

Vitiligo: Enfoque terapéutico actual.

Vitiligo: Current therapeutic approach.

Gómez María Griselda¹, Riveros Rosalba², Di Martino Ortiz Beatriz³,

Rodríguez Masi Mirtha⁴, Knopfmacher Oilda⁵, Bolla Lourdes.⁶

¹Residente de Dermatología. ² Dermatóloga. Auxiliar de la Docencia. ³ Profesor Asistente. Dermatopatólogo.

⁴ Profesor Titular. Jefe de Sala ⁵ Profesor Titular. ⁶ Profesor Titular. Jefe de Cátedra.

Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. Hospital de Clínicas. San Lorenzo. Paraguay.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Autor correspondiente: Prof. Dra. Beatriz María Di Martino Ortiz. Perú 1019 casi Artigas. C.P.: 1412.

beatrizdimartino@gmail.com Asunción-Paraguay.

Resumen

El vitiligo es una enfermedad cutánea, autoinmune, caracterizada por despigmentación irregular de la piel. Los tratamientos actuales son moderadamente efectivos para revertir la enfermedad al suprimir el proceso inflamatorio autoinmune en la piel y promover la regeneración de los melanocitos. Recientes estudios de investigación han mejorado significativamente la comprensión sobre la patogénesis de la enfermedad, con el fin de crear nuevas estrategias de tratamiento basadas en terapia dirigida. Aquí se analizan las terapias actuales y sus limitaciones así como los tratamientos emergentes, con el fin de aplicar estos nuevos tratamientos de manera eficiente y efectiva.

Palabras clave: vitiligo, melanocito, autoinmune, repigmentación, tratamiento.

Summary

Vitiligo is an autoimmune skin disease characterized by irregular skin depigmentation. Current treatments are moderately effective in reversing the disease by suppressing the autoimmune inflammatory process in the skin and promoting the regeneration of melanocytes. Recent research studies have significantly improved the understanding of the pathogenesis of the disease, in order to create new treatment strategies based on targeted therapy. Here we discuss current therapies and their limitations as well as emerging treatments, in order to apply these new treatments efficiently and effectively.

Key words: vitiligo, melanocyte, autoimmune, repigmentation, treatment.

Introducción

El vitiligo es una enfermedad autoinmune, multifactorial, se manifiesta con despigmentación cutánea en parches y afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. Se sabe actualmente que existen ciertos mediadores implicados en la patogénesis de esta enfermedad como los linfocitos T CD8 + y el estrés oxidativo melanocítico. Es importante la comprensión de ambos aspectos de la enfermedad para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas basadas en la terapia dirigida que consisten en la estimulación de las células madre ubicadas dentro de los folículos pilosos; como resultado, la repigmentación de la piel se presenta inicialmente

con un patrón perifolicular.^{1,2}

Los tratamientos existentes tienen una eficacia moderada e incluyen inmunosupresores tópicos y sistémicos, fototerapia y técnicas quirúrgicas, que conjuntamente pueden servir para detener la progresión de la enfermedad, estabilizar las lesiones despigmentadas y estimular la repigmentación.

A continuación presentamos los esquemas terapéuticos actualmente disponibles y los tratamientos emergentes que pueden mejorar la perspectiva de esta patología en el futuro.³

Selección del tratamiento

El tratamiento óptimo del vitiligo dependerá en primer lugar del subtipo de la enfermedad, presencia o no de leucotriquia, el porcentaje de área corporal (BSA) implicada, la repercusión sobre la calidad de vida y la percepción del paciente con respecto a la relación riesgo/beneficio. Se deben valorar además los tratamientos previos y las respuestas terapéuticas. La eficacia del tratamiento se puede evaluar aproximadamente a los 6 meses.³

La enfermedad localizada ($\leq 5-10\%$ de BSA) se trata mejor con terapia tópica y fototerapia dirigida, mientras que una combinación de UVB-nb y terapia tópica se usa para tratar una enfermedad más extensa ($> 5-10\%$ de BSA). Los pacientes con inflamación activa podrían representar la mejor población para probar inmunomoduladores, mientras que aquellos con enfermedad estable podrían ser mejores para terapias que promueven la regeneración de melanocitos, como la cirugía.⁴

