

Tratamiento del vitíligo

Lucía Pérez Carmona
Médico Interno Residente
en Dermatología.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

Manuel Fernández Lorente
Dermatólogo.
Clínica La Luz. Madrid.

Pedro Jaén Olasolo
Jefe del Servicio
de Dermatología.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

INTRODUCCIÓN

El vitíligo es una discromía melano-citopénica adquirida idiopática producida por una pérdida de pigmento a causa de la ausencia histológica y ultraestructural de melanocitos. En España, se estima que afecta al 1,5 % de la población, sin predilección por raza o sexo, y puede aparecer a cualquier edad, aunque en el 50 % de los casos se presenta antes de los 20 años, progresando de forma lenta, con intervalos de meses o años en los cuales la enfermedad se mantiene estable. Sin embargo, en algunos casos puede progresar de manera rápida. Se caracteriza clínicamente por la aparición progresiva de máculas acrómicas, bien delimitadas, con tendencia a la distribución simétrica, que suelen localizarse en áreas periorificiales, codos, rodillas, axilas, pliegues inguinales y dorso de las manos. Tiene gran repercusión estética para las personas que lo sufren, porque se ve afectada su calidad de vida a causa del contraste de color entre la piel sana y las zonas afectadas. Es una de las enfermedades dermatológicas con mayor impacto psicológico^{1,2}.

ETIOPATOGENIA

A pesar de su elevada frecuencia, la etiología del vitíligo sigue siendo incierta. Los casos familiares de vitíligo son frecuentes, lo que sugiere una base genética. Se trata de una enfermedad multifactorial en la que inter-

vienen factores genéticos (aproximadamente el 30 % de los pacientes tiene antecedentes familiares de vitíligo), factores autoinmunitarios y mecanismos neurogénicos^{1,2}. Se ha sugerido que existe un patrón de herencia autosómico dominante con una penetrancia incompleta, en que anomalías del gen *CAB* y ciertas asociaciones con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) podrían ser factores de riesgo para el desarrollo del vitíligo. En su patogénesis, se han propuesto cuatro teorías que intentan explicar la destrucción de los melanocitos y que se detallan a continuación.

Teoría autoinmunitaria

Es una de las teorías con más aceptación en la actualidad, ya que se han hallado autoanticuerpos y células T citotóxicas dirigidas contra la superficie de los melanocitos hasta en un 80 % de los pacientes con vitíligo, asociándose además esta enfermedad a otros procesos autoinmunitarios²⁻⁴. El vitíligo se asocia con enfermedades autoinmunitarias, como las enfermedades tiroideas, la anemia perniciosa, la diabetes mellitus, la enfermedad de Addison, la miastenia grave, la alopecia areata, la morfea, el liquen escleroatrofíco y el hipoparatiroidismo autoinmunitario.

Estudios recientes sugieren que la enfermedad se inicia con un cambio genético en los melanocitos que los

hace más susceptibles al «estrés» de lo que lo son normalmente. Dicho estrés provoca la muerte de los melanocitos y da lugar a antígenos que son captados por las células presentadoras (APC). Estas células APC migran a los ganglios linfáticos donde se generan linfocitos T citotóxicos específicos contra melanocitos, que se dirigen a la piel y actúan sobre dichas células exacerbando los síntomas y entrando en un círculo vicioso^{2,4}.

Teoría neurotóxica

Esta hipótesis se basa en que, en las zonas despigmentadas, existe un aumento de ciertas sustancias en las terminaciones nerviosas. Sugiere que la terminación nerviosa dérmica libera sustancias químicas (neuropéptidos, catecolaminas o sus metabolitos) que son citotóxicas para el melanocito¹.

Teoría autocitotóxica

En el proceso de melanogénesis se producen ciertas sustancias (análogos de la tirosina y productos intermedios) que resultan tóxicas para los melanocitos. Se postula que existe un defecto en el mecanismo protector natural frente a estos productos o un fallo en el equilibrio de oxidación y reducción, produciéndose la autodestrucción de las células¹.

Teoría compuesta o combinada

Estas teorías no son mutuamente excluyentes, por lo cual surge la teoría compuesta formada por elementos de las tres teorías anteriores.

CLÍNICA

El vitíligo se presenta en forma de máculas acrómicas asintomáticas, múltiples, de bordes definidos festoneados y de tamaño variable. En ocasiones, el borde puede tener un color intermedio (vitíligo tricrómico), ser inflamatorio (vitíligo inflamatorio) o hiperpigmentado (vitíligo cuadrícromico).

