

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“TERAPIA COMBINADA CON FOTOTERAPIA UVB-NB Y SUPLEMENTO DE
VITAMINA D ORAL EN PACIENTES CON VITÍLIGO: UN ENSAYO CLÍNICO,
ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO, PLACEBO-CONTROLADO.”**

Por

DRA. VALERIA FERNANDA GARZA DÁVILA


**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN DERMATOLOGÍA**

DICIEMBRE 2022

~~“TERAPIA COMBINADA CON FOTOTERAPIA UVB-NB Y SUPLEMENTO DE~~

“TERAPIA COMBINADA CON FOTOTERAPIA UVB-NB Y SUPLEMENTO DE
VITAMINA D ORAL EN PACIENTES CON VITÍLIGO: UN ENSAYO CLÍNICO,
ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO, PLACEBO-CONTROLADO.”

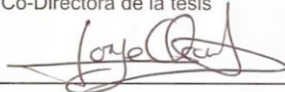
Aprobación de la tesis:



Dr. Adrián Bernardo Cuéllar Barboza
Director de la tesis



Dra. med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza
Co-Directora de la tesis



Dr. med. Jorge Ocampo Candiani
Profesor titular del programa
Coordinador de Investigación
Co-Director de la tesis



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

**~~VITAMINA D ORAL EN PACIENTES CON VITÍLIGO: UN ENSAYO CLÍNICO,
ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO, PLACEBO-CONTROLADO.~~**

DEDICATORIA

A mis padres Elda y Arturo, mis hermanos Caro y Arturo, por su apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros, Dr. Adrián Cuéllar, Dra. med. Maira Herz, Dra. med. Minerva Gómez y Dr. med. Jorge Ocampo por guiarme en este camino y compartir sus conocimientos.

A mis compañeros de residencia, gracias por su amistad y por hacer estos años mas ligeros. A todo el personal de enfermería, administrativo y de investigación por lograr esto posible.

Con dedicatoria especial y como homenaje al autor intelectual de este trabajo al Dr. med. Oliverio Welsh Lozano.*

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo I | Página |
|------------------------------|---------------|
| 1. RESUMEN..... | 6 |
| Capítulo II | |
| 2. INTRODUCCIÓN..... | 7 |
| Capítulo III | |
| 3. HIPÓTESIS..... | 11 |
| Capítulo IV | |
| 4. OBJETIVOS..... | 12 |
| Capítulo V | |
| 5. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 13 |
| Capítulo VI | |
| 6. RESULTADOS..... | 23 |
| Capítulo VII | |
| 7. DISCUSIÓN..... | 29 |
| Capítulo VIII | |
| 8. CONCLUSIONES..... | 32 |
| Capítulo IX | |
| 9. ANEXOS..... | 33 |
| a. Consentimiento informado | |
| b. Escalas | |

Capítulo X

| | |
|-----------------------|----|
| 10. BIBLIOGRAFÍA..... | 46 |
|-----------------------|----|

Capítulo XI

| | |
|---------------------------------|----|
| 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO..... | 50 |
|---------------------------------|----|

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 1. Características demográficas de pacientes incluidos..... | 23 |
|--------------------------------------------------------------------------|----|

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 2. Escala VASI comparadas en ambos grupos de manera basal y a las 24 semanas de intervención..... | 24 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 3. Niveles séricos de Vitamina D en ambos grupos de manera basal y a las 24 semanas de tratamiento..... | 26 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 4. Escala DLQI comparando niveles basales y a las 24 semanas en grupo placebo y grupo intervención, así como entre ambos grupos..... | 27 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABLA 5. Escala VitQoL comparando niveles basales y a las 24 semanas en grupo placebo y grupo intervención, así como entre ambos grupos..... | 28 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 1. Imágenes clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la administración de fototerapia UVB-NB y placebo..... | 24 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 2. Imágenes clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la administración de fototerapia UVB-NB y Vitamina D..... | 25 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| FIGURA 3. Imágenes clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la administración de fototerapia UVB-NB y Vitamina D..... | 25 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

FIGURA 4. Herpes simple labial tras 24 sesiones de fototerapia UVB-NB e hiperpigmentación de lesiones de vitiligo en región mentoniana.....28

CAPÍTULO I

RESUMEN

El vitiligo es un desorden pigmentario autoinmune frecuente que ha sido estudiado por muchas décadas. Múltiples estudios han probado la eficacia de la fototerapia en la repigmentación y debido a que se ha sugerido que la vitamina D tiene un rol importante en la melanogénesis e inmunoregulación, se ha visto la necesidad de realizar estudios probando la correlación entre la severidad del vitiligo y los niveles de vitamina D, así como posible tratamiento auxiliar.

Este es un ensayo clínico piloto, aleatorizado, triple ciego, placebo-controlado que incluyó 26 sujetos con vitiligo los cuales fueron aleatorizados (1:1) en uno de dos grupos: grupo de intervención y grupo control. Al grupo de intervención se le trató con 5,000 UI/día de vitamina D3 oral además de fototerapia UVB-NB y al grupo control se le administró placebo y fototerapia UVB-NB con una frecuencia de 2 sesiones por semana por un total de 6 meses. A nuestro conocimiento este estudio representa el primer ensayo clínico con mayor seguimiento con suplemento oral de vitamina D a 5,000 UI/día. Se midió el grado de repigmentación con la herramienta clinimétrica VASI evaluada de manera cegada por dos dermatólogos expertos con una correlación intraclase similar. La evaluación clínica se realizó de manera basal, así como cada 3 meses hasta concluir el estudio. Se midieron los niveles de vitamina D para correlacionar los niveles séricos respecto al progreso del grado de repigmentación a lo largo de todo el estudio. La medición sérica se tomó antes de iniciar tratamiento y al finalizar el protocolo, a los 6 meses. Al final del estudio, se encontró que el grado de repigmentación en el grupo intervención fué similar comparado con el grupo placebo, aumentando los niveles séricos de Vitamina D de igual manera en ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es el trastorno despigmentante más común en todo el mundo. Representa una enfermedad cutánea de etiología autoinmune adquirida caracterizada por máculas y parches acrómicos de bordes bien definidos que involucra tanto la piel y sus anexos así como mucosas. Afecta aproximadamente al 0.5%-2% de la población mundial, teniendo una mayor incidencia entre los 10 y 30 años, disminuyendo conforme la edad avanza, y sin mostrar alguna predilección por alguna raza o etnia ⁽¹⁾.

El vitiligo se clasifica en tres formas principales. El vitiligo no segmentario (vitiligo común o vitiligo diseminado), vitiligo segmentario y vitiligo mixto. El vitiligo no segmentario es la forma más común. Las lesiones se distribuyen típicamente en un patrón acrofacial (manos y pies, afectación facial periorificial) o diseminadas simétricamente por todo el cuerpo, y evolucionan de manera impredecible con el tiempo. Los pelos de la piel afectada permanecen pigmentados inicialmente ~~pero~~ pero pueden desarrollar leucotriquia (color blanco del cabello) con el paso del tiempo.

La mayoría de los casos de vitiligo no segmentario ocurren esporádicamente. Entre el 15% y el 20% de los pacientes tienen uno o más familiares de primer grado con vitiligo. Los adultos y los niños de ambos sexos se ven afectados por igual, aunque las mujeres buscan tratamiento con mayor frecuencia, probablemente como consecuencia de una mayor carga social.

Aunque aún no se dilucida completamente su etiología, se reconoce que esta condición es de etiología multifactorial con involucro de múltiples genes que confieren susceptibilidad ⁽²⁾. Existen múltiples hipótesis que ofrecen explicar la fisiopatología, las cuales son: mecanismos autoinmunes y citotóxicos, defectos melanocíticos

intrínsecos, mecanismos oxidantes-antioxidantes ^(3, 4, 5), anormalidades metabólicas y mecanismos neurales. Esta compleja fisiopatología resulta en una destrucción lenta, progresiva y selectiva de melanocitos funcionales, lo que se traduce en las lesiones características de este desorden pigmentario. Como resultado de los avances en el mejor entendimiento de la fisiopatología, los tratamientos para el vitiligo han ido progresando y teniendo como blanco estos mecanismos que desencadenan las lesiones hipopigmentadas.

La melanogénesis es la síntesis de melanina a través de una interacción inducida bioquímicamente entre queratinocitos y melanocitos. Esta inducción de melanogénesis puede obtenerse a través de fototerapia con radiación ultravioleta B de banda estrecha (UVB-NB).⁽⁶⁾ El mecanismo por el cual la terapia UVB-NB actúa es incrementando el *factor de transcripción de microftalmia (microphthalmia transcription factor, MITF)*, el cual incrementa la actividad tirosinasa en melanocitos, por tanto, resulta en mayor síntesis del producto de la enzima melanina ^(7, 8).

Los pacientes con vitiligo y otras condiciones autoinmunes han demostrado tener niveles bajos de vitamina D y la literatura reciente sugiere que hay una regulación de las células inmunes por esta vitamina ⁽⁹⁾. Se ha demostrado que la vitamina D está involucrada en favorecer la melanogénesis, y como los rayos UVB incrementan el nivel de 25-hidroxitamina D (25-OH) en sangre, se ha propuesto que el efecto de repigmentación por los rayos UVB se debe, en parte, a los niveles de vitamina D que se aumentan por la exposición a estos rayos y el rol que esta vitamina pudiera tener en la melanogénesis.

En un estudio se demostró una mayor maduración de melanosomas en células tratadas con dihidroxicolecalciferol en comparación con las células no tratadas ⁽¹⁰⁾. También se demostró que la vitamina D y los rayos UVB promueven la proliferación de los melanocitos ⁽¹¹⁾. La vitamina D ejerce su efecto a través de un receptor nuclear hormonal llamado receptor de vitamina D (VDR) y que es encargado de la modulación de aproximadamente 900 genes ⁽¹²⁾. Estos receptores se encuentran en queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células dendríticas y otras células del sistema inmune ⁽¹³⁾. Se ha demostrado la relación del vitiligo con un polimorfismo del

VDR-*Apa I*, lo que sugiere que la falta de respuesta celular por la vitamina D puede implicar una importante vía en la patogénesis del vitiligo ⁽¹⁴⁾.

