



Consenso sobre Vitiligo

2015

SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA 2015-2016

PRESIDENTE

Mirta Fortino

VICE PRESIDENTE

Julio Gil

SECRETARIA GENERAL

Cristina Pascutto

PRO SECRETARIO GENERAL

Ariel Sehtman

SECRETARIA CIENTÍFICA

Graciela Pizzariello

PRO SECRETARIA CIENTÍFICA

Lucila Donatti

TESORERO

Italo Aloise

PRO TESORERO

Miguel A. Mazzini

SECRETARIO DE ACTAS

Marcelo Label

VOCALES TITULARES: Jorge Laffargue, Sonia Rodríguez Saa, Beatriz Gómez, Silvina C. González, Gabriela Álvarez Pérez, Miguel I. Fridmanis. **VOCALES SUPLENTE:** Sergio R. Lombardi, Jorge Turienzo, Marcela Bozzini, Martín Lorient, Matías F. Stringa.

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN: *TITULARES*, Mario A. Marini, Manuel F. Giménez, Miguel A.J. Allevato, *SUPLENTE*. Lilian Fossati, Marta La Forgia.

SECCIONES: **Ptes. Bahía Blanca:** Fátima Rénis, **Bonaerense:** Horacio Graffigna, **Chaco:** Alicia Quenardelle, **Comahue:** Pablo Pagano, **Córdoba:** Cristian Danielo, **Corrientes:** Gladys C. Soto, **Jujuy:** Santiago Cheli, **La Plata:** María A. Vereá, **Litoral:** Roberto Garramuño, **Mar del Plata:** Agustín González Cocorda, **Mendoza:** Lilliam Ruiz, **Misiones:** M. Gabriela González Campos, **Rosario:** Ana G. Molteni, **Salta:** Bruna Bassino, **San Juan:** Carlos González Díaz, **San Luis:** Sandra Ponce, **Sgo. del Estero:** María Florencia Rico, **Tucumán:** **Beatriz Gómez.**

Coordinadores

Abbruzzese, Mario A.
Larralde, Margarita
Ubogui, Javier

Colaboradores

Cano, Ramiro
García Pazos, María Laura
Manzano, Roxana
Marchese, María Laura
Moreno, Hugo
Pagotto, Bettina
Andreone, Romina
Saposnik, Miriam

Definición:

El vitiligo es una enfermedad adquirida, crónica, caracterizada por máculas despigmentadas en la piel, que resultan de la destrucción selectiva de los melanocitos. Puede estar asociado con enfermedades autoinmunes, alteraciones auditivas y oftalmológicas y ser parte de los síndromes de poliendocrinopatía.

Según un reciente consenso internacional el vitiligo puede ser clasificado en dos formas mayores: vitiligo no segmentario, o simplemente vitiligo, y vitiligo segmentario.

- **Vitiligo (V) / Vitiligo no segmentario (VNS):**

Desorden de pigmentación crónico, adquirido, caracterizado por máculas y parches blancos, frecuentemente simétricos, que generalmente aumentan progresivamente de tamaño, y que se corresponden con una pérdida substancial de melanocitos epidérmicos y a veces foliculares.

Bajo este paraguas se incluyen todas aquellas formas claramente diferenciadas del VS. Se recomienda no utilizar el término “vulgar” como sinónimo de “común”, ya que genera una connotación negativa en los pacientes y en el público en general.

- **Vitiligo segmentario (VS):**

Se define clínicamente como el VNS, excepto por su distribución unilateral (asimétrica), que afecta parcial o totalmente un segmento cutáneo (ej: dermatoma).

Epidemiología:

El vitiligo afecta del 0,5 al 2% de la población (0,14 - 8,8%).

Tiene distribución mundial y se da en todas las razas.

Puede presentarse a cualquier edad. Su mayor incidencia se produce entre los 10 y 30 años. Un 25% de los casos aparece antes de los 10 años, 50% antes de los 20, 70-80%, antes de los 30 y 95% antes de los 40 años.

Su incidencia es similar en ambos sexos. Algunos estudios muestran un ligero predominio en el sexo femenino. Se suele asignar esta diferencia a una mayor tendencia de las mujeres a consultar por problemas estéticos.

Aproximadamente el 20% presenta antecedentes familiares de vitiligo y los casos con agregación familiar no son infrecuentes. Con una frecuencia similar se verifican antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes.

Etiopatogenia:

El vitiligo es una enfermedad poligénica, multifactorial. En su patogenia participa una combinación de elementos que incluyen una predisposición genética y activadores o disparadores endógenos o ambientales. Existen distintas hipótesis etiológicas, las que abarcan factores genéticos, inmunológicos, neurohormonales, citotóxicos y bioquímicos (ej: el estrés oxidativo) y teorías de melanocitorragia y disminución de la supervivencia de los melanocitos.

La herencia es poligénica. Existen antecedentes familiares de la enfermedad en 6,25 a 38% de los pacientes. El riesgo relativo de desarrollarla para familiares de primer grado es de 7 a 10 veces mayor. Sólo el 23% de los gemelos idénticos de un paciente con vitiligo coincidirá en esta patología, resaltando la necesidad de un factor desencadenante. Hasta ahora se han identificado aproximadamente 36 *locus* de susceptibilidad convincentes para el VNS. Aproximadamente el 90% de ellos codifican proteínas inmunorreguladoras, mientras que un 10% codifican proteínas de melanocitos. Varios de estos *locus* (por ejemplo: HLA de clase I y II, PTPN22, A IL2R, GzmB, FOXP3, BACH2, CD80 y CCR6) sugieren un papel de la inmunidad adaptativa, y algunos de ellos se comparten con otras enfermedades autoinmunes, como la diabetes tipo 1, las tiroideopatías, y la artritis reumatoide. Otros *locus* (por ejemplo: NLRP1, IFIH1 [MDA5], TRIF, CASP7, y C1QTNF6) apuntan a los componentes de la inmunidad innata. Los alelos y antígenos HLA que predisponen a vitiligo varían entre

poblaciones y grupos étnicos, sin embargo algunos se han hallado con más frecuencia (A2, DR4, DR7, DQB1*0303, Cw6, A30, A31 y DQ3). Algunas proteínas de los melanocitos pueden actuar como autoantígenos que estimulan una respuesta inmune específica (ej: gp100, MART1, tirosinasa, y proteínas 1 y 2 relacionadas a la tirosinasa). Probablemente la tirosinasa (gen TYR) sea el principal autoantígeno. Su *locus* presenta 2 variantes alélicas: TYR 402Arg, que se asocia a mayor susceptibilidad a vitiligo y menor susceptibilidad a melanoma y TYR 402Gln, que en forma inversa se asocia a menor susceptibilidad a vitiligo y mayor a melanoma.

La teoría **autoinmune / autoinflamatoria** es la hipótesis principal. Este mecanismo sería más importante en el vitiligo generalizado, el cual tiene una fuerte asociación con otras enfermedades autoinmunes. Propone que los melanocitos mueren por mecanismos efectores autoinmunes, mediados principalmente por células T citotóxicas, como resultado de una ruptura en la tolerancia inmunológica. Los hallazgos histológicos de lesiones de VNS han aportado pruebas convincentes de un infiltrado inflamatorio de baja intensidad en el borde externo de progresión de las máculas blancas, constituido por células mononucleares en la dermis superior y en la interfaz de la dermis con la epidermis (principalmente células T). El inicio de esta reacción microinflamatoria silente (sólo clínicamente evidente en el vitiligo inflamatorio) no ha sido totalmente aclarado, pero datos experimentales sugieren que varios disparadores locales activarían el sistema inmune innato, precediendo una respuesta inmune adaptativa dirigida a los melanocitos.

En la patogénesis del vitiligo también se destaca la importancia de las especies reactivas de oxígeno (ROS), y la de anomalías intrínsecas de los melanocitos, como posibles inductores clave de la cascada inflamatoria (**teoría citotóxica**). En estos pacientes los melanocitos han demostrado ser más susceptibles al estrés oxidativo que los de controles sanos, además de ser su cultivo *ex vivo* más difícil que los de controles. Este hallazgo se ha atribuido a una incapacidad heredada para manejar los productos del estrés oxidativo, generados normalmente por procesos celulares (ejemplo: melanogénesis) o por la exposición a factores ambientales (ejemplo: traumas, microinfecciones o químicos). Por lo tanto, una actividad melanocítica aumentada llevaría a la autodestrucción celular. Estudios recientes revelan que el estrés de los melanocitos genera patrones moleculares asociados a daño que activan la inmunidad innata. Probablemente exista una segunda etapa en la que el sistema inmune innato estimule, en sujetos genéticamente predispuestos, una respuesta específica del sistema inmune adaptativo, facilitando de este modo la destrucción autoinmune dirigida de melanocitos.

Un desbalance en la expresión de citoquinas tiene un rol en la patogenia del vitiligo.