En cuanto a la localización, muestra predilección por zonas que normalmente están más pig-

mentadas que el resto del cuerpo, como cara, axilas, ingles, áreas periorificiales, dorso de manos y pies, codos, rodillas y tobillos. Se suele distribuir de forma simétrica, aunque existen formas unilaterales como el vitíligo segmentario (distribución metamérica) (fig. 1). Se clasifica en localizado (focal o segmentario) y generalizado (diseminado vulgar o diseminado acrofacial o universal)¹.

En esta patología se produce el fenómeno de Koebner, lo que condiciona la localización de las lesiones sobre las prominencias óseas, las áreas periorificiales y, en ocasiones, alrededor de las heridas traumáticas o quirúrgicas de la piel. Es signo de mal pronóstico si los pelos que se hallan en el interior de una lesión están afectados (fenómeno que se conoce con el nombre de poliosis).

Habitualmente el diagnóstico es clínico; las lesiones se hacen más evidentes mediante el examen con lámpara de Wood (sobre todo en fototipos claros) y, en casos dudosos, con histología.

Aunque el cuadro clínico no suele ofrecer dudas, en ocasiones el diagnóstico diferencial debe realizarse con otras acromías, como la pitiriasis alba, la lepra, la pitiriasis versicolor, el liquen escler-



Figura 1. Vitíligo segmentario.

roatrófico, el piebaldismo y las hipocromías post-inflamatorias.

HISTOLOGÍA

Se observa pérdida completa de pigmento melánico en la epidermis y ausencia de melanocitos. En los bordes de avance de las lesiones, los melanocitos pueden estar aumentados de tamaño y con dendritas más abundantes y elongadas que contienen numerosos gránulos de melanina. Asimismo, en dichos márgenes puede observarse un infiltrado linfocitario perivascular superficial. Las células de Langerhans se han visto tanto aumentadas como disminuidas o normales y tienen una función defectuosa. Se ha demostrado la presencia de melanocitos inactivos (DOPA negativos) en la vaina epitelial externa de los folículos pilosos de las máculas con vitíligo¹.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es frenar el proceso de despigmentación e inducir la repigmentación de las máculas. El fin de cualquier modalidad terapéutica es regenerar la población de melanocitos epidérmicos. La repigmentación se inicia principalmente a nivel perifolicular, aunque también se puede producir migración de los melanocitos desde la piel sana perilesional. La zona que mejor responde es la cara, y las zonas de peor respuesta, las acrales⁵.

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento que pueda lograr la repigmentación de las lesiones en todos los casos. Sin embargo, existen múltiples terapias que son efectivas siempre y cuando se seleccione bien a los pacientes. En la selección del tratamiento apropiado, se debe tener en cuenta el tipo de vitíligo y la localización de las lesiones, la actividad, la edad del paciente, así como sus expectativas y el riesgo/beneficio del tratamiento^{1,5}.

Como terapia adyuvante se indica fotoprotección con pantallas solares de filtro elevado, con protección a radiaciones ultravioletas A (UVA) y B

(UVB), ya que al no broncearse la piel disminuye el contraste entre zonas sanas y afectadas. Además, de esta forma se evitan las quemaduras solares y la fototoxicidad en las máculas acrómicas^{1,5}.

La cobertura con cosméticos produce un resultado transitorio, pero son baratos, fáciles de utilizar y no tienen efectos adversos. Su objetivo es ocultar las máculas blancas para que el vitíligo no sea aparente. La dihidroxiacetona es una de las sustancias más utilizadas y actúa por «tinción» de la zona despigmentada (actúa como ingrediente activo para unirse al estrato córneo). La coloración se percibe después de 3-6 horas de la aplicación y debe repetirse a diario^{1,5}.

Disminución de la sensibilidad del melanocito al estrés

Seudocatalasa administrada por vía tópica

La epidermis afectada produce peróxido de hidrógeno, que aumenta la actividad de la monoaminooxidasa A, dando lugar a la inactivación de la catalasa. Además, en el vitíligo está alterada la homeostasis del calcio. La sustitución de la catalasa insuficiente porseudocatalasa administrada por vía tópica, junto con la aplicación de calcio y la exposición a UVB, permite la repigmentación^{1,5,6}.

En un estudio abierto, realizado por Schallreuter et al. en 33 pacientes, se observó una repigmentación completa en el 90 % de los casos, usando una combinación deseudocatalasa por vía tópica con un preparado de calcio asociado al uso de UVB⁶. Esto no se ha demostrado en otros ensayos publicados, por lo que es necesario ulteriores investigaciones y estudios que establezcan la utilidad de este preparado.

Antioxidantes

Algunos autores sugieren que la base del aumento de la sensibilidad del melanocito al estrés es una alteración en los sistemas antioxidantes, haciéndose la célula más sensible al daño causado por los

radicales libres. En ciertos estudios, se ha demostrado un aumento significativo de las concentraciones de melanina después de 2 meses de tratamiento con antioxidantes (carotenoides, vitamina E, vitamina C, etc.)^{1,5,7}. No obstante, no existen ensayos de distribución aleatoria que demuestren clínicamente que la administración de antioxidantes determine una aceleración en el proceso de repigmentación.

