



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Experiencia de un investigador y un dermatólogo sobre el conocimiento del curso clínico del vitiligo no segmentario



What we Know About the Clinical Course of Nonsegmental Vitiligo: Experience of a Researcher and a Dermatologist

M.L. Peralta-Pedrero* y F. Jurado Santa-Cruz

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México

La dermatología se caracteriza por que las manifestaciones clínicas de los padecimientos cutáneos son visibles y, por lo tanto, objetivas, aunque complejas de medir, lo que ha motivado el desarrollo de diversos instrumentos clinimétricos, que han permitido valorar el impacto en la calidad de vida, el valor de una prueba diagnóstica o la respuesta terapéutica. Sin embargo, gran parte de las enfermedades dermatológicas son de carácter crónico, de etiología autoinmune, multifactorial o incluso desconocida, lo que significa un desafío para el dermatólogo, planteando la gran diferencia entre la descripción de la enfermedad y las manifestaciones y respuesta a la misma por parte de cada individuo. Vázquez-López et al.¹ resumen de manera concisa y clara los esfuerzos a través de la historia de la dermatología en refinar sus métodos de medición. Desde el siglo XVIII en que se describen las «características externas de lesiones individuales de la piel» de forma completamente subjetiva, posteriormente con estimaciones analógicas del tamaño; objetos como alfileres, guisantes, frijoles, nueces, lentejas y monedas se convirtieron en una forma de medición. La dificultad en dermatología también se refleja con los dispositivos morfométricos, como cuadrículas transparentes

para estimar el área, la longitud del contorno y la forma de las lesiones cutáneas, y más recientemente la aspiración a cuantificar información subjetiva o compleja, no menos trascendente, como la calidad de vida, la actividad, la gravedad, la carga de enfermedad y el curso clínico.

¿Por qué es necesario conocer el curso clínico del vitiligo no segmentario?

Es frecuente encontrar en la literatura que la evolución del vitiligo no segmentario (VNS) «es impredecible»², y es cierto, pero la razón de esto es que no se ha generado el conocimiento necesario para definir el curso clínico de la enfermedad (CCE). Cuando se conoce el CCE es posible elaborar un pronóstico, que será de mucha utilidad tanto para el paciente como para su familia, el médico y los servicios de salud, así como para generar conocimiento que a largo plazo contribuya a mejorar el pronóstico y el tratamiento; del mismo modo ha sucedido en el área oncológica, que ha sido pionera de los estudios de pronóstico³.

Generar conocimiento en relación con cómo la presencia de VNS puede ser un indicador de otras afecciones (por ejemplo, la enfermedad tiroidea), si existe la posibilidad de prevenir o modificar la evolución de estos padecimientos con el tratamiento del vitiligo o si la morbilidad asociada

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: luisa.peraltap@gmail.com
(M.L. Peralta-Pedrero).

influye en la evolución de la enfermedad, entre otras múltiples preguntas que existen en cuanto a la evolución de este padecimiento.

¿Cómo se puede definir el curso clínico de una enfermedad?

Dentro de los estudios de pronóstico se distinguen 3 etapas, con base en el nivel de conocimiento existente de las variables, que determinan la evolución del padecimiento. Cuando este conocimiento es muy limitado, como ocurre en la actualidad con el VNS, el diseño óptimo sería el estudio de una cohorte. Para la fase 2 ya se deben haber identificado factores que inciden en la evolución del padecimiento y se realizarán estudios de cohortes para determinar el peso de cada una de las variables independientes. En la fase 3 ya se han realizado múltiples estudios de fase 2 y se cuenta con datos de análisis multivariados que permitirán probar métodos para elaborar instrumentos o ecuaciones de predicción. El propósito de cada fase es: en la primera, exploratorio; en la segunda, confirmatorio, y en la tercera, explicativo⁴.

Los estudios de pronóstico descriptivos (fase 1) permiten generar hipótesis de las causas probables de un buen o un mal pronóstico, identificar a los pacientes con una alta probabilidad de un mal pronóstico y proporcionar unas bases para tomar decisiones clínicas más objetivas. Los estudios analíticos (fase 2 y 3) permiten identificar y saber el peso de los factores pronósticos y comparar el efecto de tratamiento y de cada uno de los factores pronóstico en la evolución de la enfermedad⁵.

Existe una metodología especial para los estudios de pronóstico (análisis de supervivencia) que es relevante, pues el desenlace es una variable compuesta (time-to-event o tiempo transcurrido hasta un suceso). Este análisis se acompaña de una representación gráfica que expresa visualmente cómo va disminuyendo la probabilidad de presentar el desenlace a medida que pasa el tiempo. Las curvas de supervivencia calculadas con el método de Kaplan-Meier son un procedimiento descriptivo que sirve para resumir la historia de una serie de pacientes en cuanto a su riesgo de desenlace. En oncología se maneja como la probabilidad de supervivencia; en cuanto al VNS, el desenlace podría ser la probabilidad de mantener la estabilidad de la enfermedad⁵.