La **teoría neurotóxica** probablemente sea la base de las variantes más localizadas como los vitiligos segmentario y focal. Propone que la muerte de los melanocitos es causada directa o indirectamente por una reacción inapropiada de estas células a mediadores neuroquímicos liberados de las terminaciones nerviosas vecinas (ej: neuropéptidos, catecolaminas o sus metabolitos) o más generalmente a un sistema simpático sobreactivo.

Además de la teoría neural, otros mecanismos propuestos para el VS son:

- Mosaicismo somático: mosaicismo solitario con una manifestación segmentaria aislada, donde existiría una subpoblación vulnerable de melanocitos similar a lo observado en otros mosaicismos cutáneos como la lentiginosis segmentaria y el nevo epidérmico. La ausencia de vitiligo en la descendencia de pacientes con VS apoya esta hipótesis.
- “*Homing*” microvascular cutáneo: La ubicación unilateral de las lesiones podría representar el patrón de migración de células T citotóxicas desde los ganglios linfáticos regionales específicos a lo largo del sistema microvascular eferente vía receptores de *homing* cutáneo. Puede o no conducir a la destrucción autoinmune de melanocitos.

Siguiendo la teoría del mosaicismo, el vitiligo mixto sería una manifestación cutánea superpuesta, con pérdida de la condición heterocigota en uno de los genes que predisponen al trastorno (evento postcigótico temprano en desórdenes poligénicos con manifestaciones siguiendo líneas de Blaschko -mosaico tipo II de Happle-).

La desaparición de los melanocitos se produciría principalmente por apoptosis y/o **melanocitorragia**. Este último mecanismo postula un defecto intrínseco en la adhesividad de las células pigmentarias en la epidermis, con desprendimiento crónico, migración transepidérmica y pérdida de los melanocitos, desencadenada por un mecanismo autoinmune, neural o por deficiencias en el equilibrio redox, asociados con el trauma mecánico. La melanocitorragia podría explicar las lesiones relacionadas con el fenómeno de Köebner.

Los mismos mecanismos causales podrían no aplicarse a todos los casos, y en ocasiones diferentes procesos patogénicos actuarían juntos (**convergencia o teoría integradora**), conduciendo en última instancia al mismo resultado clínico. Existirían mecanismos heterogéneos para distintos fenotipos de la enfermedad. Probablemente el vitiligo represente un espectro de muchos trastornos con diferentes etiologías y patogenia, causando un fenotipo común: la pérdida de melanocitos y/o sus productos.

Clínica:

El vitiligo se presenta con máculas acrómicas asintomáticas, generalmente múltiples, de distinto tamaño y distribución, con bordes definidos, frecuentemente festoneados. En ocasiones, el borde puede tener un color intermedio, ser inflamatorio o hiperpigmentado, lo que determina diferentes **variantes clínicas**:

- **Vitiligo bicolor:** Presentación clásica con máculas blancas, con bordes definidos, rodeadas por piel con pigmentación normal.
- **Vitiligo tricrómico:** presenta un color intermedio, bronceado, entre la piel normal y la mácula blanca, dado por el diferente grado de pérdida del pigmento melánico. También llamado vitiligo *gradata*.
- **Vitiligo cuadricrómico:** puede verse en lesiones en repigmentación, donde a las manifestaciones del tricrómico se agregan áreas de hiperpigmentación, de uno a varios milímetros de diámetro, perifoliculares o marginales. Más común en pieles oscuras.
- Vitiligo azul: variante que se caracteriza por un color gris azulado de la piel, que se corresponde histológicamente con ausencia de melanocitos epidérmicos y la presencia de melanófagos dérmicos. Se trataría de una pigmentación postinflamatoria. Frecuentemente asociado al tratamiento con psoralenos y luz ultravioleta (UV).
- **Vitiligo pentacrómico:** a las manifestaciones del vitiligo cuadricrómico se suman algunas manchas de color azul-grisáceo (áreas de vitiligo azul).
- **Vitiligo inflamatorio:** (suprimir cuando) el borde es eritematoso, frecuentemente sobreelevado.
- **Vitiligo punteado o *punctata*** (en confite): se presenta como máculas despigmentadas del tamaño de un guisante (1-2 mm), que pueden afectar cualquier zona del cuerpo. Cuando estas lesiones coexisten con máculas clásicas de vitiligo, es mejor clasificarlo como VNS. En caso contrario, debería emplearse el término “leucodermia *punctata*” (frecuentemente asociada a fototerapia con psoralenos + luz ultravioleta -UV-).
- **Vitiligo folicular:** forma de vitiligo generalizado que afecta principalmente los melanocitos de los folículos pilosos. Hay blanqueamiento del pelo corporal, asociado a máculas despigmentadas.
- **Vitiligo minor o hipopigmentado:** patrón de máculas con hipopigmentación homogénea. Más frecuente en pieles oscuras (fototipos V y VI).

Localización: Las lesiones de vitiligo generalmente afectan áreas normalmente más pigmentadas, como la cara, las axilas y las ingles, las mucosas (genitales, labios y encías), áreas sometidas a fricción permanente o traumatismo, como el dorso de manos, pies, codos, rodillas y tobillos. La distribución tiende a ser simétrica, aunque en la forma segmentaria generalmente es unilateral.

Habitualmente asintomático, las lesiones pueden picar y tienen propensión a las quemaduras solares. Su aparición puede asociarse a exposición solar o traumatismos (fenómeno isomórfico de Köebner).

En cualquiera de las formas clínicas de vitiligo pueden afectarse los melanocitos del folículo pilosebáceo y dar poliosis (mechones blancos), canicie precoz o leucotriquia difusa en las lesiones. Suele ser un proceso tardío en el VNS y temprano y más frecuente en el VS. El encanecimiento prematuro puede observarse en los pacientes y sus familiares.

Hasta un 20% de los pacientes con vitiligo evidencia una pérdida auditiva, generalmente leve, que es causada por trastornos funcionales de células intermedias (melanocitos) de la estría vascular. Se presentan alteraciones oculares hasta en el 40%, las cuales incluyen anomalías de la coroides, uveítis, iritis, y alteraciones pigmentarias del *fundus*.

El vitiligo es por lo general lentamente progresivo, con períodos de exacerbación, ya sea por expansión centrífuga de las lesiones actuales y / o por la aparición de nuevas máculas. Es una enfermedad crónica, persistente, en la que la repigmentación espontánea es rara, generalmente incompleta, transitoria, con un patrón predominante perifolicular, en áreas fotoexpuestas.

Vitiligo ocupacional o vitiligo de contacto: forma de vitiligo inducida por exposición a ciertos químicos en el trabajo o en el hogar, principalmente derivados alifáticos de fenoles y catecoles. Su definición precisa no es clara. Aunque la despigmentación suele estar limitada al área de exposición (leucodermia química), también puede extenderse al resto del cuerpo llevando a un VNS típico. En este caso el agente químico actuaría como disparador o hapteno ambiental induciendo un vitiligo clásico.

Clasificación del vitiligo (Cuadro 1):

Cuadro 1: Clasificación del vitiligo Bordeaux. Conferencia de Consenso en Cuestiones Globales sobre Vitiligo	
- Vitiligo / Vitiligo no segmentario (VNS)	<ul style="list-style-type: none"> • Acrofacial • De mucosas (más de un sitio de mucosas) • Generalizado • Universal • Mixto (asociado con VS) • Variantes raras
- Vitiligo segmentario (VS)	<ul style="list-style-type: none"> • Uni-, bi-, o plurisegmentario
Indeterminado / no clasificado	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • De mucosas (un sitio aislado)
Vitiligo Global Issues Consensus Conference. Pigment Cell Melanoma Res. 2012; 25(3):E1-13	

Vitiligo acrofacial: las máculas se ubican en áreas distales de los miembros, en genitales y en cara (zonas periorificiales). Puede progresar a una forma generalizada o universal.

Vitiligo generalizado: distribución generalizada de las lesiones, con tendencia a la simetría.

Vitiligo universal: despigmentación completa o casi completa de la piel. No hay consenso sobre el porcentaje de despigmentación requerido, aunque en la práctica generalmente se acepta un 80% o más de la superficie corporal.

Vitiligo focal: lesión hipopigmentada adquirida, focal, pequeña, aislada, que no presenta distribución segmentaria típica y que no evoluciona a VNS luego de 1-2 años. Se deben excluir otras causas y eventualmente puede requerir una biopsia confirmatoria del diagnóstico.

Vitiligo de mucosas: típicamente se refiere a la participación de la mucosa oral y/o genital.

Vitiligo segmentario: distribución clínicamente segmentaria, no ambigua, de las lesiones despigmentadas, típicamente asociada con un inicio rápido y leucotriquia.

Vitiligo mixto: coexistencia de VS con VNS. Se considera un subgrupo del VNS.