El rol de la vitamina D en la homeostasis del Ca²⁺ es bien conocido. Biopsias de piel de pacientes con vitiligo han mostrado un transporte de calcio defectuoso. Esto resulta en una disminución de niveles de Ca²⁺ intracelular, lo que da como consecuencia una inhibición de la actividad tirosinasa, la enzima responsable de la producción de melanina ⁽¹⁵⁾. La vitamina D aumenta el tamaño, el número de dendritas y la cantidad de tirosina cinasa en melanocitos ⁽¹⁶⁾. Las propiedades de la vitamina D incluyen reducir las citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- α , responsables de las lesiones en pacientes con vitiligo ⁽¹⁷⁾, inhibir la presentación de antígenos ⁽¹⁸⁾, además de inhibir la apoptosis de los melanocitos por efectos de la IL-6 ⁽¹⁹⁾ y prevenir la activación de células T al suspender la transición de la fase temprana G1 a la tardía, gracias al efecto inhibitorio de TNF- α e IFN- α ⁽²⁰⁾. El tener propiedades antioxidantes ⁽²¹⁾, así como una actividad antiapoptótica por medio de la formación de esfingosina-1-fosfato en melanocitos protegidos con vitamina D fuertemente sugiere un rol importante en la fisiopatología del vitiligo ⁽²²⁾. Todos estos defectos y descubrimientos apoyan a la idea de que la vitamina D puede incrementar la magnitud y rapidez de repigmentación de las lesiones cuando se usa en una terapia combinada.

El índice de puntuación del área de vitiligo (VASI) se reconoce como una escala paramétrica útil para medir el grado de severidad de la enfermedad. Este es determinado por la palma de la mano del médico, incluyendo los dedos. Los valores de la despigmentación residual se basan en qué tanto se extiende esta despigmentación en cada parche medida por la unidad de la mano. Se obtienen resultados desde el 0% hasta el 100%, siendo el 100% el puntaje de mayor severidad.³⁵ El Vitiligo European Task Force assessment (VETF) propone un consenso para definir la enfermedad y asesorar resultados de los tratamientos utilizando un sistema que combina un análisis de la extensión, estadio y progresión de la enfermedad (cuantificar área afectada).³⁶

La calidad de vida se refiere al funcionamiento físico, el estado psicológico y las interacciones sociales con los demás, y abarca factores subjetivos, generalmente desde la perspectiva del paciente.¹ El vitiligo tiene un gran impacto en la calidad de

vida, muchos pacientes se sienten estresados y estigmatizados por su condición. El vitiligo conduce con frecuencia a una baja autoestima y conductas de evitación debido al miedo y las evaluaciones negativas de los demás. Además, prevalecen las discrepancias entre la eficacia de la terapia, la evaluación del médico y las expectativas del paciente, lo que genera frustración para el paciente y su familia. Varios factores afectan el impacto del vitiligo, incluida la edad de inicio, la extensión, la distribución, el estigma, la disfunción sexual, la autoestima y el autoconcepto, la eficacia del tratamiento y del manejo general.

La extensión de las lesiones que involucran la cara, los brazos, las piernas y las manos se correlaciona con un Índice de Calidad de Vida Dermatológica (DLQI) más bajo.⁴¹ Cuanto más alto es el puntaje, más se deteriora la calidad de vida.^{1,37,41} Se demostró que la estigmatización es el factor más influyente en el bienestar del paciente y la calidad de vida percibida, más que la edad de inicio o la duración de la enfermedad.¹ Además, se han informado escalas específicas de vitiligo como el VitQoL.

El manejo de un paciente con vitiligo requiere tiempo para una evaluación inicial cuidadosa, que incluye la evaluación de la historia y los factores de riesgo del paciente, un examen clínico y puntuación (incluidas las iconografías). El objetivo del tratamiento se centra en detener la progresión de la enfermedad y repigmentar la piel afectada. Toda la piel debe ser examinada bajo luz natural y lámpara UV. La identificación del tipo de enfermedad guía el manejo más adecuado de manera individualizada. A todos los pacientes con vitiligo de ~~cualquier~~ cualquier tipo se les debe ofrecer apoyo psicológico y asesoramiento debido al impacto de la enfermedad en su calidad de vida.

Las opciones de tratamiento revisadas en las guías de tratamiento ~~e~~Europeas⁴² incluyeron terapias tópicas (como corticosteroides, inmunomoduladores, melagenina derivada de la placenta y vitamina D), fototerapia²⁹ (como terapia de luz ultravioleta B (UVB-NB con un mínimo de 18-32 sesiones) o UVA de banda estrecha; psoraleno combinado con UVA (PUVA) y lámpara excimer), tratamientos orales (como corticoides y antioxidantes), tratamientos quirúrgicos y otras intervenciones (tratamientos combinados).¹

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Los pacientes que reciben concomitantemente fototerapia UVB-NB y suplemento oral de vitamina D presentarán una optimización de la repigmentación, reflejada en una menor dosis acumulada de radiación UV, mejoría en las escalas de clinimetría y cuestionarios de calidad de vida, en comparación con los pacientes tratados con fototerapia UVB-NB como monoterapia.

HIPÓTESIS NULA

~~La hipótesis nula se piensa que No~~ hay diferencia en la repigmentación entre los pacientes que reciben concomitantemente fototerapia UVB-NB y vitamina D3 en comparación con los pacientes tratados con fototerapia UVB-NB como monoterapia.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento combinado de fototerapia UVB-NB en combinación con suplemento oral de vitamina D mejora la repigmentación de lesiones en pacientes con vitiligo?

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia (grado de repigmentación) y la mejoría de la calidad de vida de la terapia combinada con fototerapia UVB-NB y suplementación oral con vitamina D3 en comparación con fototerapia UVB-NB como monoterapia en pacientes con vitiligo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar si el uso de suplementación oral con vitamina D3 contribuye a acelerar la repigmentación de lesiones de vitiligo tratadas con fototerapia UVB-NB, reflejándose en ~~una menor~~ una menor dosis acumulada de fototerapia.
- Evaluar los niveles séricos de vitamina D basalmente ~~previamente al iniciar~~ previamente al iniciar y al finalizar el tratamiento con fototerapia UVB-NB.
- Comparar la calidad de vida de los sujetos de los grupos control (fototerapia UVB-NB + ~~placebo~~) placebo y de investigación (fototerapia UVB-NB + suplementación oral de vitamina D).
- Correlacionar los resultados obtenidos con las herramientas para evaluar la actividad de la enfermedad (VASI).
- Correlacionar los resultados obtenidos con las herramientas para evaluar la calidad de vida del paciente (VitiQoL y DLQI).

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y características de la muestra

Se llevará a cabo un ensayo clínico controlado sujeto a estudio piloto, aleatorizado (1:1 para dos grupos), triple ciego, con placebo como control, donde se evaluarán 26 pacientes en total afectados por vitiligo, que serán divididos en dos grupos: el primer grupo será el de intervención y recibirá el suplemento oral de Vitamina D3 y fototerapia con UVB-NB; y el segundo grupo recibirá placebo junto con fototerapia UVB-NB. Se llevará a cabo en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el Servicio de Dermatología, ubicado en Monterrey, Nuevo León, México.

Proceso de aleatorización

Se reclutarán 26 sujetos participantes y se realizará una aleatorización por medio de la herramienta GraphPad. El programa distribuirá 26 sujetos en dos grupos: siendo grupo A el de intervención y grupo B el de control. De esta manera se obtendrán 13 sujetos por cada grupo de manera homónima y se asegurará que haya el menor sesgo posible.

Se enumerarán cajas del 1-26, las cuales 13 contendrán el tratamiento con la vitamina D y serán asignadas al grupo de intervención; y los 13 restantes contendrán el placebo, que serán asignadas al grupo control. Cada una de las cajas se asignará respectivamente al número de cada sujeto asignado por el proceso de aleatorización. Únicamente una persona no incluida en el proceso de triple ciego podrá conocer cuál es el contenido real de cada frasco que corresponde a cada caja. Esta misma persona será la que registrará el contenido real de la caja en el expediente y podrá llevar un control de la administración de la medicación en estudio. Los frascos que contienen la vitamina D y el placebo serán idénticos, a excepción del contenido del ingrediente

activo. Así se asegura que ningún miembro del equipo de trabajo, equipo de estadística, así como los participantes tengan noción de lo que están tomando y asegurar el triple cegamiento.

Criterios de inclusión

Los sujetos serán elegibles para ser incluidos en el estudio solo si cumplen todos los siguientes criterios:

- 1) Sujetos masculinos y femeninos >18 años al momento de la aleatorización.
- 2) Tener >5% de área afectada en la piel.
- 3) Sujetos con vitiligo generalizado inactivo (considerado como mínimo 6 meses), es decir, que no hayan experimentado lesiones espontáneas o que la enfermedad se muestre estable, sin ninguna nueva lesión ni con un rápido progreso de esta.
- 4) No haber recibido tratamiento con fototerapia.
- 5) No haber respondido a tratamiento con corticosteroides tópicos después de por lo menos 8 semanas o haber fallado a terapia sistémica con inmunomoduladores después de al menos 12 semanas.

Criterios de exclusión

Los sujetos serán excluidos del estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios:

- 1) Sujetos con ~~involucro~~ involucro <5% de superficie corporal total afectada.
- 2) Usar multivitamínicos, tratamiento con diuréticos, inhibidores de lipasa (como el orlistat).
- 3) Tener alteraciones en la homeostasis del calcio (ej.: hiperparatiroidismo primario, secundario, terciario), o pacientes con falla renal y/o hepática (ej.: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cirrosis).
- 4) Sujetos con enfermedades gastrointestinales de malabsorción por la inadecuada absorción del tratamiento. (ej.: enfermedad celíaca, síndrome de intestino corto, enfermedad de Whipple).
- 5) Mujeres embarazadas o lactando.
- 6) Sujetos con cáncer.
- 7) Sujetos con historia de cáncer de piel no melanoma y/o melanoma.

