



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
EN MEDICINA  
CLÍNICA



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Facultad de Medicina

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“Eficacia y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento del vitiligo localizado no segmentario”**

**“Efficacy and safety evaluation of trichloroacetic acid in localised non-segmental vitiligo”**

Marta Segado Sánchez

Tutora: Isabel Betilloch Mas

Curso: 2022/2023

## ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT .....	1
GUÍA DE ABREVIATURAS .....	2
INTRODUCCIÓN .....	3
Tratamiento del vitíligo .....	4
Vitíligo generalizado .....	4
Vitíligo localizado .....	6
Ácido tricloroaceético .....	8
ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....	9
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	10
METODOLOGÍA .....	11
Diseño del estudio .....	11
Sujetos y ámbito del estudio .....	11
Intervención .....	12
Variables y medida de resultados .....	13
Análisis estadístico .....	13
Diagrama de flujo.....	14
Dificultades y limitaciones .....	15
PLAN DE TRABAJO .....	16
ASPECTOS ÉTICOS .....	17
APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA PREVISIBLES .....	17
PRESUPUESTO DEL ESTUDIO .....	18
CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO .....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	20
ANEXO I – Hoja de información al paciente .....	23
ANEXO II – Consentimiento informado .....	25
ANEXO III – Cuaderno de recogida de datos .....	26
ANEXO IV – Modelo de cuadrícula .....	29

**RESUMEN**



El vitíligo es una enfermedad de difícil tratamiento, con muchas opciones terapéuticas. Se ha publicado el éxito con ácido tricloroacético (ATC) en monoterapia o combinación, pero no se ha demostrado su eficacia frente a placebo. La meta del trabajo es diseñar un ensayo con ese fin.

Hipótesis: el ATC en solución es superior al placebo en repigmentación de vitíligo localizado.

Objetivos: describir las características de los pacientes, comparar la respuesta a ATC y placebo globalmente, por localización, tamaño de lesión y concentración utilizada, estudiar predictores de respuesta y recopilar efectos adversos.

Metodología: se diseñará un ensayo autocontrolado con 25 pacientes del servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se aparearán lesiones por tamaño y localización, tratando una con ATC y otra con placebo, quincenalmente hasta la repigmentación completa o un máximo de seis sesiones. El ATC se aplicará al 30% en párpados, 50% en cara y tronco, 70% en miembros y 99% acral. La respuesta se medirá en porcentaje de repigmentación respecto a la lesión inicial.

Limitaciones: se espera dificultad en el reclutamiento y el enmascaramiento, limitación por el seguimiento a corto plazo y menor eficacia de la observada en la literatura al usar el ATC en monoterapia y controlado con placebo.

Palabras clave: vitíligo, ácido tricloroacético

## ABSTRACT

Vitiligo is a difficult disease to treat, with many therapeutic options. Success with trichloroacetic acid (TCA) in monotherapy or in combination has been published, but its efficacy against placebo has not been demonstrated. The aim of this paper is to design a trial with that purpose.

Hypothesis: TCA solution is superior to placebo in the repigmentation of localized vitiligo.

Objectives: to describe the characteristics of the patients, to compare the response to TCA and placebo globally, by location, lesion size and concentration used, to study predictors of response and to collect adverse effects.

Methods: a self-controlled trial will be designed concerning 25 patients from the Dermatology Department of the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Lesions will be paired by size and location, treating one with TCA and the other one with placebo, every two weeks until complete repigmentation or a maximum of six sessions. TCA will be applied at 30% on eyelids, 50% on face and trunk, 70% on limbs and 99% acral. The response will be measured in percentage of repigmentation compared to the initial lesion.

Limitations: difficulty in recruitment and masking, limitation for short-term follow-up and lower efficacy than observed in literature are expected, by using TCA in monotherapy and compared to placebo.

Key words: vitiligo, trichloroacetic acid



## GUÍA DE ABREVIATURAS

ATC .....	Ácido tricloroacético
Col. ....	Colaboradores
FDA .....	Food and Drug Administration
HCUVA .....	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
IC .....	Inhibidores de la calcineurina
JAKi .....	Inhibidores de la Janus kinasa
MN .....	Micro-needling
PUVA .....	Ultravioleta A con psoraleno
UVB-be .....	Ultravioleta B de banda estrecha
5-FU .....	5-fluorouracilo

## INTRODUCCIÓN

El 10 de febrero de 1993, Oprah Winfrey se reunió con Michael Jackson en la que sería la entrevista con más audiencia de la historia de la televisión, tras décadas de negativas por parte del artista (Fig. 1). En aquellos años la polémica sobre su color de piel estaba en el punto más álgido. En uno de los momentos más memorables, Michael reveló que padecía un trastorno de la pigmentación y sus sentimientos al respecto:

*“Es algo que no puedo evitar. Cuando la gente se inventa historias de que no quiero ser quien soy, me duele. Es un problema para mí, no puedo controlarlo. (...) no lo comprendo y me entristece mucho. Intento no mirarme en el espejo. Nunca estoy*



Figura 1. Oprah Winfrey y Michael Jackson en un momento de la entrevista.

*contento con lo que veo”.*

El vitíligo es una enfermedad de la piel que se define por la progresiva aparición de manchas blancas. Éstas traducen clínicamente la ausencia de pigmento cutáneo secundaria a la pérdida de los melanocitos de la epidermis. El daño puede limitarse a una localización o producirse de forma generalizada, y se ha descrito asociación a otras enfermedades de carácter autoinmune. No obstante, a menudo se concibe como un problema puramente estético. Con el testimonio del cantante queda reflejado el profundo impacto que tiene el vitíligo en la calidad de vida de los pacientes, la estigmatización, el aislamiento social y la baja autoestima que sufren.

A pesar de constituir un diagnóstico frecuente, son muchos los aspectos desconocidos aún sobre esta entidad. De etiopatogenia poco clara, son diversas las teorías sobre el desarrollo de la enfermedad y los factores que colaboran en su debut. Por otro lado, una vez desencadenada son impredecibles el curso clínico y el pronóstico de los pacientes. La evidencia científica que recoge los distintos tratamientos es confusa y de baja calidad. Todo esto contribuye un déficit de guías de práctica clínica que orienten el manejo de la enfermedad.

Se trata por tanto de una patología muy interesante, que plantea muchas preguntas y abre muchas vías a la investigación.

El tratamiento del vitíligo es complejo, con una respuesta muy variable e impredecible, lo que se refleja en la incesante publicación de estudios que evalúan múltiples opciones de tratamiento y sus combinaciones. Éstos son arduos de interpretar por las distintas pautas de administración y métodos de medida utilizados, limitando la validez de los meta-análisis. Por todo ello, existen pocas guías de práctica clínica y las que hay se basan en el consenso de expertos (1–3).

La elección del tratamiento depende de varios factores. Se han observado mejores resultados en los niños, los fototipos altos, las lesiones de reciente aparición y las localizadas en áreas pilosas, fotoexpuestas, cara y tronco. En cambio, la respuesta es peor en las formas segmentarias, las lesiones crónicas y las zonas acrales. La eficacia aumenta con el uso concomitante de fototerapia, y en general, la combinación de tratamientos supera a la monoterapia, independientemente de la modalidad terapéutica.