Vitiligo segmentario:

El VS representa 5 a 16% de los pacientes con esta discromía, y tiene algunas características particulares:

- Inicio temprano (menor edad promedio de inicio que el VNS)
- Puede ser uni-, bi-, o plurisegmentario. 90% segmento único
- En orden de frecuencia se localiza en cabeza/cuello, seguido por el tronco y luego los miembros
- Progresión inicial rápida de las lesiones, seguida por estabilidad luego de 6 a 24 meses
- Márgenes irregulares. Islas pigmentadas dentro de la lesión
- Leucotriquia temprana dentro y perilesión (más del 50% de los pacientes)
- Patrón de distribución blaschkoide, dermatomérico, filoide
- Baja frecuencia de asociación a enfermedades autoinmunes, fenómeno de Köebner y antecedentes familiares de vitiligo
- Respuesta pobre al tratamiento médico
- Candidato a tratamientos quirúrgicos en lesiones estabilizadas

Nevo halo (NH):

También conocido como nevo de Sutton o “vitiligo perinévico”, es un nevo pigmentado rodeado de un anillo de depigmentación que puede progresar a la regresión del nevo comprometido.

Su prevalencia estimada es del 1%, con un pico de incidencia en la segunda década de vida. El 25-50% desarrolla 2 o más NH.

Puede presentarse aislado o asociado a vitiligo. Los reportes de coincidencia de NH en pacientes con vitiligo varían de 1 a 48%. Más frecuentemente referido en combinación con el vitiligo generalizado, también ha sido descrito en el VS (1 a 14%). La exacta relación entre ambos no está del todo aclarada, sin embargo nevo halo y vitiligo comparten como evento final común la destrucción adquirida de melanocitos normales. Se debate si el nevo halo debe ser considerado un signo de vitiligo o un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Se ha descrito una menor incidencia de enfermedades autoinmunes en vitiligo asociado a NH en comparación con pacientes con vitiligo aislado. La edad de aparición del vitiligo es más baja cuando se asocia a NH.

En cuanto a la patogenia del nevo halo aislado, existe expresión de autoantígenos anormales en los melanocitos névicos, mientras que en el vitiligo se expresan en los melanocitos de la epidermis normal. En situaciones donde se presentan ambos, la reacción inmune primaria está dirigida contra autoantígenos névicos, seguida por una reacción cruzada contra autoantígenos compartidos, afectando de esta forma tanto los melanocitos névicos como los del resto de la epidermis. En esta situación, el nevo halo podría desempeñar un rol como factor desencadenante de vitiligo en un subgrupo de pacientes.

Procedimientos de diagnóstico recomendados en vitiligo:

El diagnóstico es básicamente clínico, complementado en ocasiones con el examen con luz de Wood (en especial en pieles claras) y, sólo en situaciones que plantean dificultades diagnósticas, se recurre al estudio histopatológico.

- Diagnóstico incierto:

- Biopsia con punch de piel lesionada y piel sana
 - Otras pruebas si es necesario (micológico, biología molecular para detectar células de linfoma, etc.)
- Diagnóstico confirmado:
- Hemograma con índices, glucemia
 - Anticuerpos anti tiroperoxidasa (Anti-TPO), anticuerpos antitiroglobulina
 - TSH y otras pruebas diagnósticas para evaluar la función tiroidea si es necesario (por Ejemplo: anticuerpos anti-TSHR si se sospecha enfermedad de Graves).
- Esquema sugerido para evaluar la enfermedad tiroidea:
- Solicitar anticuerpos antitiroideos y TSH iniciales
 - Niños: solicitar TSH anual
 - Adultos:
 - Ac antitiroideos positivos: TSH anual (aproximadamente 5% anual desarrollará disfunción tiroidea)
 - Ac antitiroideos negativos: TSH cada 3-5 años
 - Autoanticuerpos adicionales (sólo si la historia personal o familiar del paciente y/o los parámetros de laboratorio apuntan a un fuerte riesgo de enfermedad autoinmune adicional).
 - Consulta con inmunólogo / endocrinólogo si se detecta un síndrome autoinmune múltiple
 - Aunque no hay un consenso definido, deberían solicitarse exámenes oftalmológicos y audiológicos en los pacientes con síntomas oculares o auditivos. Algunos autores sugieren efectuarlos rutinariamente.

Enfermedad estable. Definición

El último Consenso sobre Temas Globales del Vitiligo considera que:

- La evaluación global de la estabilidad del vitiligo es inexacta y poco confiable.
- Es preferible la valoración y análisis cuidadoso de lesiones individuales (incluyendo las observaciones propias del paciente), especialmente cuando se emplea en el contexto de una probable intervención quirúrgica.

No hay acuerdo sobre la utilidad de la biopsia de piel para valorar la estabilidad de las lesiones, y actualmente no se la recomienda para tomar decisiones terapéuticas.

El seguimiento fotográfico digitalizado es útil para el monitoreo de lesiones individuales. Idealmente, la estabilidad debería evaluarse utilizando los criterios combinados de:

- Un sistema de score clínico (VASI¹ o VETFa²)
- Auto-informes del paciente
- Imágenes digitales seriadas de lesiones específicas durante al menos 12 meses

Un período de 1 año de estabilidad sería apropiado para considerar una lesión "estable" con el propósito de un tratamiento quirúrgico.

¹Vitiligo Area Scoring Index (VASI)

²Vitiligo European Task Force assessment (VETFa)

Tratamiento

Objetivos del tratamiento:

- Estabilizar el proceso de despigmentación
- Lograr la recuperación del pigmento en las lesiones

- Resultado cosméticamente aceptable

En promedio un 30% de pacientes no responden a ningún tratamiento disponible. Entre los respondedores existe un grupo que no logra un punto de satisfacción.

La repigmentación puede ser perifolicular (generalmente la más significativa), periférica o difusa. La cara, y en menor medida el tronco, tienden a presentar una mayor respuesta, mientras que las áreas acrales y las lesiones con leucotriquia son las que evidencian los menores índices de recuperación.

En el vitiligo generalizado suele observarse mayor respuesta que en el segmentario y, en general, los niños responden en forma más completa y permanente que los adultos.

El tratamiento puede ser médico o quirúrgico.

La mayoría de los tratamientos no quirúrgicos son de naturaleza inmunosupresora/inmunomoduladora y estimulantes de la producción de melanina. Requieren de su empleo prolongado para alcanzar resultados razonables. Conceptualmente todo tratamiento debe mantenerse por lo menos 3 meses para determinar si genera un inicio de repigmentación. Si la misma se produce, la terapia debe continuarse mientras genere mejoría o hasta la repigmentación completa, o su suspensión por efectos adversos o riesgos potenciales.

En la selección del tratamiento apropiado se deberán tener en cuenta características de la enfermedad, como su actividad, extensión y localización, así como las expectativas del paciente, su edad, y accesibilidad a distintos recursos (Cuadro 2).

En la actualidad, los corticoides tópicos, los inhibidores de la calcineurina y la fototerapia son las opciones más utilizadas y con las que se tiene mayor experiencia, teniendo mejor eficacia clínica en las fases activas del vitiligo (Cuadro 3).

Los pacientes deben ser educados en fotoprotección, camuflaje cosmético y se les deben explicar las posibilidades terapéuticas existentes, médicas y quirúrgicas, con sus ventajas, limitaciones y efectos adversos a corto, mediano y largo plazo.

Un método eficaz para seguimiento de la respuesta terapéutica es el uso de fotografías seriadas (cada dos o tres meses) con y sin luz de Wood.

Cuadro 2: Lista de evaluación para el manejo de pacientes con vitiligo			
Características del paciente	Características de la enfermedad	Familia	Intervenciones
<ul style="list-style-type: none"> - Fototipo - Raza - Edad - Edad de inicio - Perfil psicológico - Halo nevo - Historia de enfermedades autoinmunes - Co-morbilidades - Valoración de calidad de vida - Accesibilidad a los tratamientos 	<ul style="list-style-type: none"> - Duración (opinión del paciente: enfermedad progresiva, regresiva o estable en los últimos 6 meses) - Repigmentación previa - Extensión - Localización - Segmentario? - Fenómeno de Köebner - Compromiso genital 	<ul style="list-style-type: none"> - Encanecimiento precoz - Vitiligo - Enfermedades autoinmunes 	<ul style="list-style-type: none"> - Tipo y duración de los tratamientos previos, incluyendo opinión del paciente (lista): útil / inútil - Tratamiento actual (es) - Tratamientos (lista) para otras enfermedades

Cuadro 3: OPCIONES TERAPÉUTICAS
Tratamientos de 1ra línea
<ul style="list-style-type: none"> - Corticoides tópicos - Inhibidores tópicos de la calcineurina - UVBba
Tratamientos de 2da línea
<ul style="list-style-type: none"> - PUVA - Análogos tópicos de la vit D - Fototerapia dirigida (<i>target</i>) - Corticoides orales (minipulsos) - Terapia quirúrgica
Otros tratamientos
<ul style="list-style-type: none"> - Kelina (KUVA) - Antioxidantes - Afamelanotide - Pseudocatalasa - Prostaglandina E - L-fenilalanina (FUVA) - Depigmentación

TRATAMIENTOS MÉDICOS

A) Tratamientos Tópicos

A.1) Corticoides (CT):

Indicaciones:

- Tratamiento de primera línea para el vitiligo localizado o máculas pequeñas, en especial de reciente comienzo. Extensión no mayor del 10-20% de la superficie corporal.
- Útil también como coadyuvantes de otros tratamientos
- Uso limitado en vitiligo generalizado por riesgo de efectos adversos

Modo de empleo: Generalmente se emplean corticoides de mediana o alta potencia (ej.: aceponato metilprednisolona, furoato de mometasona y propionato de fluticasona). Los esteroides tópicos de muy alta potencia, como el propionato de clobetasol, se utilizan sólo en casos específicos de vitiligo extrafacial y en áreas pequeñas. Su eficacia no sería mayor que los de alta potencia.

