

NOVEDADES

Nuevas tendencias en la fototerapia del vitílico

José Manuel Carrascosa y Mireia Sàbat

Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona. Barcelona.

El vitílico, a pesar de su naturaleza benigna, ha estigmatizado desde la antigüedad a sus portadores, que fueron considerados dianas de maldiciones divinas justificadas por pecados presentes o pasados¹. En la actualidad, su reconocimiento como una enfermedad idiopática adquirida o heredada caracterizada por la pérdida de melanina y de melanocitos funcionantes no ha evitado que siga repercutiendo de forma muy notable en la calidad de vida de los pacientes^{2,3}.

Entre las opciones terapéuticas capaces de influir sobre el curso caprichoso e impredecible de la enfermedad, la fotoquimioterapia (PUVA) con 8-metoxisporafeno ultramicronizado o con trioxaleno ha sido reconocido, desde hace algunos años, como el mejor tratamiento en las formas extensas^{4,6}. Bajo esta premisa, las expectativas de la PUVA-terapia podrían resumirse así: de cada 10 pacientes sometidos a tratamiento con PUVA-terapia, siete obtendrán un cierto grado de repigmentación después de un año. Sin embargo, sólo en cuatro esta repigmentación alcanzará el 75% del área afectada y podrá considerarse, por tanto, cosméticamente aceptable, siendo completa únicamente en 2⁷⁻¹². De entre aquellos que respondan, cabe esperar una recaída hasta en el 75% pasados uno o 2 años. El principal inconveniente asociado a la PUVA-terapia, además de una importante inversión en tiempo y dinero por parte del paciente y del sistema sanitario, es el potencial desarrollo de efectos secundarios. De este modo, se calcula que el 15-20% de los pacientes sometidos a PUVA-terapia presentará intolerancia oral a los psoralenos y efectos adversos a corto plazo en forma de eritema, prurito, xerosis e intensa pigmentación de la piel no afectada, lo que acentúa el contraste con respecto a las zonas de leucoderma. Teniendo en cuenta que el tratamiento se prolongará durante meses o años, debería considerarse además la posibilidad de que se desarrollen efectos secundarios a largo plazo.

Correspondencia: Dr. J.M. Carrascosa.
Servei de Dermatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona.

En este sentido, si bien algunos autores presumen una mayor incidencia en la piel de carcinomas escamosos¹³, carcinomas basocelulares o incluso melanomas¹⁴ tras períodos prolongados de PUVA-terapia, otros afirman que la evaluación del potencial carcinogénico de esta fuente de radiación se fundamenta en estudios de pacientes con psoriasis, en los que otros factores (mayores dosis, asociación a otros fármacos como ciclosporina A, alquitranes o metotrexato) podrían imprimir notables sesgos. De hecho, debe reconocerse el carácter a menudo anecdótico de las publicaciones en las que se presenta el desarrollo de carcinomas cutáneos en pacientes con vitílico tratados con PUVA^{15,16}. Más predecibles resultan, por el contrario, otras consecuencias atribuibles a la PUVA-terapia prolongada, como cambios clínicos e histopatológicos similares al daño actínico crónico, e incluso algunos efectos propios de esta modalidad terapéutica como la lentiginosis múltiple o el desarrollo de máculas hipopigmentadas y atróficas¹⁷.

NUEVAS TENDENCIAS EN LA FOTOTERAPIA DEL VITÍLICO

En los últimos años se han propuesto alternativas terapéuticas que, tomando como referencia el reconocimiento de la PUVA-terapia como tratamiento de elección en el vitílico, buscan alcanzar porcentajes de éxito terapéutico similares o superiores a cambio de una mayor seguridad, comodidad y tolerancia.

UVB-terapia de banda estrecha

La UVB-terapia de banda estrecha, diseñada para el tratamiento de la psoriasis, ha pasado a ser reconocida, después de unos pocos trabajos, como uno de los tratamientos de elección en el vitílico¹⁸⁻²⁰. Westerhoff y Nieuwerboer-Krobotova trataron a un grupo de 78 pacientes con UVB de banda estrecha durante un período máximo de 12 meses con una frecuencia de dos sesiones por semana. La dosis inicial, de 0,075 J/cm², fue elegida empíricamente de forma independiente al fototipo o a la dosis eritematógena mínima (DEM), realizándose incrementos posteriores por sesión del 20% hasta el desarrollo de eritema. Después de 3 meses de tratamiento, algo más de la mitad de los pacientes (56%) presentaron una repigmentación superior al 25%, incluyéndose en este grupo la práctica totalidad (98%) cuando la pauta se prolongaba durante un año. Sin embargo, si se limitan los resultados a aquella repigmentación cosméticamente deseable (superior al 75%), los porcentajes de respuesta sólo alcanzaron al 63%. Entre las ventajas de la UVB-terapia de banda estrecha, los autores destacan las moderadas dosis acumuladas medias (32 J/cm²) y la mejor tolerancia con respecto a la PUVA-terapia, con menor incidencia de eritema, pigmentación de la piel perilesional e hiperqueratosis, además de no ser necesario el empleo de gafas protectoras. Por otro lado, se evita la frecuente intolerancia gástrica asociada al psoraleno, siendo factible realizar tratamiento durante el embarazo. En el mismo trabajo, la UVB-terapia de banda estrecha permitió obtener mejores porcentajes de repigmen-