Superóxido dismutasa

Su aplicación tópica tendría un efecto protector frente al daño causado por la radiación ultravioleta. Se suele utilizar junto a fotoquimioterapia (PUVA) para proteger de las reacciones inflamatorias inducidas por la radiación⁸.

Fenilalanina

Es un aminoácido esencial precursor de la tirosina. Desde 1985 se han publicado numerosos artículos relacionados con el tratamiento del vitíligo con fenilalanina en aplicación tópica o por vía oral, con resultados alentadores. La fenilalanina no es fototóxica e induce tolerancia a la exposición solar en la piel hipocrómica, la cual usualmente tiende a quemarse; esta ventaja permitiría su uso en niños. La hipótesis propuesta por Cormane et al. explica que la acción de la fenilalanina o alguno de sus metabolitos es inhibir la producción de anticuerpos citolíticos y, además, tiene un efecto estimulador de la actividad del melanocito, permitiendo que la radiación solar estimule la migración de melanocitos. Se suele utilizar fenilalanina por vía tópica u oral en combinación con UVA, con resultados satisfactorios en algunos casos^{1,5}. Camacho y Mazuecos⁹ describieron en 1999 una mejoría media en el 83,1 % de los pacientes; estos resultados fueron similares a los obtenidos por Sidiqui et al.¹⁰ en 1994, aunque el porcentaje de pacientes con respuestas favorables y curación total supera ligeramente el 50 %. El mayor porcentaje de respuestas se observó en la cara, con resultados muy discretos en tronco y extremidades.

Polypodium leucotomos

Es un antioxidante que protege frente al estrés fotooxidativo. Se ha demostrado una extinción del anión superóxido que equivale al 50 % de la mostrada por la superóxido dismutasa. Además, se ha demostrado inhibición de la peroxidación lipídica provocada por UVB y PUVA, tanto *in vitro* como *in vivo*, así como la preservación de las células de Langerhans. Se propone su uso como fotoprotector en los tratamientos con PUVA o UVB, ya que la fototoxicidad es un factor limitante¹¹ (fig. 2).



Figura 2. EPL + 8-MOP + UVA + UVB (espectro solar).

Disminución de la agresión autoinmunitaria

Inmunosupresores sistémicos

Corticoides sistémicos

Se han utilizado por vía oral e intravenosa con buenos resultados en algunos casos. Sin embargo, los posibles efectos secundarios limitan su uso (p. ej., aumento de peso, insomnio, acné, agitación, alteraciones menstruales, hipertrichosis, osteoporosis, etc.). Pueden ser útiles para frenar un cuadro de rápida progresión^{1,5}. El empleo de terapias pulsátiles con dosis elevadas de glucocorticoides puede ser una opción terapéutica en pacientes con vitíligo progresivo para detener la actividad de la enfermedad¹².

Inmunosupresores por vía tópica

Corticoides en aplicación tópica

En niños pequeños se utilizan corticoides de baja potencia y, en niños mayores y adultos, corticoides potentes.

La capacidad de repigmentación tras la aplicación tópica de corticoides está demostrada, especialmente en fototipos oscuros, y podría explicarse por la acción supresora sobre los linfocitos T y por favorecer la mitosis y migración de los melanocitos.

Desde el punto de vista clásico, ha sido el tratamiento de elección para pacientes con menos del 10 % de superficie corporal afectada. Están indicados para el tratamiento de máculas pequeñas de reciente comienzo. Los mejores resultados se han obtenido en el área facial (parece que su acción se potencia si se combina con exposición solar). La respuesta, entre pigmentación parcial y completa, se observa en el 50 % de los pacientes. Habrá que controlar el tratamiento de estos pacientes, que deberán recibir instrucciones precisas para evitar efectos secundarios, especialmente la atrofia cutánea.

Si al cabo de 3 meses de aplicación diaria no hay resultados favorables, se debe abandonar el tratamiento^{1,2,5}. Si se logra la repigmentación, aunque sea parcial, se puede continuar el tratamiento bajo supervisión estricta.

Tacrolimús

En los últimos años, ha habido una proliferación de artículos en los que se muestra su eficacia. Este agente incrementa la migración y la pigmentación de los melanocitos^{3,4}, aunque concentraciones elevadas tienen un efecto negativo en el crecimiento de estas células. El incremento en la pigmentación es el resultado de la estimulación de la actividad y la expresión de la tirosinasa, lo que aumenta la biosíntesis de melanina. Se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la expresión de interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 10 (IL-10) en las zonas de vitíligo y áreas adyacentes. Después

del tratamiento con tacrolimús, el TNF- α disminuye a valores inferiores a la normalidad^{3,4}.