### Vitíligo generalizado

La primera línea en pacientes con lesiones extensas es la fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha (UVB-be) (4). Ésta reduce el estrés oxidativo y la liberación de citocinas, estimula la diferenciación de linfocitos T reguladores, disminuye la destrucción de melanocitos, mejora su migración y proliferación, aumenta la actividad de la tirosinasa y promueve la síntesis de melanina. Es válida tanto para frenar la progresión como para inducir repigmentación (5).

Frente a la ultravioleta A con psoraleno (PUVA) ha demostrado mayor eficacia, con un mejor perfil de seguridad y ausencia de toxicidad sistémica (6). Esto la ha convertido en una modalidad terapéutica ideal en adultos y niños (7). Se administra dos o tres veces por semana durante un mínimo de 12 meses para alcanzar la máxima respuesta: repigmentación  $\geq 75\%$  en torno al 13%-75% de los casos (8). Se han empleado con éxito los dispositivos de UVB-be domiciliarios en casos con dificultad para el cumplimiento terapéutico (9).

Los corticoides sistémicos son de primera elección en la estabilización del vitíligo rápidamente progresivo (10). Se han probado mini pulsos de betametasona (2.5-7.5 mg) o dexametasona (2.5-10 mg) dos días a la semana, pautas diarias a dosis bajas de prednisona (5-20 mg) y prednisolona (0.3 mg/kg/día), así como dosis mensuales de triamcinolona intramuscular (40 mg). El inicio concomitante de UVB-be consigue mejores resultados.

Se ha observado una eficacia comparable a los corticoides con azatioprina, ciclosporina, metotrexato, mofetil micofenolato y minociclina (11). Respecto a fármacos biológicos, se ha publicado tanto curación como empeoramiento al actuar contra el factor de necrosis tumoral y la interleucina 23. Asimismo, se ha informado del beneficio con apremilast, inhibidor de la fosfodiesterasa 4, en combinación con UVB-be, no encontrado con anti-interleucina 17 (12,13).

Los inhibidores de Janus kinasa (JAKi) han adquirido mucho protagonismo en los últimos años. En vitíligo se han ensayado con éxito algunas moléculas orales, destacando el ruxolitib, el tofacitinib y el baricitinib (14,15). La escasa evidencia al respecto sugiere que funcionan mejor en áreas fotoexpuestas y en combinación con fototerapia (16).

Varias sustancias antioxidantes han logrado buena respuesta en pequeños ensayos clínicos, sobre todo en estabilización de las lesiones (17). Su acción se basa en la disminución de radicales libres de oxígeno. La mayoría se han estudiado como coadyuvantes de UVB-be: el ácido alfa-lipoico, la superóxido-dismutasa, el extracto de *Polypodium leucotomos* y algunas vitaminas (C, B9, B12). El extracto de *Ginkgo biloba* ha demostrado eficacia en monoterapia.

Entre las posibles dianas terapéuticas futuras se halla la afamelanotida, un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos alfa. Se ha empleado vía subcutánea junto con UVBbe, evidenciando mejores resultados que con la fototerapia aislada (18,19).

En la enfermedad refractaria extensa (>40% de la superficie corporal) se puede plantear la despigmentación terapéutica para disminuir el impacto psicológico del aspecto parcheado (Fig. 2). Es imprescindible la selección adecuada de los candidatos, capaces de comprender la irreversibilidad y las consecuencias de un proceso largo y con posibles efectos adversos.

La monobenzona (monobencil-éter de hidroquinona) en crema al 20% es el único tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en esta indicación (20). Al reaccionar con la tirosinasa produce estrés oxidativo y la liberación de autoantígenos para la destrucción inmunomediada de los melanocitos. También se pueden usar el mequinol (4-metoxifenol) en crema al 20% y el fenol al 88%, y métodos físicos como la crioterapia y dispositivos láser (Q-switched, Neodimio-



YAG, entre otros) en monoterapia o como coadyuvantes. Figura 2. Paciente con lesiones extensas de vitíligo.

## Vitíligo localizado

En el vitíligo localizado son de primera elección los corticoides y los inhibidores de la calcineurina (IC) tópicos, en función de la localización (21). Ambos muestran un rendimiento parecido en cuanto a repigmentación de lesiones faciales. La ventaja de los IC en la seguridad a largo plazo inclina la balanza a su favor. A nivel extra facial sí son superiores los corticoides de potencia alta. Entre los corticoides de alta y muy alta potencia no se han detectado diferencias significativas, al igual que entre los IC.

Los corticoides se pueden aplicar de tres a seis meses, mientras que los IC deben mantenerse entre seis y doce meses. No se han realizado estudios comparativos entre ambos para el mantenimiento y la prevención de recidivas. Sí se ha examinado la eficacia de los IC en el mantenimiento tras el tratamiento con UVB-be. Esto, junto a la menor tasa de efectos secundarios favorece el uso de los IC.

La FDA ha aprobado recientemente el ruxolitinib (JAKi) en crema al 1.5% en pacientes mayores de 12 años con vitíligo localizado. Los ensayos clínicos en fase III arrojan cifras de repigmentación  $\geq 50\%$  en torno al 21-24% y  $\geq 75\%$  al 30-31% (22). Estas son semejantes a las observadas con corticoides e IC, pero no se han llevado a cabo comparaciones directas. El coste es elevado: 50 dólares americanos por gramo de crema. En España no está aprobado su uso.

En segunda línea, se ha evidenciado la utilidad de la fototerapia dirigida (23). El láser y la lámpara excimer (308 nm) alcanzan resultados equiparables a UVB-be (Fig. 3). Respecto a ésta, disminuye la dosis de radiación acumulada, respetando la piel sana. La combinación con corticoides e IC tópicos



aumenta su efecto, igual que ciertos antioxidantes y el plasma rico en plaquetas. **Figura 3.** Láser excimer (308 nm) utilizado en una paciente con vitíligo.

Añadir tratamientos tópicos a la UVB-be acelera la respuesta a la misma, disminuyendo el número de sesiones necesarias y los efectos secundarios (8). Se han investigado sustancias antioxidantes (el ácido vanílico, la catalasa, la superóxido-dismutasa), extractos vegetales (derivados flavonoides, la piperina), la simvastatina, el 5-fluorouracilo (5-FU), el colágeno intralesional, el metotrexato en gel, los análogos de la vitamina D y de las prostaglandinas...

Estos últimos son los que más beneficio han demostrado (24). Se utilizan desde hace años en el manejo tópico del glaucoma y la hipertensión ocular. En ese contexto se observó que producían hiperpigmentación por aumento de la melanogénesis. Se han ensayado en monoterapia análogos de la prostaglandina F2 alfa (bimatoprost, latanoprost) y la prostaglandina E2, con una repigmentación comparable a los IC y la UVB-be. No obstante, el éxito es mayor cuando se suman a UVB-be, tanto en solución como intralesional (25).

Los láseres ablativos (CO2, Er-YAG) también pueden servir de ayuda (26). La reacción inflamatoria que provocan frena a los linfocitos T citotóxicos y estimula la proliferación de melanocitos gracias a factores de crecimiento, interleucinas y metaloproteinasas del proceso de cicatrización. A la vez aumenta la penetración transdérmica de fármacos. El láser fraccional Er: YAG tiene mejor perfil de seguridad, pero una respuesta más lenta. Se ha descrito mayor utilidad cuando se usan asociados a corticoides, IC, análogos de prostaglandinas, 5-FU y plasma rico en plaquetas, con o sin fototerapia.