La variante segmentaria de vitiligo es menos sensible a los tratamientos médicos, probablemente debido al desarrollo temprano de leucotriquia, pero tiene buena respuesta al tratamiento quirúrgico.⁵

Tratamientos médicos actuales

Tópicos

Los corticosteroides potentes o ultrapotentes (nivel de evidencia II) administrados en forma cíclica (periodos de descanso de una semana al mes o días alternos en la semana) evitan los efectos adversos. El tacrolimus tópico 0.1% (nivel de evidencia II) se debe usar dos veces al día para las áreas afectadas en la cara y las áreas intertriginosas donde no se pueden utilizar los corticoides potentes o ultrapotentes, y utilizado dos veces por semana puede ayudar a prevenir la recaída como terapia de mantenimiento.⁶ (Figuras 1 y 2)



FIGURA 1

Mácula levemente hipopigmentada en región cervical tras tratamiento tópico con corticoides de alta potencia y luego terapia de mantenimiento con inhibidores de la Calcineurina tópicos con buena respuesta.

FIGURE 1

Lightly hypopigmented macule in cervical region after topical treatment with high potency corticosteroids and then maintenance therapy with topical Calcineurin inhibitors with good response.



FIGURA 2

Máculas acrómicas que inician en región perianal con confirmación histológica de Vitiligo, se inicia tratamiento con inhibidores de la Calcineurina tópicos.

FIGURE 2

Achromic macules that start in perianal region with histological confirmation of Vitiligo, treatment with topical Calcineurin inhibitors is initiated.

En dos estudios comparativos aleatorios, a doble ciego, realizados en niños^{7,8} en los cuales se comparaban el Tacrolimus ungüento 0,1% con Clobetasol crema 0,05%, aplicados en forma cíclica con placebos y en periodos con descanso de 2 a 6 meses, en un año de seguimiento no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque hubo mejor respuesta en las lesiones faciales, y ambos tratamientos fueron superiores al placebo (nivel de evidencia IA)

Otro estudio comparó la eficacia del Pimecrolimus 1% en crema versus Clobetasol 0.05% en crema en diez pacientes con vitiligo generalizado⁹. El lado tratado con la crema de Pimecrolimus mostró mayor grado de repigmentación (nivel de evidencia II-IB).

Fototerapia

La fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha (UVB-nb) se ha convertido en primera elección de fototerapia para vitiligo debido a su eficacia y la relativa falta de efectos secundarios. Se la considera segura y eficaz cuando el área de superficie corporal afectada es $> 5-10\%$ (nivel de evidencia I) y la administración a largo plazo no parece aumentar la incidencia de melanoma o cánceres de piel no melanoma en pacientes con vitiligo. En lesiones de manos y pies ($\leq 5-10\%$ de BSA) se podría usar la UVB-nb de forma localizada (nivel de evidencia II) o el láser excimer.¹⁰ (Figura 3)

Un estudio comparó la eficacia de la UVB-nb con la fototerapia UVA con psolarenos orales (PUVA)¹¹ durante 12 meses con una frecuencia de administración de 2 veces por semana, y demostró mayor repigmentación y menos efectos secundarios en el grupo tratado con UVB-nb (64% vs 36%). La respuesta terapéutica se mantuvo 12 meses después de terminado el tratamiento (nivel de evidencia IA).

Figura 3



FIGURA 3

Vitiligo segmentario en una niña, se podría plantear tratamiento con fototerapia UVB-nb por la extensión de la lesión.

FIGURE 3

Segmental vitiligo in a girl, could be treated with UVB-nb phototherapy because of the extension of the lesion.

En otro estudio similar¹², pero con frecuencia de 3 veces por semana por 6 meses, las tasas de repigmentación fueron parecidas, pero los efectos adversos, particularmente prurito, fueron menores en el grupo de UVB-nb (7,4% vs 57,2%). La cara, el cuello y el tronco demostraron mejor respuesta en ambos grupos (nivel de evidencia IA).