Se recomienda una aplicación por día, por un plazo inicial de 3 meses, o un tratamiento discontinuo de pulsos de 15 días mensuales por 6 meses. Cuando hay respuesta, se puede continuar el tratamiento, manteniendo un control frecuente (cada 1 ó 2 meses) de los efectos adversos.

En lesiones faciales, en primera instancia son preferibles los inhibidores tópicos de la calcineurina.

Efectos adversos:

Atrofia cutánea, foliculitis, telangiectasias, estrías cutáneas, acné, hipertrichosis y en muy raros casos síndrome de Cushing. Se podrían limitar usando corticoides de mediana potencia, esquema de terapia en pulsos e indicándolos sólo para casos de vitiligo localizado o en áreas pequeñas.

Se debe considerar la absorción sistémica cuando se traten áreas extensas, piel fina o niños. En esos casos son preferibles el furoato de mometasona o el aceponato de metilprednisolona.

Resultados:

La respuesta, entre repigmentación parcial y completa, se observa en más del 50% de los pacientes.

Corticoides intralesionales: En general poco recomendados por un alto riesgo de generar atrofia cutánea.

A.2) Inhibidores de calcineurina:

Incluyen el tacrolimus y el pimecrolimus. Son macrólidos con propiedades inmunomoduladoras mediante su acción inhibitoria selectiva sobre la calcineurina intracelular, disminuyendo la activación de linfocitos y la producción de citoquinas proinflamatorias (ej: TNF- α) en los tejidos. Activan la proliferación de melanocitos y melanoblastos. Se puede utilizar como monoterapia o en esquemas combinados. La respuesta es similar (en especial en cara) o algo menor a la de los corticoides tópicos, aunque su efecto sería más rápido

Formas de presentación:

- Tacrolimus en ungüento al 0.03% y al 0,1%
- Pimecrolimus en crema al 1%.

Indicaciones:

- Niños y adultos
- Vitiligo localizado restringido a áreas especiales (ej: cabeza y cuello)
- Alternativa a corticoides tópicos en lesiones limitadas, nuevas, activas, en zonas de piel fina como párpados, axilas e ingles (mejor perfil de seguridad)

Modo de empleo:

- 2 aplicaciones por día, con un mínimo de 6 meses.
- Si la respuesta es favorable se debe continuar (por ej. por 12 meses).
- Los expertos recomiendan asociar exposición solar moderada, pero diaria.
- Se ha propuesto un tratamiento de mantenimiento con tacrolimus 0,1% con un esquema de dos veces por semana para la prevención de recaídas.

Efectos adversos:

Irritación, ardor, prurito, eritema y sensación quemante en el sitio de la aplicación, generalmente transitorias. No se ha observado atrofia ni aumento de la incidencia de infecciones cutáneas. No se ha comprobado riesgo de carcinogénesis por el uso a largo plazo.

Resultados:

La respuesta es variable, pudiendo observarse a partir de la tercera semana, con mejor tasa de repigmentación en cara y cuello (alrededor del 40%).

La combinación con fototerapia podría aumentar la tasa de respuesta, mejorando la eficacia del UVBba

Recomendaciones y precauciones:

- Fotoeducación.
- No está autorizado su uso durante el embarazo y la lactancia.
- No administrar sobre áreas infectadas.

A.3) Calcipotriol

Análogo de la vitamina D3. Se usa en vitiligo por su acción en la regulación del calcio y sus efectos inmunomoduladores sobre las células T, estimulando la melanogénesis y el desarrollo de los melanocitos.

No está clara su utilidad como monoterapia. Se observó aumento de las tasas de repigmentación, así como estabilidad de los resultados, cuando se asoció a corticoides tópicos, lo cual además disminuiría los efectos adversos de estos últimos.

La utilidad de la combinación de calcipotriol con fototerapia no está bien definida. Se necesitan más estudios.

Efectos adversos: Prurito, irritación leve e hiperpigmentación perilesional.

B. Fototerapia ultravioleta:

Generalidades

Considerada terapia de primera línea para pacientes que no respondieron a los tratamientos tópicos o casos de vitiligo que, debido a su extensión (compromiso mayor a 10-20% de la superficie cutánea), no permitan un adecuado tratamiento con estos agentes.

También puede considerarse en pacientes con una evolución inestable.

Opciones:

- PUVA tópico y sistémico: psoralenos (8-metoxipsoraleno -8MOP-) + UV longitud de onda 320-400 nm
- UVB banda angosta (UVBba): UV longitud de onda 311-313 nm. Sin psoralenos

La efectividad de ambas se considera similar. La helioterapia, ya sea sola o asociada a psoralenos, no permite una dosificación que normatice el tratamiento ni ofrece parámetros de seguridad; de todas maneras puede considerarse como una opción ante la imposibilidad de contar con la aparatología adecuada.

Acciones:

- Estimulan la activación, proliferación y migración de células madres melanocíticas inactivas en la vaina radicular externa de los folículos pilosos y en piel perilesional
- Estimulan la melanogénesis y aumentan las prolongaciones dendríticas en los melanocitos activos
- Modulan la respuesta inmune, suprimiendo la actividad de células T autorreactivas

Actualmente se prefiere considerar a la UVBba como terapia de elección cuando existe la posibilidad de elegir entre ambas.

La preferencia de UVBba a la PUVA-terapia estaría relacionada fundamentalmente a los siguientes factores:

- No hay evidencia de carcinogénesis en tratamientos prolongados
- Excelente tolerancia y mayor adherencia al tratamiento.
- Bajas dosis acumulativas de UV
- No requiere psoralenos
- Menor bronceado de piel no afectada (menor contraste durante el tratamiento)
- Tiempos de exposición cortos en cada sesión
- Puede ser indicado en niños, jóvenes ,embarazadas, período de lactancia, hepatopatías u otras circunstancias que presenten contraindicaciones para el psoraleno
- Puede tratarse párpados, asegurando el cumplimiento de una completa oclusión ocular.

La respuesta es impredecible en porcentaje de repigmentación y satisfacción cosmética. Puede esperarse un mejor resultado en aquellos sitios con mayor densidad de unidades pilosebáceas y en lesiones de pequeño diámetro. La repigmentación suele ser menos satisfactoria sobre prominencias óseas o zonas de roce y muy escasa en áreas afectadas por leucotriquia o zonas acrales.

Puede plantearse como monoterapia o en esquemas combinados con tópicos, antioxidantes y en casos seleccionados, con inmunosupresores.

Se debe considerar la posibilidad de esquemas prolongados, estimándose un límite arbitrario de 200 sesiones (probablemente más amplio para UVBba). Se recomienda una frecuencia de tres sesiones semanales, siendo más lenta la respuesta con el esquema bisemanal.

No existe todavía consenso en cuanto a la duración óptima del tratamiento con UVBba o con fototerapia *target*. Se recomienda suspender si no se genera un inicio de repigmentación luego de 3 meses, o en el caso de respuesta insatisfactoria a los 6 meses (< del 25% de repigmentación). La fototerapia debería continuarse mientras progresa la repigmentación o durante un período máximo de 1 a 2 años.

No se recomienda la fototerapia de mantenimiento, pero sí se sugieren los exámenes de seguimiento regulares para detectar recaídas.

La falla con el tratamiento utilizando una de las dos modalidades, no es obstáculo para la aplicación de la otra, incluso una vez logrado el máximo de respuesta posible con PUVA o UVBba, puede plantearse la rotación de esquema.

La aparatología utilizada en todos los casos debe contar con la aprobación de la Agencia Nacional de Medicamentos y Alimentos (ANMAT) y debe realizarse un ajuste de dosificación periódico con medidores vigentes.

Efectos adversos

- A corto plazo: eritema, quemadura, prurito, reactivación de herpes simple. Con **PUVA** se puede observar además malestar gastrointestinal, mareos / cefaleas (por el uso del psoraleno).
- A largo plazo: fotodaño. Superando las 250 sesiones de **PUVA** hay un aumento de la carcinogénesis NO MELANOMA. Esta observación fue hecha en pacientes con psoriasis quienes reciben en general dosis acumuladas de UV mayores en la misma cantidad de sesiones.

Medidas para una fototerapia más segura

- Exponer siempre la menor superficie corporal posible
- No tratar genitales
- Fotoeducación (mejorar el hábito solar - evitar exposiciones innecesarias)
- Plantear esquemas combinados
- En PUVA:
 - Protección ocular adecuada en la cabina y durante el resto del día, con cristales con filtro para UV, luego de la ingesta de psoraleno.
 - Se sugiere no indicar antes de los 12 años.