- 8) Sujetos con alguna otra enfermedad autoinmune que se encuentren bajo algún tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador que pueda afectar la evolución del vitíligo, comprometiendo los resultados de esta investigación. (Entendiéndose como autoinmune, enfermedades en las cuales nuestro sistema de defensa ataca a nuestro propio cuerpo).
- 9) Enfermedades fotosensibles (ej.: dermatitis actínica, porfiria, melanoma, xeroderma pigmentoso) o estar utilizando medicamentos fotosensibilizantes.
- 10) Usar tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor de manera sistémica para cualquier condición autoinmunitaria o de otra índole que pudiese alterar la evolución del vitíligo, o favorecer carcinogénesis al combinarlo con fototerapia.
- 11) Práctica frecuente de actividades que impliquen exposición solar intensa v.gr. actividades recreativas (practicar pesca, etc.) o deportivas (jugar golf, tenis, etc.) o uso de camas de bronceado.

Criterios de eliminación

Los sujetos serán retirados del estudio si cumplen cualquiera de los siguientes criterios en cualquier momento del estudio:

- 1) Pacientes que hayan empezado un tratamiento ajeno al estudio como: uso de corticosteroides en forma tópica o cualquier otra terapia sistémica incluyendo suplementos vitamínicos y herbolaria. Además de tratamientos alternativos como acupuntura, homeopatía, terapia con imanes, etc.
- 2) Pacientes que desarrollen otra enfermedad autoinmune posterior al enrolamiento.
- 3) Pacientes que se embaracen durante el estudio.
- 4) Pacientes que sean incapaces de apegarse a los requerimientos del protocolo v.gr. acudir a visitas, asistencia a fototerapias, tolerar tratamiento dentro de la cabina, etc.
- 5) Pacientes que retiren su consentimiento.

Aspectos de intervención

Todos los pacientes se sometieron a una cabina completa de fototerapia UVB-NB (Daavlin Spectra 311/350). Todos los participantes acudieron con una frecuencia de 1 a 2 sesiones/semana de manera puntual por un periodo de 6 meses hasta

completar un mínimo de 48 sesiones para su evaluación. Se inició con una dosis de 200 mJ/cm² y cada sesión se incrementó la dosis en un 10-20% de la previa hasta obtener un eritema asintomático que duró máximo 24 horas ⁽²⁹⁾. Al obtener un eritema asintomático ligeramente rosado, la dosis se mantuvo hasta que el eritema desapareció, después se continuó incrementando la dosis en un 10-20% cada sesión. Si el eritema fue rojo brillante, originó alguna sensación de ardor, dolor o ampolla, se suspendió la fototerapia hasta que el eritema mostró regresión y se resolvieron los síntomas. Al reiniciar las sesiones de fototerapia se reinició con una dosis inferiores a la última que indujo quemadura.

La dosis máxima aceptable para la cara ~~fué~~ fue de 1500 mJ/cm², mientras que para el cuerpo 3000 mJ/cm², basándonos en las recomendaciones del comité del Vitiligo Working Group. Se necesitan al menos 18 a 36 sesiones de fototerapia para poder valorar si hay alguna respuesta al tratamiento y se debió asistir a 48 o más sesiones como mínimo antes de que se suspenda el tratamiento por falta de resultados. No se ha encontrado mayor riesgo de malignidad cutánea en ningún fototipo en relación con la cantidad de sesiones de fototerapia UVB-NB.

En caso de que un paciente no acudiera a sesiones de ~~fototerapia, se~~ fototerapia, se tomaron los siguientes parámetros como ajuste de dosis: si se ausentó por 4-7 días se mantuvo la misma dosis, de 8-14 días un 25%, de 15-21 días un 50%, y más de 21 días se reinició con la dosis inicial de 200 mJ/cm². A todos se les recomendó usar protector solar con FPS >30 con aplicación cada 4 horas.

El suplemento oral de vitamina D consistió en su forma D₃ en cápsulas que fueron administradas de forma diaria en dosis de 5,000 UI. Al grupo control se le ~~administró~~ ~~placebe~~ administró placebo en la misma presentación. Se le ~~indicó~~ indicó al paciente que tom~~arae~~ arae el suplemento de vitamina D después del desayuno y de preferencia, ~~que~~ ~~contenga~~ con una cantidad mínima de grasa para permitir su apropiada absorción con suficiente agua. El placebo no contuvo principio activo y consistió en cápsulas proporcionadas por la farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Definición de dosis a emplear

Hasta ahora ningún comité o guía clínica ha podido consensar en cuál es la mejor dosis de vitamina D, especialmente en poblaciones entre 4 a 65 años de acuerdo a las guías de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) y Committee on Medical Aspects of food policy 'Department of Health of United Kingdom. El "Scientific Advisory Committee on Nutrition" está considerando si se debe de establecer un consumo de nutriente de ~~referencia-~~referencia-⁽³⁰⁾ Ha surgido evidencia sobre las concentraciones en sangre óptimas para obtener efectos extra esqueléticos de la vitamina D, como la inmunomodulación, y se ha establecido que concentraciones entre 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) son óptimas para satisfacer las necesidades de tejidos extra esqueléticos que tienen receptores de vitamina D. Para obtener esta concentración y mantenerla, se requiere suplementar 3,000-5,000 UI por día de vitamina D de manera regular y constante. ⁽³¹⁾ En general, la mayoría de las recomendaciones establecen que la concentración máxima límite para satisfacer estas necesidades son de 50-60 ng/mL (hasta 150 nmol/L). ⁽³²⁾

Aunque una intoxicación por exceso de vitamina D es muy rara, y se debe principalmente a los efectos de la hipercalcemia, es importante definir las dosis de vitamina D, o su concentración en sangre, para evitar llegar a ese riesgo relativo de toxicidad. Es generalmente aceptado que una concentración sérica de 25(OH)-vitamina D hasta de 100 ng/mL (250 nmol/L) es seguro para niños y adultos, a excepción de aquéllos que tienen una hipersensibilidad hacia la vitamina D. Se necesitan 100 UI de vitamina D3 al día para incrementar en suero 1 ng/ml (2.5 nmol/L) después de 2 a 3 meses.

Hay múltiples estudios demostrando que la vitamina D es probablemente de las vitaminas menos tóxicas, ~~de acuerdo a~~ de acuerdo con *Dudenkov et al* ⁽³³⁾ que evaluó más de 20,000 muestras séricas midiendo vitamina D, medidas en la Mayo Clinic del 2002-2011, asesorando la potencialidad de toxicidad por parte de la vitamina D (determinada por la presencia de una hipercalcemia). Se observó que un incremento de 20 veces en el número de individuos con concentraciones séricas de vitamina D >50 ng/mL (>75 nmol/L) se asociaron con un nivel normal de calcio sérico. Solo encontraron que una persona tuvo hipercalcemia cuando tenía vitamina D con una concentración de 364 ng/mL (910 nmol/L). Ekwaru et al ⁽³²⁾ reportó que adultos canadienses, que consumían hasta 20,000 UI de vitamina D3 diaria, tuvieron un

incremento de vitamina D sérica de hasta 60 ng/mL (150 nmol/L), pero sin evidencia de toxicidad.

Definición de niveles de Vitamina D

Los valores <20 nmol/L (<8 ng/mL) se consideran como deficiencia severa, unos niveles entre 20-50 nmol/L (8-20 ng/mL) reflejan una deficiencia moderada, 50-74 nmol/L (20-30 ng/mL) indican insuficiencia y 75 o más nmol/L (>30 ng/mL) se define como suficiencia de vitamina D ⁽³⁴⁾.

Recolección de datos para análisis estadístico

A todos los pacientes se les ~~realizará~~ realizó una historia clínica completa, exploración física detallada de las lesiones en piel y mucosas y análisis sanguíneos para monitorear niveles de vitamina D, calcio, fósforo y albúmina en suero. Se documentarán datos como edad, sexo y tiempo de actividad del vitiligo.

A todos los pacientes se les ~~tomarán~~ tomó muestras de sangre de manera basal, a los 3 y 6 meses de iniciado el protocolo. Se ~~medirá~~ midió de manera basal niveles de vitamina D en suero, calcio, fósforo y ~~albúmina~~ albúmina, así como medición de TSH para descartar presencia de enfermedad tiroidea. A los tres meses del inicio del tratamiento se medirán únicamente calcio, fósforo y albúmina con la finalidad de prevenir intoxicación por vitamina D. A los 6 meses, se medirán niveles de vitamina D así como calcio, fósforo y albúmina. La exploración física y notas médicas para evaluar la evolución y apego al tratamiento se realizarán cada 6 semanas.

Principio del test para cuantificación de vitamina D

La vitamina D3 será cuantificada por un test inmunológico (Elecsys Vitamin D3 (25-OH) in vitro. Este inmuno-ensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en los inmunoanalizadores Elecsys y cobas e. El principio de competición con una duración total de 18 minutos.

- Primera incubación: la 25-OH vitamina D3 de la muestra (35µL) compite con la vitamina D marcada con biotina en el complejo contenido en el reactivo R2 (vitamina D-biotina/anticuerpo monoclonal específico anti-25-OH vitamina D3 marcado con rutenio). La cantidad restante del complejo (vitamina D

biotinilada/anticuerpo monoclonal específico anti-vitamina D3 marcado con rutenio) depende de la concentración de analito en la muestra.