tación que la PUVA-terapia tópica (el 67 frente al 46%) en un grupo de 28 pacientes tras un período de 4 meses. Animados por los resultados de este estudio, Njoo et al aplicaron esta fuente de radiación a niños con vitíligo, a menudo excluidos de los protocolos de la PUVA-terapia en edades inferiores a los 12 años. Después de un año, la mayoría de los 51 pacientes (82%) evidenciaron cierto grado de repigmentación, que resultó cosméticamente aceptable en el 53% y completa sólo en el 6%.

Al igual que ocurre en la PUVA-terapia, cabe esperar una mejor respuesta en las lesiones localizadas de la cara y el cuello, seguidas por las del tronco, los brazos y las piernas. Por contra, las expectativas de respuesta serán escasas o nulas en las manos y los pies. En general no parece haberse encontrado relación entre las perspectivas de respuesta y variables como el sexo, la edad, el fototipo, el tiempo de evolución de la enfermedad y el porcentaje de piel depigmentada. Algunos autores han sugerido que la respuesta sería mejor en individuos de fototipos IV y V, y en aquellos con enfermedad de poco tiempo de evolución²¹. Nosotros hemos podido comprobar las cualidades y limitaciones de la UVB-terapia de banda estrecha en un limitado grupo de individuos²². Recientemente, se ha demostrado la utilidad de fuentes focalizadas de radiación UVB –microfototerapia– en las formas segmentarias de vitíligo²³.

Los mecanismos que justifican la repigmentación mediante UVB-terapia de banda estrecha en el vitíligo son desconocidos. Sin embargo, tienden a considerarse aplicables las teorías formuladas para la PUVA-terapia, no libres, a pesar de su mayor veteranía, de una notable carga especulativa. De este modo, la acción lesiva de la UVB-terapia sobre los linfocitos T citotóxicos podría justificar, al menos en parte, la capacidad de detener la progresión de la enfermedad. Sin embargo, el proceso de migración melanocitaria desde el folículo piloso hacia la epidermis que justifica el patrón de repigmentación clínica previo a una respuesta satisfactoria es mucho más complejo y requeriría la participación de los efectos inmunomoduladores la radiación UVB sobre citocinas y mediadores proinflamatorios. De entre las dinámicas moleculares propuestas como candidatas para ejercer como mitógenos para los melanocitos se han citado el factor de crecimiento de los fibroblastos, la interleucina-1, los leucotrienos C4 y D4, el factor de crecimiento de transformación gamma (TGF- γ) o la endotelina-1²⁴.

Aunque, según lo dicho, la UVB-terapia de banda estrecha se plantea como una alternativa en el tratamiento fototerápico del vitíligo, con perspectivas de respuesta cosméticamente satisfactoria en algo más de la mitad de los pacientes, con una tolerancia excelente y superando algunos de los efectos secundarios que lastran el empleo de la PUVA-terapia, quedan por establecer, como sucede en la psoriasis, sus posibles efectos secundarios a largo plazo, desconocidos por la relativa juventud de esta fuente de radiación.

Tomando como referencia los buenos resultados de la UVB-terapia de banda estrecha en el vitíligo, se ha probado el láser excímero a 308 nm en un único paciente.

Aunque por supuesto queda todo por decir en referencia a la utilidad de esta última fuente de radiación, las ventajas potenciales de un tratamiento limitado a las lesiones recaerían en la ausencia de radiación fuera de las áreas de leucoderma y en la reducción de la inestética hiperpigmentación perilesional²⁵.