En estudios en los que los melanocitos humanos se incuban con distintas concentraciones de tacrolimús, se ha demostrado que, a mayor concentración de tacrolimús, los melanocitos tienen mayor contenido en melanina. Incluso si añadimos tacrolimús en un área cercana a los melanocitos, se produce la migración de éstos hacia el principio activo¹³.

Se han descrito numerosos casos de respuesta con este tratamiento, especialmente en cara y cuello de niños con repigmentaciones superiores al 75 %, especialmente si se trata de un vitíligo facial segmentario (fig. 3). Sin embargo, existe escasa respuesta cuando se tratan lesiones acrales (manos y extremidades inferiores)^{4,14}.

La eficacia de este tratamiento se ha demostrado comparable a la corticoterapia por vía tópica en el vitíligo infantil mediante un ensayo clínico de distribución aleatoria, doble ciego. Debido a la necesidad de tratamiento a largo plazo, el tacrolimús es ya considerado un tratamiento de primera línea^{3-5,14}.



Figura 3. Tacrolimús al 0,1 %, una aplicación cada 12 horas durante 6 semanas.

Además, existe actividad sinérgica estadísticamente significativa cuando se asocian láser excimer 308 nm y tacrolimús por vía tópica, de forma que la respuesta se obtiene de forma más rápida y efectiva que con laserterapia aislada¹⁵. No obstante, se precisa un mínimo de 10 sesiones de láser (2 sesiones semanales) para obtener respuesta.

Pimecrolimús

El pimecrolimús también se ha mostrado efectivo en un ensayo clínico de distribución aleatoria, doble ciego y controlado con placebo. El ensayo se realizó en lesiones de vitíligo facial de 20 pacientes, mostrando repigmentación en 19 de los 20 pacientes en 8 semanas. Al igual que con tacrolimús, se obtienen mejores respuestas en cara y cuello. De hecho, cuando en un mismo paciente dos áreas están afectadas y una de ellas comprende la cara, el grado de repigmentación siempre es mayor en el área facial¹⁶.

El hecho de que los inmunomoduladores consigan mejores tasas de repigmentación en cara sugiere un posible efecto sinérgico con la radiación ultravioleta. De hecho, se ha demostrado su sinergismo con la aplicación de UVB.

Estimulación de la melanogénesis

Sol y psoralenos (PUVASOL)

Se utiliza en lugares con abundante luz solar o cuando el acceso a UVA artificial es complicado. Como psoralenos se utilizan trioxalen o 5-metoxipsoraleno 2-4 horas antes de la exposición a la luz. Se realiza dos o tres veces por semana, con un tiempo inicial de exposición de 5-10 minutos, que se irá incrementando hasta un máximo de 2 horas. Al igual que con PUVA, es necesaria la protección ocular durante el tratamiento y el resto del día^{1,5}.

PUVA

PUVA oral

La PUVA estimula la proliferación de melanocitos en el folículo piloso y su posterior migración a la piel interfolicular.

La fotoquimioterapia con psoralenos por vía oral y UVA se suele indicar para tratar vitíligos extensos. El fotosensibilizador o psoraleno se utiliza por vía oral en forma de 8-metoxipsoraleno (8-MOP) a dosis de 0,6 mg/kg, o 5-MOP a dosis de 1-1,2 mg/kg, y debe administrarse 2 horas antes de exponerse a UVA. Este último principio activo produce menos efectos adversos, con una posibilidad similar de repigmentación. Se realizan 2 ó 3 sesiones semanales en días alternos y la dosis de UVA se va incrementando progresivamente. La exposición inicial a UVA debe ser de 1 J/cm², con aumentos de 0,5 a 1 J/cm² por cada ciclo de tratamiento, hasta que aparezca respuesta o fototoxicidad.

La repigmentación ocurre de forma gradual siguiendo un patrón inicialmente perifolicular. El tratamiento con PUVA oral produce algún tipo de repigmentación en el 70-80 % de los pacientes, aunque en no más del 20 % será completa y se observa una recaída de variable magnitud hasta en el 75 % de los casos en 1-2 años tras la suspensión del tratamiento¹⁷. Si no se ha conseguido respuesta en los primeros 3 meses de tratamiento, se deberá suspender; si por el contrario ocurriese una pigmentación gradual, el tratamiento debe continuarse hasta el año o hasta que la pigmentación se haya completado. Factores predictivos de respuesta favorable son el inicio reciente de la enfermedad, la extensión limitada, los fototipos pigmentados, la edad infantil y la afectación de cara, tronco y región proximal de las extremidades. Se observa mala respuesta en localización acral (dorso de los dedos, tobillos, muñecas y pies) o largo tiempo de evolución. Las áreas genitales deben protegerse y no tratarse. Su principal limitación son los efectos secundarios a corto y a largo plazo, fundamentalmente hepatotoxicidad, fototoxicidad ocular y carcinogénesis^{1,5,17}. Los riesgos agudos del tratamiento con PUVA son náuseas, molestias gastrointestinales, eritema solar, hiperpigmentación de la piel sana y xerosis. Los crónicos son fotoenvejecimiento, lentigos cutáneos por PUVA, queratosis, epitelomas y cataratas. Por lo general, no se administra PUVA oral en menores de 10 años.