- Segunda incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

Se tomarán fotografías a todos los pacientes al inicio del estudio, y cada 3 meses para poder evidenciar cambios de pigmentación. Todas las fotografías serán tomadas con la misma cámara, en las mismas condiciones de luz y distancia (Canon PowerShot SX530 HS). Para poder dar seguimiento al tratamiento de cada paciente, así como poder cuantificar y calificar la mejoría, se optará por utilizar herramientas objetivas que serán útiles para poder valorar el progreso cada 3 meses tales como VASI y VETF assessment.

Vitiligo Area Scoring Index⁽³⁵⁾.

El VASI es determinado por la palma de la mano del médico, incluyendo los dedos (cada unidad de mano es definida como un 1% de área de despigmentación) y se utiliza la siguiente fórmula: $VASI = \sum (\text{Unidades de mano}) \times (\text{despigmentación residual})$. Los valores de la despigmentación residual se basan en qué tanto se extiende esta despigmentación en cada parche medida por la unidad de la mano y los valores posibles son: 0%, 10% cuando hay solo manchas muy pequeñas de despigmentación, 25% cuando el área de pigmentación excede el área de despigmentación, 50% cuando el área despigmentada es igual a la pigmentada, 75% cuando el área despigmentada excede a la pigmentada y 100% cuando no hay pigmentación presente. Se obtienen resultados desde el 0% hasta el 100%, el 100%

siendo el puntaje de mayor severidad. VASI será realizado al inicio del protocolo y cada 3 meses. La evaluación de la cara y cuello será reportada por separado.

VETF assessment

El VETF assessment propone un consenso para definir la enfermedad y asesorar resultados de los tratamientos utilizando un SS Sistema que combina un análisis de la extensión, estadio y progresión de la enfermedad (cuantificar área afectada). La valoración por VETF se realizará cada 3 meses y nos será útil para verificar resultados obtenidos con el VASI. En resumen, la extensión de la enfermedad se determinará por la regla de los 9. El estadio se basará en la pigmentación cutánea y vellosa en los parches de vitiligo. La enfermedad se clasificará en un estadiaje del 1-3 en base a la mácula más larga en cada región del cuerpo, excepto manos y pies, que son evaluados por separado y globalmente como una sola área. La evaluación de la extensión de la enfermedad es basada en una examinación con lámpara de Wood en la misma mácula más larga de la región del cuerpo. La lámpara de Wood es de mucha ayuda para una valoración combinada de estadiaje y extensión en la misma área seleccionada. ⁽³⁶⁾

Además se aplicarán cuestionarios VitiQoL y DLQI para valorar la calidad de vida del paciente previo al inicio del tratamiento, cada 3 meses y al final del estudio. (0,3,6 MESES):

VitiQoL

Para poder evaluar la calidad de vida en los pacientes con vitiligo se utilizará la herramienta Vitiligo-Specific Quality-of-life instrument (VitiQoL) que consiste en 16 ítems, de los cuales el paciente responderá de acuerdo a cómo percibe la gravedad de su enfermedad y qué tanto afecta su calidad de vida. Se utilizará un cuestionario que fue adaptado a español y población mexicana por *Morales et al* con un alfa Cronbach de 0.932. ⁽³⁷⁾

El cuestionario será aplicado a cada paciente antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el tratamiento de 6 meses para poder evaluar el impacto que tiene el tratamiento en la mejoría de la calidad de vida percibida por el paciente.

DLQI

El Dermatology Life Quality Index (DLQI) es un cuestionario que se emplea para medir la calidad de vida del paciente relacionada con la salud de personas que padecen una enfermedad de la piel. Esta herramienta aborda aspectos como síntomas y sentimientos, actividades diarias, relaciones personales y efectos adversos de los tratamientos. ⁽³⁸⁾

Cada pregunta es contestada en una escala de Likert de 4 puntos:

Muchísimo = 3, Mucho = 2, Un poco = 1, Nada = 0, No relacionado = 0, Pregunta sin responder = 0.

El DLQI es calculado al sumar el puntaje de cada pregunta, resultando en un máximo de 30 y un mínimo de 0. Entre más alto sea el puntaje significa una mayor afectación de la calidad de vida del paciente. Un puntaje mayor de 10 indica que la vida del paciente está severamente afectada por su enfermedad de la piel.

Interpretación de los resultados:

0-1 = sin efecto en absoluto en la vida del paciente; 2-5 = poco efecto en la vida del paciente; 6-10 = efecto moderado en la vida del paciente; 11-20 = gran efecto en la vida del paciente; 21-30 = efecto extremo en la vida del paciente

Análisis estadístico

Las iconografías fueron analizadas por dos dermatólogos expertos para determinar el grado de severidad por la escala de Vitiligo Area Severity Score (VASI). Los resultados fueron comparados y se realizó por el coeficiente de correlación intraclase la cual demostró similitud entre ambos analizadores con un valor de 0.92.

En la estadística descriptiva, las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se utilizó la media y su desviación estándar, así como la mediana y rango.

Se evaluó la normalidad de la distribución de los datos con la prueba de Kolmogórov-Smirnov, y dependiendo del resultado se decidió utilizar pruebas paramétricas o su equivalente de no paramétricas. En el análisis de variables cuantitativas entre grupos pareados se utilizó la prueba de McNemar y Chi cuadrada o Prueba exacta de Fisher

en caso de grupos independientes. Para las variables cuantitativas se evaluaron con la T student o Wilcoxon y ANOVA o Kruskal-Wallis. Pruebas de coeficiente de correlación lineales se usaron para mostrar relación entre la severidad de las lesiones y la vitamina D antes y después del tratamiento. Se consideraron estadísticamente significativos los valores $p < 0.05$. Todos los análisis de datos se realizaron utilizando Statistical Package for the Social Sciences para Windows (SPSS Inc, Chicago, IL).

Aspectos éticos

Debido a que se irradiaron pacientes con luz UVB-NB, existe el riesgo de desarrollar reacción de eritema o ardor durante el procedimiento. Al manifestarse estos efectos adversos se disminuyeron la dosis de la fototerapia y todo efecto adverso se registró en el expediente clínico correspondiente. A todos los pacientes se les explicó de manera detallada el propósito del estudio y el cómo este los beneficiaría, así como los potenciales efectos adversos.

Todos los datos recolectados durante la historia clínica, exploración física y fotografías fueron tratados y manejados de manera confidencial y nunca se utilizaron para revelar la identidad de los mismos. Todo esto se dió a conocer en un consentimiento informado para que el interesado en participar pudiera firmar de enterado sobre los beneficios y las molestias que se pudieran llegar a presentar, así como 2 testigos que validaran esta información. Cualquier duda fue resuelta para que el interesado estuviera completamente informado. El proyecto se sometió a aprobación por el comité de ética e investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" y fue aprobado con éxito.

RESULTADOS

De los 26 sujetos incluidos, solo 15 completaron todas las visitas hasta la semana 24 con un total de 48 sesiones de fototerapia UVB-NB. La razón más común para la retirada del estudio fue el incumplimiento de las sesiones de fototerapia debido al retorno a las actividades que previamente fueron suspendidas debido a la pandemia por COVID-19.

El estudio incluyó un total de 8 hombres (53.3%) y 7 mujeres (46%). Su edad varió de 24 a 58 años con una edad media de 42.27 (DE 11.57). Las características de los pacientes incluidos son mostradas en la **Tabla 1**. Ocho pacientes fueron aleatorizados en el grupo de intervención y siete en el grupo de placebo. En el grupo de intervención, la edad varió de 19 a 57 años con una media de 37.4 años (DS 12) y la media de VASI en la semana 0 fue de 13.8 (DE 8.9). En el grupo 2 que fue tratado con placebo la edad tuvo un rango mas corto de 24 a 58 años con una media de 40.5 años (DS 11.6), y la media de VASI fue 28.08 (DE 6.2) al inicio del estudio. En la semana 24, se obtuvo una reducción de VASI para ambos grupos siendo estadísticamente significativa únicamente para el grupo placebo ($p=0.05$) sin diferencia estadística entre ambos grupos ($p=0.15$). ~~Los resultados de la escala de severidad de la enfermedad para ambos grupos es~~ Los resultados de la escala de severidad de la enfermedad para ambos grupos son mostradas en la **Tabla 2**. Se muestran ejemplos de la respuesta clínica de tres pacientes de ambos grupos en las **Figuras 1, 2 y 3**.

| | Grupo 1 | Grupo 2 |
|-----------|-----------|-----------|
| Total | 8 (53.3%) | 7 (46.6%) |
| Sexo | | |
| • Hombres | 5 (62.5%) | 3 (42.9%) |
| • Mujeres | 3 (37.5%) | 4 (57.1%) |
| Fototipo | | |

| VASI | Grupo 1 | | | Grupo 2 | | | P value |
|------------|---------------|-------|--------------------|---------------|-------|--------------------|---------|
| | No | Media | DS | No | Media | DS | |
| Basal | 8 | 13.8 | 8.9 | 5 (62.5%) | 28.08 | 6.2 | 0.18 |
| 24 semanas | 8 | 5.3 | 2.9 | 7 (87.5%) | 13.9 | 15.9 | 0.15 |
| | | | 19.57 (media 37.4) | | | 24.58 (media 40.5) | |
| | <i>p=0.32</i> | | | <i>p=0.05</i> | | | |

Tabla 1. Características demográficas de pacientes incluidos.

Tabla 2. Escala VASI comparadas en ambos grupos de manera basal y a las 24 semanas de intervención.

