíligo, publicado en junio 2011, realizado por Udompataikul et al, se inscribieron 42 pacientes y 38 de ellos completaron el tratamiento con una tasa de respuesta para segmentarias y acrofaciales de 76,92% y 56,25% respectivamente, con mejor

respuesta en los niños que en los adultos, concluyendo que el tacrolimus tópico se puede considerar como un tratamiento para vitíligo acrofacial y segmentario difíciles de tratar antes de considerar otras modalidades.

Estudio en el que se valoró la eficacia de los inhibidores tópicos de la calcineurina en el vitíligo, realizado en universidad de Alberta, Edmoton Canadá, por Wong R, Lin AR, en enero 2013, se demostró que el tacrolimus al 0.1% es casi tan efectiva como el propionato de clobetasol 0.05% sin llevar a los efectos secundarios producidos por los corticoides.

Se realizó un estudio con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de UVB de banda estrecha (NB-UVB) en comparación con ungüento de tacrolimus al 0,1% en pacientes con vitíligo bilateral, en febrero-2014 por Baldo A, et al, como una experiencia en Nápoles llegando a la conclusión, que la eficacia de la fototerapia NB-UVB en el vitíligo es comparable a la terapia con ungüento de tacrolimus al 0,1%. Sobre la base de nuestro estudio, podemos sugerir ungüento de tacrolimus al 0,1% como alternativa a la terapia NB-UVB para el tratamiento del vitíligo.

En un estudio prospectivo, aleatorizado de casos y controles llevado a cabo en el departamento de dermatología del paciente externo y Venereología de Ibn Sina Medical College, Dhaka desde enero de 2014 hasta junio de 2015. Se incluyeron 60 casos y 60 controles en este estudio. El estudio se realizó con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración tópica de tacrolimus en vitiligo localizado y para ver los efectos adversos de tacrolimus tópico en el tratamiento del vitiligo. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de la pomada de tacrolimus al 0.03% en pacientes con vitiligo en comparación con el control. Se inscribieron 60 pacientes como grupo de casos, entre ellos 22 eran hombres y 38 mujeres. La edad media fue de 23.33 años con una desviación estándar de ± 11.43 años. Otros 60 pacientes se inscribieron como grupo de control. Los pacientes en el grupo de casos fueron tratados con un ungüento de tacrolimus al 0.03% aplicado dos veces al día. Se realizaron evaluaciones mensuales. A los seis meses, 50 pacientes (89%) alcanzaron niveles variables de repigmentación. Hubo una disminución significativa de la despigmentación y aumento de la pigmentación al sexto mes. El área media de repigmentación fue del 33,33% con una desviación estándar de $\pm 23,90$. 24 pacientes (40.0%) habían reportado hasta 50% de repigmentación. Los signos y síntomas de eritema

(10%) y ardor (10%) fueron mínimos. En conclusión, se propone que la pomada de tacrolimus puede ser una opción eficaz y segura para el tratamiento del vitiligo.

En Brasil, Rio de Janeiro en marzo-abril 2016, se realizó un estudio por Andrea Sisti et al, llamado “Eficacia y seguridad de la monoterapia tópica con tacrolimus para la repigmentación en el vitiligo: una revisión exhaustiva de la literatura”, los mejores resultados se obtuvieron en las lesiones de la región cefálica, especialmente en la cara, con ungüento de tacrolimus al 0,1% dos veces al día. El porcentaje de pacientes que no respondieron varió de 0% a 14%. El tratamiento fue generalmente bien tolerado. Sólo se informaron efectos adversos localizados. Tiene buena eficacia y tolerabilidad. Tacrolimus 0.03% ungüento ha sido reservado para niños menores de 16 años y asociado con hiperpigmentación, así como también con hipertrichosis, en el área objetivo. En pacientes adultos, el tratamiento con tacrolimus 0.03% produjo resultados similares a la pomada de tacrolimus 0.1%.

En enero-2017 se realizó otro estudio para valorar la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico en el tratamiento del vitiligo, por Ghasem Rahmatpour Rokni, et al, en Sari-Iran, teniéndose como resultado que no hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres y la edad. Aunque la mejora fue lenta en las personas mayores, y que la aplicación de tacrolimus tópico en el vitiligo, particularmente en la cara y el cuello, podrían ser efectivos para disminuir los efectos con el uso de corticosteroides y no se observaron efectos adversos específicos durante el uso de tacrolimus.

Se realizó un estudio piloto aleatorizado y abierto en el período comprendido entre febrero 2017 a mayo 2018, por Hu et al, que evalúa la eficacia y tolerabilidad de los inhibidores tópicos de calcineurina: Tacrolimus y Pimecrolimus en el tratamiento del vitiligo en lactantes menores de 2 años. Los lactantes con vitiligo de <2 años de edad fueron asignados aleatoriamente para recibir ungüento de tacrolimus al 0.03% o crema de pimecrolimus al 1% por un período de 6 meses. Durante este período, el tratamiento tópico se aplicó dos veces al día. Se registró la proporción del área de superficie corporal de las lesiones tratadas, las ubicaciones y los posibles efectos adversos. En este estudio se concluyó que la pomada tópica de tacrolimus al 0.03% o la crema de pimecrolimus al 1% tienen eficacia para el vitiligo en los bebés, lo que sirve para lograr un nivel apropiado de seguridad y

tolerabilidad durante el período de 6 meses de aplicación. Por lo tanto, los inhibidores de calcineurina demostraron ser una opción terapéutica para el vitiligo en lactantes menores de 2 años.

En un estudio realizado por Mina M, et al en el año 2018 en el departamento de dermatología y venereología en universidad de Egipto titulado “comparison between the Efficacy of microneedling combined with 5-fluorouracilo vs microneedling with tacrolimus in the Treatment of vitiligo” se concluyó que el tratamiento con 5-fluorouracilo o tacrolimus es un tratamiento seguro y eficaz para el vitiligo, sin embargo, el 5-fluorouracilo logró mayor porcentaje de repigmentación que el tacrolimus, particularmente en las partes acrales.

En una revisión sistemática y un metanálisis realizado en Mayo 2019 por Ji Hae Lee et al, se llegó a la conclusión que se cree que los inhibidores tópicos de la calcineurina son beneficiosos en el tratamiento del vitiligo no sólo mediante la inhibición de la autoinmunidad asociado a la enfermedad, sino también mediante la promoción de los melanocitos. Aparece la monoterapia con inhibidores tópicos de la calcineurina para producir una respuesta terapéutica favorable, especialmente en los niños y en las lesiones en la cara y el cuello. Por lo tanto, vale la pena intentar la monoterapia con inhibidores tópicos de la calcineurina (TCI) para el tratamiento de lesiones en cara y cuello, particularmente en niños, cuando la fototerapia no está disponible. Por otra parte, como la fototerapia y tratamiento TCI tienen efectos sinérgicos, el tratamiento TCI también debe ser estimulado en pacientes con vitiligo que son sometidos a la fototerapia. Además, el uso proactivo de los TCI para mantener la remisión del vitiligo podría ser prometedor, considerando su alta tasa de recurrencia.

En un metaanálisis realizado en Australia, marzo de 2019 por Arora et al, evaluó la eficacia y seguridad del tacrolimus como terapia mono o complementaria en el tratamiento del vitiligo, este metaanálisis reveló que el tacrolimus en combinación de fototerapia UVB de banda estrecha (NB-UVB) es más eficaz que NB-UVB solo para inducir > 75% de repigmentación [RR 1.34 (IC 95%: 0.105–1.71), P = 0,02]. Tacrolimus y esteroides tuvieron una potencia similar en alcanzar > 75% de repigmentación [RR 1.02 (IC 95%: 0.19–5.51), P = 0.98]. Metaanálisis de dos estudios reveló que la terapia de combinación

con láser fraccionado y tacrolimus no es mejor que tacrolimus solo encausando > 75% de repigmentación [RR 2.11 (IC 95%: 0.87– 5.09), P = 0.10]. En conclusión, la combinación tacrolimus con otras opciones como los esteroides, fototerapia y láser pueden ser superior al uso de tacrolimus solo.

En un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado en Egipto con una duración de un año y que concluyó en 2020 por Ebrahim et al, los pacientes se aleatorizaron en tres grupos: grupo I recibió microagujas con tacrolimus, grupo II microagujas solo ambas en intervalo de 2 semanas para doce sesiones, y el grupo III aplicó pomada de tacrolimus 0.1% dos veces al día durante 6 meses. Se tomaron biopsias de piel al inicio y después del tratamiento. La mejora general (76.6%) fue significativamente mayor en el conjunto grupo en comparación con otros grupos. La repigmentación fue excelente en 66.6 del grupo I vs 33.3% en los otros dos grupos (P .03). En conclusión, el grupo combinado ha mostrado resultados prometedores sobre los otros dos grupos.

Estudio comparativo prospectivo de 2 años realizado en Clínica de Vitíligo, Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina Gubernamental de Chengalpattu, en pacientes con vitíligo con 1 año de intervención activa, realizado en 2021 por Venkatesan A, et al. Llamado “Un estudio comparativo en el tratamiento del vitíligo infantil tacrolimus al 0,03 % versus tacrolimus al 0,03 % y esteroides tópicos”. Cincuenta pacientes en el grupo de edad de 2 a 14 años se inscribieron en el estudio. La aleatorización se realizó de acuerdo con un código aleatorio generado por computadora. Los pacientes con código A recibieron tratamiento con tacrolimus al 0,03% solo y los pacientes con código B recibieron tratamiento con tacrolimus al 0,03% y esteroides tópicos. Se concluyó que el tacrolimus al 0,03 % se puede utilizar de forma eficaz como monoterapia tópica en pacientes con vitíligo estable localizado sin los efectos adversos de los esteroides tópicos.

Saleh, R., et al. Realizó un ensayo aleatorizado y controlado marzo-2021 titulado: Eficacia de la monoterapia tópica de tacrolimus al 0,03 % en el tratamiento del vitíligo no segmentario llegando a la conclusión que la repigmentación se logró en el 45 % de los pacientes con vitíligo no segmentario después del tratamiento con tacrolimus 0,03 % en monoterapia durante 24 semanas. La repigmentación inducida por tacrolimus es más probable en pacientes con vitíligo vulgar, lesiones en cabeza y cuello, fototipo cutáneo III y edad joven.

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con vehículo realizado por Julien Seneschal y colaboradores en Julio 2021 titulado: Eficacia y seguridad de tacrolimus al 0,1 % para el tratamiento del vitíligo facial: se concluyó que la pomada de tacrolimus al 0,1 % dos veces al día mostró una eficacia superior a la del vehículo durante las 24 semanas de intervención y las 24 semanas de seguimiento en pacientes adultos con vitíligo facial.

3. Justificación

La prevalencia de la enfermedad es de alrededor del 1% en los Estados Unidos y en Europa, lo que equivale a 331,002 personas, pero varía de menos del 0,1% a más del 8% en todo el mundo, con una tasa de incidencia de entre el 0,1% y el 2%. En el Centro Nacional de Dermatología se registran 3051 consultas al año por vitíligo.

El vitíligo es una dermatosis que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente que la padece. La estigmatización producto de las manchas blancas de esta enfermedad conlleva a graves repercusiones psicológicas y funcionales. La gravedad de esta enfermedad ha resultado en la invención de varias opciones terapéuticas para obtener la repigmentación. Los corticosteroides tópicos y la fototerapia son los tratamientos convencionales del vitíligo. Sin embargo, los tipos acrofacial y segmentario a menudo no responden a estos tratamientos.

Hoy en día, se han realizado algunos estudios sobre la eficacia del tacrolimus tópico en el tratamiento del vitíligo, incluidos los tipos vulgaris y segmentario obteniéndose respuestas satisfactorias en la repigmentación. Este estudio trata de poner en evidencia la respuesta terapéutica de tacrolimus al 0,03% una opción viable, segura en vitíligo con el cual cuenta el Centro Nacional de Dermatología.

4. Planteamiento del Problema

¿Cuál es la respuesta terapéutica de tacrolimus ungüento 0,03% en los pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y axilas del Centro Nacional de Dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo-2021?

5. Objetivos

5.1- Objetivo General

Conocer la Respuesta Terapéutica de Tacrolimus 0.03% ungüento en los pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y axila en el Centro Nacional de Dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo-2021

5.2- Objetivos Específicos

1. Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con vitíligo en cara y axila.
2. Mencionar las comorbilidades y antecedentes familiares encontradas en los participantes del estudio.
3. Determinar la respuesta terapéutica de tacrolimus 0,03% ungüento en pacientes incluidos en el estudio.
4. Describir los efectos secundarios encontrados al usar tacrolimus 0,03% ungüento en los integrantes del estudio.