Contraindicaciones

- Lupus, dermatomiositis, enfermedad mixta del tejido conectivo
- Dermatosis premalignas
- Fotodaño marcado
- Antecedentes de cáncer cutáneo

- Genodermatosis fotosensibles
- Exposición a arsénico
- Exposición previa a radiaciones ionizantes
- Terapias inmunosupresoras

El tratamiento con PUVA está contraindicado además en embarazo, lactancia, hepatopatías y afecciones oftalmológicas (especialmente con compromiso del segmento anterior).

Luz UVB potenciada (excimer) 308 nm

Se libera en 2 tipos de dispositivos:

- **Láser excimer:** luz coherente, monocromática, sólo dirigida a la piel afectada
- **Lámpara excimer:** luz monocromática, incoherente, no direccional (permite tratar áreas más extensas)

Se caracteriza por:

- Inicio más rápido de respuesta
- La respuesta aumenta en asociación a corticoides tópicos, tacrolimus, análogos de vit D3
- Evita la exposición innecesaria de piel sana

Principales indicaciones:

- Vitiligo localizado (menos de 10-20% de la superficie cutánea total)
- **Áreas** difíciles (pliegues)
- Cara y extremidades proximales (sin leucotriquia)

Es una opción efectiva y segura. Poca aparatología en nuestro medio.

Principales esquemas combinados con fototerapia

- Corticoides tópicos y sistémicos. Comentarios en capítulo correspondiente
- Inhibidores de la calcineurina. Comentarios en capítulo correspondiente
- Análogos de la vitamina D: especialmente asociado con PUVA
- Métodos quirúrgicos.

Otras asociaciones referidas en la bibliografía

- Pseudocatalasa

Actuaría removiendo peróxidos de la piel afectada por vitiligo. No existen suficientes estudios que avalen su eficacia. Hasta la actualidad no se conocen efectos adversos sistémicos.

- Fenilalanina /UVA (FUVA):

Se administra 50 a 100 mg/kg de fenilalanina vía oral por sesión, sola o combinada con gel o crema de fenilalanina 10%. Exposición a UVA o sol 20 a 45 minutos después; se indican 2 sesiones semanales y se requerirían esquemas prolongados. Efectos adversos: induce bronceado de piel normal

Contraindicado en embarazo, lactancia, fenilcetonuria, disfunción hepática y/o renal, radioterapia, exposición previa a arsénico, presencia de tumores fotoagravados o fotoinducidos. No debe combinarse con antipsicóticos o antiparkinsonianos.

Se requiere mayor experiencia.

- Kelina / UVA (K-UVA)

La kelina es un furocromo que tiene la propiedad de formar conjugados monofuncionales con

ADN celular. Su actividad fototóxica es inferior al 8-MOP. Además no produce hiperpigmentación en la piel sana.

Se utiliza por vía oral (50-100 mg) o tópica (solución 2%-4%), combinada con sol o UVA.

Efectos adversos cuando se utiliza por vía oral: náuseas (21%), mareos, disminución del apetito, hipotensión ortostática (7%) y aumento temporal de transaminasas en 25 – 33 % de los casos. Poca experiencia en nuestro medio. Hoy poco utilizada por el riesgo de hepatotoxicidad.

Particularidades y esquemas de aplicación de la fototerapia:

- Helioterapia:
 - Sólo acompañando esquemas tópicos y a criterio del médico tratante cuando no se disponga de aparatología de emisión UVA o UVB.
 - No aconsejamos el uso de psoralenos por riesgo a sobredosificación con quemadura y fenómeno de Köebner.
- UVBba:
 - En nuestro medio, el esquema más utilizado es el que se ajusta a dosis preestablecida para fototipo 1, aumentando 10% la dosis cada dos o tres sesiones según tolerancia.
 - El ajuste a la dosis de eritema mínimo, no tendría valor ya que se apunta al estímulo de piel no pigmentada.
- UVBba domiciliaria:
 - En casos de imposibilidad para concurrir a un centro de fototerapia.
 - Debe realizarse con aparatología adecuada, habilitada para tal fin, bajo un control médico estricto al menos cada 10 sesiones.
- PUVA sistémico:
 - Psoraleno (fotosensibilizante) por vía oral: 8- MOP a dosis de 0,4 - 0,6 mg/kg/sesión, 75 a 90 minutos previos a la aplicación de la luz UVA, 2 a 3 sesiones semanales, en días alternos.
- PUVA tópico:
 - Se utiliza 8-MOP 0,001% (psoraleno) en solución, crema o ungüento, aplicando escasa cantidad 15 a 30 minutos previos a la exposición de UVA. Considerando incrementos progresivos de la concentración del tópico según tolerancia.
 - Mayor incidencia de reacciones de fotosensibilidad local con ampollas e hiperpigmentación perilesional que con el PUVA sistémico.
 - Indicaciones: vitiligo localizado focal, generalizado que cubra menos del 10-20% de superficie corporal, vitiligo segmentario. Adultos con intolerancia o contraindicaciones para el psoraleno oral. Paciente que no se encuentre en condiciones de cumplir con la protección ocular y/o contraindicaciones oftalmológicas.

Puntos destacados y recomendaciones

- UVB banda angosta:
 - Es considerada una terapia de primera línea y preferible a PUVA.
 - Permite tratar a chicos, jóvenes, embarazadas y a pacientes con contraindicaciones de medicación sistémica.
 - Es eficaz y segura.

- PUVA:
 - Casos con ninguna o escasa respuesta a UVBba.
 - Cuando sólo se cuente con dicha aparatología.
- PUVA y UVBba
 - Pueden utilizarse en esquemas combinados intentando mejorar respuesta y reducir duración de tratamiento.
 - Intentar siempre exponer la menor cantidad de superficie corporal posible.
 - No aconsejamos tratar genitales.

C. Tratamiento sistémico:

C.1) Corticoides sistémicos:

Pueden ser útiles para frenar la actividad en un cuadro de rápida progresión e inclusive pueden inducir alguna repigmentación. Se proponen terapias intermitentes en dosis bajas o moderadas de prednisolona, betametasona o dexametasona (minipulsos orales -MPO-). Bajo control médico estricto debido al riesgo potencial de efectos adversos serios.

Algunos protocolos de tratamientos sugeridos son:

- Prednisolona:
 - Primeros dos meses 0,3 mg/kg VO dos días consecutivos por semana.
 - Tercer mes, mitad de la dosis inicial.
 - Cuarto mes, mitad de las dosis del mes previo.
- Betametasona: 5 mg VO 2 días seguidos por semana por 4 meses.
- Dexametasona: 2-5 mg (hasta 10 mg) VO dos días consecutivos a la semana por 6 meses (es el esquema más recomendado).

No se consideran útiles para repigmentar un vitiligo estable.

La duración óptima del tratamiento con MPO para frenar la progresión del vitiligo es de 3 a 6 meses.

C.2) Inmunomoduladores:

Los datos actuales no proporcionan suficiente evidencia para recomendar inmunosupresores o biológicos en pacientes con vitiligo.

D. Misceláneas:

La experiencia con estos tratamientos es limitada:

- **Afamelanotide** (en proceso de estudio)

Es un potente análogo sintético de la hormona alfa-melanocito-estimulante que viene siendo utilizado en el tratamiento de la protoporfiria eritropoyética. Su aplicación subcutánea estimularía la pigmentación al incrementar la expresión de la eumelanina y disminuiría el daño de los rayos UV en piel. El implante subcutáneo consta de un núcleo milimétrico que contiene 16 mg de afamelanotide (se indica 1 mensual). Se combina con fototerapia UVBba. Un estudio controlado, multicéntrico y randomizado demostró que la asociación de afamelanotide con UVBba fue significativamente superior que la fototerapia sola, sobre todo en rostro y extremidades

superiores excluyendo manos. Los efectos adversos registrados en algunos pacientes fueron eritema en el sitio de aplicación, náuseas, prurito, hiperpigmentación en piel y mucosas no afectadas por vitiligo y registros de hipertensión.

- **Melagenina:**

Es un extracto de placenta humana que tendría un efecto repigmentante en el vitiligo. Su componente activo sería una alfa lipoproteína de bajo peso molecular.

Se utiliza por vía tópica en combinación con helioterapia o luz infrarroja. Según estudios publicados en Cuba se logró una repigmentación del 84% en 732 pacientes sometidos a luz infrarroja, hacen falta mayores estudios que confirmen estos resultados.

- **5-Fluoruracilo:**

Escasa experiencia, hay comunicaciones de aplicación intradérmica en combinación con UVBba.

- **Prostaglandina E2:**

Modula la expresión del factor de crecimiento de fibroblastos, el cual tiene efectos estimulantes en los melanocitos, regulando su proliferación y la melanogénesis. Se considera que podría ser de mayor utilidad para el vitiligo de corta duración y para lesiones de cara o cuello. Se informa irritación como efecto adverso. Hay pocos estudios publicados con uso tópico de PGE2.

