



Vitíligo: Actualización Bibliográfica

Nubia FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ *, Gema PÉREZ DAVISON & Gregorio MARTÍNEZ SÁNCHEZ

*Centro de Estudios para las Investigaciones y Evaluaciones Biológicas.
Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana.
Instituto de Farmacia y Alimentos. Universidad de La Habana, San Lázaro y L,
Ciudad de La Habana 4, Cuba*

RESUMEN. El vitíligo es uno de los desórdenes más frecuentes de hipopigmentación de la piel caracterizado por manchas de color blanco rosáceo, desprovistas de melanocitos identificables. El vitíligo resulta de una compleja interacción entre factores ambientales, genéticos e inmunológicos lo que contribuye en última instancia a la destrucción del melanocito. Su etiología no es bien conocida, se postulan varias teorías para explicar la pérdida de melanocitos epidérmicos. Con independencia de los resultados de las investigaciones más recientes, las estrategias de tratamientos persiguen el objetivo de restablecer la integridad funcional de los melanocitos y por tanto de la epidermis de pacientes con vitíligo. La terapia es combinada y depende del curso y localización de las lesiones.

SUMMARY. "Vitíligo: a Review". Vitiligo is one of the most frequent disorders of the skin pigmentation characterized by white rosy stains, lacking identifiable melanocytes. The disease is a result of a complex interaction among environmental, genetic and immunologic factors that ultimately leads to melanocyte's destruction. The etiology is not very well-known; several theories are postulated to explain the loss of epidermal melanocytes. The treatment strategy is aimed at reestablishing melanocyte's functional integrity and thus, restoring the epidermis of the patient suffering from vitiligo. The proposed current therapy is combined and will depend on the course and localization of the lesions.

INTRODUCCION

Los trastornos de la pigmentación cutánea o discromías pueden deberse a alteraciones de cualquiera de las sustancias responsables del color normal de la piel fundamentalmente la melanina, máxima responsable de dicha coloración. El vitíligo es uno de los desórdenes más frecuentes de hipopigmentación de la piel. Se caracteriza por manchas de color blanco rosáceo, desprovistas de melanocitos identificables ¹. Es una enfermedad benigna aunque se asocia a enfermedades autoinmunes y a la afección de órganos que contienen melanocitos. Afecta entre el 0,5 y el 3% de la población de ambos sexos y en el 80% de los casos aparece antes de los 30 años. No tiene distinción de razas aunque pre-

valece en personas de piel oscura y es más frecuente en los trópicos ¹.

Su diagnóstico puede realizarse con luz de Wood que acentúa la diferencia con la piel sana, de este modo se observa una apariencia nacarada como "gota de leche". Igualmente es posible realizar una biopsia cuyo estudio histológico mostrará una epidermis de apariencia normal pero con ausencia de melanocitos y de melanina en la capa basal de la epidermis ¹ aunque recientemente Spritz ² planteó que en el vitíligo crónico los melanocitos pueden no estar ausentes. En estos estudios se han observado también variaciones en el número de células de Langerhans en las máculas de vitíligo, así como alteraciones funcionales.

PALABRAS CLAVE: Estrés oxidativo, Hipopigmentación, Melanina, Piel, Terapia, Vitíligo.

KEY WORDS: Oxidative stress, Hipopigmentation, Melanin, Therapyskin, Vitiligo.

* Autor a quien debe dirigirse la correspondencia. *E-mail:* nubia@uh.cu

El diagnóstico adecuado del vitíligo es importante ya que la enfermedad es un marcador de otros desórdenes asociados, de los cuales los más importantes son ¹ : a) enfermedades tiroideas (hipotiroidismo, enfermedad de Graves, hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto): se presentan en 1–12% de los casos; b) anemia perniciosa: es unas 6 veces más frecuente que en la población en general; c) enfermedad de Addison: se presenta en un 2% de los casos; d) poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica, una enfermedad frecuentemente (13%) presente en el vitíligo debida a la mutación del gen AIRE (un gen que expresa un regulador autoinmune); e) diabetes: en un 1,5-2% de los casos.

Se han detectado manifestaciones oculares en el 30-40% de los pacientes con vitíligo. En un 10% de los casos se trata de iritis, pero también son frecuentes las corioretinitis, manchas hipocrómicas focales en la capa pigmentaria de la retina. En general, los pacientes con vitíligo no muestran una pérdida de agudeza visual excepto los pacientes con síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad sistémica autoinmune que afecta diversos órganos ricos en pigmentos y está caracterizada por la aparición de uveítis, hipoacusia, alopecia, encefalitis y vitíligo).