6. Hipótesis

6.1-Hipótesis Nula

El tacrolimus ungüento al 0,03% no tiene ninguna respuesta terapéutica como tratamiento de pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y axila del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo-2020 a Marzo-2021.

6.2-Hipótesis Alterna

El tacrolimus ungüento al 0,03% tiene respuesta terapéutica como tratamiento de pacientes captados en consulta externa con diagnóstico de vitíligo en cara y axila del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo-2020 a Marzo-2021.

7. Marco Teórico

El vitíligo es una enfermedad despigmentaria adquirida, por destrucción selectiva parcial o completa de melanocitos, que afecta piel y mucosas, caracterizada por manchas hipocrómicas o acrómicas, asintomáticas, de curso crónico e impredecible. Se desconoce la causa (Arenas, 2015). También conocido como swetakusta en la literatura india. Clínicamente, se caracteriza por el desarrollo de máculas despigmentadas y parches secundarios a la destrucción selectiva de melanocitos.

7.1- Características sociodemográficas

Es muy frecuente, tiene distribución mundial y afecta a todas las razas; parece predominar en climas cálidos. Se observa en 0.5-1 a 2% de la población mundial, y en la raza blanca hasta en 8.8%, al igual que en algunas poblaciones de India. Se observa en todas las edades; es más prevalente en mujeres jóvenes, aunque se presenta en ambos géneros por igual; en 50% empieza antes de los 20 años de edad y se ha reportado desde las 6 semanas de edad; si inicia a edad avanzada se debe relacionar con enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, diabetes mellitus y alopecia areata. En México figura dentro los 5 primeros lugares de consulta dermatológica, con un porcentaje cercano a cinco (Arenas, 2015).

La edad media de presentación es más temprana en aquellos con una historia familiar positiva, que va de 7,7% a más del 50%. El vitíligo es significativamente más frecuente en mujeres jóvenes (≤ 30 años de edad) que en los hombres jóvenes. El pico en las mujeres se produce en la primera década de la vida. Pico de prevalencia masculina se encuentra en la quinta década de la vida. El vitíligo se diagnostica con mayor frecuencia en primavera y verano (Ali Alikhan, 2011).

En un estudio retrospectivo de un centro de atención terciaria del norte de la India, titulado perfil clínico-epidemiológico de pacientes con vitíligo, realizado por Vikram K. Mahajan, et al, se obtuvo como resultado que de 945 pacientes estudiados había 449 hombres y 496 mujeres (m: f 1: 1.1) con edades comprendidas entre 2 y 83 años (media 24.4 años) y con vitíligo durante 1 semana a 64 años (media 5.1 años). La mayoría, 478 (50,6%) pacientes tenían una edad ≤ 20 años y 248 (26,2%) eran niños menores de 12 años. La edad de inicio fue entre los 6 meses y los 82 años (media 20,5 años), y la mayoría de los 674 pacientes

(71,3%) la tenían antes de los 25 años. Una historia familiar de vitiligo estaba presente en 150 pacientes (15.9%). Una asociación con otros trastornos sistémicos fue en 124 (13.1%) pacientes e incluyeron diabetes mellitus en 14 pacientes, trastornos tiroideos clínicos o subclínicos (hipertiroidismo o hipotiroidismo) en 57 pacientes y niveles elevados de anticuerpos antitiroperoxidasa en suero (tiroiditis autoinmune) en 67 pacientes (Vikram K. Mahajan, 2019).

Las características demográficas y clínicas de los pacientes en un ensayo clínico que valoro el efecto de la edad de inicio en características de la enfermedad de vitiligo no segmentario se obtuvo la media SD edad fue de 33.3- 17,2 años (rango: 3 - 74 años). Un total de 137 pacientes (61,2%) tuvieron participación facial, y 34 pacientes (15,2%) tenían solamente participación facial (Berna Solak, 2017).

Escala de Fitzpatrick

La clasificación Fitzpatrick fue desarrollada en 1975 por el Dr. Thomas Fitzpatrick, dermatólogo graduado de la Universidad de Harvard. Esta escala categoriza la piel de una persona de acuerdo a su tez, color de cabello, propensión al bronceado y su tolerancia a la luz solar; los llamados fototipos cutáneos (Merlo, 2014).

Tabla 1. Fototipo según Fitzpatrick

	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Fototipo I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente, no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso
Fototipo II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos azules y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca
Fototipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol
Fototipo IV	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales)
Fototipo V	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata)	Individuos de piel amarronada (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos)
Fototipo VI	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata)	Razas negras

La prevalencia del vitiligo no difiere con respecto a los diferentes grupos raciales y étnicos; sin embargo, se ha demostrado que la prevalencia varía en diferentes regiones del

mundo. Dado el marcado contraste entre las manchas blancas y el tono normal de la piel en pacientes negros, puede tener efectos psicológicos angustiantes en las personas afectadas y puede afectar negativamente la calidad de vida. No hay datos que demuestren una mayor o menor incidencia de vitiligo en la piel de color (Onyeka Obioha, 2019).

Sin embargo en un estudio se demostró que fototipo 3-4 de Fitzpatrick tuvieron un intervalo más corto a más del 75 por ciento de mejoría de las lesiones en el cuerpo (rango de registro de Kaplan-Meier, $P = 0.03$) y cabeza y cuello ($P = 0.016$) (Silverberg JI, 2011).

7.2- Comorbilidades asociadas

En un estudio retrospectivo de 10 años, realizada para valorar las comorbilidades asociadas a vitiligo en hospitales de enseñanza en Boston, Massachusetts, 565 pacientes (23%) tenían una de las siguientes comorbilidades: 287 relacionadas con la tiroides, 186 psoriasis, 72 artritis reumatoide, 59 alopecia areata, 55 enfermedades inflamatorias del intestino, 53 lupus sistémico y 20 diabetes mellitus tipo I. El 41% tenía niveles elevados de anticuerpos antinucleares. Casi la mitad de los pacientes analizados tenían anticuerpos elevados contra la peroxidasa tiroidea. Más del 50% de los pacientes evaluados tenían niveles bajos o insuficientes de 25-OH vitamina D. Encontrándose así una alta prevalencia de comorbilidades, siendo los trastornos de la tiroides y la psoriasis los más comunes. La detección de estas afecciones, especialmente trastornos de la tiroides, debe considerarse en pacientes con vitiligo (Sheth VM 1, 2013).

Estudio llevado a cabo por Gill L, et al, de 1098 pacientes con vitiligo, casi el 20% tenía al menos 1 enfermedad autoinmune comórbida. En comparación con la población general de EE. UU encontramos una mayor prevalencia de enfermedad tiroidea (12,9%, $p < 0,001$), alopecia areata (3,8%, $p < 0,001$), enfermedad inflamatoria intestinal (0,9%, $p = 0,046$), anemia perniciosa (0,5%, $p = 0,007$), lupus eritematoso sistémico (0,3%, $p = 0,048$), síndrome de Guillain-Barré (0,3%, $p < 0,001$), lupus discoide (0,2%, $p = 0,003$), morfea lineal (0,2%, $P < .001$), miastenia gravis (0,2%, $P = .002$) y síndrome de Sjögren (0,2%, $P = .011$). El estudio careció de un grupo control. Este fue un estudio de una sola institución con posible sesgo de selección y, por lo tanto, los hallazgos pueden no ser representativos de la población general de pacientes con vitiligo (Gill L, 2016).

Los registros de laboratorio estaban disponibles para 87 pacientes en los que se estudiaron los valores de ANA. De estos, 23 mostraron ANA positividad (tres pacientes tenían títulos de 1/320, y los otros 20 pacientes tenían títulos de 1/100). La prevalencia de halo nevus fue significativamente mayor en los niños ($P < 0,001$). Leucotriquia fue más común en adultos con enfermedad en inicio en la infancia ($P = 0,002$). Los datos sobre la presencia o ausencia de acompañar a la enfermedad autoinmune no estaban disponibles para 48 pacientes. De los 176 pacientes restantes, 28 tuvieron tiroiditis autoinmune, seis tenían diabetes tipo 1, dos tenían psoriasis, dos tenían artritis reumatoide y uno tenía la enfermedad celíaca. Un total de 137 pacientes no tenía enfermedad autoinmune que lo acompaña (Berna Solak, 2017).

Entre el 20 y el 30% de las personas con vitíligo tienen un familiar con esta enfermedad de la piel. A pesar de estas cifras, los especialistas precisan que lo que se hereda no es el vitíligo sino la predisposición a desarrollarlo (abedulfarma, 2021). Otra revista describe que se cree que puede tener algún factor hereditario, ya que en el 25% de los pacientes hay antecedentes de algún familiar cercano enfermo de vitíligo (Jesus Diez Mongalo, 2018).

Un número importante de pacientes, aproximadamente un 30%, tiene antecedentes familiares de vitíligo, y con una frecuencia similar se observan antecedentes personales o familiares de otras enfermedades autoinmunes. El riesgo de desarrollar vitíligo es de 6% si existe un familiar de primer grado afectado y 23% si es un gemelo monocigoto. El inicio del vitíligo a menor edad está asociado con antecedente familiar y una evolución más severa. El VNS puede aparecer a cualquier edad, mientras que el VS tiende a presentarse en personas más jóvenes. La mayoría de casos de VNS ocurren de forma esporádica, aunque en un 15-20% existe historia familiar de vitíligo en parientes de primer grado. El inicio de vitíligo en los niños se asocia con eventos emocionales estresantes, como comenzar la escuela y tener padres separados (Dallana Fernández Paniagua, 2020).

7.3- Etiopatogenia

El vitíligo es un trastorno poligénico multifactorial con una patogenia compleja. Aunque se han postulado varias teorías para explicar la pérdida de melanocitos epidérmicos en el vitíligo, todavía no se conoce la causa precisa. Las teorías proponen mecanismos

autoinmunitarios, citotóxicos, bioquímicos, oxidantes-antioxidantes, nerviosos y virales para la destrucción de los melanocitos epidérmicos (Fitzpatrick, 2008).

Genética

El vitiligo se caracteriza por penetrancia incompleta, múltiples loci de susceptibilidad y heterogeneidad genética. La herencia del vitiligo puede involucrar genes asociados con la biosíntesis de melanina, la respuesta a la agresión oxidativa y la regulación de autoinmunidad. La frecuente asociación del vitiligo con enfermedades autoinmunitarias instó a investigar sus posibles relaciones con el HLA. Los tipos HLA asociados con vitiligo en más de un estudio son A2, DR4, DR7 y Cw6 (Fitzpatrick, 2008).

Hipótesis autoinmune

Desde hace tiempo se sospecha que la autoinmunidad desempeña un papel importante en la patogénesis del vitiligo. Esto ha sido comprobado por múltiples estudios publicados en la literatura hasta el momento. Se ha encontrado que tanto la inmunidad celular como la humoral son de importancia etiológica en la patogénesis del vitiligo (Amanjot K Arora, 2017).

Inmunidad celular

¿Qué se sabe?

En lo que respecta a la inmunidad celular, los principales culpables son las células T citotóxicas CD8⁺. Las biopsias de piel perilesionales han demostrado que los linfocitos epidermotrópicos son positivos para el antígeno linfocítico cutáneo con una mayor proporción de CD8⁺ / CD4⁺, lo que confirma el papel de las células T citotóxicas en la patogénesis del vitiligo. Se ha demostrado que estas células T producen cambios degenerativos en los melanocitos y la vacuolización de las células basales en la piel perilesional de apariencia normal en pacientes con lesiones que se diseminan activamente. Se ha observado un aumento de la expresión de CD25 y MHC II (específicamente HLA-DR) y la capacidad de secretar interferón gamma (IFN γ) en estas células T que conducen a una mayor expresión de la molécula 1 de adhesión intercelular y, en consecuencia, aumento de la migración de células T a la piel que conduce a un círculo

vicioso (Amanjot K Arora, 2017). Además, se han encontrado altas frecuencias de células T CD8⁺ específicas de Melan-A en pacientes con vitiligo, y su número puede correlacionarse con la extensión de la enfermedad. Otro subgrupo de células T, llamadas células ayudantes foliculares T (Tfh), se ha descrito últimamente en la patogénesis del vitiligo. Las células Tfh secretan interleucina IL-21 que provoca la activación de las células B, desempeñando un papel fundamental en enfermedades autoinmunes como el vitiligo. También son actores clave en las respuestas citotóxicas, ya que promueven un aumento en las células TCD8⁺ y prolongan sus respuestas citotóxicas (Amanjot K Arora, 2017).