El microneedling (MN) es una técnica que realiza pequeños orificios en la piel mediante agujas de 0.1-1 mm, con el objetivo de aumentar la absorción transdérmica de medicamentos. Al mismo tiempo estimula la génesis de colágeno y la activación de los melanocitos. Es un procedimiento bien tolerado, a la altura de UVB-be cuando se acompaña de fármacos tópicos (27). Se ha probado con corticoides, IC, 5-FU, análogos de vitamina D y prostaglandinas.



El abordaje quirúrgico es una alternativa terapéutica en casos refractarios (28). Es fundamental asegurar previamente la estabilidad de la enfermedad. No deben existir antecedentes de fenómeno de Köebner, ni cicatrización hipertrófica. Existen distintas técnicas que se clasifican en tisulares y celulares.

Entre las tisulares destacan el injerto epidérmico mediante ampollas por succión y el mini o micro injerto en sacabocados (Fig.

4). Éstas buscan la migración de los melanocitos desde los parches

Figura 4. Mini injertos en saca-bocados en vitiligo. injertados al resto de la lesión.

Las técnicas celulares más relevantes son las suspensiones epidérmicas y las foliculares. Se consiguen a partir de una muestra de epidermis sana y se aplican posteriormente a las lesiones

(previa dermabrasión o MN). Las células de la suspensión liberan factores que promueven el crecimiento de los melanocitos de forma difusa.

Los métodos tisulares son más accesibles, fáciles y rápidos de realizar, pero alcanzan peores resultados, con repigmentación parcheada, mayor tiempo de curación y más efectos adversos. Los procedimientos celulares son más efectivos, pueden abarcar áreas 5-10 veces más extensas y la recuperación es más rápida, pero requieren más recursos y personal entrenado.

## Ácido tricloroacético

El ATC es un compuesto orgánico derivado del ácido acético, ampliamente utilizado en Bioquímica como precipitante. A partir de los años 40 se comenzó a usar como peeling químico para las cicatrices del acné y el envejecimiento cutáneo. Desde entonces, se ha publicado su utilidad en múltiples dermatosis.

Destaca en el manejo de enfermedades por el virus del papiloma humano, incluidas las neoplasias intraepiteliales. De forma análoga, se emplea en proliferaciones queratinocíticas como el nevus epidérmico, la acantosis nigricans, queratosis y queilitis actínicas. Se aplica también a lesiones vasculares, principalmente el granuloma piógeno, y anexiales, tipo hidrocistomas, siringomas, xantelasmas, hiperplasias sebáceas... Asimismo, es una opción de tratamiento en úlceras, helomas, patología ungueal, aftas orales, hiperplasia gingival, molusco contagioso, leishmaniasis, enfermedad de Grover y lupus miliar, entre otros.

En el ámbito estético se ha aprovechado el efecto peeling para tratar cicatrices, estrías, rosácea (telangiectasias, rinofima), lentigos solares y melasma (Fig. 5). A día de hoy, el ATC ha sido sustituido progresivamente por métodos más selectivos, pero sigue jugando un papel



importante en la consulta dermatológica.

Figura 5 con fines estéticos.. Peeling químico utilizado

Se trata de una sustancia muy segura en manos de un especialista. Utilizada correctamente, apenas se han informado reacciones locales leves: eritema, dolor, inflamación, sobreinfección y alguna quemadura de segundo grado. Para disminuir los efectos adversos se aconseja adaptar la concentración al grosor de la piel y aplicar en capa fina hasta obtener un ligero aspecto escarchado. Muchos autores neutralizan su acción con alcohol, evitando que profundice el

daño. Es fundamental evitar el contacto ocular. Se recomienda no retirar las costras, evitar agentes irritantes, utilizar profilaxis antibiótica tópica y fotoprotección.



## ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La eficacia del ATC en vitíligo se ha comunicado recientemente en unos pocos estudios. Éste genera una necrosis coagulativa que desencadena la producción de interleucinas y factores de crecimiento necesarios para la cicatrización. Eso induciría la migración de melanocitos desde la piel perilesional como parte del proceso de reepitelización. Asimismo, el daño de los queratinocitos supondría un estímulo para la secreción de melanocortina, promotora de melanogénesis. Por otro lado, la melanina liberada a la dermis conduciría a melanofagia e hiperpigmentación post inflamatoria. Además, al alterarse la barrera epidérmica aumentaría la absorción de otros productos tópicos y la respuesta a los mismos.

Se ha descrito su utilidad a distintas concentraciones según la localización (29). En cien pacientes con vitíligo se aplicó cada dos semanas al 30% en párpados, 50% en cara y tronco, 50-70% en miembros y 100% en manos y pies. Se alcanzó una respuesta excelente ( $\geq 75\%$ ) en el 80% de párpados, 60% de cara, tronco y brazos, 50% de piernas y pies, y 40% de manos.

Previamente, Puri y colaboradores habían investigado el ATC al 100% asociado a PUVA en quince pacientes, obteniendo una marcada repigmentación en el 67% de las lesiones (sin especificar la localización) (30). Por su parte, Hunter y col. analizaron la combinación de UVBbe y ATC semanal al 15% y 25% (31). Estudiaron a diez pacientes con vitíligo localizado no acral, con una respuesta relevante ( $\geq 60\%$ ) en el 80% y 60% de los casos respectivamente.

Se ha examinado también su éxito en relación a otros tratamientos, en monoterapia y combinado con MN. En un estudio randomizado con 30 pacientes, el ATC resultó superior al MN y el láser de CO<sub>2</sub>. Se utilizó al 15% y 25%, observando una repigmentación del 20% y 40% frente al 10% en los otros brazos (32). Khater y col. publicaron el beneficio del ATC al 70% tras MN en 16 casos, con buena respuesta ( $>50\%$ ) en el 48% de las lesiones. Esta cifra fue comparable a la lograda con 5-FU al 5% intralesional (33). En otro ensayo aleatorizaron 75 pacientes al tratamiento combinado de MN con ATC (al 30% en cara y 50% en cuerpo), 5-FU al 5% o pimecrolimus al 1%. Se detectó una respuesta excelente ( $>75\%$ ) en el 28% del grupo con ATC, superior al 8% con 5-FU y 4% con pimecrolimus (34).

En definitiva, el ATC se postula como un tratamiento útil en vitíligo, con pocos efectos adversos, accesible y económico. Puesto que no se han realizado estudios de ATC controlado con placebo, se plantea la necesidad de un ensayo que confirme su eficacia terapéutica.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

La hipótesis general del estudio baraja que el ATC en monoterapia es eficaz en el tratamiento del vitíligo localizado no segmentario. Como hipótesis operativa se considera que, en lesiones de vitíligo localizado estable (vulgar o acrofacial), el ATC induce unas cifras de buena respuesta (considerada como repigmentación  $\geq 50\%$  de la superficie de la lesión) superiores a las esperadas con placebo.

El objetivo principal del trabajo es demostrar la eficacia del ATC en monoterapia frente a placebo en lesiones estables de vitíligo localizado no segmentario.