Aparece con más frecuencia en la cara, en zonas periorificiales como son los párpados, los labios, ombligo, ano, en áreas anteriores a las piernas y axilas, puede observarse alrededor de lunares pigmentados, en la retina de los ojos y el dorso de las manos. Tiende a manifestarse en zonas que han sido sometidas a algún traumatismo (heridas, raspaduras) pero rara vez es generalizado o universal. Las causas de la aparición de la enfermedad no han sido dilucidadas por completo y los mecanismos por los cuales se desata esta alteración aún se estudian.

Según Sánchez & Gatica ³, el vitíligo resulta de una compleja interacción entre factores ambientales, genéticos e inmunológicos lo que contribuye en última instancia a la destrucción del melanocito.

ETIOLOGÍA

La etiología del vitíligo no es bien conocida y hasta el momento se sabe que intervienen factores hereditarios y precipitantes ¹. Se plantea que entre el 30 y el 40 % de los casos hay historia familiar de esta patología ² y se postulan varias teorías para explicar la pérdida de melanocitos epidérmicos.

Factores genéticos

Herencia poligénica multifactorial. Teoría avalada por la agregación familiar y la asociación a distintos HLA (complejo mayor de histocompatibilidad humano). Han sido reportados locus genéticos de susceptibilidad en individuos de raza blanca ⁴. Se ha descubierto un gen denominado VIT1, asociado al vitíligo, localizado en el cromosoma 2p16 el cual codifica para una ubiquitina que sería la diana de algunas proteínas específicas expresadas por los melanocitos o responsables de la activación de los melanocitos. De esta manera inducirían la apoptosis de los melanocitos sin inflamación. Esto explicaría la localización del vitíligo en las áreas más estresadas ya que las ubiquitinas se producen en mayor cantidad cuando existe estrés o trauma ¹.

Teoría autoinmune. Se basa en la asociación a otras enfermedades autoinmunes tales como la Tiroiditis de Hashimoto o el Lupus eritematoso sistémico. Con el empleo de una biblioteca de péptidos contenidos en fagos se identificaron dos péptidos con alta reactividad hacia autoanticuerpos séricos del vitíligo pero dichos péptidos no mostraron similitud con autoantígenos implicados en vitíligo ⁵. Se sabe además que el gen del antígeno linfocitario citotóxico 4 (CTLA4) juega un papel crítico en la activación del linfocito T. Este gen codifica una molécula de superficie con efectos inhibitorios de células T activadas. En estudios realizados con este gen por Blomhoff *et al.* ⁶ se encontró una asociación significativa en los casos de vitíligo asociado a otras patologías autoinmunes, sin embargo esto no ocurrió en vitíligo aislado.

Li & Yu ⁷ encontraron antígenos de superficie para anticuerpos IgG antimelanocitos en el suero de pacientes con vitíligo vulgar. Así mismo, los melanocitos que rodean las lesiones expresan antígenos HLA clase II y la molécula de adhesión intercelular tipo 1 a diferencia de la piel normal. Se sabe que esta molécula de adhesión está relacionada con las reacciones inmunológicas e inflamatorias y que los anticuerpos IgG anti-melanocitos estimulan la expresión de esta molécula, del HLA-DR así como de interleucina-8 liberados de los melanocitos. Estos podrían presentarse como antígenos en el vitíligo y a partir de aquí comenzar la respuesta melanocitotóxica.

Se plantea también que la melanina, los melanosomas o los melanocitos podrían actuar como antígenos mediados por células T de memoria o por autoanticuerpos contra antígenos de

superficie de células pigmentadas, especialmente la tirosinasa e inducir una reacción autoinmune^{1,8}. Se ha demostrado una alta prevalencia de HLA-DR4 y en algunos pacientes se han detectado anticuerpos frente a antígenos del melanocito y de anticuerpos órgano específico^{3,7}.

Teoría neural o neurotóxica. Hay autores que sugieren que algunos mediadores neuro-peptídicos que se liberan cerca de las terminaciones nerviosas podrían jugar un papel en la patogénesis de esta enfermedad pues podrían ser tóxicos para el melanocito y provocar su destrucción o inhibir la reacción tirosina-tirosinasa. Este hecho se fundamenta en la observación clínica de lesiones de vitíligo en piel neurológicamente comprometida². También está apoyada por el hecho de que en los animales de experimentación la simpatectomía reduce el número de melanocitos en el área denervada.

Teoría autocitotóxica. Postula que la actividad melanocítica aumentada es tóxica para el melanocito y lleva a su propia destrucción ya sea por inadecuada eliminación de metabolitos o por la producción excesiva de estos. Se plantea que los melanocitos poseen un mecanismo protector intrínseco que elimina los precursores tóxicos de la melanina; la alteración de este proceso destructivo lábil permitiría la acumulación de indoles y radicales libres tóxicos para los melanocitos².