Actualizaciones recientes

El interferón γ (IFN γ) se ha identificado recientemente como parte del "perfil de citoquinas de firma" implicado en la patogénesis del vitiligo. En un modelo de ratón de vitiligo diseñado por ingeniería genética, Harris y sus colaboradores encontraron que los IFN desempeñan un papel central en la propagación de las lesiones de vitiligo al provocar una mayor expresión de CXCL10, que posteriormente regula la invasión de los tejidos epidérmicos y foliculares por células T-CD8⁺. Se observaron resultados similares en un modelo aviar, en el que un aumento de la expresión de IFN γ se correlacionaba bien con la progresión del vitiligo (Amanjot K Arora, 2017).

Se ha reconocido cada vez más que las células de tipo 17 (Th17) ayudantes de IL-17, que elaboran esta citocina, desempeñan un papel importante en la autoinmunidad. Singh *et al.* recientemente revisaron su papel en el vitiligo y encontraron niveles elevados de IL-17 en la sangre, así como en las muestras de tejido de pacientes con vitiligo. Estos hallazgos fueron respaldados por Zhou *et al.* y Bharadwaj *et al.*, que encontraron que los niveles de células Th17 se correlacionaban bien con la actividad de la enfermedad en el vitiligo generalizado. Este último también encontró un aumento significativo en la expresión de IL-1 β y en el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en pacientes con vitiligo no segmentario activo (Amanjot K Arora, 2017).

En un estudio reciente, se observó que los niveles séricos de IL-33 aumentaron significativamente en pacientes con vitiligo y mostraron una correlación positiva con la

actividad de la enfermedad. Este estudio sugirió un posible papel etiológico de la IL-33 en la patogénesis del vitiligo y concluyó que era un objetivo para futuras terapias (Vaccaro M, 2016).

En los últimos tiempos, varios estudios han resaltado el papel fundamental de las células T reguladoras (Treg) en la patogénesis del vitiligo. Se sabe que las Tregs luchan contra la autoinmunidad y se ha informado que sus niveles son más bajos en pacientes con vitiligo, especialmente, en la piel lesional y perilesional. No solo disminuyen en número, sino que también tienen un funcionamiento deficiente. Se ha observado que tanto el TGF- β como la IL 10, que son inductores fisiológicos de las Treg, disminuyen en las lesiones de vitiligo activo (Amanjot K Arora, 2017).

Inmunidad humoral

¿Qué se sabe?

Se observan varios subconjuntos de anticuerpos en pacientes con vitiligo y se clasifican como aquellos contra los antígenos celulares del pigmento de la superficie celular, los antígenos celulares del pigmento intracelular y los antígenos celulares no pigmentados. Ciertos antígenos, concretamente VIT 40/75/90, que llevan el nombre de sus respectivos pesos, se han identificado en alrededor del 83% de los pacientes con vitiligo. Aunque VIT 90 se encuentra exclusivamente en células pigmentarias, VIT 40 y VIT 75 se consideran comunes tanto a las células pigmentarias como a las no pigmentadas. Se han encontrado anticuerpos inespecíficos contra estos antígenos en pacientes con vitiligo. Como los melanocitos son mucho más sensibles a las lesiones mediadas por el sistema inmune, es probable que las lesiones mínimas causadas por anticuerpos no específicos puedan inducir daños letales a los melanocitos, pero no a las células circundantes. También se han detectado anticuerpos contra la tirosinasa y las proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2 (TRP-1 y TRP-2), SOX9 y SOX 10 (factores de transcripción implicados en la diferenciación de las células derivadas de la cresta neural) en pacientes con síndrome de polendocrina autoinmune tipo 1 (APS1) y en pacientes con vitiligo sin ninguna enfermedad concomitante (Amanjot K Arora, 2017).

Actualizaciones recientes

En un estudio reciente, se encontró que 15 de 19 pacientes con vitiligo inestable eran positivos para anticuerpos contra los melanocitos. Se ha encontrado que los anticuerpos anti-melanocitos se localizan en el citoplasma de los melanocitos (Zhu MC, 2017). En otro estudio, se descubrieron anticuerpos contra antígenos citoplásmicos y de membrana en pacientes con vitiligo y, mediante el uso de espectrometría de masas de proteínas, se identificó que estos antígenos de membrana eran Lamin A / C y Vimentin X (Zhu MC L. C., 2015). Por lo tanto, el papel de los anticuerpos anti-melanocitos en la patogenia del vitiligo no se puede refutar.

Estrés oxidativo

La agresión oxidativa también puede desempeñar un papel patogénico importante en el vitiligo. Varios estudios validan una teoría de posible agresión oxidativa, que postula que la acumulación de radicales libres tóxicos para los melanocitos provoca su destrucción. Se ha demostrado aumento de los niveles de óxido nítrico en melanocitos cultivados y en el suero de pacientes con vitiligo, lo que sugiere que el óxido nítrico puede inducir autodestrucción de los melanocitos (Fitzpatrick, 2008).

Autocitotoxicidad

Los metabolitos tóxicos, tanto intracelulares como los formados durante la síntesis de melanina, y los extracelulares, como los fenoles o las quinonas, pueden acumularse y dañar los melanocitos de individuos genéticamente susceptibles que producen lesiones autocitotóxicas a los melanocitos. Se ha demostrado que la tirosina al ingresar a las vías melaninogénicas produce ciertos subproductos eléctricamente inestables, que tienen el potencial de dañar otros sustratos celulares y causar la muerte de los melanocitos (Hann SK, 2000).

Melanocitorragia

Esta teoría propone que el vitiligo es un trastorno melanocitorrágico primario con respuestas de melanocitos alteradas a la fricción que induce su desprendimiento, apoptosis y subsiguiente pérdida transepidérmica. Esta teoría explica adecuadamente el fenómeno de

Koebner porque propone que los melanocitos débilmente anclados al enfrentar una fricción menor y / u otro estrés se separan de la membrana basal, migran hacia arriba a través de la epidermis y finalmente se pierden en el medio ambiente, lo que resulta en un vitiligo con sitios de trauma (Amanjot K Arora, 2017).

Deficiencia de señales de supervivencia

Según esta teoría, una deficiencia de las señales de supervivencia en la piel vitiliginosa conduce a la apoptosis de los melanocitos. En la epidermis normal, los factores de células madre liberados por los queratinocitos vecinos regulan el crecimiento y la supervivencia de los melanocitos al unirse al receptor C de la membrana tirosina quinasa. Como tal, es posible que un número significativamente menor de receptores c-kit observados en los melanocitos perilesionales y una menor expresión del factor de células madre de los queratinocitos circundantes puedan contribuir a la muerte de los melanocitos (Kitamura R, 2004).

Teoría Nerviosa

El vitiligo segmentario suele adoptar una distribución dermatómica, lo que generó la hipótesis nerviosa que propone que ciertos mediadores químicos liberados de las terminaciones nerviosas disminuyen la producción de melanina (Fitzpatrick, 2008).

La teoría de la convergencia

En conjunto, los datos existentes sugieren que el vitiligo es multifactorial y puede representar el resultado final de varias vías patológicas diferentes. Los especialistas coinciden en que el vitiligo puede ser un síndrome más que una enfermedad aislada (Fitzpatrick, 2008).

7.4 Tratamiento

Hay muchas opciones terapéuticas diferentes para esta patología, la mayoría están destinados a restablecer el pigmento de la piel.

Tabla 2. Tratamiento para vitiligo

	Tópicos	Físico	Sistémico	Quirúrgico
Primera línea	Corticosteroides	Radiación UVB (banda angosta)		
	Inhibidores de la calcineurina	Psoralenos sistémicos y luz UVA		
Segunda línea	Calcipotriol	Psoraleno tópico y luz UVA	Corticosteroides (pulsos de tratamiento)	Injerto
		Láser de excímeros		Trasplante de melanocitos

Inhibidores de la calcineurina

Los fármacos inmunosupresores más eficaces en el uso rutinario son los inhibidores de calcineurina *ciclosporina* y *tacrolimus*, los cuales se orientan a las vías de señalización intracelular inducida como consecuencia de la activación de TCR. La ciclosporina y el tacrolimus se unen a una inmunofilina (ciclofilina en la ciclosporina o FKBP-12 en el tacrolimus), que lleva a la interacción posterior con la calcineurina para bloquear su actividad de fosfatasa. La desfosforilación catalizada por calcineurina es necesaria para el movimiento de un componente del NFAT al núcleo. A su vez, se necesita NFAT para la inducción de diversos genes de citocinas, incluida la IL-2, que es un factor prototípico de proliferación y diferenciación de linfocitos T (Verghese *et al.*, 2014).

Tacrolimus

El tacrolimus es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*. Debido a la eficacia percibida un poco mayor y a la facilidad para vigilar las concentraciones sanguíneas, el tacrolimus se ha convertido en el inhibidor de la calcineurina preferido en la mayoría de los centros de trasplante (Ekberg *et al.*, 2007).

Mecanismo de acción.

Al igual que la ciclosporina, el tacrolimus inhibe la activación de las células T inhibiendo la calcineurina. El tacrolimus se une a una proteína intracelular, FKBP-12, una inmunofilina estructuralmente relacionada con la ciclofilina. Un complejo de tacrolimus-FKBP-12, Ca^{2+} , calmodulina, y calcineurina inhibe la actividad de fosfatasa de calcineurina. La inhibición de la actividad fosfatasa evita la desfosforilación y la translocación nuclear de NFAT e inhibe la activación de las células T lo que impide la transcripción y síntesis de IL-2,-3,-4,-5 y otras citocinas GM-CSF, TNF-alfa y IFN-gamma. Por tanto, a pesar de que los receptores intracelulares difieren, la ciclosporina y el tacrolimus se dirigen a la misma ruta para la inmunosupresión (Brunton, 2018).

Segundo, los inhibidores de calcineurina promueven la migración y la proliferación de melanocitos y melanoblastos a través del aumento de los niveles de metaloproteinasa de matriz (MMP-2 y MMP-9) e inducen la expresión del receptor de endotelina B en melanoblastos. En un estudio *in vitro*, la proliferación de melanocitos fue significativamente mejorada por el sobrenadante de queratinocitos tratado con tacrolimus. Tercero, los inhibidores de la calcineurina inducen melanogénesis al aumentar la expresión de tirosinasa y la actividad de la dopa oxidasa. Finalmente, el tacrolimus tópico redujo el estrés oxidativo y mejoró la capacidad antioxidante en 20 pacientes con vitiligo que aplicaron tacrolimus tópico dos veces al día durante 7 meses en un estudio clínico (Ji Hae Lee, Kwon, Jung, & col., 2019).

Farmacología

Tacrolimus tiene una absorción variable e incompleta después de la administración oral. La biodisponibilidad en el adulto varía entre 4% y 95% con media del 25%. El rango y la extensión de la absorción están las dos disminuida con la presencia de comida y con comida alta en grasa se reduce casi por completo su absorción. Hay datos limitado disponible acerca de biodisponibilidad cutánea cuando se aplica a piel normal de humanos, aunque hay varios estudios que han medido niveles sanguíneos posteriores a la aplicación en piel enferma. En estudios fase I de pacientes con dermatitis atópica, la absorción de

tacrolimus crema 0.03% fue encontrado que es menos del 4% del equivalente de la dosis oral dada para inmunosupresión (Edward J. Zabawski, 2000).

Los niveles en sangre son mayores cuando la terapia local fue iniciada, pero declina con el tiempo y con piel sana. Esto sugiere que la absorción es mayor a través de piel enferma. Aunque ciclosporina y tacrolimus ejecutan efectos similares en el sistema inmune, tacrolimus tiene una mayor absorción transdérmica (Edward J. Zabawski, 2000).

Tacrolimus es metabolizado en el hígado por el citocromo P-450 3A4 isoenzima y se excreta principalmente en bilis. Porque un gran número de otras drogas inhibe o induce a la enzima, es posibles interacciones medicamentosas. Al menos se conocen 8 bioproductos y el mayor metabolito es la 13-O-Dimethyl-tacrolimus, que es inactivo (Edward J. Zabawski, 2000).