- Con formato: Fuente: 11 pto
- Con formato: Fuente: 11 pto
- Con formato: Fuente: 11 pto
- Con formato: Fuente: 11 pto
- Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 11 pto
- Tabla con formato
- Con formato: Fuente: 12 pto
- Con formato: Centrado, Interlineado: 1.5 líneas
- Con formato: Fuente: 12 pto, Cursiva
- Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Cursiva
- Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 12 pto, Cursiva
- Con formato: Fuente: 12 pto, Cursiva
- Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, 11 pto

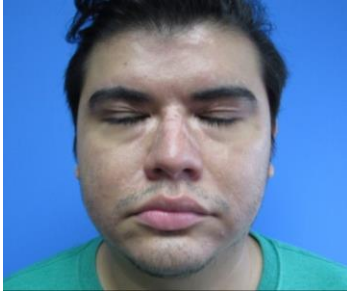
| PACIENTE 1 GRUPO 2 (Placebo) | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| Visita 1 (Basal) VASI: 10 Vitamina D: 7.93 ng/mL (Deficiencia grave) | Visita 2 (3 meses) VASI: 8 | Visita 3 (6 meses) VASI: 8 Vitamina D: 50.8 ng/mL (Niveles suficientes) |

Figura 1. Imágenes clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la administración de fototerapia UVB-NB y placebo.

PACIENTE 2
GRUPO 1 (Vitamina D)



Visita 1 (Basal)

VASI: 46.5

Vitamina D: 39.15 ng/mL
(Niveles suficientes)

Visita 2 (3 meses)

VASI: 32.35

Visita 3 (6 meses)

VASI: 21.65

Vitamina D: >70 ng/mL (Niveles
suficientes)

Figura 2. Imágenes clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la administración de fototerapia UVB-NB y suplemento oral de Vitamina D.

PACIENTE 3
GRUPO 1 (Vitamina D)



Visita 1 (Basal)

VASI: 91.1

Vitamina D: 45 ng/mL
(Niveles suficientes)

Visita 2 (3 meses)

VASI: 75.6

Visita 3 (6 meses)

VASI: 53.7

Vitamina D: >70 ng/mL
(Niveles suficientes)

Figura 3. Imágenes clínicas a los 0, 3 y 6 meses de la administración de fototerapia UVB-NB y suplemento oral de Vitamina D.

Los valores de 25(OH)D <8 ng/mL (<20 nmol/L) se consideraron deficiencia grave, deficiencia moderada de 8-20 ng/mL (20-50 nmol/L), insuficiencia de 20-30 ng/mL (50-74 nmol/L) y niveles suficientes de >30 ng/mL (75 o más nmol/L). [En la evaluación basal,](#) eEn el grupo de intervención, 4 pacientes tenían niveles suficientes de 25(OH)D, 3 deficiencia moderada y 1 deficiencia grave con una media de 23.3 ng/ml (DS 13.8). Tres pacientes del grupo placebo tuvieron niveles basales suficientes, 2 insuficientes y 2 moderados de 25(OH)D con una media de 27.8 ng/mL (DE 13.1), sin diferencia estadística entre los grupos (p 0.47). A las 24 semanas, todos los pacientes de ambos grupos mostraron niveles séricos suficientes de 25(OH)D sin diferencia estadística entre ellos (p= 1). **(Tabla 3)** La correlación entre la disminución media de VASI y el aumento de los niveles séricos de vitamina D a las 24 semanas de tratamiento no mostró una diferencia significativa entre los dos grupos.

| Vitamina D basal | Grupo 1 | | Grupo 2 | | P value |
|------------------------------|---------|------|---------|------|---------|
| | No. | % | No. | % | |
| Suficiencia | 4 | 50 | 3 | 42.9 | 0.73 |
| Insuficiencia | 0 | 0 | 2 | 28.6 | |
| Deficiencia moderada | 3 | 37.5 | 2 | 28.6 | |
| Deficiencia severa | 1 | 12.5 | 0 | 0 | |
| Vitamina D 24 semanas | | | | | |
| Suficiente | 8 | 100 | 7 | 100 | 1 |

Tabla 3. Niveles séricos de Vitamina D en ambos grupos de manera basal y a las 24 semanas de tratamiento.

El DLQI fue valorado al inicio del tratamiento mostrando una media de 2.7 para el grupo intervención y 3.2 para el grupo placebo. A las 24 semanas de tratamiento el grupo intervención con vitamina D mostró un aumento en el puntaje medio del DLQI (3.25) sin una diferencia estadísticamente significativa (p=0.67). El grupo placebo mostró una disminución en el DLQI medio (1.4) a las 24 semanas de tratamiento con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.015). No se encontraron diferencias significativas en el DLQI entre los 2 grupos de tratamiento a las 24 semanas (p 0.19).

(Tabla 4)

| DLQI | Grupo 1 | | Grupo 2 | | P value |
|------------|---------------|------|----------------|-----|---------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| Inicial | 2.7 | 3.5 | 3.2 | 2.4 | 0.24 |
| 24 semanas | 3.25 | 3.01 | 1.4 | 1.6 | 0.19 |
| | <i>p=0.67</i> | | <i>p=0.015</i> | | |

Tabla 4. Escala DLQI comparando niveles basales y a las 24 semanas en grupo placebo y ~~grupey grupo~~ intervención, así como entre ambos grupos.

La escala de calidad de vida específica para vitiligo representada por el VitQoL fue valorada al inicio del tratamiento para ambos grupos. En el grupo 1 se obtuvo una media de 25.8 y en el grupo 2 fue de 23.48. a las 24 semanas de tratamiento se obtuvo una reducción para ambos grupos ($p=0.26$ y $p=0.24$ respectivamente), sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p=0.30$). **(Tabla 5)** La asociación de la escala VASI y VitQoL mostró una correlación positiva a las 24 semanas ($p=0.008$)

| VitQoL | Grupo 1 | | Grupo 2 | | P value |
|------------|---------------|------|---------------|-------|---------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| Inicial | 25.8 | 24.9 | 25.14 | 23.48 | 0.93 |
| 24 semanas | 16.25 | 18.6 | 16.14 | 13.4 | 0.30 |
| | <i>p=0.26</i> | | <i>p=0.24</i> | | |

Tabla 5. Escala VitQoL comparando niveles basales y a las 24 semanas en grupo placebo y grupo intervención, así como entre ambos grupos.

La dosis acumulada de fototerapia reportada en mJ/cm^2 fue cuantificada en ambos grupos a las 24 semanas de tratamiento tras 48 sesiones de fototerapia. El grupo 1 tratado con fototerapia en conjunto con vitamina D mostró una media de 41,863 mJ/cm^2 y el grupo 2 tratado con fototerapia y placebo un total de 49,995.5 mJ/cm^2 sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a las 24 semanas de tratamiento ($p=0.81$). Debido a que no se encontró significancia estadística respecto a la dosis acumulada de fototerapia, no se realizó asociación con la mejoría en la severidad de la enfermedad.

Con formato: Fuente: Cursiva

Con formato: Fuente: Cursiva

Con formato: Centrado

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Cursiva

Comentado [ABCB1]: agregar mejoría individual por grupo

Con formato: Fuente: Cursiva

Con formato: Centrado

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Cursiva

Con formato: Fuente: Cursiva

Con formato: Fuente: (Predeterminada) Arial, Cursiva

Seis pacientes tuvieron efectos adversos, todos los cuales fueron efectos secundarios conocidos de la fototerapia. Los efectos secundarios más comunes observados fueron hiperpigmentación de las lesiones de vitiligo durante su fase de repigmentación en 3 (20%) pacientes, reactivación del virus del herpes oral en 2 (13.3%) y ampollas en un solo (6.6%) paciente. **(Tabla 6 y Figura 4)** Los casos de herpes labial fueron sometidos a tratamiento antiviral y las sesiones de fototerapia fueron suspendidas hasta la resolución de lesiones herpéticas y ampollosas. Ningún paciente refirió síntomas asociados a intoxicación por vitamina D ni se reportaron valores anormales de calcio, fósforo o albúmina.

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Efectos adversos | 6 (40%) |
| Asociados a fototerapia | 6 (100%) |
| • Hiperpigmentación | 3 (20%) |
| • Reactivación de herpes labial | 2 (13.3%) |
| • Ampollas | 1 (6.6%) |

Tabla 6. Efectos adversos

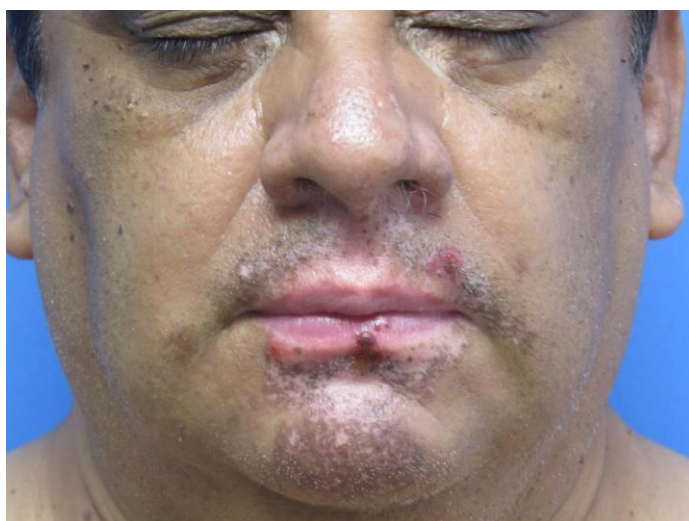


Figura 4. Herpes simple labial tras 24 sesiones de fototerapia UVB-NB e hiperpigmentación de lesiones de vitiligo en región mentoniana.

DISCUSIÓN

El vitiligo es una enfermedad autoinmune que afecta alrededor del 0.5% al 2% de la población mundial. Se conoce un ligero predominio en las mujeres que en los hombres y se sugiere refleja una mayor preocupación por cuestiones cosméticas, comparado con nuestra población, el grupo masculino tuvo un ligero predominio en el 53.5%.