El mecanismo de desaparición de melanocitos es una de las teorías que se propuso Malieni⁸ para explicar la pérdida del melanocito epidérmico. Según el autor este mecanismo está mediado por apoptosis o por el desprendimiento crónico de las células pigmentarias posiblemente relacionado a una mayor susceptibilidad al estrés mecánico.

Se ha reportado que las concentraciones incrementadas de dopamina (DA) están relacionadas con el inicio y progresión de la enfermedad y en estudios recientes de Park *et al.*⁹ se demostró que dicha DA induce la apoptosis de los melanocitos de manera dosis dependientes lo cual es inhibido por la presencia de compuestos que contienen grupos tioles en su estructura tales como la N-acetilcisteína (NAC) y el glutatión (GSH).

Se sabe además que durante la biosíntesis de melanina se generan intermediarios tales como el 3,4 dihidrofenilalanina (DOPA), 5,6 dihidroxiindol (DHI), el dopacromo entre otros, que pueden ser tóxicos al melanocito. El incremento de radicales libres conduce al desbalance del sistema antioxidante, este desequilibrio redox

podría, en última instancia, estar involucrado en la patogénesis del vitíligo¹⁰.

Jimbow *et al.*¹¹ sugirieron que la muerte celular temprana del melanocito se debe al incremento de la sensibilidad al estrés oxidativo lo cual se relaciona con la afectación de la síntesis y procesamiento de la tirosinasa liberada de proteína 1 (TRP-1)¹².

En estudios realizados en membranas celulares de melanocitos de pacientes con vitíligo se registró mayor intensidad de fluorescencia de rodamina 123 y C11-BODIPY 581/591 lo que indica una producción acelerada de radicales libres y lipoperoxidación de membrana asociado a un patrón alterado en la distribución de cardiolipinas. Dell'anna *et al.*¹³ demostraron también una actividad reducida del complejo de transporte de electrones de la membrana mitocondrial todo lo que hace pensar que esta inestabilidad de los lípidos de membrana del melanocito en vitíligo induce la síntesis de radicales libres lo que determina la lisis celular.

COMPORTAMIENTO DE ENZIMAS ANTIOXIDANTES EN EL VITÍLIGO

Enzimas antioxidantes como catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) han sido estudiadas en pacientes con vitíligo. La SOD es un grupo de metaloenzimas secuestradoras de radicales superóxidos lo que hace que disminuya su toxicidad. Aunque se han reportado estudios en eritrocitos, epidermis y en cultivo de melanocitos donde no ha habido diferencias en esta enzima en pacientes con vitíligo con respecto a pacientes controles, también los hay en que esta actividad está incrementada. Yildirim *et al.*^{14,15} encontraron la actividad de SOD significativamente incrementada en pacientes con vitíligo generalizado tanto en eritrocitos como en tejido, con relación a sus respectivos controles. Estos resultados fueron observados también en eritrocitos de pacientes con vitíligo de diferentes edades, sin embargo no se encontraron diferencias entre los grupos de edades con relación a este parámetro¹⁶. Resultados semejantes fueron reportados por Hazneci *et al.*¹⁷. Dammak *et al.*¹⁰ también encontraron similitud cuando estudiaron la SOD en eritrocitos de dos grupos de pacientes, uno con vitíligo estable y el otro con vitíligo activo aunque en este último la actividad de la enzima fue un 59% superior a la del primero.

La GPx cataliza la reducción de hidroperóxidos en presencia de GSH para formar glutatión oxidado. La actividad de esta enzima se ha en-

contrado disminuida significativamente en eritrocitos de pacientes con vitíligo de diferentes edades comparadas con sus respectivos controles, lo cual reportaron también Deepali *et al.*¹⁶ para las concentraciones de GSH en sangre y Glucosa 6-posfato deshidrogenasa (G6PDH) en eritrocitos. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Yildirim *et al.*¹⁵ en eritrocitos de pacientes con vitíligo generalizado. En este caso tanto la GSH como la GPx fueron marcadamente diferentes con relación al grupo control. Sin embargo, al realizar estas determinaciones en tejido, el propio autor obtuvo mayor actividad de la GPx en pacientes con vitíligo generalizado.

El estudio realizado por Dammark *et al.*¹⁰ en eritrocitos de pacientes con vitíligo estable y activo reveló también una disminución de GPx con relación a sus respectivos grupos controles, un 33% más marcada en el grupo de pacientes con vitíligo activo comparado con el grupo de vitíligo estable.