El número límite de sesiones para pacientes de fototipo bajo oscila entre 125 y 150 J/cm², con una dosis acumulada aproximada de 1.500 J/cm².

PUVA por vía tópica

De esta forma se reducen los efectos sistémicos, ya que disminuye la dosis total acumulada de UVA y se evitan los efectos secundarios del psoraleno oral (en especial, la toxicidad ocular)^{5,17}.

Se puede utilizar en casos de vitíligo que afecte a menos del 20 % de la superficie corporal. Consiste en aplicar en el área afectada 8-metoxipsoraleno al 0,05-0,1 % 30 minutos antes de exponerse a la luz UV. La dosificación de los rayos UVA debe ser progresiva, para evitar fototoxicidad, iniciándose a dosis de 0,25 J/cm², y aumentando la dosis lentamente hasta conseguir un eritema moderado y asintomático en el área irradiada. Suelen realizarse dos sesiones semanales. La aparición de ampollas de fototoxia es el efecto secundario indeseado más frecuente en el tratamiento con PUVA por vía tópica.

Kellina y UVA (KUVA)

La kellina es una furocromona que tiene una estructura y propiedades químicas parecidas al 8-metoxipsoraleno, que se extrajo de la planta *Amni visnaga*. Inicialmente se utilizaba en el tratamiento de la angina de pecho y el asma. Su efecto en la repigmentación del vitíligo fue descrito en 1982 por Abdel-Fattah et al.¹⁸. El tratamiento de KUVA oral es al menos tan efectivo como el PUVA, con la ventaja de una menor producción de eritema fototóxico y la menor incidencia de carcinogénesis y mutagénesis. Sin embargo, es el tratamiento que provoca más alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas^{1,5}. De hecho, su principal efecto secundario es la elevación de las transaminasas en un 25 % de los pacientes a los que se administra. Por ello, se recomiendan controles mensuales de la función hepática.

Kellina en administración tópica

Se emplea una solución de kellina al 3 %, aplicada 30 minutos antes de exponerse al sol. El trata-

miento se realiza con exposiciones solares cortas, de 15 a 30 minutos, según el eritema originado en las placas de vitíligo. Del mismo modo, según la tolerancia, las sesiones se realizan tres veces por semana e incluso diariamente. Su principal ventaja es la menor fototoxicidad que la PUVA tópica, lo que permite la luz solar como fuente de luz.

UVB de banda estrecha

Actualmente ha sustituido al UVB de banda ancha. Su uso fue descrito por primera vez por Westerhof y Nieuweboer-Krobotova en 1997. Estos autores compararon la eficacia de UVB de banda estrecha con PUVA en administración tópica, observando que tras 4 meses de tratamiento la repigmentación con UVB fue del 67 %, frente al 46 % de los pacientes con PUVA tópica. Estudios posteriores han demostrado que el UVB de banda estrecha es igualmente efectivo, si no más, que la fototerapia con PUVA, asociándose a menores efectos adversos¹⁷.

Las ventajas de UVB de banda estrecha respecto a UVB de banda ancha y PUVA son: *a)* menores dosis acumuladas medias para conseguir repigmentaciones; *b)* mejor tolerancia, con menor incidencia de eritema, pigmentación de piel perilesional e hiperqueratosis, además de no ser necesario el empleo de gafas protectoras; *c)* se evita la toxicidad del tratamiento oral con psoralenos (intolerancia gástrica, fotosensibilidad, hepatotoxicidad, etc.); *d)* se puede realizar durante el embarazo, y *e)* eficacia superior a PUVA por vía tópica y al menos comparable a PUVA por vía oral y ausencia de evidencia hasta la fecha de producción de carcinogénesis (en todo caso, el potencial cancerígeno sería menor que cuando sometemos al paciente a PUVAterapia). Además, a diferencia de las lámparas de UVB de banda ancha, su espectro de emisión excluye la radiación situada por debajo de 300 nm, de gran potencial eritematogénico pero no terapéutico^{5,17}.