En cuanto a la frecuencia, dosis y duración del tratamiento no existen aun protocolos estandarizados, depende de la evolución del paciente, teniendo en cuenta el monitoreo de la respuesta terapéutica y la aparición de efectos adversos.¹¹

La fototerapia se puede combinar con otros tratamientos como los antioxidantes (nivel de evidencia IA). Se encontró que la suplementación con Gingko biloba, Polypodium leucotomos, ácido α -lipoico, vitamina C, vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados mejora la respuesta a la fototerapia con NB-UVB por sus efectos antiinflamatorios al eliminar radicales libres oxidantes.¹³

Por lo tanto, el uso de terapias antioxidantes ha demostrado una eficacia limitada, pero los estudios futuros podrían identificar terapias más eficaces ya que las vías que contribuyen al estrés celular en los melanocitos están mejor definidas.¹⁴

Despigmentación

Indicada en pacientes con vitiligo recalcitrante y generalizado (> 50% de BSA), previa valoración psicológica y firma de consentimiento informado sobre la irreversibilidad del tratamiento. La despigmentación de las restantes islas de pigmento puede proporcionar una mejora cosmética y de la calidad de vida. El monobenciléter de hidroquinona (MBEH) actualmente es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento despigmentante en el vitiligo en los Estados Unidos. Se utiliza en concentración del 20% dos veces al día sobre la piel pigmentada, y se debe evitar la exposición solar lo cual puede dar lugar a la repigmentación perifolicular. El efecto secundario más común es la dermatitis irritativa de

contacto, que puede ser un limitante del tratamiento y rara vez se han reportado efectos secundarios oculares, como la melanosis conjuntival.¹⁵

La despigmentación completa puede requerir de 4 a 12 meses de tratamiento, alcanzando concentraciones del 30% si no se observa mejoría a los 4 meses de tratamiento. Se debe suspender si la respuesta es nula a los 6 meses. En caso de lograr la despigmentación se podría continuar con el MBEH como terapia de mantenimiento 2-3 veces por semana. El láser y la crioterapia también han sido probados en Europa, donde el uso de MBEH ha sido restringido.¹⁶

Técnicas de camuflaje

El camuflaje puede ser una parte importante del manejo general del paciente dado el impacto estético de la enfermedad. Se pueden emplear desde sustancias autobronceantes y cremas de cobertura pigmentadas hasta técnicas como la pigmentación dérmica, como el tatuaje cosmético, pero los riesgos potenciales deben ser cuidadosamente considerados: como la infección, aparición de una nueva lesión en el sitio del traumatismo por el fenómeno de Koebner, la falta de legislación sobre los pigmentos del tatuaje, mala coincidencia de color y el potencial de propagación de la lesión más allá de la frontera del tatuaje.¹⁷

Técnicas quirúrgicas

Están indicadas cuando la enfermedad es estable y no reactiva, que se caracteriza por la falta de diseminación de las lesiones existentes o falta de aparición de nuevas lesiones en 1 a 2 años previos. El vitiligo segmentario tardío tiene excelente respuesta a abordajes quirúrgicos, con tasas de éxito de entre 58% y 84%. Cuando se logra la repigmentación, la recaída es poco común.¹⁸

Un enfoque más reciente es crear una suspensión de una sola célula de la epidermis de una zona pigmentada de piel y transferir la mezcla celular de melanocitos y queratinocitos a la piel despigmentada preparada previamente con microdermoabrasión o ablación con láser. Las complicaciones son raras en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos, pero incluyen dolor, hipopigmentación, fenómeno de Koebner, cicatrización e infección.¹⁹

Terapia de mantenimiento

En los pacientes que lograron la repigmentación el riesgo de recaída luego de un año de suspensión del tratamiento es del 44%, por lo tanto se recomienda el uso tópico de Tacrolimus 0,1% dos veces por semana para la terapia de mantenimiento (nivel de evidencia II) Algunos autores han sugerido un enfoque similar con la fototerapia.

pia UVB-nb para prevenir la recaída, pero ningún estudio ha probado su eficacia.²⁰