Aproximadamente el 99% del tacrolimus circulante en sangre se encuentra unida a albumina y glicoproteína ácida alfa. Otros medicamentos que están altamente unidos a proteínas plasmáticas, como las sulfonilureas orales, el sulfametoxazol y la cumadina, pueden desplazar el tacrolimus de los sitios de unión si se administran simultáneamente, lo que potencialmente aumenta la actividad clínica o los efectos adversos de una o ambas entidades. Dado los niveles mínimos en sangre después de la aplicación tópica, esto se refiere principalmente a la administración sistémica. Sin embargo, algunos pacientes que reciben tacrolimus tópico han mostrado niveles séricos significativos de fármacos al principio de la terapia, por lo que se debe considerar la posibilidad de interacciones farmacológicas en los pacientes que reciben tacrolimus por cualquier vía (Edward J. Zabawski, 2000).

El tacrolimus atraviesa la placenta y es detectable en la leche materna. Sin embargo, no se dispone de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas para establecer el efecto sobre el desarrollo fetal. Los estudios en ratas y conejos preñados han mostrado un aumento de malformaciones, variaciones en el desarrollo y morbilidad y mortalidad fetales. Por lo tanto, debe evitarse la administración de tacrolimus, ya sea sistémicamente o por vía tópica, a mujeres embarazadas a menos que el beneficio clínico supere claramente los riesgos potenciales para el feto (Edward J. Zabawski, 2000).

Los efectos adversos del tacrolimus administrado sistémicamente son comunes y se parecen a los de la ciclosporina en ciertos aspectos. La nefrotoxicidad y la neurotoxicidad, que consisten en dolores de cabeza y temblores, están bien descritas y no son infrecuentes, como hipertensión, diarrea, hiperglucemia, infección, hiperlipidemia y trastornos linfoproliferativos postrasplante. Sin embargo, se han reportado reacciones en todo el sistema de órganos. Los efectos adversos parecen estar relacionados con la dosis y son reversibles, aunque se han informado reacciones idiosincrásicas. Las reacciones en el lugar de aplicación, como prurito, ardor y eritema, son la causa de la mayoría de las reacciones adversas de tacrolimus de aplicación tópica. La pomada de tacrolimus al 0,03% bajo oclusión no reduce la síntesis de colágeno ni induce atrofia en la piel de pacientes sanos o con dermatitis atópica a los 7 días. Las reacciones adversas sistémicas asociadas con la aplicación de ungüento de tacrolimus no se han notificado (Edward J. Zabawski, 2000).

El objetivo de un estudio fue determinar la eficacia y seguridad de tacrolimus tópico como monoterapia para el tratamiento del vitiligo de cara / cuello en Taiwán. Este fue un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, no comparativo. Los pacientes tenían al menos 16 años de edad y tenían lesiones de vitiligo con un índice de actividad de la enfermedad por Vitiligo +1 o más en la cara o el cuello. Los pacientes recibieron una monoterapia con 0,1% de pomada de tacrolimus dos veces al día durante 12 semanas. La eficacia se midió por el porcentaje de repigmentación de la lesión diana, que se calificó como mínimo (1 a 25%), leve (26–50%), moderado (51–75%) o excelente (76–100%). Los pacientes que tenían al menos una repigmentación leve se definieron como respondedores. Un total de 61 pacientes fueron incluidos en esta investigación. La mayoría de los pacientes mostraron repigmentación en la semana 4. Al final del tratamiento, todos los pacientes mostraron repigmentación y el 45,9% de los pacientes respondieron. Durante el estudio, se reportaron 15 eventos adversos relacionados con la pomada. Todos los eventos adversos informados fueron leves y similares al efecto adverso bien conocido de tacrolimus en el tratamiento de la dermatitis atópica. El ungüento de tacrolimus es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de pacientes con vitiligo en Taiwán. Será otro fármaco de elección para las personas con vitiligo que no pueden recibir fototerapia regular y temen los efectos secundarios del esteroide tópico en el uso a largo plazo (Yuan - Hsin LO, 2010).

Entiéndase el índice de actividad del vitiligo (VIDA) como un conjunto de criterios objetivos para la evaluación de los pacientes, que consiste en una escala de seis puntos en los que se valora la actividad de la enfermedad por la aparición de lesiones nuevas de vitiligo o por el aumento de las lesiones existentes medidas durante un periodo que va de seis semanas a un año (Verónica del Carmen Guardado Díaz, 2011).

Tabla 3. Índice de Actividad del Vitiligo

<i>Actividad de la enfermedad</i>	<i>Puntaje</i>
Actividad en las últimas 6 semanas	+4
Actividad en los últimos tres meses	+3
Actividad en los últimos seis meses	+2
Actividad en el último año	+1
Estable por al menos el último año	0
Estable por al menos el último año y con repigmentación espontánea	-1

Parsad D, 2008

En una revisión exhaustiva de la literatura, en la que se valoró la eficacia y seguridad de la monoterapia tópica con tacrolimus para la repigmentación del vitiligo se obtuvo como resultado que en total, 709 pacientes fueron tratados en 29 estudios. Al agrupar las lesiones, nunca se logró una repigmentación del 50% de los parches de vitiligo antes de los 2 meses de tratamiento, con un pico después de 6 meses de tratamiento. Los mejores resultados se obtuvieron en las lesiones de la región cefálica, especialmente en la cara, con ungüento de tacrolimus al 0,1% dos veces al día. La duración del tratamiento fue variable, con una duración media de 5,2 meses (rango de 2 a 18 meses). Se recomendó a todos los pacientes que usen protector solar regularmente y eviten la exposición solar intencional durante el día. Las tasas de respuesta también variaron. En todos los pacientes respondedores que se sometieron a regímenes de tratamiento, al menos el 50% de la repigmentación se logró después de 6 meses de tratamiento (Andrea Sisti, 2016).

El porcentaje de pacientes que no respondieron varió de 0% a 14%. El tratamiento fue generalmente bien tolerado; no se informaron efectos sistémicos adversos. Los efectos adversos más frecuentes fueron sensación de ardor y prurito, eritema o irritación local, acné

o manifestaciones similares a la foliculitis, disestesia, escozor, decapado, formicación y dolor (Andrea Sisti, 2016).

En un estudio llevado a cabo por Radakovic S, et al en el 2009, con el objetivo de evaluar la respuesta del vitiligo al tratamiento de una o dos veces al día con un 0,1% de tacrolimus en un estudio controlado, aleatorizado, sin observación, en el que quince pacientes con 40 lesiones diana completaron el estudio. El tratamiento dos veces al día indujo una repigmentación excelente (> 75%) en dos lesiones, repigmentación moderada (> 25-50%) y pobre (1-25%) en cuatro lesiones cada una, y ninguna respuesta en cinco lesiones. El tratamiento una vez al día dio lugar a una repigmentación moderada en dos lesiones y una repigmentación deficiente en cinco lesiones, mientras que no se observó ningún efecto en las ocho lesiones restantes. Una de cada 10 lesiones de control desarrolló repigmentación espontánea moderada, las otras nueve se mantuvieron sin cambios. Además de la frecuencia de aplicación de tacrolimus, el resultado del tratamiento se determinó por la localización de las áreas afectadas con la región facial mostrando la mejor respuesta (Radakovic S, 2009).

Se realizó un estudio piloto aleatorizado y abierto en el período comprendido entre febrero 2017 a mayo 2018, por Hu et al, que evalúa la eficacia y tolerabilidad de los inhibidores tópicos de calcineurina: Tacrolimus y Pimecrolimus en el tratamiento del vitiligo en lactantes menores de 2 años. Los lactantes con vitiligo de <2 años de edad fueron asignados aleatoriamente para recibir ungüento de tacrolimus al 0.03% o crema de pimecrolimus al 1% por un período de 6 meses. Durante este período, el tratamiento tópico se aplicó dos veces al día. Se registró la proporción del área de superficie corporal de las lesiones tratadas, las ubicaciones y los posibles efectos adversos. Cuarenta y seis niños con vitiligo se inscribieron en este estudio. La tasa de respuesta global (> 0% de repigmentación) fue del 100%, mientras que la tasa efectiva (> 50% de repigmentación) de los grupos de tacrolimus y pimecrolimus fue del 69,6% y 65,2%, respectivamente. Mientras tanto, las tasas efectivas para el vitiligo localizado en la cabeza y el cuello, el tronco y las extremidades fueron del 70%, 64.3% y 50%, respectivamente, mientras que las tasas de respuesta para el vitiligo no segmentario y segmentario fueron del 74.4% y 28.6%, respectivamente. Solo se informó una baja incidencia de reacciones adversas locales (incluido enrojecimiento leve y picazón de la piel) durante el proceso de tratamiento. En

este estudio se concluyó que la pomada tópica de tacrolimus al 0.03% o la crema de pimecrolimus al 1% tienen eficacia para el vitiligo en los bebés, lo que sirve para lograr un nivel apropiado de seguridad y tolerabilidad durante el período de 6 meses de aplicación. Por lo tanto, los inhibidores de calcineurina demostraron ser una opción terapéutica para el vitiligo en lactantes menores de 2 años (Wenting Hu, 2019).

8. Diseño metodológico

8.1-Tipo de estudio

El presente estudio es un estudio observacional, tipo serie de casos, prospectivo ya que se desarrolla en el tiempo partiendo de un agente causal al efecto, partiendo del presente al futuro, de corte longitudinal.

8.2-Área de estudio

Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo” en el área de consulta externa.

El CND es un centro especializado en las enfermedades de la piel, ubicado en el barrio Monseñor Lezcano de la ciudad de Managua. El servicio cuenta con 11 médicos de base, 2 cirujanos plásticos, 6 residentes de I, II y III año y 12 personales de enfermería. Disponiéndose un área de atención inmediata, otra de consulta externa con 7 consultorios, una sala de procedimientos y otra sala exclusiva de cirugía plástica, área de pacientes hospitalizados y una ciudadela disponible para los pacientes con Enfermedad de Hansen.

8.3-Tiempo de estudio

Periodo comprendido entre Marzo-2020 a Marzo-2021.

8.4-Universo

Todos los pacientes que acudieron por primera vez a consulta externa con diagnósticos de vitíligo en área facial y/o axilar durante el período comprendido de Marzo-2020 a Marzo-2021.

8.5-Muestra

Se realizó muestreo con Epi Info versión 7.2 con una población de 829 que acudieron por primera vez por vitíligo, Índice de confianza del 90%, con margen de error del 10% obtendremos una muestra de 62,3% redondeando en 60 pacientes.

8.6-Tipo de muestreo

Un muestro probabilístico aplicando la formula

$$n = \frac{Z^2 * p * q * N}{N * e^2 + Z^2 * p * q} \quad \text{donde Z equivale al índice de confianza de 1,75}$$

p= 0,5; q= 0,5; N= población e= margen de error

8.7-Criterios de Inclusión

Pacientes que acudieron por primera vez al Centro Nacional de Dermatología con diagnóstico de vitiligo en área facial y/o axilar en el periodo de estudio.

Pacientes que no habían recibido tratamiento previo para vitiligo.

Pacientes que aceptaron el tratamiento de tacrolimus 0,03%.

8.8-Criterios de exclusión

Pacientes con vitiligo generalizado.

Pacientes que estaban recibiendo otro tratamiento.

Pacientes embarazadas y en periodo de lactancia.

Lista de Variables

Objetivo 1: Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con vitíligo en cara y axila.

1. Sexo
2. Edad
3. Fototipo de piel
4. Topografía
5. Tamaño

Objetivo 2: Mencionar las comorbilidades y antecedentes familiares encontradas en los participantes del estudio.

1. Comorbilidades
2. Antecedentes patológicos familiares

Objetivo 3: Determinar la respuesta terapéutica de tacrolimus 0,03% ungüento en pacientes incluidos en el estudio.

1. Índice de actividad de la enfermedad
2. Área o porcentaje de repigmentación
3. Tiempo de mejora

Objetivo 4: Describir los efectos secundarios encontrados al usar tacrolimus 0,03% ungüento en los integrantes del estudio.

1. Prurito
2. Ardor
3. Eritema

8.9-Operacionalización de variables

Objetivo 1: Describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con vitíligo en cara y axila.