El mecanismo de acción es poco conocido. Se cree que produce un efecto citotóxico sobre los linfocitos T dando lugar a apoptosis y, por tanto, a una depleción de células linfocitarias en las lesio-

nes. Hay una reducción de las células de Langerhans y de la actividad de las células NK periféricas. Se produce disminución de la producción de citocinas por linfocitos Th1 (IL-2), por tanto, se observa una inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por células. Además, estimula la liberación de sustancias mitogénicas para los melanocitos, como son el factor de crecimiento de fibroblastos, IL-1, leucotrienos C4 y D4, factor de crecimiento de transformación gamma y endotelina 1¹⁷.

Es un tratamiento eficaz y seguro que proporciona una repigmentación superior al 75 % en el 40-60 % de los pacientes. La respuesta es mejor en cara y tronco, y escasa en zonas acrales. Si la terapia es eficaz, la repigmentación empieza a manifestarse de forma precoz (entre las 6 y las 12 semanas), lo que permite una selección excelente de los pacientes (fig. 4). Sin embargo, para una repigmentación satisfactoria se requieren tratamientos prolongados, 12 meses por término medio (de 6 a 24 meses)^{5,17}. Es poco probable que la

respuesta sea satisfactoria si no se observa algún tipo de repigmentación después de unas 30 sesiones. Se ha demostrado que existe actividad sinérgica estadísticamente significativa cuando se emplea asociado a tacrolimús por vía tópica y a calcipotriol¹⁷.

Se realizan tres sesiones por semana, empezando con una dosis de 200 mJ/cm² (igual para diferentes fototipos) que se va incrementando en 50 mJ/cm² hasta alcanzar dosis de 500 mJ/cm². Suelen ser suficientes dosis de 600-700 mJ/cm² por sesión. Como dosis óptima se recomienda mantener en cada momento del tratamiento la que permita proporcionar cierto grado de eritema sintomático¹⁷.

Se consideran factores pronósticos de buena respuesta al tratamiento la duración corta de la enfermedad, las dosis iniciales elevadas, la frecuencia de las sesiones de fototerapia (tres veces/semana mejor que dos veces/semana), el fototipo IV-V y la ausencia de tratamiento previo con PUVA^{5,17}.



Figura 4. UVB de banda estrecha 11 semanas de tratamiento.

Láser excimer XeCL 308 nm

En la actualidad, es el tratamiento que ofrece la mejor relación riesgo/beneficio en el vitíligo. El tratamiento se limita a las lesiones, lo que reduce a la mínima expresión la dosis total acumulada y, por tanto, los efectos colaterales de otras fuentes de luz^{5,19}. La repigmentación suele comenzar muy precozmente (entre la segunda y la cuarta semanas), siendo la pauta de tres sesiones por semana con la que se producen pigmentaciones más precoces.

Existen trabajos con resultados clínicos superiores a los obtenidos con UVB de banda estrecha, con efectos secundarios obviamente inferiores^{5,11,19}. La irradiación de linfocitos T *in vitro* con láser excimer induce un mayor número de células apoptóticas que los que induce el UVB-BE a la misma dosis. Tiene la ventaja de poder desarrollar dosis elevadas sobre las áreas afectadas, sin exponer innecesariamente a radiaciones a la piel sana^{11,19}. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos doble cie-

go, de distribución aleatoria, para establecer que el perfil de eficiencia es superior al UVB-BE y PUVA¹⁹.

Se ha demostrado, como ocurría con el UVB-BE, acción sinérgica con tacrolimús, de forma que disminuye el tiempo de repigmentación y mejora la tasa de respuesta, especialmente en los fototipos III-IV. También existe actividad sinérgica estadísticamente significativa entre el láser excimer y el calcipotriol, acelerándose la repigmentación¹⁵.

Calcipotriol

Se comenzó a utilizar junto a PUVA y UVB, al observarse que era un inductor de hiperpigmentación en la piel perilesional de los pacientes con psoriasis. Como se explicó anteriormente, existe un defecto en el metabolismo del calcio en los queratinocitos de la epidermis en pacientes con vitíligo. Además, se sabe que los melanocitos tienen receptores para vitamina D₃ que son estimulados por el calcipotriol. El calcipotriol es el metabolito más activo de la vitamina D, por lo que podría tener un efecto a nivel del melanocito y de los factores mediadores de la inflamación e inmunomodulación.

Este tratamiento tiene un efecto sinérgico con PUVA o UVB, pudiendo incrementar hasta en un 20 % la tasa de respuestas. Produce una repigmentación de inicio más rápido y de mayor grado, con menor dosis total de radiación^{1,5}. Las lesiones del tronco y de las extremidades suelen responder de manera satisfactoria; sin embargo, en las lesiones acrales no se suele obtener respuesta.

También se han comunicado repigmentaciones con el empleo aislado de calcipotriol, pero no existen ensayos clínicos controlados que permitan descartar que se trate de repigmentaciones espontáneas¹.