Tratamientos emergentes

Afamelatonide

El Afamelatonide es un análogo sintético de la hormona estimulante de melanocitos. En un estudio a doble ciego y multicéntrico se comparó la eficacia de UVB-nb más Afamelatonide versus UVB-nb sola, los índices de repigmentación fueron 48,64% y 33,26% al día 168, respectivamente. Los efectos secundarios incluyen hiperpigmentación, picazón y náuseas. Se requieren más estudios, pero podría ser un tratamiento prometedor coadyuvante a la fototerapia.²¹

Inmunoterapia dirigida

La interferencia en el eje de las quimiocinas como el interferón (IFN) γ -CXCL10 puede ser una estrategia eficaz para desarrollar nuevas inmunoterapias dirigidas utilizando inhibidores de la JAK quinasa, como el Tofacitinib y el Ruxolitinib, fármacos de administración oral que se están usando en estudios controlados con buenos resultados, pero aún sin resultados estadísticos positivos que avalen su uso.²²

Conclusiones

1. Existen tratamientos seguros y eficaces, actualmente, para el tratamiento del vitiligo.
2. Es importante reconocer las variantes clínicas, los signos de enfermedad activa, y otros factores para la correcta elección y éxito del tratamiento.
3. Se debe valorar la afectación psicológica y la percepción del paciente sobre su enfermedad, las cuales son un pilar fundamental a la hora de iniciar el tratamiento.

Bibliografía

1. Frisoli M, Harris J. Vitiligo: Mechanistic insights lead to novel treatments. *J Allergy Clin Immunol*, 2017;140:654-662.
2. Salzes C, et al. The Vitiligo Impact Patient Scale (VIPs): development and validation of a vitiligo burden assessment tool *J Invest Dermatol*, 2016;136:52-58.
3. Ezzedine K, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol*, 2015;73:883-885.
4. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet*, 2015;386:74-84.
5. Gan EY, et al. Follicular vitiligo: a report of 8 cases. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:1178-1184
6. Taieb A, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*, 2013;168:5-19.

7. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo *Arch Dermatol*, 2003;139:581-585

8. Ho N, Pope E, Weinstein M, Greenberg S, Webster C, Krafchik BR. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topical tacrolimus 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% in childhood vitiligo *Br J Dermatol*, 2011;165:626-632

9. Coskun B, Saral Y, Turgut D. Topical 0.05% clobetasol propionate versus 1% pimecrolimus ointment in vitiligo *Eur J Dermatol*, 2015;15:88-91.

10. Welsh O, Herz-Ruelas ME, Gomez M, Ocampo-Candiani J. Therapeutic evaluation of UVB-targeted phototherapy in vitiligo that affects less than 10% of the body surface area *Int J Dermatol*, 2009;48:529-534.

11. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Comparison of systemic PUVA and NB-UVB in the treatment of vitiligo: an open prospective study *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007;21:638-642.

12. Sapam R, Agrawal S, Dhali TK. Systemic PUVA vs. narrowband UVB in the treatment of vitiligo: a randomized controlled study *Int J Dermatol*, 2012;51:1107-1115.

13. Dell'Anna ML, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial *Clin Exp Dermatol*, 2007;32:631-636.

14. Szczurko O, Shear N, Taddio A, Boon H. Ginkgo biloba for the treatment of vitiligo vulgaris: an open label pilot clinical trial. *BMC Complement Altern Med*, 2011;11:21.

15. AlGhamdi KM, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:749-757.

16. Solano F, Briganti S, Picardo M, Ghanem G. Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res*, 2006;19:550-571.

17. De Cuyper C. Permanent makeup: indications and complications *Clin Dermatol*, 2008;26:30-34.

18. Silpa-Archa N, et al. Long-term follow-up of patients undergoing autologous noncultured melanocyte-keratinocyte transplantation for vitiligo and other leukodermas *J Am Dermatol*, 2017;77:318-327.

19. Al-Hadidi N, Griffith JL, Al-Jamal MS, Hamzavi I. Role of recipient-site preparation techniques and post-operative wound dressing in the surgical management of vitiligo *J Cutan Aesthet Surg*, 2015;8:79-87.

20. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy *J Am Acad Dermatol*, 2007;56:274-278.

21. Lim HW, et al. Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial *JAMA Dermatol*, 2015;151:42-50.

22. King BA, Craiglow BG. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy *JAMA Dermatol*, 2015;151(10):1110-1112.