Variable	Definición	Escala	Indicador
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Fenotipo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Femenino ▪ Masculino
Edad	Tiempo biológico transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de realizar la entrevista	Años	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-10 ▪ 11-19 ▪ 20-30 ▪ >30
Fototipo de piel	Escala que categoriza la piel de una persona de acuerdo a su tez, color de cabello, propensión al bronceado y su tolerancia a la luz solar.	Según Fitzpatrick <ul style="list-style-type: none"> I. Individuos pelirrojos de ojos verdes, se queman siempre y no se broncean nunca. II. Individuos rubios con ojos azules: se queman siempre y se broncean poco. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototipo I ▪ Fototipo II ▪ Fototipo III ▪ Fototipo IV ▪ Fototipo V ▪ Fototipo VI

		<p>III. Individuos castaños con la piel mate: se queman algunas veces y se broncean siempre.</p> <p>IV. Individuos morenos con la piel mate: no se queman nunca y se broncean siempre.</p> <p>V. Mediterráneos, magrebíes e indios.</p> <p>VI. Individuos de raza negra.</p>	
Topografía	Es la localización anatómica afectada por maculas acrómicas	Cara Axila	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Porción cutánea afectada
Tamaño	Medida de lesión que se toma a lo largo por ancho	Centímetro cuadrado	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medida en centímetro cuadrado del área afectada

Objetivo 2: Mencionar las comorbilidades y antecedentes familiares encontradas en los participantes del estudio.

Variable	Definición	Escala	Indicador
Comorbilidad	Enfermedades que padece el paciente y que tengan alguna posible relación con el vitiligo.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia ▪ Ausencia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trastornos tiroideos ▪ Psoriasis ▪ Artritis Reumatoide ▪ Alopecia areata ▪ Enfermedades inflamatorias del intestino ▪ Lupus sistémico ▪ Diabetes mellitus tipo I ▪ Anemia perniciosa
Antecedentes patológicos familiares	Información que se asocia al potencial de vida que trae la persona como herencia y que pueden estar relacionados al padecimiento actual o una enfermedad posible segura.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presencia ▪ Ausencia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vitiligo ▪ Síndrome de Vogt-koyanagi-harada ▪ Síndrome de Alessandrini

Objetivo 3: Determinar la respuesta terapéutica de tacrolimus 0,03% ungüento en pacientes incluidos en el estudio.

Variable	Definición	Escala	Indicador
Índice de actividad de la enfermedad	Conjunto de criterios objetivos para la evaluación de los pacientes, que consiste en una escala de seis puntos en los que se valora la actividad de la enfermedad por la aparición de lesiones nuevas de vitíligo o por el aumento de las lesiones existentes medidas durante un periodo que va de seis semanas a un año.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Actividad en las últimas seis semanas ▪ Actividad en los últimos tres meses ▪ Actividad en los últimos seis meses ▪ Actividad en el último año ▪ Estable por al menos el último año ▪ Estable por al menos el último año y con repigmentación espontánea 	Puntaje <ul style="list-style-type: none"> ▪ +4 ▪ +3 ▪ +2 ▪ +1 ▪ 0 ▪ -1
Repigmentación	Área de aparición del pigmento en las máculas acrómicas ya sea de forma centrípeta o centrífuga.	Porcentaje de área regimentada de la mácula de mayor tamaño	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mínima:1–25% ▪ Leve:26–50% ▪ Moderado: 51–75% ▪ Excelente: 76–100%%

Tiempo de mejora	Periodo transcurrido en semanas desde el inicio de la terapia hasta la aparición de pigmento en la lesión.	Semanas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 semanas ▪ 8 semanas ▪ 12 semanas ▪ 16 semanas
------------------	--	---------	--

Objetivo 4: Describir los efectos secundarios encontrados al usar tacrolimus 0,03% ungüento en los integrantes del estudio.

Variable	Definición	Escala	Indicador
Prurito	Sensación incomoda, habitualmente desagradable, que despierta el deseo de rascarse	Presencia del síntoma en la lesiones tratadas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No
Ardor	Sensación de calor o rubor en alguna parte del cuerpo.	Presencia del síntoma en la lesiones tratadas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No
Eritema	Manchas producidas por congestión activa de los vasos arteriales de la dermis, de evolución efímera que desaparecen a la vitropresión, reapareciendo rápidamente al cesar esta maniobra	Presencia del síntoma en la lesiones tratadas	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No

8.10-Procedimientos de recolección de datos e información

Los datos se recolectaron a partir de las historias clínicas elaboradas por el encuestador, que incluyeron un examen físico completo, con enfoque en la dermatosis localizada a estudio, además de registro fotográfico de los pacientes, tomando en consideración que se midieron la mácula acrómica de mayor tamaño, la cual fue siendo medida en centímetros durante la evolución midiendo los islotes de regimentación obtenidos en cada visita; de modo que se aplicó la fórmula de $\frac{\text{area de pigmentacion despues del tratamiento}}{\text{tamaño de macula antes del tratamiento}} \times 100$, clasificando según los resultados de porcentaje.

Datos de estudio se registraron en un cuestionario previamente elaborado.

Fuente de información: se hizo uso como tipo de fuente de información, una fuente primaria; ya que los datos se obtuvieron a través de encuesta y examen físico realizado los cuales fueron registrados en los expedientes clínicos de cada paciente y los datos relevantes al estudio anotados en las fichas de recolección de datos.

Durante el tratamiento se evaluaron cada 4 semanas los avances por áreas afectadas, así como la respuesta clínica al tratamiento, incluyendo los registros fotográficos de los pacientes para valorar su evolución, por un periodo de 4 meses (16 semanas).

8.11-Plan de tabulación y análisis de datos e información

Los datos fueron ingresados en el programa estadístico SPSS v23, y posteriormente se realizó control de calidad de los mismos. Para variables cuantitativas se realizó análisis descriptivos con frecuencia y porcentaje; realizándose también medidas de dispersión y de tendencia central con media, mediana, moda y se ejecutó desviación estándar por la distribución normal de las variables.

Se hicieron pruebas estadísticas analíticas para prueba de hipótesis ejecutándose prueba de t Student con muestra relacionadas valor de p.

8.12-Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo a los lineamientos de la declaración de HELSINKI modificado 2017, en el que se contemplan principios éticos para proteger a seres humanos sujetos a estudios de investigación científica. Se le explicó a cada uno de los participantes los siguientes puntos:

1. Debe haber voluntad de participar en la investigación, la negativa de pacientes a participar o continuar se respetará.
2. Existe confidencialidad de los datos, a los cuales solo tendrá acceso el investigador.
3. Compromiso de atender cualquier complicación durante y después de la investigación otorgada por el tutor.

El participante firmó después de leer detenidamente el consentimiento informado dirigido a la aplicación de tacrolimus como tratamiento en vitiligo facial y/o axilar.

Se elaboró una carta dirigida a la Dirección del Centro Nacional de Dermatología para la autorización de la realización del estudio y uso del tacrolimus disponible en esta unidad.

Resultados

Se sometieron a estudio un total de 60 pacientes con diagnóstico de vitíligo en cara y/o axila captados en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología “Francisco José Gómez Urcuyo”, en el periodo Marzo 2020- Marzo 2021, encontrándose que según sexo (Tabla N° 1), el 80% correspondía al sexo femenino y un 20% al sexo masculino. En este estudio se registró edades (Tabla N° 1) desde 3- 68 años, organizándolos por grupo de edades, y predominaron los mayores de 30 años con un 38.3%, seguido del grupo de 2-10 años con un 35%, luego de 11- 19 años representando un 11% y de 20 a 30 años de edad tuvo un 8.3%.

Según fototipo de Fitzpatrick (Tabla N° 2), predominó el fototipo IV en un 56.7%, fototipo III y V con un 21.7%, no hubieron registros de los fototipos I, II y VI. Lo que concierne con la topografía (Tabla N° 2) se registraron 91.7% en cara y 8.3% en axila.

En cuanto al tamaño de la mácula al inicio de la captación (Tabla N° 3) se registraron una media de 4.66, mediana de 4 y moda de 3, variaban desde 0.8 cm² hasta 14 cm². En primer lugar, en 12% representaron las maculas de 3 cm², seguido en un 8.3% de 4.5 cm² y 6.7% de 8 cm² con una desviación estándar de 3.15 cm².

A continuación, se describen los datos obtenidos de la reducción del tamaño de las máculas al terminar el tratamiento a las 16 semanas (Tabla 4), la prevalencia fue de 18.3% los que redujeron en 0 cm, seguido de 13.3% los que redujeron a 2 cm², con una desviación estándar de 2.4, media de 2.09, mediana 1.5, moda 0.

De acuerdo a las comorbilidades registradas (Tabla N° 5) se encontró 1.7% trastorno tiroideo, 1.7% enfermedad inflamatoria intestinal y 96.7 % sin ninguna comorbilidad. En cuanto a los antecedentes patológicos familiares (Tabla N° 5) se encontraron vitíligo en 28.3% y el resto 71.7% sin ningún antecedente familiar.

Según el índice de actividad del vitíligo (Tabla N° 6) se registraron: -1 en un 5%, 0 en 15%, +1 en 18.3%, +2 en un 16.7%, +3 con mayor prevalencia en un 26.7% y +4 en un 18.3%.

De acuerdo al tiempo de mejora (Grafico N°1) se observó repigmentación en un 53.3% a las 8 semanas, 28.3% a las 12 semanas, un 5% a las 16 semanas y ninguna mejoría en un 10%.

Según la repigmentación en el transcurso del tiempo (Grafico N° 2) se evaluaron que a las 4 semanas presentaron una respuesta mínima en un 93.3%, leve en un 3,3%, ninguna respuesta en 3.3%. A las 8 semanas una respuesta leve en un 46.7%, una mínima en un 41.7%, moderada 10% y ninguna respuesta en un 1.7%. A las 12 semanas alcanzaron una respuesta moderada en un 50%, leve en un 30%, mínima en un 15% y excelente en un 5%. A las 16 semanas de tratamiento se obtuvo una respuesta excelente en un 41.7%, leve en un 26.7%, moderada en un 21.7% y mínima en un 10%.

A la repigmentación en cm^2 se realiza prueba t de Student obteniendo un valor T de 9.9405 con un valor alfa de 5% y valor p de 1.60671E-14, siendo el valor crítico para nuestra población 1.67 con estos valores podemos determinar que nuestro valor T apoya la hipótesis alterna y el valor p nos permite rechazar la hipótesis nula, dando significancia estadística a los datos obtenidos en esta investigación.

Se encontró una repigmentación final según topografía (Tabla N° 7) en cara excelente con un 47.27%, moderada y leve en un 21.8% y mínima en un 5%; en axila una pigmentación final leve en un 4% y mínima en un 1%.

Se registraron como efectos secundarios (Grafico N°3) prurito en un 10%, ardor 13.3% y eritema en un 5%, ningún efecto secundario en un 71.7%.

Se obtuvieron datos a valorar la repigmentación a las 16 semanas según el fototipo de piel (Tabla N°8), observando que el fototipo III tuvo una respuesta final mínima en un 3%, leve en 6%, moderada en 4%, excelente de 0%; el fototipo IV tuvo una respuesta mínima de 3%, leve de 8%, moderada de 5% y excelente en un 18%; el fototipo V tuvo una respuesta mínima en un 0%, leve 2%, moderada 4% y excelente 7%.

Se obtiene una deducción de los datos en cuanto el tiempo de mejora según el índice de actividad (Tabla N°9) observando que el índice 0 fue el que inició repigmentación en las primeras 4 semanas, seguido del índice +4 en las primeras 8 semanas, con 9 de 24 pacientes

repigmentados en este periodo, y luego índice de +3 a las 12 semanas, 9 pacientes de los 29 repigmentados en ese periodo.

Otro dato que se deduce es la repigmentación al final del tratamiento según el índice de actividad (Tabla N°10) observando que el índice de actividad de +3 y +4 fueron los que obtuvieron una moderada a excelente respuesta.

Discusión

En la actualidad el manejo terapéutico de vitíligo sigue siendo una problemática pese a la realización de múltiples estudios, sin embargo, aún continuamos con el interés de encontrar una adecuada terapéutica, razón por la que decidimos demostrar la respuesta terapéutica de tacrolimus 0,03% ungüento de uso tópico como tratamiento para vitíligo en cara y/o axila, ya que este ha tenido más auge como opción terapéutica en los últimos años.