Como objetivos específicos se plantean:

- Describir las características basales y manifestaciones clínicas de los pacientes con vitíligo localizado estable (vulgar o acrofacial).
- Recoger y comparar los porcentajes de respuesta a ATC y placebo, de forma global, por localizaciones y tamaño de la lesión.
- Analizar la respuesta a ATC en función de la localización y la concentración utilizada.
- Estudiar la existencia de predictores de respuesta entre las características basales.
- Recopilar efectos adversos frecuentes del tratamiento con ATC.

## **METODOLOGÍA**

### **Diseño del estudio**

Se va a realizar un ensayo clínico auto-controlado exploratorio de eficacia y seguridad, donde cada sujeto va a actuar a la vez como caso y control. En cada paciente se van a tratar dos lesiones apareadas por ubicación y tamaño similares, para cada localización afectada (párpados, cara,

tronco, extremidades y/o zonas acras). Una de las lesiones se va a exponer al ATC y la otra al comparador en idéntica pauta posológica. El fin último del estudio es demostrar la superioridad del ATC frente a placebo.

### **Sujetos y ámbito del estudio**

El ámbito de trabajo va a ser el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia. Los pacientes se van a reclutar por muestreo consecutivo entre los sujetos diagnosticados de vitíligo en las consultas externas por parte de los facultativos especialistas del servicio.

Se van a incluir pacientes mayores de 18 años con vitíligo localizado ( $\leq 10\%$  de superficie corporal total afectada), no segmentario (vulgar o acrofacial), estable clínicamente, al menos tres meses. Es condición necesaria para participar en el estudio presentar dos lesiones contralaterales similares en tamaño y ubicación en al menos una de las siguientes localizaciones: párpados, cara, tronco, miembros, manos y pies. El tamaño mínimo exigido será de  $4 \text{ cm}^2$  en párpados,  $9 \text{ cm}^2$  en cara y  $16 \text{ cm}^2$  en el resto del cuerpo. Entre ambas lesiones el tamaño podrá diferir hasta 1 cm en cada eje en la región facial y 2 cm en el resto del cuerpo.

Serán criterios de exclusión la historia previa de fenómeno de Köebner y cicatrización hipertrófica, herpes simple recurrente, otras dermatosis activas, embarazo, así como el uso de cualquier tratamiento tópico y/o sistémico eficaz para vitíligo el mes previo.

Se ha establecido un mínimo de 25 pacientes para poder llevar a cabo el estudio. El tamaño muestral se ha calculado de acuerdo con la bibliografía, en función de la repigmentación espontánea esperada ( $\geq 50\%$  en el 4% de los casos) frente a la estimada con ATC, suponiendo el peor de los resultados de los distintos estudios (en torno al 40%). Se ha utilizado para este cálculo la herramienta Epidat. Al número necesario de 20 pacientes se han sumado cinco más para asumir posibles pérdidas.

## **Intervención**

Para disminuir el efecto de factores individuales en el resultado, el estudio constará de un único grupo de participantes que va a recibir ambos brazos de tratamiento simultáneamente. Se van a aparear lesiones contralaterales de tamaño y ubicación similares, de forma que cada par de lesiones se aleatorizará a aplicar ATC en un lado y la solución placebo como control en el otro.

El investigador principal, encargado de registrar y custodiar los datos, se hará cargo en exclusiva de la aleatorización. Se van a enmascarar las preparaciones desde Farmacia de manera que el paciente, el médico que realice la intervención y el evaluador desconocerán el tratamiento asignado por lado. Se cegará también al analista de los datos, por lo que solo el investigador principal conocerá el brazo de tratamiento correspondiente a cada lesión.

El ATC se formulará en solución de agua purificada a distinta concentración según la localización a la que esté destinada: al 30% para párpados, 50% para cara y tronco, 70% para miembros y 99% para manos y pies. El comparador será agua purificada (vehículo del ATC).

Se designará un investigador encargado de la intervención, que será el mismo en todas las sesiones y para todos los pacientes. En primer lugar, se limpiará bien la superficie cutánea con alcohol. Después, se dibujará el área a tratar con la ayuda de una cuadrícula de tal manera que sea exactamente igual en ambos lados. El área máxima tratada por localización será de 10 cm<sup>2</sup>. Se aplicará la solución con una torunda, cubriendo la lesión con una capa muy fina hasta obtener un sutil escarchado blanquecino o un máximo de cinco minutos. Se indicarán en la hoja de datos ubicación, tamaño de las lesiones tratadas y preparación usada en cada una.

La administración será quincenal hasta la repigmentación completa de la lesión o un máximo de seis sesiones. Después de cada sesión las lesiones se tratarán con mupirocina en pomada dos veces al día durante cinco días. Se instruirá a los pacientes para no retirar costras que pudiesen aparecer, se prohibirá el uso de otros tratamientos tópicos y se recomendará evitar agentes irritantes y fotoexposición sin protección.

Se facilitará un teléfono de contacto para obtener cita presencial en caso de reacciones adversas. Las de carácter leve se manejarán a criterio del médico que atiende al paciente, limitando el uso de corticoides e IC tópicos (en la medida de lo posible). Se considerarán efectos adversos graves: la quemadura de segundo grado o superior, cualquier tipo de reacción que precise medicación sistémica y la que condicione un retraso del tratamiento por encima de dos semanas.

La aparición de cualquiera de éstos supondrá para el paciente la interrupción del estudio.

### **Variables y medida de resultados**

Se van a recopilar las siguientes variables basales: sexo, edad, fototipo, historia familiar de vitíligo, comorbilidades autoinmunes, duración, extensión y estabilidad de la enfermedad, localización de las lesiones y tratamientos previos realizados.

La respuesta al tratamiento se va a medir en porcentaje de superficie repigmentada respecto a la extensión inicial de la lesión, mediante la toma seriada de fotografías. Se medirá el tamaño de las zonas hipopigmentadas con la ayuda de una cuadrícula idéntica a la utilizada en el tratamiento. La evaluación y toma de fotografías se realizará antes de cada sesión y dos semanas tras la última dosis. Se nombrará un investigador evaluador, que será el mismo en todas las visitas y para todos los pacientes. En la hoja de recogida de datos se plasmará la localización y el tamaño de las lesiones en el momento de la evaluación.

Se comparará sucesivamente el tamaño de cada lesión con el inicial, estimando el porcentaje de superficie repigmentada. Se va a considerar: 0-9% sin respuesta, 10-49% respuesta parcial,  $\geq 50\%$  adecuada y  $\geq 75\%$  excelente. En la hoja de datos se indicará esta cálculo, así como el número de sesiones necesarias para alcanzar la repigmentación adecuada y excelente. Además, se recogerán los efectos adversos referidos por el paciente y observados por el clínico.

### **Análisis estadístico**

El análisis de los datos lo va a desempeñar un investigador colaborador ajeno al resto de fases del estudio. Se realizará por intención de tratar, utilizando para ello el programa IBM SPSS 27.0.0. En primer lugar, se hará un análisis descriptivo de todas las variables recogidas en el estudio. Las variables categóricas se expresarán en porcentajes. La normalidad de las variables continuas se valorará mediante el test W de Shapiro-Wilk, más adecuada que la prueba de Kolmorov-Smirnov con una n menor a 50. Se expresarán mediante la media y la desviación estándar las variables normales, y la mediana y el rango intercuartílico las demás.