Fenilalanina

Desde 1985 se ha propuesto la utilidad de fenilalanina, un precursor de la tirosina, en combinación con la exposición a radiación UVA, UVA y UVB, o luz solar^{26,27}. Siddiqui et al, mediante la administración de 50 a 100 mg/kg de fenilalanina de 30 a 45 min previos a la exposición a UVA –de 7 a 12 J/cm² por sesión– dos veces por semana, obtuvieron porcentajes de repigmentación superiores al 60% en algo más del 20% de un grupo de 132 pacientes²⁸. Se ha propuesto que la adición de fenilalanina administrada por vía tópica en gel al 10% podría optimizar las perspectivas de respuesta²⁹. Camacho y Mazuecos emplearon esta última estrategia junto a la exposición diaria a sol natural en un grupo de 171 pacientes durante un tiempo máximo de tratamiento de 3 años, obteniendo una repigmentación superior al 75% en el 56% de los casos. Aunque esta propuesta se antoja cómoda para el paciente, requiere disponibilidad y paciencia y, de forma inexcusable, un clima adecuado. Ante todos estos trabajos debe recordarse, sin embargo, que la fenilalanina no es una sustancia inocua, y está contraindicada en la fenilcetonuria, en los pacientes con insuficiencia renal y hepática, en el embarazo, la lactancia y en aquellos con historia de cáncer cutáneo, exposición al arsénico, radioterapia o trastornos autoinmunes. Algunos autores han puesto en entredicho, por otro lado, la seguridad de administrar de forma prolongada dosis elevadas de fenilalanina incluso en individuos sanos.

Kellina

La kellina es un furocromo que se ha empleado en combinación con la exposición a luz solar o UVA³⁰. Ortell et al administraron a un grupo de 28 pacientes 3 sesiones de UVA por semana (10 a 15 J/cm² por sesión), 2,5 h después de la ingestión de 100 mg de kellina y de la aplicación de una solución tópica de esta sustancia al 2%, observando una repigmentación cosméticamente aceptable en el 41% tras una media de 21 meses de tratamiento. Sin embargo, si se tiene en cuenta que en este porcentaje sólo se incluyó a aquellos individuos que recibieron más de 100 sesiones, desestimándose los que abandonaron antes por efectos secundarios o por ausencia total de respuesta, las perspectivas clínicas deberían considerarse bastante menos optimistas. Aunque los defensores de kellina alegan su menor potencial fototóxico con respecto a los psoralenos, lo que podría permitir el empleo domiciliario con menor supervisión^{31,32}, éste no debe considerarse un fármaco inocuo. De este modo, cabe esperar el desarrollo de transaminitis, reversible al suspender el fármaco, hasta en un tercio de los pacientes y, con menor frecuencia, náuseas, hipotensión o pérdida de apetito^{33,34}.

Seudocatalasa

Fundamentados en recientes investigaciones en las que se demuestra un déficit de la actividad catalasa en la epidermis de los individuos con vitíligo, Schallreuter et al combinaron la aplicación tópica de seudocatalasa y calcio seguida de radiación UVB de amplio espectro. Aunque los autores refieren una respuesta excelente en el vitíligo focal y en el 90% del que afecta a la cara y el dorso de las manos tras una media de 15 meses de tratamiento, reconocen el habitual fracaso en los dedos de las manos y los pies; por otro lado no se concretó qué porcentaje de individuos respondieron en un 75% o más de la extensión de su enfermedad³⁵. Algunos investigadores han profundizado en esta línea, y existe en la actualidad un estudio clínico en marcha³⁶.

CALCIPOTRIOL

El calcipotriol, un derivado de la vitamina D indicado en la psoriasis, se ha empleado por vía tópica junto a PUVA, UVB o helioterapia, al observarse que era un inductor de hiperpigmentación en la piel perilesional de los pacientes con psoriasis^{37,38}. Parsad et al proponen la combinación de calcipotriol tópico y helioterapia como una alternativa terapéutica segura en la infancia. Aunque estos autores refieren una mejoría muy notable en cerca del 60% de pacientes después de una media de 11 meses de tratamiento, debe decirse que sólo incluyeron individuos con vitíligo de extensión inferior al 10% del área corporal³⁹. Los mismos autores observaron, en un estudio abierto, que la adición de calcipotriol a una pauta de PUVA-sol permitía incrementar del 53 al 70% el número de pacientes con una respuesta cosméticamente aceptable después de una media de 18 meses⁴⁰. La adición de calcipotriol a la PUVA-terapia podría permitir una repigmentación superior al 75% hasta en el 30% de los pacientes que no responden de forma satisfactoria a la primera opción en régimen de monoterapia⁴¹.

OTROS TRATAMIENTOS EMPLEADOS JUNTO A FOTOTERAPIA

Se ha defendido que el empleo de corticoides tópicos junto a exposición UVA resulta más eficaz que ambas terapias por separado⁴².

Un pequeño grupo de 5 pacientes recibió Anapsos, un extracto derivado de *Polyodium leucotomos*, a dosis de 360 mg/día durante 5 meses, refiriéndose la curación en todos ellos. Sin embargo, no se describen las características clínicas de los pacientes ni se ofrecen datos acerca del grado de exposición solar o el seguimiento⁴³.