Para la realización de este estudio obtuvimos una muestra de 60 pacientes con vitíligo en cara en un 91.66% y en axila en un 8.34%, encontrando los siguientes resultados: respecto a las características sociodemográficas predominó el sexo femenino en un 80%, similar al estudio realizado por Ali Alikhan y colaboradores, refiriendo que el vitíligo es significativamente más frecuente en mujeres jóvenes (≤ 30 años de edad) que en los hombres jóvenes. Consideramos que esto puede ser porque las pacientes son más susceptibles a identificar más fácilmente los hallazgos que le hacen ver estéticamente diferente y tienen mayor disposición en buscar ayuda médica. En un estudio retrospectivo de un centro de atención terciaria del norte de la India, titulado perfil clínico-epidemiológico de pacientes con vitíligo, realizado por Vikram K. Mahajan, et al, revela que apenas hay una relación entre mujeres/hombre 1.1:1.

En cuanto al grupo etario las edades más afectadas en su conjunto porcentualmente fueron las edades menores 20 años que corresponde en un 46% de los casos datos que coinciden que el vitíligo se presenta sobre todo en edades tempranas, jóvenes, como demuestra el estudio retrospectivo de un centro de atención terciaria del norte de la India, realizado por Vikram K. Mahajan, et al, en el que 478 (50,6%) pacientes tenían una edad ≤ 20 años y 248 (26,2%) eran niños menores de 12 años.

En cuanto al tamaño de la mácula se registraron desde 0.8 cm² a 14 cm², al momento de la captación, con una media de 4.66 cm², mediana de 4 y moda de 3, quedando al final del tratamiento registros desde 0-2.5 cm² de diámetro, con una media de 2.09, mediana de 1.5 y moda de 0; observándose que independientemente del tamaño las maculas acrómicas tuvieron respuesta al tratamiento, no obstante, intervenía en algunos pacientes el tiempo de evolución de la lesión más que del tamaño.

Describimos el fototipo de piel de los pacientes en este estudio, fueron de tipo IV, III y V los que prevalecieron por orden de frecuencia, notándose que al final del estudio al hacer un cruce de regresión estadístico el fototipo IV tuvo excelente respuesta (18%) seguido del fototipo V (7%), lo que es un poco comparable con un estudio realizado por Jonathan I. y colaboradores, en el que se valoraba ‘el tacrolimus tópico es más eficaz para el tratamiento del vitíligo en pacientes de piel de color’, se demostró que es útil en todo los fototipos de piel, la rapidez de la repigmentación, juzgada por el intervalo hasta el logro del 75 por ciento de repigmentación, fue más rápida para los sujetos con los tipos 3-4 de Fitzpatrick, en comparación con los tipos 1-2 y 5-6 (análisis de supervivencia de Kaplan-Meier). Esto fue cierto tanto para el cuerpo (rango logarítmico $P = 0,03$;) como para las lesiones de cabeza y cuello (rango logarítmico $P = 0,02$). Además, tomar en cuenta que en este estudio no se registraron otros fototipo de piel, dado la población en la que nos desarrollamos predominan fototipos del III-VI, por tanto, no podéis discriminar el uso de tacrolimus en estos.

Continuando con la búsqueda de comorbilidades asociadas al vitíligo solo se encontró (3.4%) siendo estos trastorno tiroideo y enfermedad inflamatoria intestinal. Lo que difiere de un estudio retrospectivo realizado por Vikram K. Mahajan, et al, en el que se encontraron más enfermedades relacionadas se obtuvo como resultado que de 945 pacientes estudiados una asociación con otros trastornos sistémicos fue en 124 (13.1%) pacientes e incluyeron diabetes mellitus en 14 pacientes, trastornos tiroideos clínicos o subclínicos (hipertiroidismo o hipotiroidismo) en 57 pacientes y niveles elevados de anticuerpos antitiroperoxidasa en suero (tiroiditis autoinmune) en 67 pacientes. Esto puede ser debido a la diferencia muestral.

Al indagar sobre la historia familiar de los pacientes el vitíligo estuvo presente en el 28.3%. Poniéndose así de manifiesto el papel de la teoría genética en la etiopatogenia. Otros autores refieren que se registra un antecedente familiar en un rango de 15-30%. No se registró ningún síndrome congénito asociado a vitíligo, en este estudio.

En cuanto al índice de actividad de la enfermedad se puede deducir que a menos tiempo de evolución de las máculas acrómicas mejor repigmentación obtenida con el uso de tacrolimus al 0,03% tópico.

Los pacientes presentaron con mayor frecuencia un inicio de repigmentación a partir de las 8 semanas, lo que difiere con el estudio de Yuan-Hsin LO y colaboradores, al evaluar la eficacia y seguridad de tacrolimus en vitíligo en cara y cuello, donde reportan que se inició cambio de pigmentación a partir de las 4 semanas de tratamiento. Aunque el 42.3% de los pacientes no presentaban respuesta en la semana 8, todos ellos mostraron variable grados de repigmentación en la semana 16 que se llevó a cabo el estudio, notando que al final del tratamiento se obtuvo una respuesta excelente en 47.27%, moderada y leve 21.8% y mínima en 9% , deduciendo que los pacientes fueron repigmentando a lo largo del tiempo en cuanto a la localización en cara, no así en axila que fueron 5 pacientes obtuvieron una respuesta mínima en 20% y leve el restante (80%), esto puede ser debido a que el área de cara tiene más exposición a las radiaciones solares a diferencia de axilas que es una área oculta, recordando que el principal factor como estimulante de melanocitos son las radiaciones solares. En la actualidad no hay estudios que demuestren la repigmentación en axila. En nuestro estudio se observó que la mayoría presentó respuesta mínima a leve con el uso de tacrolimus 0,03% a diferencia de la respuesta en cara.

El resultado de este estudio aleatorizado prospectivo mostró que el ungüento de tacrolimus al 0,03% dos veces al día usado en los pacientes con vitíligo facial y/ axilar captados en la consulta externa del centro nacional de dermatología en el periodo Marzo-2020 a Marzo 2021 obtuvo respuesta terapeutica al tratar el vitíligo facial en pacientes adultos y niños. Este estudio fue diseñado específicamente para pacientes con vitíligo porque se sabe que la cabeza y el cuello responden mejor a los inhibidores de calcineurina. Además, estas ubicaciones del cuerpo son fácilmente expuesto a la luz ultravioleta natural, de igual forma poder ver la contraparte de áreas no expuestas a la luz ultravioleta natural como es el área en axilas en la cual se mostró que los pacientes con máculas acrómicas localizadas en axilas tuvieron una repigmentación pobre con una calificación de una respuesta mínima. Estos resultados obtenidos en cara son comparables con muchos estudios en cuanto a la eficacia de tacrolimus en vitíligo tanto en adultos como en niños; sin embargo, algunos prefieren usar la concentración de 0.03% en niños menores de 16 años y la concentración de 0.1% en mayores a esta edad como refiere Andrea Sisti et al, en su estudio realizado en Brasil, Rio de Janeiro en marzo-abril 2016 los mejores resultados se obtuvieron en las lesiones de la región cefálica, especialmente en la cara, con ungüento de tacrolimus al 0,1% dos veces al

día y además describió que en pacientes adultos, el tratamiento con tacrolimus 0.03% produjo resultados similares a la pomada de tacrolimus 0.1%, hecho comparable con este estudio en el que se usó en todas las edades concentración del 0,03%.

Los Ensayos Clínicos Aleatorizados anteriores registraron una amplia gama de tasas de repigmentación después de la monoterapia con tacrolimus en el vitíligo. Tal variación en las tasas de repigmentación puede deberse a diferencias en la concentración de tacrolimus, duración de la terapia, edad de los pacientes, tipo y sitio anatómico del vitíligo y diferencias en la definición de repigmentación. Por ejemplo, algunos estudios definieron la repigmentación como el hallazgo de una mejora > 50%, mientras que otros la definieron como la presencia de algún grado de repigmentación > 0%.

Saleh, R., et al. Realizó un ensayo aleatorizado y controlado marzo-2021 titulado: Eficacia de la monoterapia tópica de tacrolimus al 0,03 % en el tratamiento del vitíligo no segmentario llegando a la conclusión que la repigmentación se logró en el 45 % de los pacientes con vitíligo no segmentario después del tratamiento con tacrolimus 0,03 % en monoterapia durante 24 semanas. La repigmentación inducida por tacrolimus es más probable en pacientes con vitíligo vulgar, lesiones en cabeza y cuello, fototipo cutáneo III y edad joven.

En particular, el tacrolimus tiene menos efectos secundarios que los esteroides tópicos potentes cuando se usa para el tratamiento facial y axilar, evitando así la formación de estrías, atrofia, telangiectasia que se obtienen con más frecuencia con los corticoides tópicos. En este estudio se registraron efectos secundarios locales como prurito, ardor y leve eritema en un 10% (6), 13.3% (8) y 5% (3) respectivamente al momento de la aplicación en la primera semana del inicio del tratamiento y posteriormente fueron perfectamente tolerados, lo que se compara con estudios previos (Tacrolimus: farmacología y usos terapéuticos en dermatología) que si se registraron estos efectos secundarios locales en una baja incidencia, acné en un paciente, prurito en 5, disestesia en 6 y escozor en 3 pacientes, en contraste con estudio que se realizó en Enero-2017, por Ghasem Rahmatpour Rokni, et al, en Sari-Iran para valorar la eficacia y seguridad del tacrolimus tópico en el tratamiento del vitíligo refieren no registrar de ningún efecto secundario.

Se puede deducir además de los datos obtenidos según el índice de actividad del vitíligo la repigmentación inicial, que fueron los pacientes con un índice de 0, seguido del índice +3, los que repigmentaron de forma más temprana, sin embargo se puede deducir de los datos también que la respuesta final la obtuvieron de excelente a moderada los índice +4 y +3, viendo así, que los que tenían menos tiempo de evolución de la dermatosis, tomaron más tiempo en iniciar la repigmentación, esto dado a que era un vitíligo inestable, donde el proceso autoinmune que juega en esta dermatosis es más activa en las etapas iniciales del vitíligo, lo que tomaría tiempo en estabilizar y luego iniciar la repigmentación; así como también deducimos que por ello los que tenían menos tiempo de evolución repigmentaron mucho mejor al final del tratamiento en comparación a aquellos que tenían más de 6 meses a 1 año.

Conclusión

De este estudio se obtienen datos según las características clínicas y demográficas que el vitíligo es más frecuente en el sexo femenino, en los periodos de edades de 2-10 años y de mayores de 30 años, predominando las personas con fototipo III, IV y V. La presentación más frecuente fue en cara, el tamaño de la mayor mácula a tratar fue de 14 cm², en promedio de 5 cm², con una reducción al finalizar el tratamiento de 0-2.5 cm².

Se encontraron como comorbilidades asociadas trastornos tiroideos y enfermedad inflamatoria intestinal y principalmente el antecedente familiar de vitíligo.

Al final del tratamiento se determinó que la respuesta a tacrolimus en pacientes con vitíligo fue de moderada excelente; es importante mencionar que el área axilar fue una baja respuesta de mínima a leve. El fototipo que repigmenta mas es el IV. Según el índice de actividad de la enfermedad los que iniciaron a repigmentar de forma más temprana fueron los que tenían más tiempo de evolución (índice 0), no así al final del tratamiento los que obtuvieron una mejor repigmentación fueron los que presentaban un índice de actividad de +3 y +4, o sea de tiempo de evolución más corto.

La mayoría de los pacientes no presentó ninguna reacción adversa asociada al uso de tacrolimus, encontrándose en algunos pacientes eritema, prurito y ardor.

Recomendaciones

Para el Centro Nacional de Dermatología

1. Se recomienda que se evalúe la respuesta terapéutica con tacrolimus para vitíligo en axila como un grupo individual.
2. Instar a generaciones futuras realizar otros estudios en determinar el tiempo máximo de uso de este producto en vitíligo.
3. Ampliar la repuesta terapéutica al tacrolimus en otras condiciones dermatológicas.