En el contraste de hipótesis se asumirá un nivel de confianza del 95% y una potencia del 80%. Para estudiar variables categóricas se utilizará el test de Chi cuadrado, salvo en caso de n inferior a 5 que se usará el estadístico exacto de Fisher. Entre una variable categórica dicotómica y una continua normal se hará la prueba de la t de Student. En caso de no normalidad se elegirá la U de Mann Whitney.



## **Dificultades y limitaciones**

En el diseño del estudio pueden aparecer varias limitaciones. La principal dificultad que se prevé es el reclutamiento de los pacientes. El carácter asintomático de la enfermedad, la ausencia de compromiso sistémico, el curso imprevisible y la refractariedad al tratamiento, han hecho del vitíligo una enfermedad con escasa presencia en la consulta especializada de ámbito público. Esto se ha acentuado con la tele dermatología. Las primeras consultas en el HCUVA se responden y filtran previamente por esta vía, de manera que la mayoría de vitíligos no se llegan a atender de forma física. De cara al estudio se instruirá a los colaboradores que se encargan de esta tarea, de forma que se facilite el acceso a la consulta presencial.

Otra dificultad añadida va a suponer el enmascaramiento. Por su mecanismo de acción, produciendo abrasión, es complicado evitar que tanto el médico que aplique el ATC como el paciente que lo reciba, sean conscientes del tratamiento asignado a cada lesión. Es por ello que se ha tomado la precaución añadida de cegar al evaluador y al analista de los datos.

La comparación que más calidad aportaría al ensayo sería con el patrón oro, en este caso corticoides e IC tópicos. No obstante, a pesar de poseer la mayor evidencia en el tratamiento del vitíligo localizado, la respuesta a éstos es heterogénea y difícil de interpretar. Se ha decidido realizar la comparación con placebo para valorar realmente su eficacia, como paso previo a la comparación con el patrón oro y su utilidad en la práctica real.

El ATC ha demostrado un menor efecto en monoterapia que en combinación, y no se ha comparado con placebo. Por ello, se esperan resultados modestos con la intervención, probablemente inferiores a los observados en la literatura, y las diferencias podrían no resultar estadísticamente significativas. Para compensar, el tamaño muestral calculado se ha aplicado a individuos y no a lesiones. Como por cada paciente se prevé tratar más de una localización, la muestra final será superior y aumentará el margen de detección de significación estadística.

Por otro lado, la ausencia de seguimiento a medio y largo plazo impide la detección de una respuesta tardía al tratamiento, pudiendo infraestimarla. Tampoco permite valorar el mantenimiento de la misma, aunque no es un objetivo de este estudio. Por último, podrían pasar desapercibidos efectos adversos retardados.

## PLAN DE TRABAJO

Una vez elaborado el protocolo y la memoria económica, se solicitará el visto bueno para la realización del ensayo por parte de la Gerencia y del Comité de Ética de Investigación Clínica con medicamentos (CEIm) del HCUVA y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la fabricación del producto por parte de Farmacia. Para este trámite se estima una demora de dos meses.

El reclutamiento se llevará a cabo a lo largo de cuatro meses. A todos los sujetos que cumplan los requisitos y deseen participar, se les ofrecerá una visita presencial donde se informará de las características del estudio y se firmará el consentimiento informado. Una vez hecho esto, se recogerán los datos clínicos necesarios, se seleccionarán las lesiones candidatas a tratamiento y se aleatorizará la intervención para cada pareja.

Finalizado el reclutamiento dará comienzo el estudio, que debe completarse en un intervalo de cinco meses. Los sujetos serán citados para la primera sesión de tratamiento. Previo a la misma, el evaluador medirá las lesiones seleccionadas y les realizará fotografías. Este proceso se repetirá cada dos semanas hasta la curación o un máximo de seis sesiones. Transcurridos quince días desde la última sesión tendrá lugar la evaluación final.

A partir de este momento, se contemplará un plazo máximo de un mes para depurar la base de datos y realizar el análisis estadístico. Tras el mismo, se emitirá un informe con los resultados a la Gerencia del centro y al CEIm. El promotor del estudio se compromete a publicar toda la información obtenida del estudio en el plazo de un año.

### Calendario previsto de fases del estudio:

Preparación: ..... julio y agosto de 2023

Reclutamiento: ..... septiembre a diciembre de 2023

Intervención: ..... enero a mayo de 2024

Análisis de datos: ..... junio de 2024

Informe de resultados: ..... julio de 2024

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio se va a desarrollar de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica, la Declaración de Helsinki revisada y la legislación vigente a través del Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril, y el Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios y su investigación.

El equipo investigador está compuesto por licenciados y graduados en Medicina, especialistas y residentes en formación del servicio de Dermatología del HCUVA. El equipo cuenta con experiencia investigadora avalada por publicaciones en revistas científicas indexadas y otros estudios desarrollados en colaboración con el Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria.

El paciente recibirá toda la información sobre el estudio de forma que sea totalmente comprensible, verbal y escrita: diseño, hipótesis, objetivos, intervención y potenciales riesgos y beneficios que puedan derivar de su participación. El carácter del estudio será voluntario y el interesado podrá abandonarlo en cualquier momento, revocando el consentimiento informado.

La información recogida en el cuaderno de datos se tratará con estricta confidencialidad según la normativa vigente de protección de datos personales. Se garantizará el anonimato mediante identificación por medio de un código que solamente conocerá el investigador principal.

## **APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA PREVISIBLES**

Dada la refractariedad y evolución a brotes que suele manifestar esta enfermedad, es importante contar con nuevas alternativas terapéuticas que ayuden al paciente. Demostrar la eficacia del ATC en vitíligo supondría una ventaja respecto a otros tratamientos de primera y segunda línea.

Respecto a los corticoides e IC tópicos conllevaría una ventaja en posología, quincenal en lugar de diaria (una o dos veces). Se presupone también un ahorro económico por el precio de los medicamentos, tanto para el paciente como para el sistema sanitario, aunque sería necesario realizar un estudio de coste/beneficio. Además, se podría plantear posteriormente estudiar su uso domiciliario, lo que conllevaría un ahorro sobreañadido en la asistencia a consulta.

La fototerapia dirigida no está disponible prácticamente en ningún centro del Sistema Nacional de Salud. El ATC, en cambio, es muy accesible: se encuentra en el hospital por su uso en

análisis clínicos y la solución es muy fácil de elaborar. Otras líneas de tratamiento o bien no están disponibles en el ámbito público, o bien no han arrojado aún suficiente evidencia.

### **PRESUPUESTO DEL ESTUDIO**

Se trata de una iniciativa sin ánimo de lucro ni comercialización de producto. Ni el promotor/investigador principal, ni los investigadores colaboradores, ni los pacientes recibirán compensación por su participación voluntaria.

Al tratarse de una investigación independiente no conllevarán ningún gasto las solicitudes de autorización al CEIm y la Gerencia del centro. Tampoco el reclutamiento, que se realizará en el contexto de consultas externas de Dermatología. Las visitas y la administración del tratamiento se llevarán a cabo fuera del horario laboral, por lo que no supondrán una pérdida de productividad para el servicio.

El centro y los investigadores pondrán a disposición del estudio de forma gratuita los medios materiales y humanos para la elaboración del cuaderno de recogida de datos, la evaluación y toma de fotografías, la aplicación del tratamiento y el análisis estadístico.