En vitiligo y otras condiciones autoinmunes han demostrado tener niveles bajos de vitamina D y la literatura reciente sugiere que hay una regulación de las células inmunes por esta vitamina. Se ha determinado que la vitamina D está involucrada en favorecer la melanogénesis, y como los rayos UVB incrementan el nivel de 25-hidroxivitamina D (25-OH) en sangre, se ha propuesto que el efecto de repigmentación por los rayos UVB se debe, en parte, a los niveles de vitamina D. Una revisión sistemática y metaanálisis encontró niveles bajos de vitamina D en suero de pacientes con vitiligo comparado contra ~~controles~~-controles.⁽³⁹⁾ En nuestro estudio, 8 pacientes con diagnóstico de vitiligo (53.3%) mostraron niveles disminuidos de vitamina D previo al inicio del tratamiento. Ningún sujeto notificó la evitación de la exposición solar como se ha mostrado en reportes de caso previos.⁽⁴⁰⁾

Debido a que se ha sugerido que la vitamina D tiene un rol importante en la melanogénesis e inmunoregulación, se ha visto la necesidad de realizar estudios probando la correlación entre la severidad del vitiligo y la vitamina D, así como posible tratamiento auxiliar. Estudios como el de Ibrahim *et al.*⁽²³⁾ observaron y probaron que la mayoría de los pacientes con vitiligo presentaban niveles séricos bajos de vitamina D y que estos niveles mejoraron después de fototerapia, similar a lo que pudimos observar en el grupo placebo tratado únicamente con fototerapia con un aumento a niveles normales en el 57% de la población, comparado con niveles basales.

A nuestro conocimiento este es el primer estudio clínico controlado con placebo que evaluó una dosis alta de vitamina D combinada con fototerapia UVB-NB durante una cantidad mayor de sesiones mínimas (de 18 a 36 sesiones²⁹) para valorar el grado de

respuesta a fototerapia. Estudios como el de Omidian *et al.* ⁽²⁴⁾ condujeron un estudio clínico aleatorizado de 48 pacientes tratados con terapia UVB-NB con dosis de dos veces a la semana y 50,000 UI de vitamina D esto cada dos semanas con una duración de 16 semanas, resultando en una correlación *no positiva* entre el Índice por Puntaje de Área afectada por vitiligo, VASI. A diferencia del estudio previamente mencionado, nuestro seguimiento fue mas largo, con una mayor dosis de suplemento, sin encontrar resultados favorables que favorezcan la suplementación diaria por un mayor periodo de tiempo. Otro estudio hecho por Finamor *et al.* ⁽²⁸⁾ mostró grados de repigmentación del 25-75% tras la administración de vitamina D en forma oral con dosis mas baja de 35,000 UI/día durante 6 meses, siendo usado como monoterapia. Comparando el estudio previamente mencionado, nuestros pacientes fueron suplementados con una dosis mayor de vitamina D (5,000 UI/día) mostrando una mejoría del VASI en un 61.5%.

Durante este estudio controlado con placebo, los niveles de Vitamina D fueron similares entre ambos grupos al inicio de tratamiento sin una diferencia significativa. Al final del tratamiento, ambos grupos mostraron aumento significativo de niveles de vitamina D, logrando niveles suficientes en el 100% de los pacientes, sin diferencia estadística significativa entre ambos grupos lo que sugiere que la fototerapia UVB-NB 2 sesiones/semana por 24 semanas aumentó de igual forma los niveles séricos en pacientes con vitiligo.

El mecanismo por el cual la terapia UVB-NB actúa es incrementando el factor de transcripción de microftalmia (microphthalmia transcription factor, MITF), el cual incrementa la actividad tirosinasa en melanocitos, por tanto, resulta en mayor síntesis del producto de la enzima melanina. Previamente se ha descrito que las dosis acumulativas de la terapia UVB-NB mejoran los niveles bajos de vitamina D en pacientes con vitiligo, lo que podría tener un papel importante en la repigmentación inducida por UVB-NB y con esto contribuir a su eficacia terapéutica. ⁽²³⁾ Durante el presente estudio, se supuso una menor dosis acumulativa de fototerapia en el grupo intervención debido a la implicación de la vitamina D durante la repigmentación de lesiones de vitiligo. Sin embargo, la cantidad de dosis acumuladas de fototerapia en el total ~~de los paciente~~ de los pacientes no mostró una correlación positiva con el grado de repigmentación tanto en el grupo intervención como en el grupo placebo lo que

sugiere que pacientes suplementados con vitamina D no disminuye la dosis acumulada de mJ/cm².

La puntuación de VASI fue utilizada para determinar el grado de severidad al iniciar y terminar el estudio. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos entre el grupo intervención y placebo, aunque de manera independiente cada grupo logro disminuir el VASI en un 54% y 59% respectivamente. La comparación del VASI y los niveles séricos de vitamina D de manera basal no mostró una correlación positiva al término a las 24 semanas de tratamiento. Con esta información se determina que los niveles de vitamina D en nuestra población estudiada no se correlacionaron con el grado de severidad de la enfermedad ni con la intervención a la que se fue sometidos.

La escala DLQI y la escala ~~especificaespecífica~~ para vitiligo VitQoL, son herramientas que se consideran indispensables para determinar la calidad de vida de pacientes con vitiligo. Previamente se ha estudiado su implicación en esta enfermedad. En nuestros resultados encontramos que ambos grupos mostraron una disminución en el grupo placebo sin diferencia significativa entre ambos grupos. Así mismo, el VitQoL, no mostró correlación positiva a las 24 semanas de tratamiento entre ambos grupos. Sin embargo, la asociación entre el VASI y VitQoL mostró una correlación estadísticamente positiva a las 24 semanas lo que sugiere que la mejoría clínica del vitiligo mejora al mismo tiempo la calidad de vida del paciente. por lo que se sugiere implementar dicha escala para el seguimiento del impacto emocional que conlleva esta enfermedad.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

El presente estudio representa el primer ensayo clínico con una dosis alta de Vitamina D (5,000 UI) en combinación con fototerapia UVB-NB a largo plazo (24 semanas). Durante este estudio no se mostró una correlación estadísticamente positiva entre la reducción de VASI y los niveles de vitamina D en pacientes con vitiligo diseminado. ~~A-si-~~ mismo, la dosis acumulada de fototerapia al final del estudio no fue menor en el grupo intervención comparada con el grupo placebo, demostrando falta de asociación entre el grado de repigmentación, la administración de vitamina D y la cantidad de mJ/cm² a los que sometieron ambos grupos.

Si bien se ha sugerido que la vitamina D mejora las lesiones en pacientes con vitiligo, la monoterapia con fototerapia NB-UVB mostró la misma capacidad para disminuir la gravedad de la enfermedad y aumentar los niveles séricos de 25(OH) D a las 24 semanas de tratamiento. ~~Aunque-L~~ la severidad de la enfermedad ~~no~~ se redujo al final del estudio en ambos grupos y; la calidad de vida reportada por el VitQoL mostró ser menor, sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. La severidad de la enfermedad medida por el VASI mostró correlación con la mejoría en la calidad de vida en ambos grupos. ~~herramienta importante a implementar en estos pacientes por el impacto en los estigmas de la enfermedad.~~

~~Este falta~~ Esta falta de consenso entre la dosis de suplemento de vitamina D y el seguimiento de fototerapia UVB-NB sugiere que más investigaciones se necesitan realizar con una mayor duración del tratamiento y con mayor población para poder tener conclusiones firmes y convincentes en cuanto a si las terapias combinadas destacan sobre monoterapia con fototerapia.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra y una alta tasa de abandono. Recomendamos más ensayos clínicos ciegos con tamaños de muestra más grandes para dilucidar el papel de la vitamina D en pacientes con vitiligo.

CAPITULO IX

ANEXOS

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

| | |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título del Estudio | Terapia combinada con Fototerapia UVB-NB y Suplemento de vitamina D oral en pacientes con vitiligo: un ensayo clínico, aleatorizado, triple ciego, placebo-controlado. |
| Nombre del Investigador Principal | Dr. Adrián Bernardo Cuellar Barboza |
| Servicio / Departamento | Servicio de Dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". |
| Teléfono de Contacto | 8115093258 |
| Persona de Contacto | Dra. Valeria Fernanda Garza Dávila |
| Versión de Documento | 6.1 |
| Fecha de Documento | 9 diciembre 2021 |

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Se le invita a participar este proyecto de investigación ya que se ofrece una alternativa de tratamiento para vitiligo que es segura, económica y practica para ser empleada junto con el tratamiento convencional, que es la fototerapia, esto con el propósito de ofrecer una pigmentación más rápida y de mayor tamaño, y por tanto poder reducir el tiempo de exposición a las sesiones de fototerapia, así como el número de sesiones que se tienen que asistir, así como mejorar su calidad de vida.

2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio es un aproximado de 1 a 2 años a partir del reclutamiento, con un total de 26 participantes. Durante este tiempo solamente participarán activamente 6 meses con tratamiento, los siguientes 6 meses serán dedicados a darle seguimiento.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión:

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años.
2. Área afectada en la piel mayor del 5%.
3. Sujetos con vitíligo generalizado estable, es decir que no tengan nuevas lesiones en los últimos 6 meses.
4. Sujetos que nunca hayan sido tratados con fototerapia.
5. No haber respondido a tratamiento con corticosteroides (ejemplo, hidrocortisona) tópicos después de por lo menos 8 semanas o haber fallado al tratamiento con inmunomoduladores sistémicos después de al menos 12 semanas.