- **Antioxidantes y vitaminoterapia**

El estrés oxidativo y los radicales libres desempeñan un papel en la patogénesis del vitiligo, encontrándose niveles elevados de peróxido de hidrógeno en epidermis afectada y en el suero de los pacientes.

Los antioxidantes tópicos y orales pueden tener un papel en la protección de los melanocitos contra su destrucción por las especies reactivas del oxígeno. La vitamina E, vitamina C, ácido alfa-lipoico, ginkgo biloba, catalasa tópica, superóxido dismutasa y *polypodium leucotomos* han sido utilizados en el vitiligo. Existen reportes anecdóticos de efectos beneficiosos de las vitaminas (ácido fólico, vitamina B12, etc.).

La suplementación con **antioxidantes** podría ser útil durante la terapia UV, y durante la fase de reactivación del vitiligo. Sin embargo, existe evidencia limitada de la eficacia de los suplementos de antioxidantes sistémicos, y se necesita mayor confirmación antes de recomendar su prescripción en el vitiligo.

E. Tratamiento quirúrgico del vitiligo.

En las últimas décadas se han desarrollado diversas técnicas quirúrgicas, para el tratamiento del vitiligo. Todas tienen como objetivo trasplantar melanocitos autólogos funcionantes desde una zona dadora hacia la zona receptora afectada. Están indicadas en los casos de vitiligo focal y segmentario estables, resistentes a los tratamientos médicos.

No hay consenso para establecer el tiempo mínimo en que el vitiligo debe permanecer estable para ser sometido al tratamiento quirúrgico. Algunos autores mencionan periodos arbitrarios que van desde los 3 meses a los 3 años, aceptándose por lo general 12 meses de estabilidad.

El tratamiento quirúrgico del vitiligo puede dividirse en:

- Técnicas de injerto de tejido

- *Injerto de piel de espesor parcial*
- *Injerto de techo de ampolla*
- *Micro-injertos obtenidos por punch.*

- Técnicas de injerto celular. Requieren una pequeña muestra de piel pigmentada. Se efectúan a partir de:

- *Cultivo autólogo de melanocitos*
- *Suspensiones de melanocitos y queratinocitos no cultivados*

Cada uno de estos métodos ha sido referido con diferente grado de éxito y pocos efectos adversos. La complicación más frecuente mencionada es la falta de supervivencia de los injertos y por consiguiente la no repigmentación. Además pueden observarse: fenómeno de Köebner, cicatrices, infección, empedrado y pigmentación irregular.

Los tratamientos quirúrgicos para el vitiligo están contraindicados en pacientes con antecedentes de cicatrices hipertróficas, queloides e hiperpigmentación luego de pequeños traumatismos.

Para lograr una mayor respuesta, luego de la cirugía se aconseja continuar con tratamiento médico o fototerapia. Se debe tener en cuenta que existe riesgo de recaída.

Las zonas con lesiones de vitiligo que se caracterizan por responder pobremente a los tratamientos quirúrgicos son: las articulaciones, los pliegues, los labios, los párpados, los genitales, los dedos, el dorso de manos y pies.

La elección de la técnica quirúrgica se debe hacer de acuerdo al tamaño y localización de la lesión, la experiencia del cirujano y los medios con los que se cuente.

Microinjertos obtenidos con punch: es la técnica más simple, fácil y económica. Ofrece una alta tasa de repigmentación y pocos efectos adversos. No es adecuada para tratar grandes lesiones. La mayor desventaja es el aspecto en empedrado que pueden dejar algunos injertos, sobre todo si se usa un punch de un diámetro mayor a 1,5 mm.

Injerto del techo de ampolla: es un procedimiento relativamente sencillo, con gran porcentaje de repigmentación y excelentes resultados cosméticos. La zona donante suele quedar indemne y puede reutilizarse. Pero consume mucho tiempo y se necesita el dispositivo para generar la ampolla.

Injerto de piel de espesor parcial: esta técnica tiene a su favor que permite cubrir grandes áreas con un solo procedimiento, pero las desventajas son varias: requiere de experiencia, no se puede aplicar en pliegues, la zona donante debe tener una localización poco visible, pues luego de la toma puede curar con cicatriz defectuosa y con alteración de la pigmentación.

Trasplante de melanocitos y queratinocitos no cultivados: sus resultados son altamente satisfactorios, se realiza en pocas horas y además tiene como ventaja que a partir de una pequeña muestra de piel donante, es posible cubrir grandes lesiones despigmentadas. Pero requiere aparatología compleja, un ambiente especial y experiencia del operador.

Cultivo de melanocitos autólogos: ofrece la posibilidad de cubrir áreas extensas, sin comprometer demasiado la zona donante. Los resultados son excelentes y los efectos indeseables escasos. Pero requiere mucho tiempo, además personal especializado e instalaciones complejas, lo que eleva su costo y la convierte en una opción poco accesible hasta el momento.

F. Depigmentación:

Se puede lograr a través de métodos químicos (monobenciléter de hidroquinona 20% y monometiléter de hidroquinona), o métodos físicos (crioterapia, láser de Alejandrita Q-conmutado 755-nm, láser rubí Q-switched). En todos los casos, los pacientes deben ser

ampliamente informados de que la mayoría de los enfoques conducen a despigmentación permanente.

Indicaciones:

- Vitiligo que afecte más del 50-80% de la superficie cutánea
- Vitiligo refractario a los tratamientos médicos y/o quirúrgicos.

El **monobencil éter de hidroquinona (monobenzona)** es un derivado de hidroquinona, única droga aprobada por la FDA para el vitiligo avanzado. El efecto de este agente se obtiene por inactivación de la tirosinasa y la degradación de los melanosomas en los melanocitos.

Se inicia con una concentración al 20% en crema, 2 veces por día en las áreas pigmentadas por un lapso de 6 a 12 meses. Los resultados pueden verse al mes de tratamiento, para mantener la respuesta se recomienda aplicar 1 a 2 veces por semana. Si la despigmentación no se logra en 4 meses, aumentar la concentración al 40%.

Más efectivo en cara, cuello, brazos, manos y parte inferior de las piernas. El pelo puede o no tornarse más claro. El color de los ojos no cambia.

Recomendaciones:

- No colocar en el momento de acostarse.
- Evitar el contacto directo por 2 ó 3 hs con la piel de otras personas.
- Probar la sensibilidad a la crema en un área localizada 5 días antes.
- Fotoprotección y fotoeducación a fin de evitar el riesgo de repigmentación.

Efectos adversos:

- Reacción eczematosa e irritación de la piel que puede llevar a discontinuar el tratamiento.
- Despigmentación a distancia del sitio de aplicación

G. Terapias adyuvantes

1) Aspectos cosméticos o camuflaje

El recurso cosmético debe ser recomendado a los pacientes en todas las etapas de tratamiento, no tienen efecto sobre la fisiopatogenia de la enfermedad pero otorgan una importante contención al paciente y mejora la calidad de vida. Puede ser temporal (maquillaje), semipermanente (agentes autobronceadores), o permanente (tatuaje).

El **maquillaje** puede ser de gran ayuda por el resultado inmediato para disimular las lesiones del vitiligo, aunque es limitado por su carácter temporal y la necesidad de múltiples aplicaciones.

Los **autobronceantes o tonalizadores** tienen como principio activo la 1-3 dihidroxipropanona o dihidroxiacetona (DHA). Según el espesor de la capa córnea la piel pueden tomar distintas intensidades de coloración. Se requieren varias aplicaciones para lograr tonalización homogénea y debe repetirse diariamente por la descamación fisiológica.

La técnica de **tatuaje cosmético** es especialmente útil para lesiones de la mucosa (labios) y pezones que son difíciles de ocultar o tratar con la terapia convencional. Se recomienda tener precaución con esta técnica por el riesgo de generar fenómeno de Köebner y las reacciones alérgicas a los pigmentos del tatuaje.