La CAT es una reconocida reguladora del estrés oxidativo. Su actividad disminuida provoca acumulación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), evento observado en pacientes con vitíligo. Sin embargo, estudios recientes en pacientes con vitíligo de diferentes grupos de edades no han reportado actividad de catalasa en eritrocitos en ningún caso¹⁶. Por otro lado Park *et al.*¹⁸ sugirieron una posible asociación entre el gen CAT y la susceptibilidad al vitíligo.

Influencia del incremento de las concentraciones de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) sobre la epidermis

Estudios donde se ha examinado la unión de calcio a la calmodulina en presencia de H_2O_2 han revelado que la calmodulina oxidada pierde la capacidad para activar la ATPasa dependiente de calcio lo cual implica una captación disminuida de L-fenilalanina en la epidermis. Estos estudios que se realizaron en pacientes con vitíligo agudo demostraron que la actividad y expresión de la catalasa epidérmica están disminuidas y por tanto la homeostasis del calcio de queratinocitos y melanocitos está alterada¹⁹.

La disminución de la catalasa incrementa las concentraciones de H_2O_2 en la epidermis. Este es un inhibidor reversible de la tirosinasa humana y juega un importante papel en la regulación concentración-dependiente de señales colinérgicas tanto de la acetilcolinesterasa (AChE) como de la butirilcolinesterasa (BChE) epidérmica, señales éstas que están severamente afectadas en vitíligo activo debido al incremento de las con-

centraciones de H_2O_2 ²⁰. Estudios previos de Dell'anna *et al.*¹³ demostraron la presencia y funcionalidad de ACTH, α y β , MSH y β endorfinas en la regulación de la pigmentación de la piel.

Se ha comprobado que el H_2O_2 media la oxidación de ACTH, α MSH y β endorfina en la epidermis de vitíligo²¹. En todos los casos la afectación del H_2O_2 es debido a la oxidación de los residuos de metionina en la secuencia de estos péptidos dado por el incremento de las concentraciones de H_2O_2 en la epidermis. Estos estudios revelaron además que al oxidarse la β endorfina, pierde la funcionalidad de promover la pigmentación en melanocitos.

Malonilaldehído (MDA)

El MDA como producto final de las reacciones de peroxidación lipídica e indicador del estrés oxidativo, ha sido determinado en pacientes con vitíligo. Los resultados de Yildirim *et al.*^{14,15} mostraron concentraciones incrementadas de MDA tanto en suero como en tejido de pacientes con vitíligo generalizado cuando se compararon con la de pacientes normales. Así mismo se midió MDA en suero de pacientes con vitíligo estable y activo y los resultados demostraron que en ambos casos se encontraban elevados comparados con los controles aunque los pacientes con vitíligo activo mostraron un incremento del 85% con relación a pacientes con vitíligo estable¹⁰. De igual manera, concentraciones de MDA medidas en eritrocitos de pacientes con vitíligo de diferentes grupos de edades (entre 5 y 45 años), se mostraron incrementadas con relación a sus respectivos controles sanos¹⁶.

TRATAMIENTOS

Independientemente de los resultados de las investigaciones actuales, las estrategias de tratamientos persiguen el objetivo de restablecer la integridad funcional de los melanocitos y por tanto de la epidermis de pacientes con vitíligo. La repigmentación ocurre a través de la migración de los melanocitos de los folículos pilosos⁸.

No existe un fármaco efectivo, por tanto la terapia es combinada y depende del curso y localización de las lesiones. Según el "Consenso sobre vitíligo", el algoritmo terapéutico de esta enfermedad plantea que lo primero es estimar el porcentaje de superficie corporal afectada y el tratamiento dependerá de si esta área es menor o mayor del 20%⁸. Teniendo en cuenta las hipótesis etiológicas, se han establecido diferentes grupos de tratamientos, que en su gran mayoría requieren de períodos prolongados de

tiempo y dependen del tipo y localización de las lesiones despigmentadas. Estos tratamientos pueden agruparse atendiendo al efecto sobre la pigmentación de la piel. Existen por tanto: tratamiento restaurador del pigmento o de repigmentación, tratamiento con medicamentos favorecedores de la repigmentación y tratamiento destructor del pigmento o de despigmentación. La Tabla 1 resume los tratamientos más empleados en el vitíligo.

En el caso de los corticosteroides tópicos, cuando se han realizado estudios comparativos con inmunomoduladores han mostrado una superioridad moderada. Forshner *et al.* ²² plantearon que es importante tener en cuenta los efectos adversos de estos medicamentos entre los que se incluye atrofia cutánea y fragilidad capilar.