Los criterios de exclusión:

1. Área afectada en la piel menor al 5%.
2. Sujetos tomando vitaminas, tratamiento con diuréticos (estos son, medicamentos que aumenten las veces que tenga que ir al baño a orinar) o medicamentos para bajar de peso como el orlistat.
3. Sujetos con alteraciones en el calcio, o pacientes con falla en los riñones y/o hígado (por ejemplo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cirrosis hepática).
4. Si tiene enfermedades en los intestinos y/o estomago que no permitan la correcta absorción de los alimentos o medicamentos (por ejemplo, enfermedad celiaca, síndrome de intestino corto, enfermedad de Whipple).
5. Mujeres embarazadas o lactando.
6. Sujetos con cáncer.
7. Sujetos con historia de cáncer de piel (melanoma y/o no melanoma)
8. Sujetos con alguna otra enfermedad autoinmune que se encuentren bajo algún tratamiento inmunosupresor / inmunomodulador que pueda afectar la evolución del vitíligo, comprometiendo los resultados de esta investigación. (Entendiéndose como autoinmune, enfermedades en las cuales nuestro sistema de defensa ataca a nuestro propio cuerpo).
9. Sujetos con enfermedades que no toleren el sol (fotosensibles) o medicamentos que causen una incomodidad al exponerse al sol.
10. Sujetos que hayan tenido tratamiento con inmunomoduladores o inmunosupresores (medicamentos que regulan la actividad de nuestro sistema de defensa) de manera sistémica para cualquier condición que pudiese afectar la evolución del vitíligo o favorecer la aparición de cáncer al combinarse con fototerapia.
11. Práctica frecuente de actividades que impliquen exposición solar intensa, actividades recreativas (practicar pesca, etc.) o deportivas (jugar golf, tenis, etc.) o uso de camas de bronceado.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá en tomar una capsula de vitamina D3 una vez al día y el tratamiento con fototerapia.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Se solicitarán 26 personas para el estudio, de las cuales se van a separar 13 personas a un grupo llamado grupo intervención y los otros 13 restantes pertenecerán a otro grupo llamado grupo control. La forma en que separaremos a los participantes será de una manera completamente al azar (como lanzar una moneda al aire), el grupo intervención recibirá una capsula con la vitamina D y el grupo control recibirá una capsula idéntica, pero sin la vitamina D, actuando como “placebo” (una sustancia sin principio activo). Se les realizara una historia clínica completa y una exploración dirigida a sus lesiones de la piel a los 26 participantes al inicio del estudio. El seguimiento médico para evaluar la evolución y apego al tratamiento se realizarán cada 6 semanas.

Se les tomara fotografías con cada visita para evidenciar la existencia de cambios, como la disminución del tamaño de las lesiones.

Se les realizara una extracción de sangre al inicio de su participación y al finalizar el protocolo, en un lapso de 6 meses (3 veces en total durante todo el estudio), esto con la finalidad de poder verificar su apego y respuesta al tratamiento al cuantificar los niveles de vitamina D en sangre. También se le cuantificara albumina (una proteína que se encuentra en el cuerpo), calcio y fosforo (estos siendo unos minerales que se encuentran en el cuerpo) cada 3 meses.

Al inicio del protocolo se le hará un análisis de sangre para medir niveles de TSH (hormona que estimula la glándula tiroidea), con la finalidad de descartar alguna enfermedad tiroidea.

Se tratará con fototerapia con radiación ultravioleta con una dosis segura, y que ira aumentando con cada visita que asista. Se recomienda asistir de 1 a 2 veces por semana a las sesiones de fototerapia de manera puntual, con un mínimo de 48 sesiones en total para asegurar resultados satisfactorios.

A las participantes mujeres se les realizara una prueba de embarazo al inicio del protocolo para poder descartar un posible embarazo.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da consentimiento para participar, se le pedirá que tome su dosis de vitamina D de forma diaria, acompañado de una comida, preferentemente en el desayuno para su correcta absorción. Tendrá la responsabilidad de recordar tomar su medicamento de forma diaria; si no cumple con alguna dosis deberá comentárselo a su médico encargado. Tendrá como responsabilidad asistir a todas las sesiones de fototerapia los días que le indique su médico tratante, esto con la finalidad de no atrasar y poder obtener los resultados esperados. Se le realizaran dos encuestas al inicio y al final del estudio para poder evaluar su calidad de vida y saber que tanto es afectada por su enfermedad.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

El tratamiento con fototerapia puede generar una pequeña molestia de enrojecimiento en el sitio de exposición, hasta sensación de quemadura, por el cual se reducirá la dosis de exposición o suspensión temporal de la fototerapia en caso de presentar este evento. Aunque son muy raras las molestias e intoxicaciones con vitamina D puede existir la posibilidad de que usted experimente estreñimiento, y en casos extremos, formación de cálculos (piedras) urinarios por el aumento de calcio que tendrá en sangre. Cualquier molestia que pudiera percibir es importante que se le mencione a su médico tratante.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los posibles beneficios para usted por participar será la mejoría y reducción de las áreas afectadas por el vitíligo, de igual manera, también reducirá la posibilidad de generar nuevas lesiones en la piel. Es posible que el progreso que se consiga con el tratamiento pueda ser duradero o permanente. La participación en este estudio puede ayudar a los médicos científicos comprender mejor acerca de las causas de la enfermedad, así como factores importantes que influyen en la severidad de la enfermedad. Se podrá considerar una alternativa de tratamiento que puede ser de gran impacto, al igual que puede invitar a que se abran otras investigaciones acerca del uso de la vitamina y poder estudiar mejor su interacción con el curso de la enfermedad, y poder por tanto mejorar el manejo de la enfermedad.

9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. Usted puede considerar ser tratado únicamente con fototerapia (tratamiento con luz) sin la necesidad del suplemento de vitamina D. Existen tratamiento con corticoides como hidrocortisona que también han mostrado resultados favorecedores pero que su principal limitación es la duración de su uso, así como sus posibles efectos no deseados.

10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para usted por participar en este estudio. Se exentará de todo pago durante todo el protocolo para todas las sesiones de fototerapia como para el suplemento de vitamina D, el cual le será entregado por el investigador principal en cada cita de revisión durante todo el estudio.

11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio, solamente se le cubrirán sus procedimientos, consultas y tratamiento empleado.

13.- ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se almacenarán muestras.

14.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 83294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.

- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.

- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

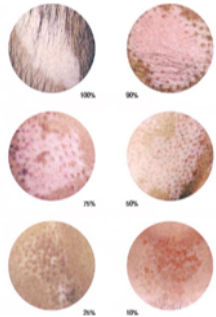
Firma

Fecha

VASI: Vitiligo Area Scoring Index

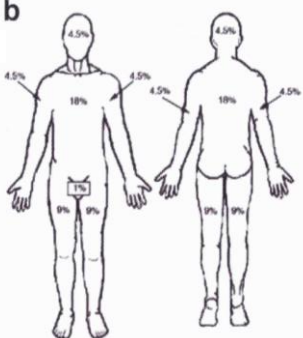
VASI

| Regiones | Área afectada (Unidad mano = 1%) | x | Despigmentación residual (%) | = | Sub total |
|--------------------------------------|----------------------------------|---|------------------------------|---|-----------|
| Manos | | x | | = | |
| Extremidades superiores | | x | | = | |
| Tronco | | x | | = | |
| Extremidades inferiores | | x | | = | |
| Pies | | x | | = | |
| TOTAL (Puntuación de 0 - 100) | | | | | |



VETF: Vitiligo European Task Force assessment

b



| Área | % Área | Estadio (0-4) | Extensión (-1 +1) |
|------------------------|--------|---------------|-------------------|
| Cabeza y cuello (0-9%) | | | |
| Tronco (0-36%) | | | |
| Brazos (0-18%) | | | |
| Muslo y pierna (0-36%) | | | |
| Manos y pies (0-36%) | | | |
| Total (0-100%) | | 0-20 | (-5 +5) |

Recomendaciones para asesorar la extensión

La palma (incluyendo los dígitos) del paciente refleja un promedio del Área de Superficie Corporal. Dibujar las lesiones en la figura y marcar si alguna corresponde a un nevus halo.

Recomendaciones para asesorar el estadio usando lámpara de Wood

Estadio 0: pigmentación normal (no hay despigmentación en el área valorada)

Estadio 1: pigmentación incompleta (incluye despigmentación en confeti, tricromía y pigmentación homogénea)

Estadio 2: despigmentación completa; algunos vellos blancos en este estadio no cambian el puntaje

Estadio 3: blanqueamiento parcial del vello <30%

Estadio 4: blanqueamiento completo del vello

Recomendaciones para asesorar extensión

Primero se deben ver los bordes de la lesión usando luz natural. Posteriormente, comparar los límites usando lámpara de Wood

Grado 0: significa que los bordes son similares

Grado 1: significa vitiligo progresivo (despigmentación subclínica en curso)

Grado -1: significa vitiligo regresivo (repigmentación subclínica en curso)

DLQI: Dermatology Life Quality Index

CUESTIONARIO SOBRE LA CALIDAD DE VIDA – DERMATOLOGÍA

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA. Por favor marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| 2. Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| 3. Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 4. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 5. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa ? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 6. Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 7. Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ? | Sí No | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ? | Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| 8. Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su pareja , amigos cercanos o familiares ? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 9. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual ? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |

© AY Finlay, GK Khan, April 1992. This must not be copied without permission of the authors.

- | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa? | Muchísimo Mucho Un poco Nada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|

Por favor verifique que ha contestado a **TODAS** las preguntas. Muchas gracias.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Picardo, M., Dell'Anna, M., Ezzedine, K., Hamzavi, I., Harris, J., Parsad, D. and Taieb, A. (2015). Vitiligo. *Nature Reviews Disease Primers*, p.15011.
2. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2003 Apr. 16(2):90-100.
3. PASSI, S., GRANDINETTI, M., MAGGIO, F., STANCATO, A. and LUCA, C. (1998), Epidermal Oxidative Stress in Vitiligo. *Pigment Cell Research*, 11: 81-85.
4. Yildirim, M., Baysal, V., Inaloz, H. S., Kesici, D. and Delibas, N. (2003), The Role of Oxidants and Antioxidants in Generalized Vitiligo. *The Journal of Dermatology*, 30: 104-108.
5. Akoglu, G., Emre, S., Metin, A., Akbas, A., Yorulmaz, A., Isikoglu, S., Sener, S. and Kilinc, F. (2013), Evaluation of total oxidant and antioxidant status in localized and generalized vitiligo. *Clin Exp Dermatol*, 38: 701-706.
6. Lin, J. Y. & Fisher, D. E. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 445, 843–850 (2007).
7. Nguyen NT, Fisher DE. MITF and UV responses in skin: From pigmentation to addiction. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;00:1–13.
8. Tadokoro T, Yamaguchi Y, Batzer J, Coelho SG, Zmudzka BZ, Miller SA, et al. Mechanisms of skin tanning in different racial/ethnic groups in response to ultraviolet radiation. *J Invest Dermatol* 2005;124:1326-32.
9. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:404-12.
10. Watabe H, Soma Y, Kawa Y, Ito M, Ooka S, Ohsumi K, et al . Differentiation of murine melanocyte precursors induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is associated with the stimulation of endothelin B receptor expression. *J Invest Dermatol* 2002;119:583-9.
11. Xu QX, Du J, He PY, Zhang JZ, Zhu TJ. Effects of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) and UVB on cell proliferation and melanin synthesis of cultured human melanocyte. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2004;36:483-6.