MINSA

1. Agregar el tacrolimus dentro de la lista básica de medicamentos de uso dermatológico.

A los Centros de Atención Primaria

1. Actualizar protocolos de abordaje diagnóstico y terapéutico para vitíligo, y así evitar el uso a largo plazo de corticoides en áreas más propensas a presentar efectos secundarios de estos.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Ali Alikhan, L. M.-R. (2011). vitiligo: una vision global. parte I. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 473-491.
2. Amanjot K Arora, M. S. (2017). Patogenia del vitiligo: una actualización . *Pigmentary Disorders Society (PDS)*, 65-77.
3. Andrea Sisti, G. S. (2016). Eficacia y seguridad de la monoterapia tópica con tacrolimus para la repigmentación en el vitiligo: una revisión exhaustiva de la literatura. *ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA*, 187-195.
4. Arenas, R. (2015). *Vitiligo*. Mexico D.F: Mc Graw Hill interamericana editores S.A. de C.V.
5. Berna Solak, M. B. (2017). Efectos de la edad de inicio en características de la enfermedad de vitiligo no. *International Journal of Dermatology*.
6. Brunton, L. L.-D. (2018). *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
7. Edward J. Zabawski, J. M. (2000). Tacromulis: pharmacology and therapeutics uses in dermatology. *International Journal of Dermatology* , 721-727.
8. Fitzpatrick. (2008). *Dermatologia en Medicina General*. Madrid, España: EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, S.A.
9. Gill L, Z. A. (2016). Enfermedades autoinmunes comórbidas en pacientes con vitiligo: un estudio transversal. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 295-302.
10. Hann SK, C. W. (2000). Autocytotoxic hypothesis for the destruction of melanocytes as the cause of vitiligo. *Oxford: Blackwell Science Ltd*.
11. Ji Hae Lee, P. 1., Kwon, H. S., Jung, H. M., & col., y. (2019). Resultados del tratamiento de la terapia tópica con inhibidores de la calcineurina para pacientes con vitiligo. *JAMA Dermatol.*, 929-938.

12. Kitamura R, T. K. (2004). Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: Role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *J Pathol*, 202:463-75. .
13. Merlo, a. (2014). tipos de piel y susceptibilidad a lesion por exposicion a la luz solar. *ResearchGate*, 215-220.
14. Onyeka Obioha, C. H. (2019). vitiligo y la piel de color. *Springer AG Suiza Naturaleza*, 153-161.
15. Radakovic S, B.-M. J. (2009). Respuesta de vitiligo al tacrolimus tóxico de una vez contra dos veces al día: un ensayo prospectivo controlado, aleatorizado, sin observación. *JEADV: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 23 (8): 951-3.
16. Sheth VM 1, G. Y. (2013). Comorbilidades asociadas al vitiligo: un estudio retrospectivo de diez años. *clinical Research Program, Dermatology*, 227-311.
17. Silverberg JI, S. N. (2011). topical tacrolimus is more effective for treatment of vitiligo in patients of skin of color. *Journal Drugs Dermatol.*, 507-510.
18. Vaccaro M, C. F. (2016). Los niveles séricos circulantes de L 33 aumentan en pacientes con vitiligo generalizado no segmentario. *Arch Dermatol Res*, 308: 527-30.
19. Verónica del Carmen Guardado Díaz, *. M. (2011). guia de Practica Clinica para el tratamiento del vitiligo. *Dermatología Rev Mex*, 267-276.
20. Vikram K. Mahajan, S. V. (2019). Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con vitiligo: un estudio retrospectivo de un centro de atención terciaria del norte de la India. *Indian Dermatology Online Journal*, 38-44.
21. Wenting Hu, Y. X.-E. (2019). Efcacy of the Topical Calcineurin Inhibitors Tacrolimus and Pimecrolimus in the Treatment of Vitiligo in Infants Under 2 Years of Age: A Randomized, Open-Label Pilot Study. *Springer Nature Switzerland* , 1233 - 1238.

22. Yuan - Hsin LO, G. -C.-C.-Y.-S. (2010). Eficacia y seguridad del tacrolimus tópico para el tratamiento del vitiligo facial y del cuello. *Japanese Dermatological Association*, 12.
23. Zhu MC, L. C. (2015). Detección de anticuerpos anti melanocitos de suero e identificación de antígenos relacionados en pacientes con vitiligo. . *Genet Mol Res* , 14: 160-73.
24. Zhu MC, M. H. (2017). Detección de autoanticuerpos y trasplante de melanocitos autólogos cultivados para el tratamiento del vitiligo. . *Exp Ther Med.*, 13: 23-8. .
25. Venkatesan A, Sriram R, Balaji S, Anandhi T K. Un estudio comparativo en el tratamiento del vitiligo infantil tacrolimus al 0,03 % versus tacrolimus al 0,03 % y esteroides tópicos. *Indian J Paediatr Dermatol* 2021;22:123-30
26. Saleh, R., Ahmed, AA-E. y M Abd-Elmagid, W. (2021), Eficacia de la monoterapia tópica con tacrolimus al 0,03 % en el tratamiento del vitiligo no segmentario: un ensayo aleatorizado y controlado. *J Cosmet Dermatol*, 20: 3943-3952.

11. ANEXO

Tablas de resultados de investigación

Tabla N°1. Características sociodemográficas de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

<i>Característica sociodemográficas</i>		
<i>Sexo</i>	Frecuencia (N=60)	Porcentaje
<i>Femenino</i>	48	80.0
<i>Masculino</i>	12	20.0
<i>Edad</i>		
<i>2 a 10 años</i>	21	35.0
<i>11 a 19 años</i>	11	18.3
<i>20 a 30 años</i>	5	8.3
<i>Mayores de 30 años</i>	23	38.3

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla N°2. Características clínicas de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

<i>Fototipo de piel de Fitzpatrick</i>		
<i>Fototipo</i>	Frecuencia (N=60)	Porcentaje
<i>Fototipo III</i>	13	21.7
<i>Fototipo IV</i>	34	56.7
<i>Fototipo V</i>	13	21.7
<i>Topografía</i>		
<i>Cara</i>	55	91.7
<i>Axila</i>	5	8.3

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla N° 3. Tamaño de las máculas a la captación de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

Tamaño de la mácula a la captación

<i>Tamaño</i>	<i>Frecuencia (N=60)</i>	<i>Porcentaje</i>
.50	2	3.3
.80	1	1.7
1.00	4	6.7
1.60	2	3.3
1.80	1	1.7
2.00	2	3.3
2.30	2	3.3
2.50	2	3.3
3.00	7	11.7
3.20	2	3.3
3.30	3	5.0
4.00	5	8.3
4.50	5	8.3
5.00	3	5.0
5.50	3	5.0
6.00	1	1.7
7.00	4	6.7
8.20	2	3.3
8.50	2	3.3
9.00	3	5.0
11.00	2	3.3
14.00	2	3.3

<i>Media</i>	4.668333333
<i>Mediana</i>	4
<i>Moda</i>	3
<i>Desviación estándar</i>	3.15

Fuente: Fichas de recolección de la información

Tabla N° 4. Tamaño de las máculas a las 16 semanas de tratamiento de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021

Tamaño de la mácula a las 16 semanas

<i>Tamaño (cm2)</i>	<i>Frecuencia (N=60)</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>0</i>	11	18.3
<i>0.30</i>	3	5
<i>0.50</i>	2	3.3
<i>0.70</i>	2	3.3
<i>0.80</i>	1	1.7
<i>1.00</i>	6	10
<i>1.20</i>	1	1.7
<i>1.30</i>	2	3.3
<i>1.50</i>	3	5
<i>1.70</i>	4	6.7
<i>2.00</i>	8	13.3
<i>2.20</i>	1	1.7
<i>2.30</i>	2	3.3
<i>2.50</i>	1	1.7
<i>3.00</i>	4	6.7
<i>4.00</i>	2	3.3
<i>5.00</i>	1	1.7
<i>7.00</i>	2	3.3
<i>8.00</i>	2	3.3
<i>10.00</i>	2	3.3
<i>Media</i>	2.09	
<i>Mediana</i>	1.5	
<i>Moda</i>	0	
<i>Desviación estándar</i>	2.4	

Fuente: Fichas de recolección de la información

Tabla N° 5. Comorbilidades y antecedentes patológicos familiares de los pacientes con vitiligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

	<i>Antecedentes</i>	Frecuencia (N=60)	Porcentaje
Comorbilidades	Trastornos tiroideos	1	1.7
	Enfermedad inflamatoria del intestino	1	1.7
	Ninguno	58	96.7
<i>Antecedentes Patológicos Familiares</i>	Vitiligo	17	28.3
	Ninguno	43	71.7

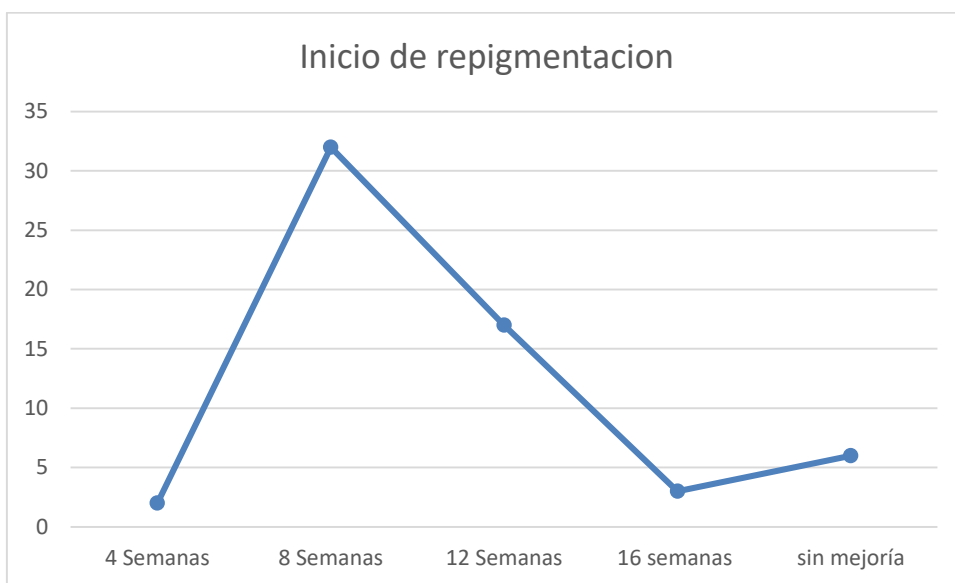
Fuente: Fichas de recolección de la información

Tabla N° 6. Índice de actividad del vitiligo de los pacientes con vitiligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

	<i>Índice de actividad</i>	
	Frecuencia (N=60)	Porcentaje
-1	3	5.0
0	9	15.0
+1	11	18.3
+2	10	16.7
+3	16	26.7
+4	11	18.3

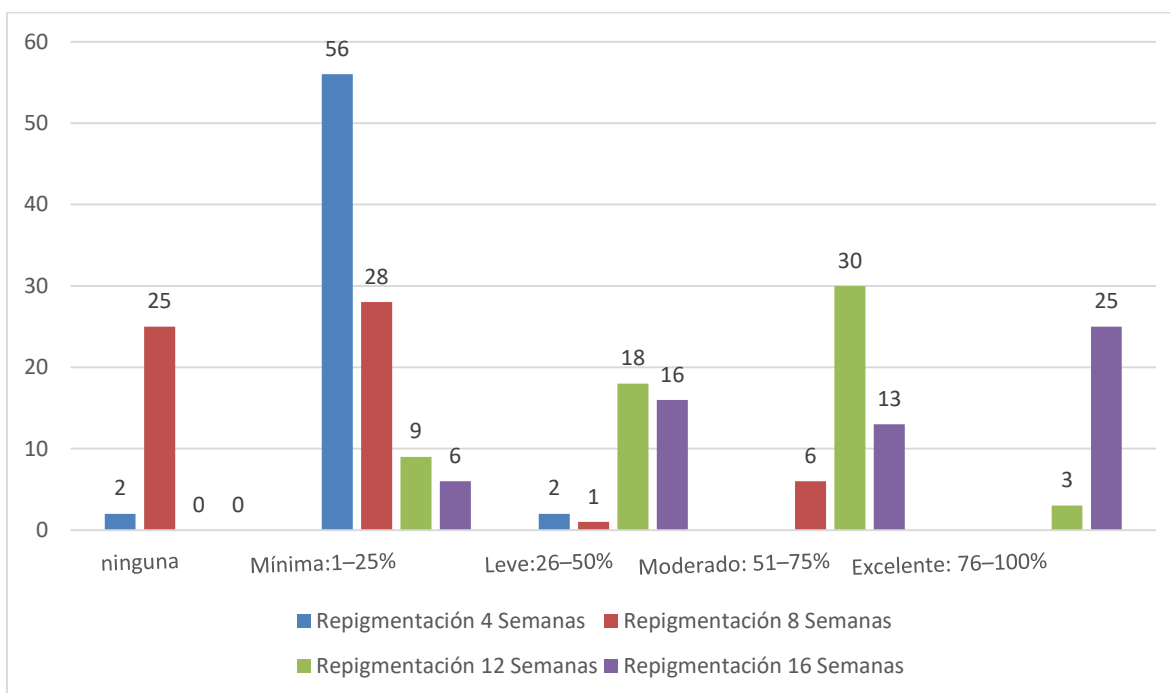
Fuente: Fichas de recolección de la información

Grafico N°1: Inicio del tiempo de mejora de los pacientes con vitíligo en cara y axila en pacientes atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.