La fotoquimioterapia consiste en una combinación de luz UVA con psoralenos (8 metoxipsoraleno fundamentalmente) por vía tópica o sistémica (PUVA) o con Kellin (KUVA) los cuales incrementan la susceptibilidad de la piel o del melanocito respectivamente. Puede combinarse también la luz UV con fenilalanina oral (FUVA). Resultados de algunos estudios clínicos sugieren que la terapia con PUVA podría ejercer una acción sistémica sobre la mitosis del melanocito a través de la liberación a la circulación plasmática de endotelina-1 (ET-1) o de factores de crecimiento que estimulan la proliferación celular ^{23,24}. Estudios *in vitro* de Wu *et al.* ²⁵ han demostrado que el tratamiento con PUVA es

ideal para crear un entorno favorable y promover el crecimiento de melanocitos en el vitíligo activo.

La fototerapia con luz UVB de banda ancha y de banda estrecha: la fototerapia inhibe la inducción y secreción de citocinas así como la apoptosis. Los melanocitos inactivos de la raíz del folículo del pelo son estimulados para activarse y migrar a las lesiones de vitíligo. Es muy efectivo en vitíligo generalizado activo ²². En estudios realizados *in vitro* se demostró que tanto el recuento de melanocitos como la captación melanocítica de timidina triada se incrementaba en sobrenadantes de queratinocitos irradiados con luz UVB de banda angosta (UVBBA) (λ entre 311 y 313 nm) ²⁶. En estos sobrenadantes se encontró incrementado el factor de crecimiento fibroblástico (bFGF) y la ET-1.

Estudios *in vitro* de Wu *et al.* ²⁵ igualmente demostraron que la irradiación directa de UVBBA promueve la migración directa de los melanocitos y estimula su proliferación por vía queratinocitos. Se han reportado varios estudios donde se combina la luz UVBBA con el uso tópico de agentes antioxidantes tales como catalasa, pseudocatalasa y superóxido dismutasa así como una mezcla de tales agentes que también contienen vitaminas E y C, ácidos grasos poliinsaturados y ácido α lipoico. Se plantea que dichos tratamientos provocan una mejoría clínica evidente y podrían ser considerados en las lesiones, fundamentalmente en cara, cuello y cabeza ²⁷⁻²⁹.

Tratamiento	Medicamentos o técnicas más empleados
corticosteroides tópicos	clobetasol, triamcinolona, hidrocortisona
fotoquimioterapia	luz UVA + { psoralenos (8 metoxipsoraleno) khellin fenilalanina oral
fototerapia con luz UVB de banda ancha y de banda estrecha	
tópico con antioxidantes	catalasa, pseudocatalasa, superóxido dismutasa, vitaminas E y C, ácidos grasos poliinsaturados y ácido α lipoico
excimer láser	se recomienda combinarlo con inmunomoduladores tópicos fundamentalmente el tacrólimus
inmunomoduladores tópicos	Tacrólimus, pimecrólimus
procedimientos quirúrgicos	injertos celulares de queratinocitos y melanocitos no cultivados; injerto de piel
despigmentación permanente e irreversible	monobenciléter de hidroquinona al 20%
cosmético	microtatuajes o cosméticos

Tabla 1. Tratamientos más empleados en el vitíligo.

La catalasa y pseudocatalasa degrada el exceso de H_2O_2 presente en epidermis dañada y contribuye a la restauración de la homeostasis del calcio alterada en estos pacientes. En estudios clínicos comparativos se ha concluido recientemente que en el vitíligo no segmentado la terapia con UVBBA es superior que el PUVA oral ³⁰.

El tratamiento tópico con antioxidantes ha promovido la repigmentación en áreas dañadas sin efectos adversos. Cremas que contienen estos compuestos han sido evaluadas en pacientes de diferentes edades y con diferentes formas clínicas de vitíligo y en todos los casos las áreas dañadas han repigmentado ³¹.

En esta patología los melanocitos están en un continuo estado de estrés oxidativo y la muerte celular puede deberse a las fallas del sistema antioxidante o por fallas en la regulación del factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF) regulado por la proteína 1 relacionada con la tirosinasa (tyrp-1) por lo que la inclusión de antioxidantes en la terapia podría incrementar la eficacia de los tratamientos ^{11,12}. Schallreuter *et al.* ³² reportaron que esta repigmentación se acelera cuando se combina este tratamiento con climatoterapia.

El excimer láser permite tratar áreas de difícil acceso y evita la exposición en áreas vecinas no afectadas, no requiere fotosensibilización. Se han logrado buenas respuestas en vitíligo localizado, fundamentalmente en cara luego de 10 sesiones de tratamiento. Se recomienda combinarlo con inmunomoduladores tópicos, fundamentalmente el tacrólimus ^{22,33-35}.