En la preparación de los productos colaborará el personal de Farmacia del HCUVA. Se ha estimado la aplicación de un máximo de 10 ml de solución de ATC por paciente y sesión, lo que supondría 1000 g de ATC globalmente. Se ha calculado en base a la cantidad esperada por localización y concentración utilizada. El precio del ATC al 99% en el mercado es aproximadamente de 30€ por 100 g, lo que situaría el gasto final en torno a los 300€. Por su accesibilidad en el hospital, utilizado para análisis clínicos, se espera un coste real inferior. No obstante, el promotor del estudio se compromete a financiar dicha cantidad con este fin. El gasto del agua purificada y el recipiente para ambas soluciones no son significativos.

La ley prevé la contratación de un seguro específico que cubra los daños que pudieran sufrir los sujetos en investigación con una cobertura mínima de 250000€ al año. En esta situación se ha estimado su coste en 500-800€.

El coste total del estudio se calcula en torno a los 1000€. Se considerará la posibilidad de solicitar ayudas públicas para la financiación del proyecto, que podrían ser de ámbito europeo (EU Health Programme), nacional (Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e

Innovación, AEMPS) y autonómico (Consejería de Salud de la Región de Murcia, Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia, Universidad de Murcia). También se buscará la colaboración de organizaciones no gubernamentales sin ánimo de lucro como fundaciones y asociaciones de pacientes.

### **CONTRIBUCIÓN DEL ALUMNO**

Este trabajo ha sido desarrollado en su totalidad por la alumna firmante: idea original, búsqueda bibliográfica, diseño del estudio y redacción del documento.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022;186(1):18-29.
2. Böhm M, Schunter JA, Fritz K, Salavastru C, Dargatz S, Augustin M, et al. S1 Guideline: Diagnosis and therapy of vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(3):365-78.
3. Bae JM, Jeong K, Choi CW, Park JH, Lee HJ, Kim HJ, et al. Development of evidencebased consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2021;37(1):3-11.
4. Bouceiro Mendes R, Alpalhão M, Filipe P. UVB phototherapy in the treatment of vitiligo: State of the art and clinical perspectives. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(3):215-23.
5. Esmat SM, El-Mofty M, Rasheed H, Mostafa WZ, Anbar TS, Abdallah M, et al. Efficacy of narrow band UVB with or without OMP in stabilization of vitiligo activity in skin phototypes (III–V): A double-blind, randomized, placebo-controlled, prospective, multicenter study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(3):277-87.
6. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, Choi WJ, Lee JH, et al. Phototherapy for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):666.
7. Garza-Mayers AC, Paquette GM, Harris JE, Wiss K. Narrowband ultraviolet B phototherapy in pediatric vitiligo: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2023;S0190962223001901.
8. Zhu B, Liu C, Zhang L, Wang J, Chen M, Wei Y. Comparison of NB-UVB combination therapy regimens for vitiligo: A systematic review and network meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):1083-98.
9. Ashraf AZ, Azurdia RM, Cohen SN. The effectiveness of home-based phototherapy for vitiligo: A systematic review of randomised controlled trials. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022;38(5):409-17.
10. Fatima S, Abbas T, Refat MA, Harris JE, Lim HW, Hamzavi IH, et al. Systemic therapies in vitiligo: a review. *Int J Dermatol*. 2023;62(3):279-89.
11. Kubelis-López D, Zapata-Salazar N, Said-Fernández S, Sánchez-Domínguez C, Salinas-Santander M, Martínez-Rodríguez H, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med*. 2021;22(2):797.
12. Karagaiah P, Schwartz RA, Lotti T, Wollina U, Grabbe S, Goldust M. Biologic and targeted therapeutics in vitiligo. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(1):64-73.

13. Raman KS, Zakaryan G, Nguyen ALTV, Georgakopoulos JR, Yeung J. Novel Interleukin Inhibitors and the Paradoxical Development of Vitiligo: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2023;27(2):167-8.



14. Lee H, Cowan TL, Daniel BS, Murrell DF. A review of JAK and IL-23 inhibitors to treat vitiligo. *Australas J Dermatol*. 2023;64(2):204-12.
15. Huang X, Ding X. Jak inhibitors in vitiligo: a meta analysis. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 30 de marzo de 2023 [citado 11 de junio de 2023]; Publish Ahead of Print. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/CM9.0000000000002581>
16. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and Meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2022;33(1):173-7.
17. Shakhbazova A, Wu H, Chambers CJ, Sivamani RK. A Systematic Review of Nutrition, Supplement, and Herbal-Based Adjunctive Therapies for Vitiligo. *J Altern Complement Med*. 2021;27(4):294-311.
18. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, Henderson M, Haddican M, et al. Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for the Treatment of Vitiligo: A Randomized Multicenter Trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(1):42.
19. Toh JJH, Chuah SY, Jhingan A, Chong WS, Thng STG. Afamelanotide implants and narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of nonsegmental vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1517-9.
20. Grimes PE, Nashawati R. Depigmentation Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):219-27.
21. Chang HC, Hsu YP, Huang YC. The effectiveness of topical calcineurin inhibitors compared with topical corticosteroids in the treatment of vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(1):243-5.
22. Tavoletti G, Avallone G, Conforti C, Rocuzzo G, Maronese CA, Mattioli MA, et al. Topical ruxolitinib: A new treatment for vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;jdv.19162.
23. Lopes C, Trevisani VFM, Melnik T. Efficacy and Safety of 308-nm Monochromatic Excimer Lamp Versus Other Phototherapy Devices for Vitiligo: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(1):23-32.
24. Chang HC, Guo SP. Efficacy of local prostaglandin analogues for vitiligo treatment: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(3):341-9.
25. Silpa-archa N, Likittanasombat S, Apinuntham C, Pruksaeakanan C, Charoenpipatsin N, Chaiyabutr C, et al. The efficacy of bimatoprost ophthalmic solution combined with NBUVB phototherapy in non-segmental and segmental vitiligo: a single-blind randomized controlled study. *Sci Rep*. 2023;13(1):6438.
26. McCrary MR, Gibbs DC, Alharthi M, Krueger LD. Utilization of Our Toolkit: A Systematic Review and Meta-analysis of Surgical Therapies in Vitiligo Treatment. *Dermatol Surg*. 2022;48(8):815-21.

27. Joseph-Michel Bailey A, Oi-Yee Li H, Zheng D, Glassman SJ, Tan MG. Microneedling as an Adjuvant to Local Therapies for Vitiligo: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatol Surg.* 2021;47(9):1314-6.
28. Grochocka M, Wełniak A, Białczyk A, Marek-Jozefowicz L, Tadrowski T, Czajkowski R. Management of Stable Vitiligo—A Review of the Surgical Approach. *J Clin Med.* 2023;12(5):1984.
29. Nofal A, Fawzy MM, Alakad R. Trichloroacetic Acid in Different Concentrations: A Promising Treatment Modality for Vitiligo. *Dermatol Surg.* 2021;47(2):e53-7.
30. Puri N, Puri A. A comparative study on 100% tca versus 88% phenol for the treatment of vitiligo. *Our Dermatol Online.* 2012;3(3):184-6.
31. Hunter N, Mashaly HM, Dorgham D, Ismail S. Trichloroacetic acid peel 15% NB-UVB versus trichloroacetic acid peel 25% NB-UVB for stable non-segmental vitiligo. *Med J Cairo Univ.* 2016;84:959-63.
32. El Mofty M, Esmat S, Hunter N, Mashaly HM, Dorgham D, Shaker O, et al. Effect of different types of therapeutic trauma on vitiligo lesions: Trauma and Vitiligo. *Dermatol Ther.* 2017;30(2):e12447.
33. Khater M, Nasr M, Salah S, Khattab FM. Clinical evaluation of the efficacy of trichloroacetic acid 70% after microneedling vs intradermal injection of 5-fluorouracil in the treatment of nonsegmental vitiligo; A prospective comparative study. *Dermatol Ther.* 2020;33(4).
34. Nofal A, Eldeeb F, Shalaby M, Al-Balat W. Microneedling combined with pimecrolimus, 5-fluorouracil, and trichloroacetic acid in the treatment of vitiligo: A comparative study. *Dermatol Ther.* 2022;35(3).