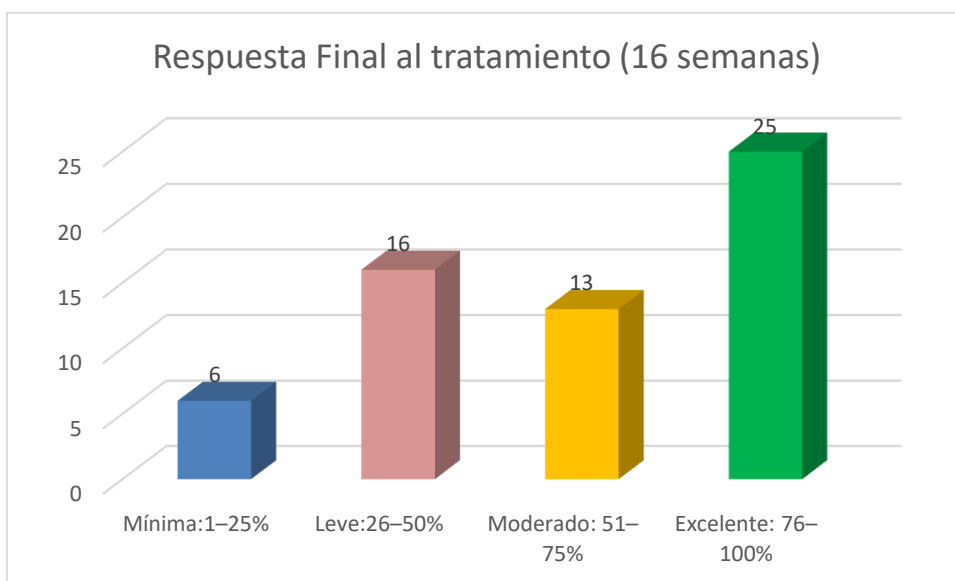
Fuente: Fichas de recolección de la información

Grafico N°2: Repigmentación a lo largo del tiempo de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.



Fuente: Fichas de recolección de la información

Grafico N°3: Respuesta terapéutica final con tacrolimus 0,03% ungüento en pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.



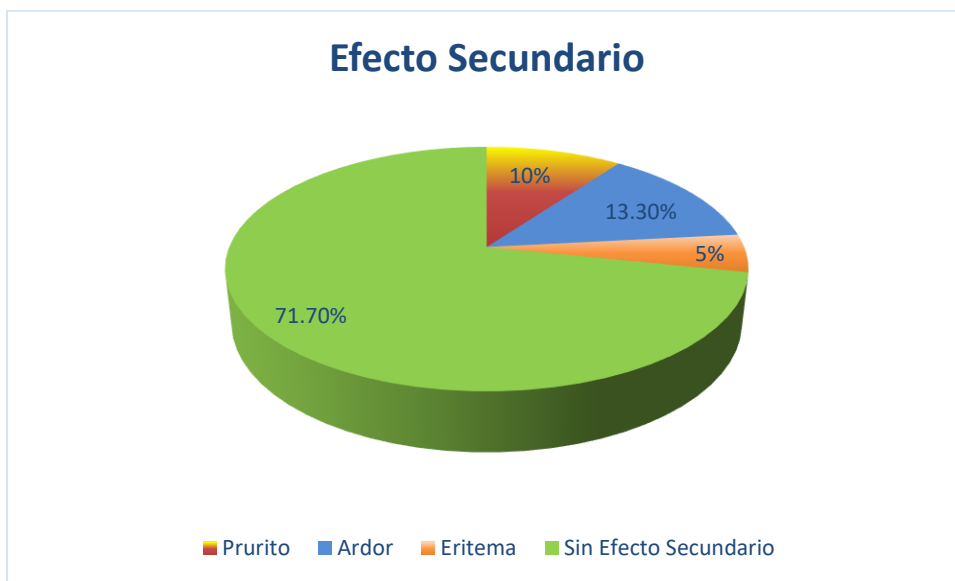
Fuente: Fichas de recolección de la información

Tabla N° 7. Repigmentación según topografía de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

Topografía		Frecuencia	Porcentaje
Cara (N=55)	Ninguna	0	0
	Mínima	5	9
	Leve	12	21.8
	Moderada	12	21.8
	Excelente	26	47.27
Axila (N=5)	Ninguna	0	0
	Mínima	1	20
	Leve	4	80
	Moderada	0	0
	Excelente	0	0

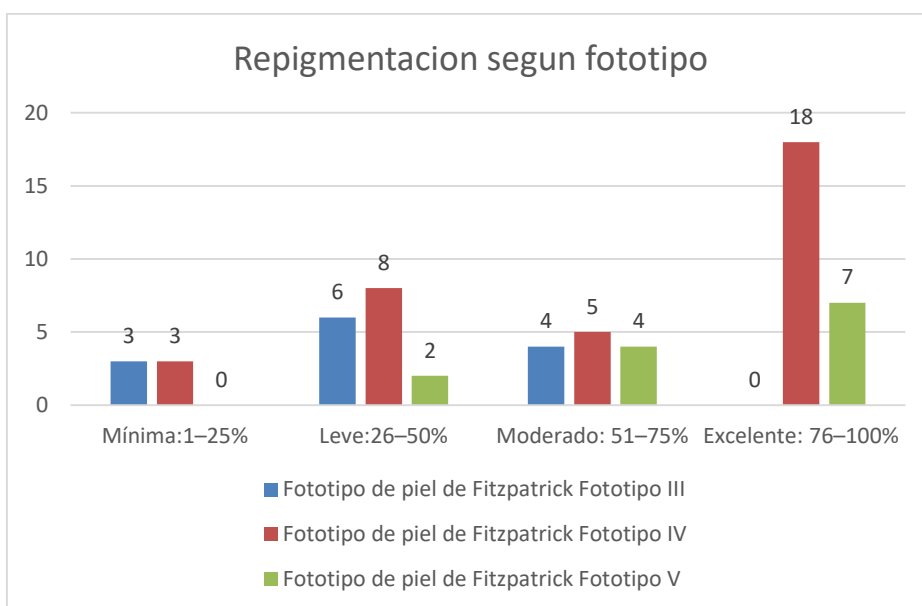
Fuente: Fichas de recolección de la información

Grafico N°4: Efectos secundarios encontrados por el uso de tacrolimus 0,03% ungüento en los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.



Fuente: Fichas de recolección de la información

Grafico N°5: Repigmentación según fototipo de piel encontrados por el uso de tacrolimus 0,03% ungüento en los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.



Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla N° 8. Tabla cruzada Fototipo de piel de Fitzpatrick *Repigmentación 16 Semanas de los pacientes con vitíligo en cara y axila en pacientes atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021.

Repigmentación 16 Semanas

		Mínima: 1-25%	Leve: 26-50%	Moderado: 51-75%	Excelente: 76-100%	Total
<i>Fototipo de piel de Fitzpatrick</i>	Fototipo III	3	6	4	0	13
	Fototipo IV	3	8	5	18	34
	Fototipo V	0	2	4	7	13
<i>Total</i>		6	16	13	25	60

Fuente: Ficha de recolección de la información

Tabla N° 9. Tiempo de mejora según el índice de actividad de la enfermedad de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021

Tabla cruzada Índice de actividad *Tiempo de mejora

		Tiempo de mejora				Recuento
		4 Semanas	8 Semanas	12 Semanas	16 semanas	Total
<i>Índice de actividad</i>	-1	0	2	1	0	3
	0	2	2	5	0	9
	+1	0	5	5	1	11
	+2	0	1	7	2	10
	+3	0	5	9	2	16
	+4	0	9	2	0	11
<i>Total</i>		2	24	29	5	60

Fuente: Fichas de recolección de la información

Tabla N° 10. Repigmentación al final del estudio según el índice de actividad de la enfermedad de los pacientes con vitíligo en cara y axila atendidos en la consulta externa del Centro Nacional de Dermatología en el periodo de Marzo 2020- Marzo 2021

*Tabla cruzada Índice de actividad *Repigmentación final*

		Repigmentación final				Recuento
		Mínima:1– 25%	Leve:26– 50%	Moderado: 51–75%	Excelente: 76–100%	Total
<i>Índice de actividad</i>	-1	0	0	2	1	3
	0	2	5	0	2	9
	+1	1	4	3	3	11
	+2	2	4	3	1	10
	+3	1	3	3	9	16
	+4	0	0	2	9	11
<i>Total</i>		6	16	13	25	60

Fuente: Fichas de recolección de la información

MINISTERIO DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA
“DR. FRANCISCO JOSÉ GÓMEZ URCULLO”
FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Nombre y Apellido: _____ fecha de captación: _____
Edad: _____ Sexo: _____ N° de expediente: _____ Tel: _____
Dirección: _____

SITIO DE AFECCIÓN

1. Cara: _____

2. Axila: _____

FOTOTIPO DE PIEL

- Tipo I _____
- Tipo II _____
- Tipo III _____
- Tipo IV _____
- Tipo V _____
- Tipo VI _____

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

- Trastornos tiroideos _____
- Psoriasis _____
- Artritis Reumatoide _____
- Anemia perniciosa _____
- Alopecia areata _____
- Enfermedades inflamatorias del intestino _____
- Lupus sistémico _____
- Diabetes mellitus tipo I _____

ANTECEDENTES PATOLOGICOS FAMILIARES

- Vitiligo _____
- Síndrome de Voght-Koyanagi-Harada _____
- Síndrome de Alessandrini _____

Tamaño de macula a la captación: _____

Tamaño a las 4 semanas: _____

Tamaño a las 8 semanas: _____

Tamaño a las 12 semanas: _____

EFFECTOS ADVERSOS

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Final

➤ Prurito: _____ *Mínima: 1-25% _____

➤ Ardor: _____ *Leve: 26-50% _____

➤ Eritema _____ *Moderada: 51-75% _____

➤ Otros: _____ *Excelente: 76-100% _____

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	4 sem	8 sem	12 sem	16 sem
Mínima: 1-25%	_____	_____	_____	_____
Leve: 26-50%	_____	_____	_____	_____
Moderada: 51-75%	_____	_____	_____	_____
Excelente: 76-100%	_____	_____	_____	_____

ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD

<i>Actividad de la enfermedad</i>	<i>Puntaje</i>	Marcar con X
Actividad en las últimas 6 semanas	+4	
Actividad en los últimos tres meses	+3	
Actividad en los últimos seis meses	+2	
Actividad en el último año	+1	
Estable por al menos el último año	0	
Estable por al menos el último año y con repigmentación espontánea	-1	

TIEMPO DE MEJORA

*4 semanas _____

*8 semanas _____

*12 semanas _____

*16 semanas _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo

Nombre y Apellidos: _____ Edad: _____

Domicilio: _____

N° de Cédula: _____

DECLARO:

He sido informado/a de que voy a formar parte de un estudio de serie de casos con finalidad investigadora, el propósito del mismo es valorar la respuesta terapéutica del tratamiento para acelerar la repigmentación en el vitiligo de cara y axila.

Conozco que se me va a aplicar una fracción del medicamento tópico Tacrolimus 0.03% para conocer la respuesta terapéutica de dicho tratamiento.

Comprendo que mi participación en el ensayo es voluntaria y que puedo rechazar mi participación o abandonar en cualquier momento el ensayo sin penalización o pérdida de los beneficios a los que hubiera tenido derecho de otro modo. En cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el profesional que me ha explicado me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que he presentado.

Doy mi consentimiento para que antes, durante y con posterioridad al desarrollo del procedimiento puedan tomarse fotografías o películas de una parte o totalidad del procedimiento con fines exclusivamente científicos.

Firma del paciente o Tutor _____

Firma del médico Tratante: _____

Registros fotográficos

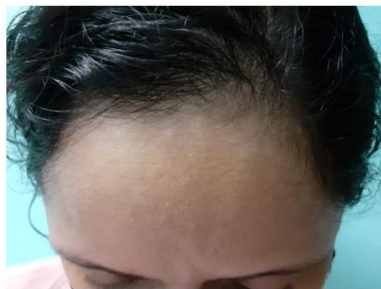
Paciente 1.



Captación



8 semanas



16 semanas

Paciente 2.



Captación



8 semanas



Continuación de paciente 2.



Paciente 3



Captación

12 semanas

16 semanas