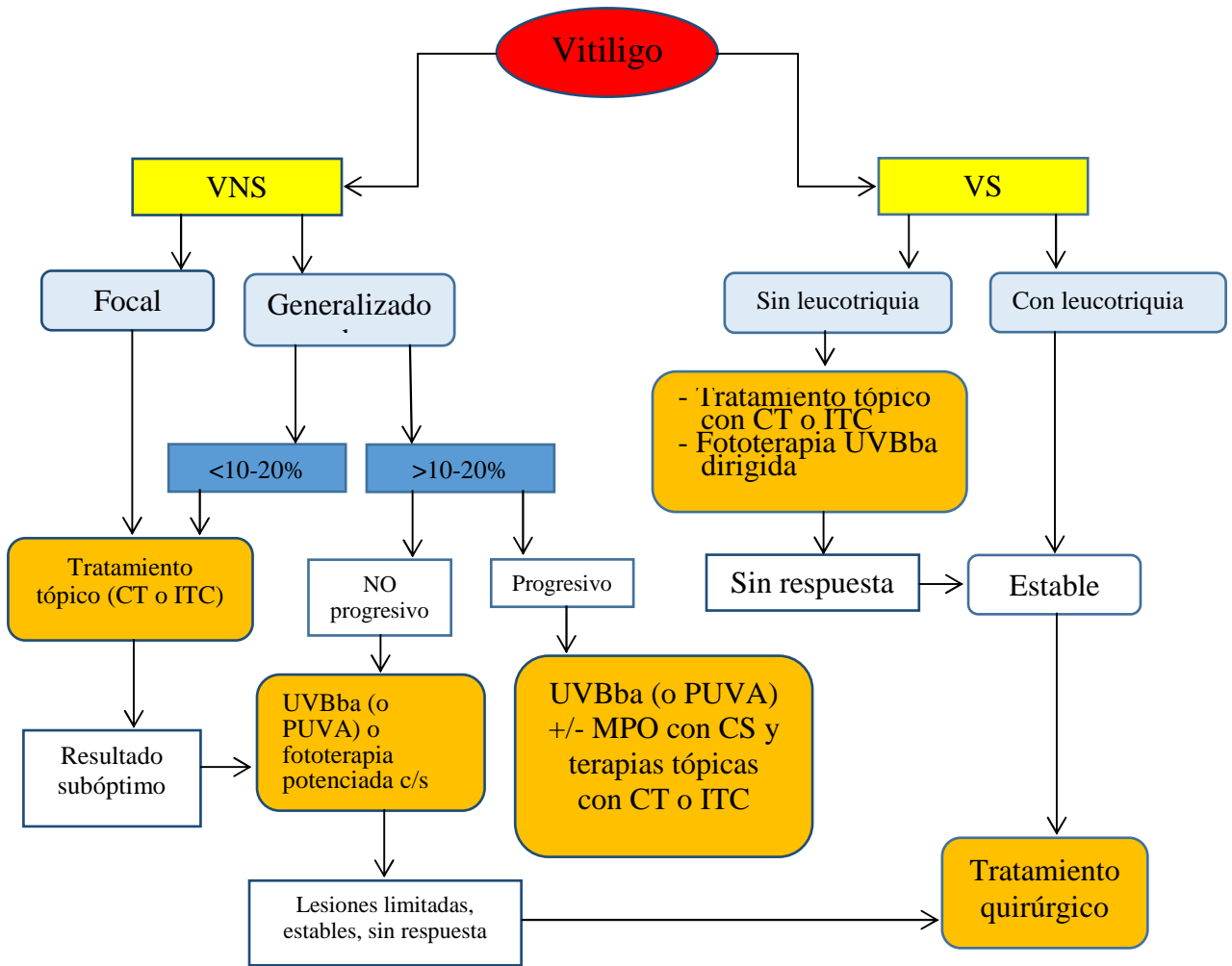
2) Fotoprotección

Se deben indicar pantallas solares de amplio espectro, con protección UVB y UVA. Limitan el contraste entre la piel normal y la despigmentada, reducen la susceptibilidad a quemaduras solares (que pueden generar un fenómeno de Köebner) y al fotodaño.

3) Apoyo psicológico

El vitiligo tiene un impacto significativo en la calidad de vida, afectando las actividades de la vida diaria y las relaciones personales. El asesoramiento y el apoyo psicológico es necesario en el manejo del vitiligo, sin importar la gravedad de la enfermedad.

Fig. 1 Opciones de tratamiento para vitiligo



VNS: vitiligo no segmentario; VS: vitiligo segmentario; SCT: superficie corporal total; CT: corticoides tópicos; ITC: inhibidores tópicos de la calcineurina; MPO con CS: minipulsos orales con corticoides sistémicos

Camuflaje, fotoprotección y fotoeducación. Evitar factores disparadores / agravantes

Asesoramiento. Asistencia psicológica. Grupos de apoyo para pacientes

En un vitiligo generalizado en rápida progresión que afecta < 20% de SCT se pueden considerar los MPO con CS. Poca experiencia en infancia

En adultos con vitiligo extenso, refractarios a otros tratamientos, considerar tratamiento despigmentante

Las guías de tratamiento no deben ser consideradas con un criterio rígido. Son sugerencias que guían la acción en la mayoría de los casos. Son flexibles, dependiendo del paciente, su contexto, las circunstancias, y otros factores, debiendo ajustarse de acuerdo a las necesidades individuales y a nuevas evidencias que pudieran surgir en el futuro.

Bibliografía sugerida:

1. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, *et ál.* Vitiligo European Task Force (VETF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 5-19.
2. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, *et ál.* Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25: E1–13.
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 473-491.
4. Felsten LM, Alikhan A, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part II: treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 493-514.
5. Ezzedine K, Amazan E, Seneschal J, Cario-André M, *et ál.* Follicular vitiligo: a new form of vitiligo. *Pigment Cell & Melanoma Res.* 2012; 25: 527–529.
6. Ezzedine K, Mahé A, van Geel N, Cardot-Leccia N, *et ál.* Hypochromic vitiligo: delineation of a new entity. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 716-721.
7. Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 322-332.
8. Czajkowski R, Męcińska-Jundziłł K. Current aspects of vitiligo genetics. *Postep Dermatol Alergol.* 2014; 31: 247-255.
9. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 268-273.
10. Alain Taieb. Vitiligo as an inflammatory skin disorder: a therapeutic perspective. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25: 9-13.
11. Marie J, Kovacs D, Pain C, Jouary T, *et ál.* Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 816–823.
12. Silverberg NB. Recent advances in childhood vitiligo. *Clin Dermatol.* 2014; 32: 524–530.
13. Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010; 24: 1144–1150.
14. Aslan S, Serarslan G, Teksoz E, Dagli S. Audiological and transient evoked otoacoustic emission findings in patients with vitiligo. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 142: 409–414.
15. Happle R. Superimposed segmental manifestation of polygenic skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 690–699.
16. Van Geel N, Speeckaert R, Melsens E, Toelle SP, *et ál.* The distribution pattern of segmental vitiligo: clues for somatic mosaicism. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 56–64.
17. Van Geel N, Mollet I, Brochez L, Dutré M, *et ál.* New insights in segmental vitiligo: case report and review of theories. *Br J Dermatol* 2012; 166: 240-246.

18. Taieb A, Morice-Picard F, Jouary T, Ezzedine K, *et ál.* Segmental vitiligo as the possible expression of cutaneous somatic mosaicism: implications for common non-segmental vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008; 21:646–652.
19. Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, Ballanger F, *et ál.* Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; 27:134–139.
20. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015; 386: 74-84.
21. Allam M, Riad H. Concise review of recent studies in vitiligo, *Qatar Medical Journal* 2013:10.
22. Park JH, Jung MY, Lee JH, Yang JM, *et ál.* Clinical course of segmental vitiligo: a retrospective study of eighty-seven patients. *Ann Dermatol.* 2014; 26:61-65.
23. Jee HJ, Do JE, Noh S, Park SH, *et ál.* Leukotrichia in stable segmental vitiligo: implication of an alternate treatment option. *Ann Dermatol.* 2014; 26:132-134.
24. Van Geel N, Speeckaert R, Melsens E, Toelle SP, *et ál.* The distribution pattern of segmental vitiligo: clues for somatic mosaicism. *Br J Dermatol.* 2013; 168:56-64.
25. Van Geel N, Vandenhautte S, Speeckaert R, Brochez L, *et ál.* Prognostic value and clinical significance of halo naevi regarding vitiligo. *Br J Dermatol.* 2011; 164:743-749.
26. Larralde M, Abbruzzese M, Abad M, Boente M, *et ál.* Consenso sobre vitiligo 2005. *Sociedad Argentina de Dermatología;* 2005: 1-19.
27. Zhang Y, Mooneyan-Ramchurn JS, Zuo N, Feng Y, *et ál.* Vitiligo nonsurgical treatment: a review of latest treatment researches. *Dermatol Ther.* 2014; 27:298-303.
28. Lim HW, Grimes PE, Agbai O, Hamzavi I, *et ál.* Afamelanotide and narrowband UV-B phototherapy for the treatment of vitiligo: a randomized multicenter trial. *JAMA Dermatol.* 2015; 151:42-50.
29. Seneschal J, Boniface K, Ezzedine K, Taieb A. Accelerating bleaching in vitiligo: balancing benefits versus risks. *Exp Dermatology.* 2014; 23:879-80.
30. Hartmann A, Schmidt-Habel A, Löhberg L, Zajitschek J, *et ál.* Treatment of vitiligo using targeted UVB-Intense Pulsed Light (IPL)-phototherapy: Evaluation of variables affecting therapeutic success. *Eur J Dermatol.* 2014; 24:551-559.
31. Yazdani Abyaneh M, Griffith RD, Falto-Aizpurua L, Nouri KY. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28:1610-1622.
32. Eleftheriadou V. Future horizons in vitiligo research: focusing on the recommendations of the Cochrane systematic review ‘Interventions for vitiligo’2010. *Br J Dermatol.* 2013; 169:67-70.
33. Guardado DVC, Domínguez MA, Peralta PML, Jurado SF, *et ál.* Guía de Práctica Clínica para el tratamiento del vitiligo. *Dermatol Rev Mex.* 2011; 55:267-276.
34. Kwon HB, Choi Y, Kim HJ, Lee AY. The therapeutic effects of a topical tretinoin and corticosteroid combination for vitiligo: a placebo-controlled, paired-comparison, left-right study. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12:63–67.
35. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, *et ál.* Interventions for vitiligo *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 24: 2.
36. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HK, *et ál.* Prevalence of Vitiligo and Associated Comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015; 56: 719-725.
37. Wang E, Koo J, Levy E. Intralesional corticosteroid injections for vitiligo: A new therapeutic option. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 391-393.