## ANEXO I – HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: Eficacia y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento del vitiligo localizado no segmentario.

Promotor/Investigador principal: Dra. Marta Segado Sánchez (Dermatología) Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Este documento se ha redactado con el fin de informar de un proyecto de investigación en pacientes con vitiligo desarrollado por el servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica y la Gerencia de este centro, en base al Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril, y el Real Decreto 192/2023, de 21 de marzo, por el que se regulan los productos sanitarios y su investigación.

Se trata de un proyecto sin ánimo de lucro. Ni los investigadores, ni los pacientes obtendrán un beneficio económico del mismo. La participación es voluntaria y se puede rechazar en cualquier momento, retirando el consentimiento informado, sin que esto suponga un cambio en la relación

médico-paciente ni perjudique la atención a su enfermedad. Se garantizará la protección de datos personales conforme a la legislación actual.

El tratamiento del vitíligo es complejo, con una respuesta muy variable a las distintas opciones terapéuticas. Recientemente se han publicado estudios que describen la utilidad del peeling con ácido tricloroacético aplicado sobre las lesiones para inducir la repigmentación. El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y la seguridad del ácido tricloroacético frente a placebo en pacientes con vitíligo localizado no segmentario.

La investigación incluirá 25 pacientes con esta enfermedad atendidos en consultas externas del servicio de Dermatología. Todos los pacientes recibirán el tratamiento. Se seleccionarán lesiones similares por tamaño y localización en cada lado del cuerpo, de forma que sobre un lado se aplicará el ácido tricloroacético y sobre el otro lado el placebo. Si es posible, se tratarán lesiones en más de una región corporal.

El ácido tricloroacético se utilizará a distintas concentraciones en función de la zona. El placebo será el agua purificada, de la cual no se espera ningún efecto. Se asignará el tratamiento correspondiente a cada lado por azar, ocultándolo tanto al paciente como al médico que lo aplique y al que evalúe la respuesta.

Los pacientes participarán en el estudio a lo largo de nueve meses. Durante cuatro meses tendrá lugar la selección de candidatos (fase actual). Transcurrido este tiempo comenzará la fase de tratamiento, que se extenderá un máximo de cinco meses. Tras la firma del consentimiento informado, se recopilarán datos clínicos de la persona y se seleccionarán las lesiones a tratar. Posteriormente, el paciente recibirá el tratamiento cada dos semanas hasta conseguir la repigmentación completa o un máximo de seis sesiones. La última evaluación se llevará a cabo dos semanas tras la última sesión.

Previo a cada sesión, un médico evaluador obtendrá fotografías de las lesiones y le interrogará sobre la aparición de efectos adversos. Después, el médico encargado de la intervención procederá a la limpieza de las lesiones y a la aplicación de los productos con un bastoncillo. Los siguientes cinco días el paciente utilizará en casa una pomada antibiótica (dos veces al día).

El ácido tricloroacético es una sustancia química aprobada y extensamente utilizada en procedimientos estéticos como peeling para eliminar manchas, cicatrices, verrugas vulgares y lesiones precancerosas. Utilizado de forma correcta, los principales efectos adversos se limitan al sitio de aplicación con leve irritación e inflamación. Raramente se han descrito infección de partes blandas y quemadura de segundo grado, sobretodo en manos no especializadas.

Se le facilitó un teléfono de contacto para, en caso de reacciones adversas, ser atendido con la máxima brevedad posible. Si acude a otro centro deberá informar al evaluador correspondiente. En el supuesto de daños derivados del estudio, éste cuenta con una póliza de seguros que cubriría la indemnización pertinente.

El paciente deberá asumir la responsabilidad de cumplir con las visitas programadas y las indicaciones de los investigadores, así como notificar la aparición de efectos adversos. Aunque no parecen existir riesgos para el feto, se deberá comunicar inmediatamente la gestación, que supondrá la interrupción del estudio.

En la actualidad, el tratamiento de primera línea en vitíligo localizado son los corticoides y los inhibidores de la calcineurina tópicos, pero la respuesta a éstos es muy variable e imprevisible. El ruxolitinib, comercializado en Estados Unidos, no está aprobado en España. La segunda línea de tratamiento es la fototerapia dirigida, no disponible en los centros del Sistema Nacional de Salud. Tampoco están disponibles otros métodos físicos y no existe suficiente evidencia para recomendar ninguna otra de las diversas alternativas publicadas.

Por todo ello, es importante investigar nuevas opciones terapéuticas que mejoren las opciones de curación de los pacientes. Demostrar la utilidad del ácido tricloroacético podría suponer una ventaja en eficacia, coste y comodidad posológica. A nivel individual, el principal beneficio que debe esperar es la repigmentación de las lesiones en el lado tratado con ácido tricloroacético. No obstante, éste podría no surtir el efecto esperado.

Si rechaza la participación en el estudio, éste se interrumpe por cualquier motivo o persisten las lesiones tras la finalización, su médico le ofrecerá el tratamiento que considere más adecuado con los recursos a su alcance.

En caso de persistir dudas, no dude en consultar con los investigadores para su resolución. Independientemente de su decisión, agradecemos su atención.



El promotor en nombre del equipo investigador.

## **ANEXO II – CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Título del estudio: Eficacia y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento del vitíligo localizado no segmentario.

Promotor/Investigador principal: Dra. Marta Segado Sánchez (Dermatología)

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Yo, ....., con  
DNI ....., afirmo que:

- He recibido información verbal sobre el estudio por parte del investigador principal
- He leído y comprendido la hoja de información al paciente que se me ha entregado
- He tenido la oportunidad de resolver mis dudas al respecto
- Soy consciente que mi participación es voluntaria y no percibiré beneficio económico por ella
- Sé que puedo retirarme del estudio en cualquier momento sin dar explicaciones y sin que esto suponga un perjuicio para la atención de mis problemas de salud
- Presento libremente mi conformidad para participar en este estudio

- Recibo una copia de este consentimiento informado firmado por ambas partes interesadas

Murcia, a ..... de ..... de 20....

Firma del paciente

Firma del investigador principal



### ANEXO III – CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Título del estudio: Eficacia y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento del vitíligo localizado no segmentario.

Promotor/Investigador principal: Dra. Marta Segado Sánchez (Dermatología) Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Código de identificación del paciente: .....

Características basales:

- Edad (años): ..... años
- Sexo:                      Hombre  Mujer
- Fototipo (I-VI): .....
- Antecedentes familiares de vitíligo:                      No                       Sí
  - Comorbilidades autoinmunes:                      No                       Sí

En su caso, especifíquese: .....