Cirugía

Existen varias opciones quirúrgicas para el tratamiento del vitíligo. Hay que tener en cuenta que se trata de métodos invasivos y no exentos de riesgo, por lo que es fundamental una adecuada selección de los pacientes. Los pacientes candida-

tos a este tipo de terapia son aquellos con enfermedad estable, resistente a otros tratamientos médicos. En ellos, los resultados quirúrgicos son satisfactorios en muchas ocasiones. Se considera que la enfermedad es estable cuando las lesiones no han progresado en los últimos 2 años, siendo además la repigmentación espontánea de alguna de las lesiones un signo de inactividad de la enfermedad. Se requiere ausencia de fenómeno de Koebner, la no tendencia a la formación de queloides y una edad superior a 12 años^{1,5,20}.

El tipo de vitíligo que mejor responde a este tratamiento son el focal y el segmentario (tienden a ser estables); responden peor zonas como el dorso de las manos y pies, los dedos y los codos⁵.

Se han descrito múltiples técnicas quirúrgicas para el tratamiento del vitíligo, como los injertos de epidermis, los miniinjertos de epidermis, los injertos de folículos pilosos aislados, los injertos de ampollas de succión, las técnicas de trasplante de melanocitos y la micropigmentación, entre otras. A continuación, se describen algunas de ellas.

puntos clave

- *Tratamiento con tacrolimús por vía tópica.* Ha sustituido al tratamiento clásico con corticoides en administración tópica.
- *Tratamiento con UVB de banda estrecha.* Igual o más eficaz que PUVA con menor incidencia de efectos adversos (carcinogénesis no demostrada).
- *Tratamiento con láser excimer.* El tratamiento que ofrece mejor relación riesgo-beneficio.
- *Tratamientos quirúrgicos.* Resultados buenos y rápidos en vitíligos estables.

Injertos de ampollas de succión

En esta técnica se provoca la formación de una ampolla en el área donadora mediante un aparato de succión de 200 a 500 mmHg durante 1 ó 2 horas o mediante nitrógeno líquido aplicado durante 20-25 segundos. Posteriormente, se retira el techo de la ampolla y se coloca en el área que se desea tratar, que habrá sido preparada previamente mediante un proceso similar de formación de ampollas o mediante dermoabrasión o láser^{1,5,20}.

Trasplante de melanocitos/queratinocitos no cultivados

Se toma la muestra del área donadora mediante un dermatomo y se trata con tripsina de forma que se consigue que se separen las células unas de otras. El área receptora se prepara con ampollas de succión (se inyecta luego la solución de células dentro de las ampollas) o con dermoabrasión (se rocía la solución de células sobre la zona)^{1,5,20}.

Trasplante de melanocitos cultivados

Se toma la muestra de forma similar a la técnica anterior e igualmente se trata con tripsina para separar las células. La diferencia es que, en este caso, las células se cultivan durante unas 3 semanas. De esta forma se consigue un número muy superior de células, pudiendo tratarse zonas mucho más extensas que el área donadora^{1,5,20}.

Micropigmentación

Es una forma de transferir pigmento a los pacientes con vitíligo, implantando pigmento de óxido de hierro mediante microcirugía. Es difícil obtener una pigmentación homogénea. Las áreas preferidas son los labios, la zona distal de los dedos, los codos, las rodillas, las axilas y los genitales, que son las zonas con peor respuesta al resto de tratamientos. Los mejores resultados se observan en pacientes de piel oscura en la zona perilabial. Su efecto puede ser transitorio en vitíligos no estables al aumentar de tamaño la mancha acróica contrastando con la zona pigmentada^{1,5}.

Despigmentación

Está indicada sólo en vitíligos estables con afectación superior al 50 % de la superficie cutánea, sin respuesta a todas las posibilidades terapéuticas y en pacientes de más de 50 años. Cuando la extensión del vitíligo y su antigüedad desaconsejen intentar terapias activas para conseguir igualar la coloración, especialmente en las áreas corporales visibles, se puede recurrir a la despigmentación. Se suele realizar con monobencil-éter de hidroquinona al 20 % y se trata de una despigmentación irreversible. Este extremo debe ser comentado. El efecto clínico empieza a ser aparente a los 3 meses de tratamiento, alcanzándose la respuesta completa en un año. El éxito es superior al 90 %. Su principal efecto secundario indeseado es la dermatitis irritativa, e incluso alérgica, por contacto en aproximadamente el 3 % de los pacientes⁵. También puede producir prurito, xerosis y pigmentación corneal. Los pacientes que han conseguido el blanqueamiento de la piel presentan riesgo de eritema solar por irradiación solar aguda. Es fundamental protegerse con ropa o filtros solares adecuados.