12. (Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere, D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-95.)
13. (Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: New aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1137-42.)
14. (Birlea S, Birlea M, Cimponeriu D, Apostol P, Cosqarea R, Gavrilă L, et al. Autoimmune diseases and vitamin D receptor Apa-I polymorphism are associated with vitiligo in a small inbred Romanian community. *Acta Derm Venereol* 2006;86:209-14.)
15. Schallreuter-Wood KU, Pittelkow MR, Swanson NN. Defective calcium transport in vitiliginous melanocytes. *Arch Dermatol Res* 1996;288:11-3.
16. (Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. *J Invest Dermatol* 1988;90:882-4.)
17. (Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, Ohkawara A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 1997;15:207-13.)
18. (Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000;164:2405-11.)
19. (De Haes P, Garmyn M, Degreef H, Vantieghem K, Bouillon R, Seqaert S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2003;89:663-73.)
20. (Birlea SA, Costin GE, Norris DA. Cellular and molecular mechanisms involved in the action of vitamin D analogs targeting vitiligo depigmentation. *Curr Drug Targets* 2008;9:345-59.)
21. Koizumi H, Kaplan A, Shimizu T, Ohkawara A. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and a new analogue, 22-oxacalcitriol, modulate proliferation and interleukin-8 secretion of normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 1997;15:207-13.
22. Sauer B, Ruwisch L, Kleuser B. Antiapoptotic action of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 in primary human melanocytes. *Melanoma Res* 2003;13:339-4770.

23. Ibrahim H, El Taieb M, El Gamel Z, El Saied AR. Effect of narrow- band ultraviolet B on the serum of 25- hydroxyvitamin D in vitiligo patients. *J Cosmet Dermatol*. 2018;00:1–6.
24. Omidian, M., Pazyar, N. & Mousavi, Z.S. Is vitamin D supplement accompanied with narrow band UVB effective for treatment of vitiligo? *Comp Clin Pathol* (2018) 27: 685.
25. Sehwat M, Arora TC, Chauhan A, Kar HK, Poonia A, Jairath V. Correlation of vitamin D levels with pigmentation in vitiligo patients treated with NBUVB therapy. *ISRN Dermatol* 2014.
26. ARCA, E. , TAŞTAN, H. B., ERBİL, A. H., SEZER, E. , KOÇ, E. and KURUMLU, Z. (2006), Narrow- band ultraviolet B as monotherapy and in combination with topical calcipotriol in the treatment of vitiligo. *The Journal of Dermatology*, 33: 338-343.
27. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, Canturk MT, Turanli AY (2006) Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 20(5):553–557.
28. Finamor, D., Sinigaglia-Coimbra, R., Neves, L., Gutierrez, M., Silva, J., Torres, L., Surano, F., Neto, D., Novo, N., Juliano, Y., Lopes, A. and Coimbra, C. (2013). A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermato-Endocrinology*, 5(1), pp.222-234.
29. Mohammad, T. F., Al-Jamal, M., Hamzavi, I. H., Harris, J. E., Leone, G., Cabrera, R., ... Esmat, S. M. (2017). The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(5), 879-888. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.041
30. Wood, C. and Cheetham, T. (2015). Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56): Table 1. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*, 101(1), pp.43-45.
31. P. Pludowski, et al., Vitamin D supplementation guidelines, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
32. J.P. Ekwaru, J.D. Zwicker, M.F. Holick, E. Giovannucci, P.J. Veugelers, The importance of body weight for the dose response relationship of oral Vitamin D

- supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers, *PLoS One* 9 (11) (2014).
33. D.V. Dudenkov, B.P. Yawn, S.S. Oberhelman, P.R. Fischer, R.J. Singh, S.S. Cha, et al., Changing incidence of serum 25-hydroxyvitamin D values above 50 ng/ mL: a 10-year population-based study, *Mayo Clin. Proc.* 90 (5) (2015) 577–586.
 34. Marazuela M, M. (2005) Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Endocrinología y Nutrición*, 28(4), pp. 344-356
 35. Hamzavi I, Jain H, McLean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool: The Vitiligo Area Scoring Index. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):677–683. doi:10.1001/archderm.140.6.677
 36. Taïeb, A. , Picardo, M. and , (2007), The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. *Pigment Cell Research*, 20: 27-35. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00355.x
 37. Morales-Sánchez, M. A., Vargas-Salinas, M., Peralta-Pedrero, M. L., Olgúin-García, M. G., & Jurado-Santa Cruz, F. (2017). Impacto del vitiligo en la calidad de vida. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 108(7), 637-642.
 38. Finlay, A. Y. and Khan, G. K. 1994. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and Experimental Dermatology* 19 (3), pp.210-216. (10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x)
 39. Upala, S., & Sanguankeo, A. (2016). *Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 32(4), 181–190. doi:10.1111/phpp.12241
 40. Cho SB, Kim JH, Cho S, Park JM, Park YK, Oh SH. Vitiligo in children and adolescents: association with thyroid dysfunction. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 64-67.
 41. Parsad, D., Dogra, S. & Kanwar, A. J. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual. Life Outcomes* 1, 58 (2013).
 42. Taieb, A. et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br. J. Dermatol.* 168, 5–19 (2013).

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Valeria Fernanda Garza Dávila

Candidata para el Grado de Especialidad en Dermatología

Tesis

Terapia combinada con fototerapia UVB-NB y suplemento de vitamina D oral en pacientes con vitíligo: un ensayo clínico, aleatorizado, triple ciego, placebo-controlado.

Campo de estudio

Ciencia de la Salud

Biografía

Nacida el 24 de Septiembre de 1993 en Monterrey, Nuevo León, México. Actualmente residente de dicha ciudad. Hija de Arturo Garza Alatorre y Elda Dávila Garza. Dos hermanos, Carolina y Arturo Garza Dávila. Abuelos paternos: Juan Garza Pruneda* y Blanca Alatorre Guajardo. Abuelos maternos: Jesús Dávila González y Elda Dávila Cantú.

Educación: Primaria y secundaria cursada en el Instituto Excelsior de Monterrey. Bachillerato realizado en Prepa TEC, Campus Eugenio Garza Lagüera en Monterrey, Nuevo León. Egresada de la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (2011-2017).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

13 de Diciembre 2022

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente.-

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabajo de tesis de la Dra. Valeria Fernanda Garza Dávila, con matrícula 1607814, titulado **"Terapia combinada con fototerapia UVB-NB y suplemento de vitamina D oral en pacientes con vitiligo: un ensayo clínico, aleatorizado, triple ciego, placebo-controlado"** fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

- Porcentaje de similitud: 17%
- Similitud máxima con documentos existentes: 1%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjunta el documento de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación.

Sin más por el momento, quedo en usted.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey, Nuevo León, México.

Dra. Med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del
Programa de Especialización en Dermatología
Hospital Universitario Dr. José E. González"

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465.
Comutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407
www.dermatologiauanl.com



Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 08-dic.-2022 12:34 p. m. CST
Identificador: 1975519750
Número de palabras: 7687
Entregado: 1

| Índice de similitud | Similitud según fuente |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 17% | Internet Sources: 16% Publicaciones: 5% Trabajos del estudiante: 6% |

TERAPIA COMBINADA CON FOTOTERAPIA UVB-NB Y SUPLEMENTO DE VITAMINA D ORAL EN PACIENTES CON VITÍLIGO: UN ENSAYO CLÍNICO, ALEATORIZADO, TRIPLE CIEGO, PLACEBO-CONTROLADO
Por **Valeria Fernanda Garza-Dávila**

1% match ()

[Barrio Lozano, Ana del. "Disorders in the quality of life and standardized care plan for a patient with psoriasis", 2019](#)

1% match ()

[ABELLEIRA RAMOS, SILVIA SANDRA, Blas Fraga, María Carmen et al. "Recomendaciones de uso adecuado de pruebas y suplementos de vitamina D en población general", Ministerio de Sanidad; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud \(ACIS\), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalla-t, 2021](#)

1% match (Internet desde 26-mar.-2018)

<https://healthabc.nia.nih.gov/sites/default/files/insulin%20on%20roche.pdf>

1% match (trabajos de los estudiantes desde 04-may.-2021)

[Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2021-05-04](#)

< 1% match ()

[Meza Durán, Alejandra, Parra Cantillo, Daniela, Sánchez Chica, María Camila, Vecino Moreno, Leonardo. "Calidad de vida de pacientes con vitiligo atendidos en la consulta dermatológica del Hospital Universidad del Norte y SE Láser, Barranquilla y área metropolitana primer semestre de 2019", Barranquilla, Colombia, 2019](#)

< 1% match ()

[Jorge Sánchez, Ramón José. "Estudio de calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana con lipodistrofia facial tratada", Ediciones Universidad de Salamanca, 2015](#)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 22-oct.-2020)

[Submitted to Universidad de Guadalajara on 2020-10-22](#)

< 1% match (trabajos de los estudiantes desde 09-feb.-2021)

[Submitted to Universidad de Guadalajara on 2021-02-09](#)

< 1% match (Internet desde 02-dic.-2020)

https://www.researchgate.net/publication/280036285_Evaluacion_de_conocimientos_a_los_9_meses_de_un_programa_de_formacion_online_en_lectura_critica_dirigido_a