Como resultado de un estudio clínico donde se comparó el tratamiento con UVBBA con la luz excimer monocromática a 308 nm en un mismo individuo con lesiones de vitíligo simétricas se demostró que la terapia con la luz excimer es más eficaz e induce repigmentación más rápidamente que la UVBBA ³⁶.

Terapias más modernas han utilizado inmunomoduladores tópicos como el tacrólimus o el pimecrólimus los cuales actúan a nivel de expresión de genes y suprimen la expresión de citocinas proinflamatorias ($TNF\alpha$, $INF\gamma$), y consiguen una buena repigmentación tras 24 semanas de tratamiento. Los mejores resultados se han obtenido en cara y cuello ²². Kang & Choi ³⁷ plantearon que esta repigmentación se debe a la estimulación de la actividad y expresión de la tirosinasa. Se ha comprobado *in vitro* que el tacrólimus estimula la migración melanocítica. En estudios realizados a pacientes con vitíligo ge-

neralizado cuyo tratamiento consistió en ungüento de tacrólimus 0,1% se demostró una disminución significativa de la expresión de $TNF\alpha$ en áreas acrómicas o normales lo que hace suponer que la expresión local de citocinas jugaría un papel en la patogenia de la enfermedad ³⁸.

Estudios preliminares de Fai *et al.* ³⁹ donde se combina el tacrólimus tópico con UVBBA demostraron que esta combinación puede representar una alternativa eficaz en el tratamiento del vitíligo refractario localizado en cara, tronco y extremidades.

El calcipotriol, análogo de la vitamina D_3 , inhibe la activación de células T, estimula el crecimiento y diferenciación de queratinocitos y melanocitos e induce la melanogénesis por el restablecimiento de la homeostasis de Ca^{2+} en el melanocito. Como monoterapia ha demostrado poca o ninguna respuesta en pacientes con vitíligo, sin embargo combinado con UVA o PUVA provoca una repigmentación más precoz e incluso mayor con menores dosis de UV acumulada ^{33,40-44}.

Los procedimientos quirúrgicos son otra opción de tratamiento que incluye el injerto de melanocitos cultivados *in vitro* o injerto de piel de voluntarios sanos. La principal ventaja de este tratamiento es la posibilidad de tratar áreas grandes a partir de células obtenidas de pequeñas biopsias y la posibilidad de criopreservar células autólogas. Según Li *et al.* ⁴⁵ esta terapia resulta exitosa pero requiere de gran experiencia quirúrgica, tiempo y es muy costosa, además, durante la preparación pudiera ocurrir daño celular y mayor rechazo en las lesiones acrales. Los mejores resultados se han obtenido en vitíligo localizado en pequeñas áreas. Award *et al.* ⁴⁶ reportaron mejor repigmentación si en el postoperatorio inmediato se administra fotoquimioterapia UVA con psoralenos o Khellin. Se plantea también que el trasplante autólogo de melanocitos purificados, cultivados en suspensión combinado con dermoabrasión con láser de CO_2 , pudiera ser un tratamiento promisorio en pacientes con vitíligo estable ⁴⁷.

Según Malieni ⁸ existen dos tipos de técnicas quirúrgicas que se han empleado como alternativa para el tratamiento de esta enfermedad: injerto de piel de espesor completo, de espesor delgado, o de epidermis e injertos celulares de queratinocitos y melanocitos no cultivados. En los casos en que se considere el procedimiento quirúrgico, es importante tener en cuenta previamente los riesgos de fenómeno de Koebner en las zonas donantes (aparición de lesiones tí-

picas de psoriasis en lugares que han sufrido algún tipo de traumatismo) y la posibilidad de producir queloides o cicatrices hipertróficas en las zonas receptoras.

Un tratamiento poco utilizado pero con éxito fundamentalmente en la cara, es la L-fenilalanina tanto tópica como sistémica. Este es un precursor de la síntesis de melanina; es también inhibidor de los anticuerpos citotóxicos y está relacionado con la migración de los melanocitos de las zonas sanas a las despigmentadas por irradiación solar ²².

Recientemente Rojas & Poleo ⁴⁸ notificaron la utilización exitosa de una crema a base de productos naturales (Vitilvenz) combinada con complemento vitamínico y fenilalanina, ambas por vía oral, en un ensayo clínico experimental aleatorizado y a doble ciego en 100 pacientes con vitiligo vulgar estable. Se reportó un 90% de efectividad en cuanto al incremento de la cantidad de puntos clínicos de pigmentación tanto en la zona acrómica seleccionada como en áreas distantes en función del tiempo de tratamiento. Este producto natural basa su efecto en la capacidad antioxidante de sus componentes la que fue estudiada en sistemas *in vitro*.