Existen otras alternativas al monobencil-éter de hidroquinona descritas en la literatura médica, como son el fenol, la crioterapia, los retinoides en administración tópica, la arbutina, los alfa-hidroxi-ácidos, el ácido azelaico, el ácido glicólico, el 4-metoxifenol por vía tópica e incluso el láser Q-switched⁵.

CONCLUSIONES

El vitíligo es una enfermedad cutánea de etiología aún incierta a pesar de su elevada frecuencia. Se trata de una patología crónica y con grandes repercusiones psicológicas que merman de forma importante la calidad de vida de algunos pacientes. No existe un tratamiento eficaz en todos los casos, por lo que es fundamental individualizarlo para cada paciente teniendo en cuenta el tipo de vitíligo y el cociente riesgo/beneficio.

Se han descrito múltiples tratamientos con buenos resultados en muchos casos, pero con efectos adversos importantes que limitan su utilización.

A causa de la cronicidad de esta enfermedad, se tiende cada vez más a buscar terapias que sean efectivas y seguras a largo plazo. De esta forma, la tendencia actual es la sustitución de los corticoides por los inmunomoduladores tópicos y el PUVA por UVB o láser excimer, con efectos secundarios mucho menores y con igual o mayor eficacia.

Otra opción prometedora son los tratamientos quirúrgicos que dan lugar a una repigmentación más rápida, pero se necesita una selección adecuada de los pacientes y personal especializado.

Hay que tener en cuenta que el tratamiento es, por lo general, largo y tedioso, por lo que es fundamental informar a los pacientes acerca de su difícil manejo y de la importancia del cumplimiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alarcón H, Gutiérrez R, Gracida C. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000;9:177-88.
2. Oyarbide-Valencia K, Van den Boorn JG, Denman CJ, Li M, Carlson JM, Hernández C, et al. Therapeutic implications of autoimmune vitiligo T cells. *Autoimmun Rev*. 2006;5:486-92.
3. Almeida P, Borrego L, Rodríguez-López J, Luján D, Cameselle D, Hernández B. Vitiligo. Tratamiento de 12 casos con tacrolimus tópico. *Actas Dermosifilogr*. 2005;96:159-63.
4. Grimes P, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin Messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:52-61.
5. Sehgal V, Srivastava G. Vitiligo treatment options: An evolving scenario. *J Dermatol*. 2006;17:262-75.
6. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levening C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *J Dermatol Treat*. 1995;190:223-29.
7. Postaire E, Jungmann H, Bejot M, Heinrich U, Tronnier H. Evidence for antioxidant nutrients-induced pigmentation in skin: results of a clinical trial. *Biochem Mol Biol Int*. 1997;42:1023-33.
8. Felipe P, Emerit I, Vassy J, Rigaut JP, Martin E, Freitas J. Epidermal localization and protective effects of topically applied superoxide dismutase. *Exp Dermatol*. 1997;6:116-21.
9. Camacho F, Mazuecos J. Treatment of vitiligo with oral and topical phenylalanine: 6 years of experience. *Arch Dermatol*. 1999;135:216-7.
10. Sidiqqi AH, Stolk LML, Bhaggoe R, Hu R, Schutgens RBH, Westerhof W. L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology*. 1994;188:215-8.
11. González S, Pathak MA, Cuevas J, Villarrubia VG, Fitzpatrick TB. Topical or oral administration with an extract of *Polypodium leucotomos* prevents acute sunburn and psoralen-induced phototoxic reactions as well as depletion of Langerhans cells in human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997;13:50-60.
12. Setter S, Ugurel S, Tilden W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol*. 2000;39:624-27.
13. Kang HY, Choi YM. FK increases pigmentation and migration of human melanocytes. *Br J Dermatol*. 2006;155:1037-40.
14. Silberbeg NB, Lin P, Travis L, Farley J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:760-6.
15. Passeron T, Ostovari N, Zakaria W, Fontas E, Larrouy JC, Lacour JP, et al. Topical tacrolimus and the 308-nm excimer laser. A synergistic combination for the treatment of vitiligo. *Arch Dermatol*. 2004;140:1065-9.
16. Atwa MD. Efficacy and safety of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of vitiligo. *Am Acad Dermatol*. 2005;P2604.
17. Carrascosa J, Gardeazábal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M, et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifilogr*. 2005;96:635-58.
18. Abdel-Fattah A, Aboul-Enein MN, Wassel GM, El-Menshawi BS. An approach to the treatment of vitiligo by khellin. *Dermatologica*. 1982;165:136-40.
19. Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. Treatment of vitiligo with the 308 nm-excimer laser: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;46:727-31.
20. Falabella R. Surgical approaches for stable vitiligo. *Dermatol Surg*. 2005;31:1277-84.