Otro asunto que se puede investigar con el diseño de una cohorte es la incidencia de comorbilidades, como puede ser la alopecia areata, o de otras enfermedades asociadas. Además, con los estudios de supervivencia se podría determinar cuánto afectan el CCE estas comorbilidades u otros factores como el tabaquismo, los eventos estresantes de la vida, etc.

¿Con qué recursos debemos contar para realizar estudios de pronóstico en pacientes con vitiligo no segmentario?

Se debe tener en cuenta que este tipo de estudios implican altos costos en cuanto a tiempo, dinero y esfuerzo, que desde luego se justifican plenamente por los productos

que se obtienen; sin embargo, antes de comenzar es obligado asegurarse de que se puedan realizar mediciones adecuadas.

Como primer punto, se debe definir cuál es la variable de desenlace que deberá medirse, para en seguida determinar el método más objetivo para la medición.

En la revisión sistemática sobre el tratamiento del vitiligo del año 2010 se comentó que el resultado que con mayor frecuencia se midió fue la repigmentación (96%), con 48 escalas diferentes. Se concluyó que no existía consenso sobre los métodos para medir los resultados de las intervenciones en pacientes con esta enfermedad⁶. Como consecuencia se publicaron guías para ensayos clínicos en pacientes con vitiligo que recomiendan medir la calidad de vida, el porcentaje de repigmentación, el cese de la diseminación o la estabilidad de la enfermedad, definida por la ausencia de aumento en el tamaño y el número de las lesiones y la permanencia de la repigmentación resultante del tratamiento durante al menos 2 años de seguimiento⁷.

En las guías de tratamiento se establece que este no avanzará solo con lograr la repigmentación de algunas lesiones, ya que si no se logra la estabilidad de la enfermedad es muy probable la pérdida de la pigmentación ganada y la persistencia en el aumento del tamaño y el número de las lesiones⁸.

Con la evidencia comentada pensamos que las variables de desenlace que deberán ser medidas son la progresión, la regresión (repigmentación) y la recaída (pérdida de la pigmentación ganada)^{9,10}.

El segundo punto es el método de medición, ya que deberá cubrir las características principales de un adecuado instrumento de medición: factibilidad, consistencia y validez¹¹.

En cuanto a la *factibilidad* y la consistencia, es importante considerar las características de la enfermedad: en un mismo paciente es común observar progresión en algunas lesiones, estabilidad en otras y repigmentación en otras⁸, lo que limita la utilidad de los métodos basados en medir el porcentaje de superficie corporal afectada. Otra dificultad para el seguimiento es el registro de cada lesión por parte del dermatólogo, aun con control iconográfico, toda vez que el número de lesiones varía de una a incontables, con la probabilidad de inconsistencia en el conteo, ya que las lesiones suelen confluir. Pensar en medir el área de cada lesión también es impreciso por su carácter irregular, confluyente, con un tamaño desde puntiforme hasta grandes áreas y en número muy variable. La practicidad y la facilidad de registro son importantes, pues cada lesión tiene su propia evolución, que se tendrá que documentar a través del tiempo. Por último, todo lo anterior se puede observar tanto en pacientes con vitiligo poco extenso como en aquellos con afección de la mayor parte de la superficie corporal.

En el año 2012 se realizó una revisión sistemática de instrumentos para medir resultados en pacientes con vitiligo, incluyendo los publicados desde 1948 a julio de 2011; se identificaron 11 diferentes instrumentos. De estos, 3 son de reporte por los médicos (VETF, VASI, Point counting); 6 son de reporte por los pacientes (Skindex-29, Skindex-16, Skindex-teen, DLQI, PBI, PRISM), y 2 son instrumentos de programas de ordenador (DIAS, Image analysis technique). Los instrumentos para reporte por

los médicos refieren evaluar la extensión de la enfermedad mediante la medición de las lesiones; el VETF además ofrece determinar el estadio de la enfermedad y la diseminación. De los instrumentos para reporte por el paciente, 4 miden la calidad de vida de enfermedades de la piel, uno combina las necesidades de tratamiento que tiene el paciente con los logros del tratamiento y otro integra la representación de la enfermedad con la percepción del sufrimiento. De los reportados por programas de ordenador, uno se enfoca a determinar el área afectada combinando métodos manuales con software y el otro refiere medir la repigmentación de las lesiones con imágenes digitales¹².

De los instrumentos mencionados solo los de reporte por el médico y software ofrecen medir el porcentaje de SCA y/o de despigmentación por segmentos corporales, pero esto resulta insuficiente e impreciso para un estudio de pronóstico. Aunque el VETF ofrece determinar el estadio de la enfermedad y la diseminación, en estudios posteriores se ha determinado que para estas variables carece de confiabilidad¹³⁻¹⁵. En cuanto a la recaída (pérdida de la pigmentación ganada), no la mide ninguno.

La actualización de la evaluación de los instrumentos de medición para pacientes con vitiligo se encuentra en desarrollo, incluyendo los publicados de 2010 a enero de 2017¹⁶.

¿Qué variables se han propuesto como factores pronóstico en vitiligo no segmentario? ¿Cuál es el nivel de evidencia que los sustenta?