La despigmentación permanente e irreversible se induce con monobenciléter de hidroquinona al 20% por vía tópica. Esta técnica supone la destrucción de los melanocitos. Se recomienda en los casos en que el paciente tiene entre 50 y 80% del cuerpo afectado por vitiligo o cuando la fototerapia ha fracasado ⁸.

Tratamiento cosmético

Algunos pacientes prefieren ocultar sus manchas y para ello utilizan microtatuajes o cosméticos diseñados específicamente para tal efecto ¹.

Tratamiento en niños

El tratamiento del vitiligo en los niños se inicia con protectores solares y prendas de protección. El siguiente paso es la aplicación de esteroides tópicos y ocasionalmente de psoralenos tópicos ¹. Kwinter *et al.* ⁴⁹ reportaron que los corticoides de potencia alta a moderada son eficaces aunque se debe considerar su absorción sistémica. Los psoralenos por vía oral pueden ser considerados a partir de los 10 años, cuando se supone que el desarrollo del cristalino se ha completado. En los niños mayores de 6 años, el tratamiento de elección es la irradiación con UVB1. En 2005 Kanwar & Dogran ⁵⁰ realizaron un estudio en niños de entre 5 y 14 años donde se trataron las lesiones con UVB de banda angosta y los resultados fueron muy alentadores.

CONCLUSIONES

El vitiligo es una enfermedad cutánea hipomelanótica cuya etiología es aún desconocida. Los estudios más recientes enfocan esta enfermedad mediada por especies reactivas de oxígeno. El tratamiento dependerá del curso y localización de las lesiones aunque los nuevos esquemas de tratamientos empleados con éxitos incluyen agentes antioxidantes en la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atlas de Dermatología. <<http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/vitiligo.htm>> [acceso en noviembre 2007].
2. Spritz, R.A. (2007) *Pigment Cell. Res.* **20**: 271-8.
3. Sánchez, M. & M.E. Gatica (2002) *Medicine* **8**: 4855-9.
4. Chen, J., J.W. Huang & J.P. Gui (2005) *Am. J. Hum. Genet.* **76**: 1057-67.
5. Jadali, Z., M.B. Eslami, M.H. Sanati, M. Mansoudi, N. Maghsoudi & F. Esfahanian (2005) *Clin. Exp. Dermatol.* **30**: 694-701.
6. Blomhoff, A., K.E. Helen, D.J. Gawkrödger, A.P. Weetman & E.S. Husebye (2005) *Pigment Cell. Res.* **18**: 55-8.
7. Li, Y.L., C.L. Yu & H.S. Yu (2000) *J. Invest. Dermatol.* **115**: 969-73.
8. Malieni, D. (2006) *Evid. Actual. Pact. Ambul.* **9**: 58-60.
9. Park, E., S.Y. Kim, J.I. Na, H.S. Ryu, S.W. Youn & D.S. Kim (2007) *J. Dermatol. Sci.* **47**: 141-9.
10. Dammak, I., Boudaya, M.R. Ben, G.A. El, S. Marrekchi & H. Turki (2006) *Arch. Dermatol. Res.* **298**: 147-52.
11. Manga, P., D. Sheyn, F. Yang, R. Sarangarajan & R.E. Boissy (2006) *Am. J. Pathol.* **169**: 1652-62.
12. Jimbow, K., H. Chen, J.S. Park & P.D. Thomas (2001) *Br. J. Dermatol.* **144**: 55-65.
13. Dell'anna, M.L., M. Ottaviani, V. Albanesi, A.P. Vidolin, G. Leone & C. Ferrano (2007) *J. Invest. Dermatol.* **127**: 1226-33.
14. Yildirim, M., V. Baysal, H.S. Inaloz, D. Kesici & N. Delibas (2003) *J. Dermatol.* **30**: 104-8.
15. Yildirim, M., V. Baysal, H.S. Inaloz & M. Can (2004) *J. Eur. Acad. Dermatol.* **18**: 683-6.
16. Deepali, A., E.M. Shajil, Y.S. Marfatia & B. Rasheedunnisa (2004) *Pigment Cell. Res.* **17**: 289-94.
17. Hazneci, E., A.B. Karabulut, C. Oztürk, K. Batçioğlu, G. Doğan & M. Esrefoğlu (2005) *Int. J. Dermatol.* **44**: 636-40.
18. Park, H., E. Ha, Y.K. Uhm, S.Y. Jin, Y.J. Kim & J.H. Chung (2006) *Exp. Dermatol.* **15**: 377-80.
19. Shallreuter, K.U., N.C. Gobbons, C. Zothner, M.M. About Ellof & J.M. Wood (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **360**: 70-5.
20. Shallreuter, K.U., N.C. Gibbons, C. Zothner,