- Duración de la enfermedad (meses): ..... meses
- Estabilidad de la enfermedad (meses): ..... meses
- Extensión de la enfermedad (% de superficie corporal total): ..... %   
 Localización y tamaño (cm<sup>2</sup>) basales de las lesiones a tratar:
  - Párpados  ..... cm<sup>2</sup>
  - Cara y/o cuello  ..... cm<sup>2</sup>
  - Tronco  ..... cm<sup>2</sup>
  - Miembros superiores  ..... cm<sup>2</sup>
  - Miembros inferiores  ..... cm<sup>2</sup>
  - Manos  ..... cm<sup>2</sup>
  - Pies  ..... cm<sup>2</sup>
- Tratamientos previos: No  Sí
- En su caso, especifíquese: .....

Ficha de tratamiento:

Plasmar en la siguiente tabla localización y tamaño de las lesiones tratadas, así como la preparación aplicada en cada lado según se ha indicado tras la aleatorización (en función de etiquetado en farmacia, por ejemplo A y B, o 1 y 2).

Localización ↓	Sesión →	1		2		3		4		5		6	
		cm <sup>2</sup>	Preparado										
Párpados	Derecha												
	Izquierda												
Cara	Derecha												
	Izquierda												
Tronco	Derecha												
	Izquierda												
Miembro.	Derecha												
	Izquierda												
Miembro.	Derecha												
	Izquierda												
Manos	Derecha												
	Izquierda												
Pies	Derecha												
	Izquierda												

Evaluación de la respuesta:

Indicar en la siguiente tabla el tamaño del área hipopigmentada, medido en cm<sup>2</sup> y el cálculo de la superficie repigmentada que se debe hacer en base a la fórmula:

superficie repigmentada (%) =  $[1 - (\text{cm}^2 \text{ evaluación n}^\circ / \text{cm}^2 \text{ evaluación basal})] \times 100$

Evaluación →		Basal	1		2		3		4		5		6	
		cm <sup>2</sup>	cm <sup>2</sup>	%										
Párpados	Derecha													
	Izquierda													
Cara	Derecha													
	Izquierda													
Tronco	Derecha													
	Izquierda													
Miembros superiores	Derecha													
	Izquierda													
Miembros inferiores	Derecha													
	Izquierda													
Manos	Derecha													
	Izquierda													
Pies	Derecha													
	Izquierda													

• Sesión que obtiene repigmentación adecuada ( $\geq 50\%$ ): .....

• Sesión que obtiene repigmentación excelente ( $\geq 75\%$ ): .....

Reacciones adversas leves:

Sesión 1      No     Sí     Especifíquese: .....

Sesión 2      No     Sí     Especifíquese: .....

Sesión 3      No     Sí     Especifíquese: .....

Sesión 4      No     Sí     Especifíquese: .....

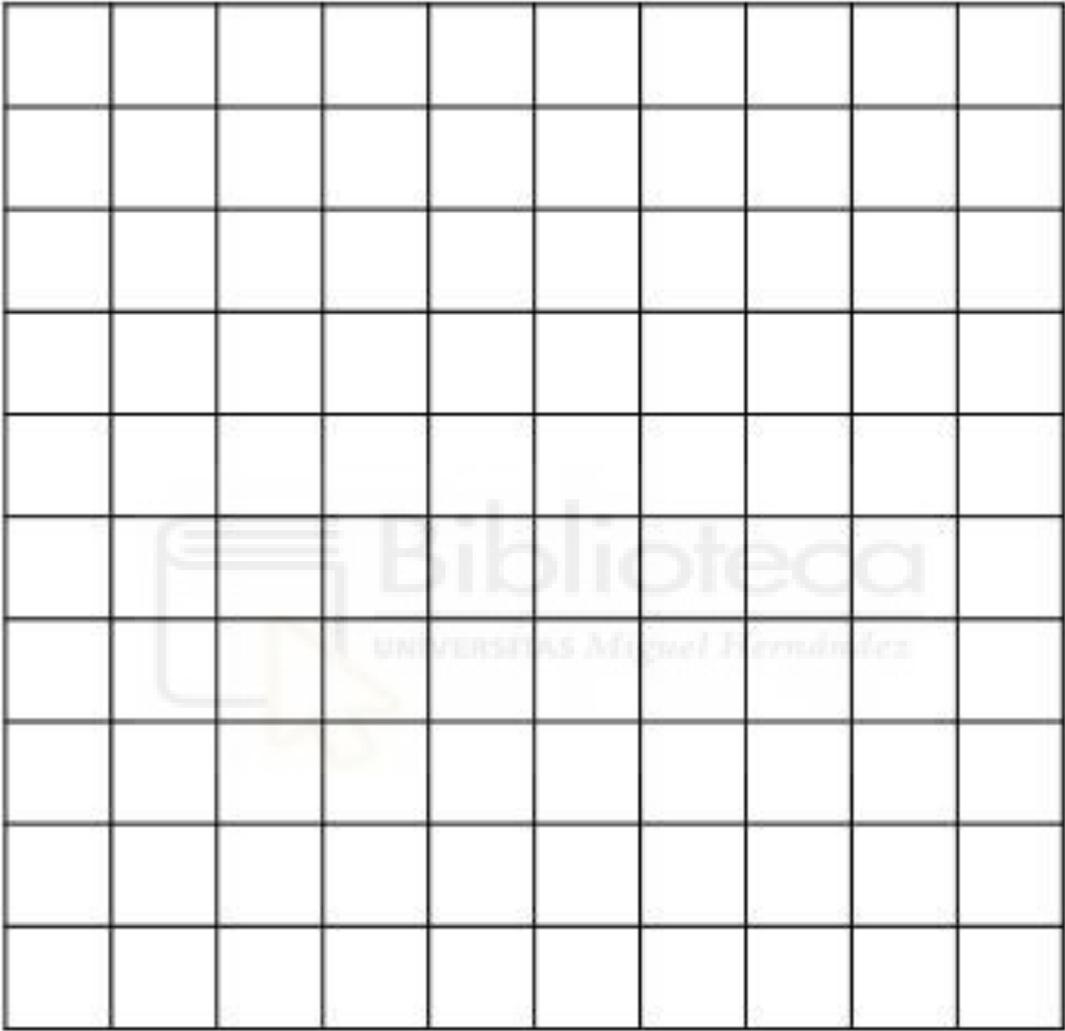
Sesión 5      No     Sí     Especifíquese: .....

Sesión 6      No     Sí     Especifíquese: .....

Reacciones adversas graves: .....

**ANEXO IV – MODELO DE CUADRÍCULA UTILIZADA**

Para medir el tamaño de las lesiones y delimitar el área a tratar, se va a utilizar una cuadrícula estandarizada de 10 x 10 cm, similar a la que se observa en la imagen.



## ANEXO V – AUTORIZACIÓN COIR



### INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 13/06/2023

Nombre del tutor/a	Isabel Betilloch Mas
Nombre del alumno/a	Marta Segado Sánchez
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Eficacia y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento del vitiligo localizado no segmentario.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	230612072446
Código de autorización COIR	<b>TFM.MMC.IBM.MSS.230612</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Eficacia y seguridad del ácido tricloroacético en el tratamiento del vitiligo localizado no segmentario**, ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



**Información adicional:**

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