Antecedentes personales de autoinmunidad, historia familiar de vitiligo, fenómeno de Koëbner, edad de inicio, localización en mucosas, leucotriquia, presencia de manchas en «confeti». Sin embargo, hasta el momento no existe la suficiente evidencia que nos permita sustentar que estos factores afectan el CCE, y si fuera el caso, de qué manera y en cuánto tiempo. Además, estos estudios reflejan los problemas de medición de la variable de desenlace que se mencionaron y en ninguno se hace análisis de sobrevida¹⁷.

En conclusión, la frase «la evolución de un paciente con VNS es impredecible» solo refleja la necesidad de llevar a cabo una investigación prospectiva con la metodología adecuada.

Glosario

Consistencia o fiabilidad (reliability, fiability): es la propiedad de mostrar resultados similares, libres de error, en repetidas mediciones, asumiendo que las condiciones en las cuales se realiza la aplicación de la escala y el atributo de interés se mantienen estables¹¹.

Validez (validity): capacidad del instrumento para medir aquello para lo que ha sido diseñado¹¹.

Viabilidad o factibilidad (feasibility): es el grado en que un instrumento es aceptable para el usuario y se expresa por el grado de dificultad en contestarlo o aplicarlo,

el tiempo que se requiere, los recursos que consume, etc.¹⁸.

Interpretabilidad (interpretability): es el grado en que sus resultados permiten entender el estado de salud que el instrumento mide¹⁸.

Bibliografía

- Vázquez-López F, Gotor Corrales ML, Coto Segura P, Gomez Diaz S, Perez Oliva N. Subjective and objective measurement methods in clinical dermatology from an historical perspective: The long way from Joseph Plenk to validation. *Int J Dermatol.* 2006;45:1242-4.
- Yaghoobi R, Omidian M, Bagherani N. Vitiligo: A review of the published work. *J Dermatol.* 2011;38:419-31.
- Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer.* 1994;69:979-85, <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.1994.192>
- Hayden JA, Côté P, Steenstra IA, Bombardier C. Identifying phases of investigation helps planning, appraising, and applying the results of explanatory prognosis studies. *J Clin Epidemiol.* 2008;61:552-60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.005>
- Jenicek M. *Epidemiología. La lógica de la medicina moderna.* Barcelona: Editorial Masson, S.A; 1996. p. 259-83.
- Eleftheriadou V, Whitton ME, Gawkrödger DJ, Batchelor JM, Corne J, Lamb B, et al. Future research into the treatment of vitiligo: Where should our priorities lie? Results of the vitiligo priority setting partnership. *Br J Dermatol.* 2011;164:530-6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10160.x>
- González UÀ, Whitton M, Eleftheriadou V, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J. Guidelines for designing and reporting clinical trials in vitiligo. *Arch Dermatol.* 2011;147:1428-36, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.235>
- Anbar T, Abdel-Rahman A, Hegazy R, El-Khayyat M, Ragaie M. Simultaneous improvement and worsening of vitiligo lesions during the course of NB-UVB phototherapy; vitiligo may not act as one unit. *Dermatol Ther.* 2017;30:1-6, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.12420>
- Eleftheriadou V, Thomas KS, Whitton ME, Batchelor JM, Ravenscroft JC. Which outcomes should we measure in vitiligo? Results of a systematic review and a survey among patients and clinicians on outcomes in vitiligo trials. *Br J Dermatol.* 2012;167:804-14, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11056.x>
- Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, Hamzavi I, Lim H, Suzuki T, et al. Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: International e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28:363-9, <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12354>
- Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: A scoring system for the COSMIN checklist. *Qual Life Res.* 2012;21:651-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-011-9960-1>
- Vrijman C, Linthorst Homan MW, Limpens J, van der Veen W, Wolkerstorfer A, Terwee CB, et al. Measurement properties of outcome measures for vitiligo. *Arch Dermatol.* 2012;148:1302-10, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2012.3065>
- Dicle O. Assessment methods in vitiligo. *J Pigment Disord.* 2015;2:2-3, <http://dx.doi.org/10.4172/2376-0427.1000160>
- Alghamdi KM, Kumar A, Taïeb A, Ezzedine K. Assessment methods for the evaluation of vitiligo. *J EADV.* 2012;26:1463-71, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04505.x>
- Kawakami T, Hashimoto T. Disease severity indexes and treatment evaluation criteria in vitiligo. *Dermatol Res*

- Pract. 2011;2011, <http://dx.doi.org/10.1155/2011/750342>, 7503427503427.
16. Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA, Jurado-Santacruz F, García-Olguín MG, de la Torre-García M, Cruz-Peralta ES. Systematic review of clinimetric instruments to determine the severity of vitiligo. PROSPERO. 2017. CRD42017056106. Disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017056106.
 17. Dave S, Thappa DM, Dsouza M. Clinical predictors of outcome in vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68:323–5.
 18. Chren M. Giving “scale” new meaning in dermatology measurement matters. *Arch Dermatol.* 2000;136:788–90, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.136.6.788>