- S.M. Elwary, H. Rokos & J.M. Wood (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **349**: 931-8.
21. Spencer, J.D., N.C. Gibbson, H. Rokos, E.M. Peters, J.M. Wood & K.U. Shallreuter (2007) *J. Invest. Dermatol.* **127**: 411-20.
 22. Forschner, T., S. Buchholtz & E. Stockfleth (2007) *JDDG.* **5**: 467-76.
 23. Abdel-Naser, M.B., E.A. El-Khateeb, T.H. Sallam & M.A. Habib (2006) *Clin. Exp. Dermatol.* **31**: 571-5.
 24. Abdel-Naser, M.B., S.K. Hann & J.C. Bystryn (1997) *Arch. Dermatol.* **133**: 1530-3.
 25. Wu, C.S., C.C. Lan, L.F. Wang, G.S. Chen, C.S. Wu & H.S. Yu (2007) *Br. J. Dermatol.* **156**: 122-9.
 26. Wu, C.S., C.L. Yu, C.S. Wu, C.C. Lan & H.S. Yu (2004) *Exp. Dermatol.* **13**: 755-63.
 27. Kostovi?, K., Z. Pastar, A. Pasi? & R. Ceovi? (2007) *Acta Dermatovenerol. Croat.* **15**: 10-4.
 28. Middelkamp-Hup, M.A., J.D. Bos, F. Rius-Diaz, S. González & W. Westerhof (2007) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **21**: 942-50.
 29. Dell'anna, M.L., A. Mastrofrancesco, R. Sala, M. Venturini, M. Ottaviani & A.P. Vindolin (2007) *Clin. Exp. Dermatol.* **32**: 631-6.
 30. Yones, S.S., R.A. Palmer, T.M. Garibaldinos & J.L. Hawk (2007) *Arch. Dermatol.* **143**: 643-6.
 31. Tsiskarishvili, N.V. & T. Tsiskarishvili (2006) *Georgian Med. News* **134**: 80-3.
 32. Schallreuter, K.U., J. Moore, S. Behrens, A. Panske & M. Harari (2002) *Int. J. Dermatol.* **41**: 482-87.
 33. Grimes, P. (2005) *J. Am. Med. Assoc.* **293**: 730-5.
 34. Passeron, T. & N. Ostovari (2004) *Arch. Dermatol.* **140**: 1065-9.
 35. Hong, S.B., H.H. Park & M.H. Lee Shortterm (2005) *J. Korean. Med. Sci.* **20**: 273-278.
 36. Casacci, M., P. Thomas, A. Pacifico, A. Bonnevalle, A. Paro Vidolin, & G. Leone (2007) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **27**: 956-63.
 37. Kang, H.Y. & Y.M. Choi (2006) *Br. J. Dermatol.* **155**: 1037-40.
 38. Grimes, P.E., R. Morris, E. Avannis-Aghjani, T. Soriano, M. Meraz, A. Metzger (2004) *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**: 52-61.
 39. Fai, D., N. Cassano & G.A. Vena (2007) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **21**: 916-20.
 40. Ameen, M., V. Exarchou & AC. Chu (2001) *Br. J. Dermatol.* **145**: 476-9.
 41. Cherif, F., M.I. Azaiz, A. Ben Hamida, O. Ben & A. Dhari (2003) *Dermatol. Online J.* **9**: 4.
 42. Kullavanijaya, P. & H.W. Lim (2004) *Photo-derm. Photoimmunol. Photomed.* **20**: 248.
 43. Kanwar, A.J., S. Dogra, D. Parsad & B. Kumar (2005) *J. Dermatol.* **44**: 57-60.
 44. Chiavérini, C., T. Passeron & J.P. Ortonne (2002) *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* **16**: 137-8.
 45. Lin, S.J., S.H. Jee, W.C. Hsiao, H.S. Yu, T.F. Tsai & J.S. Chen (2006) *Biomaterials.* **27**: 1462-9.
 46. Awad, S.S., H. Abdel-Raof, W. Hosam El-Din & M. El-Domyati (2007) *J. Cosmetic Dermatol.* **6**: 119-24.
 47. Chen, Y.F., P.Y. Yang, D.N. Hu, F.S. Kuo, C.S. Hung & C.M. Hung (2004) *J. Am. Acad. Dermatol.* **51**: 68-74.
 48. Rojas, J.E. & A.G. Poleo (2007) *Invest. Clin.* **48**: 21-31.
 49. Kwinter, J., J. Pelletier, A. Khambalia & E. Pope (2007) *J. Am. Acad. Dermatol.* **56**: 236-41.
 50. Kanwar, A.J. & S. Dogra (2005) *Clin. Exp. Dermatol.* **30**: 332-6.