38. Du J, Wang XY, Ding XL, Xi Xu QX, *et ál.* Long-term efficacy and safety of tacrolimus ointment in the treatment of vitiligo. *J Dermatol* 2013; 40: 935–936.
39. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Barbagallo T, *et ál.* Critical evaluation of the variants influencing the clinical response of vitiligo: study of 60 cases treated with ultraviolet B narrow-band phototherapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 1369–1374.
40. Kim SM, Lee HS, Hann SK. The efficacy of low-dose oral corticosteroids in the treatment of vitiligo patients. *Int J Dermatol.* 1999; 38: 546–550.
41. Lee DY, Kim CR, Lee JH, Yang JM. Recent onset vitiligo treated with systemic corticosteroid and topical tacrolimus: need for early treatment in vitiligo. *J Dermatol.* 2010; 37: 1057-1059.
42. Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, Taieb A. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 219–223.
43. Khullar G, Kanwar AJ, Singh S, Parsad D. Comparison of efficacy and safety profile of topical calcipotriol ointment in combination with NB-UVB vs NB-UVB alone in the treatment of vitiligo: a 24-week prospective right–left comparative clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 925-932.
44. Daniel BS, Wittal R. Vitiligo treatment update. *Australas J Dermatol.* 2015; 56: 85–92.
45. Cavalie M, Ezzedine K, Fontas E., Montaudié H, *et ál.* Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo–Controlled Study. *J Invest Dermatol.* 2015; 135:970–974.
46. Buggiani G, Tsampau D, Hercogová J, Rossi R, *et ál.* Clinical efficacy of a novel topical formulation for vitiligo: compared evaluation of different treatment modalities in 149 patients. *Dermtol Ther.* 2012; 25:472-476.
47. Stinco G, Piccirillo F, Forcione M, Valen F, *et ál.* An open randomized study to compare narrow band UVB, topical pimecrolimus and topical tacrolimus in the treatment of vitiligo. *Eur J Dermatol* 2009; 19:588–593.
48. Ring J, Barker J, Behrendt H, Braathen L, *et ál.* Review of the potential photocarcinogenicity of topical calcineurin inhibitors: position statement of the European Dermatology Forum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005; 19: 663–671.
49. Catharina M, Christian Wulf L, Christian Wulf H. Photocarcinogenicity of selected topically applied dermatological drugs: calcineurin inhibitors, corticosteroids, and vitamin D analogs. *Dermatol Reports* 2010; 2:13.
50. Wong R, Lin AN. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in vitiligo. *Int J Dermatol.* 2013; 52:491-496.
51. Goktas EO, Aydin F, Senturk N, Canturk MT, *et ál.* Combination of narrow band UVB and topical calcipotriol for the treatment of vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:553-557.
52. Kumaran MS, Kaur I, Kumar B. Effect of topical calcipotriol, betamethasone dipropionate and their combination in the treatment of localized vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20: 269–273.
53. Oiso N, Suzuki T, Wataya-kaneda M, Tanemura A, *et ál.* Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol.* 2013; 40:344-354.
54. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, *et ál.* Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008; 159:1051–1076.
55. Radakovic-Fijan S, Furnsinn-Fridl AM, Honigsmann H, Tanew A. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:814–817.

56. Seiter S, Ugurel S, Tilgen W, Reinhold U. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol.* 2000; 39:624–627.
57. Sandra A, Pai S, Shenoi SD. Unstable vitiligo responding to methotrexate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1998; 64:309.
58. Parsad D, Kanwar A. Oral minocycline in the treatment of vitiligo- a preliminary study. *Dermatol Ther.* 2010; 23:305-307.
59. Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. An alpha-melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Engl J Med.* 2009; 360:306-307.
60. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, *et ál.* Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Poypodiumleucotomos* extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21:942-950.
61. Kapoor R, Phiske MM, Jerajani HR. Evaluation of safety and efficacy of topical prostaglandin E2 in treatment of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2009; 160:861-863.
62. Colucci R, Dragoni F, Conti R, Pisaneschi L, *et ál.* Evaluation of an oral supplement containing *Phyllanthusemblica* fruit extracts, vitamin E, and carotenoids in vitiligo treatment. *Dermatol Ther.* 2015; 28:17-21.
63. Nordal EJ, Guleng GE, Ronnevig JR. Treatment of vitiligo with narrow-band-UVB (TL01) combined with tacrolimus ointment (0.1%) vs. placebo ointment, a randomized right/left double-blind comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 1440–1443.
64. Esfandiarpour I, Ekhlasi A, Farajzadeh S, Shamsadini S. The efficacy of pimecrolimus 1% cream plus narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Dermatolog Treat.* 2009; 20:14–18.
65. Lv Y, Li Q, Wang L, Gao T. Use of anti-tumor necrosis factor agents: a possible therapy for vitiligo. *Medl Hypotheses.* 2009; 72:546–547.
66. Alghamdi KM, Khurram H, Taieb A, Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo with anti-TNF-alpha agents. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11:534–539.
67. El-Khateeb E A, RagabNF, Mohamed SA. Epidermal photoprotection: comparative study of narrowband ultraviolet B minimal erythema doses with and without stratum corneum stripping in normal and vitiligo skin. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 4:393-398.
68. Mulekar SV, Isedeh P. Surgical interventions for vitiligo: an evidence-based review, *Br J Dermatol.* 2013; 169:57-66.
69. Falabella R. Surgical treatment of vitiligo: why, when and how. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17:518-520.
70. Fongers A, Wolkerstolfer A, Nieuweboer-krobotova L, Krawczyk P, *et ál.* Long-term results of 2-mm punch grafting in patients with vitiligo vulgaris and segmental vitiligo: effect of disease activity. *Br J Dermatol.* 2009; 161:1105-1111.
71. Huggins RH, Henderson MD, Mulekar SV, Ozog DM, *et ál.* Melanocyte-keratinocyte transplantation procedure in the treatment of vitiligo: The experience of an academic medical center in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66:785-793.
72. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Research.* 2009; 22:42-65.
73. Lotti T, Gori A, Zanieri F, Colucci R, *et ál.* Vitiligo: new and emerging treatments, *Dermatol Ther.* 2008; 21:110–117.
74. Tamesis ME, Morelli JG. Vitiligo treatment in childhood: a state of the art review. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27:437-445.

75. Yao L, Li SS, Zhong SX, Song Y, *et ál.* Successful treatment of vitiligo on the axilla in a 5-year-old child by cultured-melanocyte transplantation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26:658-660.
76. Hong WS, Hu DN, Qian GP, McCormick SA, *et ál.* Treatment of vitiligo in children and adolescents by autologous cultured pure melanocytes transplantation with comparison of efficacy to results in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 538-543.
77. Mulekar SV, Al Eisa A, Delvi MB, Al Issa A, *et ál.* Childhood vitiligo: a long-term study of localized vitiligo treated by noncultured celular grafting. *Pediatr Dermatol.* 2010; 27: 132-136.
78. Falabella R. Surgical Approaches for Stable Vitiligo. *Dermatol Surg.* 2005; 31:1277-1284.
79. Coringrato M, Cergneux F. Técnicas quirúrgicas en tratamiento de vitiligo. *Dermatol Argent.* 2014; 20:284-289.
80. Feetham HJ, Chan JL, Pandya AG. Characterization of clinical response in patients with vitiligo undergoing autologous epidermal punch grafting. *Dermatol Surg.* 2012; 38:14-19.
81. Budania A, Parsad D, Kanwar AJ, Dogra S. Comparison between autologous non cultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol.* 2012; 167:1295-1301.
82. Mutalik S, Ginzburg A. Surgical Management of Stable Vitiligo: A review with Personal experience. *Dermatol Surg.* 2000; 26:248-254.
83. Holla AP, Sahni K, Kumar R, Parsad D. Acral vitiligo and lesions over joints treated with non-cultured epidermal cell suspension transplantation. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2013; 38:332-337.
84. Patel NS, Paghdal KV, Cohen GF. Advanced treatment modalities for vitiligo. *Dermatol Surg.* 2012; 38:381-391.
85. Holme SA, Beattie PE, Fleming CJ. Cosmetic camouflage advice improves quality of life. *Br J Dermatol.* 2002; 147:946-949.
86. AlGhamdi KM, Kumar A. Depigmentation therapies for normal skin in vitiligo universalis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:749-757.
87. Rajatanavin N, Suwanachote S, Kulkollakarn S. Dihydroxyacetone: a safe camouflaging option in vitiligo. *Int J of Dermatology.* 2008; 47:402-406.