

## Avances en el tratamiento del vitíligo



**Sara Burillo Martínez**

Médico especialista en dermatología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

El vitíligo es un trastorno que afecta a más del 2% de la población y que causa un fuerte impacto en su calidad de vida. En los últimos años, el avance en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad ha posibilitado el planteamiento de nuevas líneas terapéuticas.

Es una enfermedad autoinmunitaria, en la que el melanocito, más susceptible al daño oxidativo, es destruido por linfocitos T citotóxicos en pacientes con predisposición genética y una activación ambiental de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas se dirigen a reducir el estrés del melanocito (antioxidantes como *Polypodium leucotomos*), regular la respuesta autoinmunitaria (corticoides, inmunomoduladores tópicos) y estimular la regeneración melanocitaria (fuentes de luz —potenciadas o no con fotosensibilizantes como la kelina—, técnicas quirúrgicas). Dentro del tratamiento convencional, destacan los pulsos de corticoides para frenar los vitíligos en rápida progresión y la terapia con luz como piedra angular de todo tratamiento, ya sea en la modalidad de helioterapia, ultravioleta B de banda estrecha (UVBbe) o láser de excímero de 308 nm.

En los últimos años, se ha avanzado de forma notable en dilucidar cómo el estrés celular activa las vías de señalización innatas que conducen a respuestas adaptativas contra los melanocitos<sup>1</sup>. Así, cabe destacar:

- La identificación de 23 nuevos locus de alto riesgo mediante el estudio de asociación del genoma completo (GWAS; del inglés, *genome-wide association study*).
- La caracterización de los defectos intrínsecos de los melanocitos (mitocondria, melanosoma, retículo endoplásmico y catalasas) que reducen su capacidad de manejar el estrés oxidativo.
- El reconocimiento del papel crucial de la vía del interferón gamma, que, a través de la cinasa de Jano (JAK; del inglés, *Janus kinase*) 1/234, activa la transcripción de las quimiocinas CXCL9 y CXCL10, que reclutan a los linfocitos T CD8+.

Este conocimiento ha permitido el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas:

- Las **estatinas**, con propiedades antioxidantes e inmunomoduladoras, fueron eficaces en modelos murinos en altas dosis. Los ensayos de fase II en humanos, con dosis limitadas por la toxicidad (simvastatina en dosis de 40-80 mg/día y atorvastatina en dosis de 40-80 mg/día en combinación con luz UVBbe durante 2 semanas), no replicaron la mejoría<sup>2</sup>. En la actualidad, se explora la aplicación tópica de simvastatina nanoliposomada.
- La **afamelanotida** es un potente análogo sintético de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH; del inglés, *melanocyte-stimulating hormone*) indicado en la prevención de la fototoxicidad en

la protoporfiria eritropoyética. La repigmentación obtenida con la implantación subcutánea de afamelanotida en dosis de 16 mg mensuales y luz UVBbe fue superior a la fototerapia en monoterapia, con respuesta óptima en fototipos altos. Como inconveniente, cabe señalar que provoca la antiestética hiperpigmentación de la piel perilesional, acentuando el contraste con las lesiones<sup>3</sup>.

- La hiperpigmentación del iris y periocular es un efecto adverso común de los **análogos de las prostaglandinas F<sub>2α</sub>**, **latanoprost** y **bimatoprost**, indicados en el tratamiento del glaucoma. Tanto el latanoprost en monoterapia como el bimatoprost en combinación con fototerapia resultaron efectivos y se proponen como alternativas en el tratamiento del vitíligo periocular<sup>4</sup>.
- La enzima antioxidante **superóxido-dismutasa** oral (con un biopolímero de gliadina que evita su inactivación digestiva) en dosis de 1 g/día en combinación con luz UVBbe logró tasas de repigmentación superiores a la fototerapia aislada, por lo que los autores la proponen como tratamiento adyuvante a la luz UVBbe<sup>5</sup>.
- Respecto a los **inhibidores de la fosfodiesterasa 4**, el **apremilast** no logró una repigmentación significativa y, para el **crisaborol** al 2 %, la evidencia se reduce al informe anecdótico.
- Los **inhibidores de la JAK** se postulan como los fármacos más prometedores: el **tofacitinib** oral logró una repigmentación significativa en combinación con luz UVBbe<sup>6</sup> y el **ruxolitinib** tópico al 1,5 % avanza con resultados muy favorables en los ensayos clínicos, si bien, parece requerir tratamiento continuado para mantener la mejoría.

Por último, la **despigmentación** es un recurso que considerar en vitíligos generalizados refractarios con importante afectación de la calidad de vida. Los clásicos monobencil éter de hidroquinona o el 4-metoxifenol no están disponibles en España, sin

embargo, existen trabajos recientes con fenol al 88 %<sup>7</sup> o ácido tricloroacético al 100 %<sup>8</sup> con excelentes resultados. Además, otros fármacos candidatos podrían ser el imatinib, el imiquimod y la difenciprona, considerando la descripción de lesiones vitiligoideas entre sus efectos adversos.

El vitíligo es una enfermedad que puede ser devastadora psicológicamente, sobre todo, en pacientes con fototipos altos. Estos avances son esperanzadores para pacientes y médicos, quienes siguen a la espera de estudios controlados con mayor número de participantes que confirmen su eficacia y seguridad.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: mechanisms of pathogenesis and treatment. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:621-48.
2. Nguyen S, Chuah SY, Fontas E, Khemis A, Jhingan A, Thng STG, et al. Atorvastatin in combination with narrowband UV-B in adult patients with active vitiligo: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):725-6.
3. 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.
4. Nowroozpoor Dailami K, Hosseini A, Rahmatpour Rokni G, Saeedi M, Morteza-Semnani K, Sadeghi Z, et al. Efficacy of topical latanoprost in the treatment of eyelid vitiligo: a randomized, double-blind clinical trial study. *Dermatol Ther.* 2020;33(1):e13175.
5. Fontas E, Montaudié H, Passeron T. Oral gliadin-protected superoxide dismutase in addition to phototherapy for treating non-segmental vitiligo: a 24-week prospective randomized placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(8):1725-9.
6. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):675-82.e1.
7. Alomar A, Marrón Hernández M, Bittencourt F. Residual pigment islands treated with 88% phenol peeling in a woman with universal vitiligo. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021;112(3):284-5.
8. Nofal A, Fawzy MM, Alakad R. The use of trichloroacetic acid as a depigmenting therapy in universal vitiligo. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(2):241-6.