Existen propuestas anecdóticas que ilustran una mejora de las expectativas de repigmentación con PUVA-terapia mediante la adición tópica de minoxidilo al 2%⁴⁴. Igualmente puntuales son los escritos según los cuales podría conseguirse una repigmentación adecuada mediante suplementos de ácido fólico y vitamina B₁₂ junto con la exposición solar⁴⁵.

CONCLUSION

Desde un punto de vista crítico, podría afirmarse que el mecanismo de acción de las distintas alternativas aquí desglosadas es probablemente indirecto y mediado por la capacidad de estos tratamientos de influir sobre el sistema inmunitario cutáneo. Por otro lado, la mediocridad de los porcentajes que se consideran como excelentes invita a la reflexión acerca de lo lejos que están aún las posibilidades de la medicina de las exigencias y deseos de los pacientes de vitíligo.

BIBLIOGRAFÍA

- Singh G, Ansari Z, Dwivedi R. Vitiligo in ancient Indian medicine. *Arch Dermatol* 1974;109:913.
- Salzer B, Schallreuter K. Investigation of the personality structure in patients with vitiligo and a possible association with catecholamine metabolism. *Dermatology* 1995;190:109-15.
- Kent G, Al-Abadie M. Factors affecting responses on Dermatology Life Quality Index items among vitiligo sufferers. *Clin Exp Dermatol* 1996;21:330-3.
- Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:647-66.
- Shaffrall FCG, Gawkrodger DJ. Management of vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:575-9.
- Margasin SM. Vitiligo. *Piel* 2000;15:436-41.
- Gupta AK, Anderson TF, Arbor A. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:703-34.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:620-6.
- Parrish JA, Fitzpatrick TB, Shea C, Pathak MA. Photochemotherapy of vitiligo. Use of orally administered psoralens and a high-intensity long-wave ultraviolet light system. *Arch Dermatol* 1976;112:1531-4.
- Al-Aboosi MM, Zuhair AA. Oral photochemotherapy in vitiligo: follow-up, patient compliance. *Int J Dermatol* 1995;34:206-8.
- Wildfang IL, Jacobsen FK, Thestrup-Pedersen K. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of 59 patients. *Acta Derm Venereol* 1992;72:305-6.
- Westerhof W, Nieuweboer-Krotobova L. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A. *Arch Dermatol* 1997;133:1525-8.
- Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med* 2000;340:809-13.
- Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes D, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-8.
- Halder RM, Battle EF, Smith EM. Cutaneous malignancies in patients treated with psoralen photochemotherapy (PUVA) for vitiligo. *Arch Dermatol* 1995;131:734-5.
- Takeda H, Mitsuhashi Y, Kondo S. Multiple squamous cells carcinomas in situ in vitiligo lesions after long-term PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:268-70.
- Wolff K. Side-effects of psoralen photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1990;122:117-25.
- Njoo MD, Spuls PI, Bos JD, Westerhof W, Bossuyt PM. Nonsurgical repigmentation therapies in vitiligo. Meta-analysis of the literature. *Arch Dermatol* 1998;134:1532-40.
- Scherschun L, Kim JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:999-1003.
- Halder RM, Young CM. New and emerging therapies for vitiligo. *Dermatol Clin* 2000;18:79-89.
- Scherschun L, Kimm JJ, Lim HW. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well-tolerated treatment for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:999-1003.
- Carrascosa JM, Rex J, Bielsa I, Ribera M, Fuente MJ, Ferrández C. UVB terapia de banda estrecha en el vitíligo. ¿Una nueva alternativa terapéutica? *Actas Dermosifiliogr* 2001;92(Supl 3):122.
- Lotti TM, Menchini G, Andreassi L. UV-B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo. *JEADV* 1999;13:102-8.
- Fitzpatrick TB. Mechanisms of Phototherapy of vitiligo. *Arch Dermatol* 1997;133:1591-2.
- Baltas E, Nagy P, Bonis B, Novak Z, Ignacz F, Szabo G, et al. Repigmentation of localized vitiligo with the xenon chloride laser. *Br J Dermatol* 2001;144:1262-95.
- Cormane RH, Siddiqui AH, Westerhoff W. Treatment of vitiligo with phenylalanine and light. *Arch Dermatol Res* 1985;277:126-30.
- Schulpis CH, Antoniou C, Michas T, Stratigos J. Phenylalanine plus ultraviolet light: preliminary report of a promising treatment for childhood vitiligo. *Pediatr Dermatol* 1989;6:332-5.
- Siddiqui AH, Stolk LML, Bhagoe R, Hu R, Schutgens RBH, Westerhof W. L-phenylalanine and UVA irradiation in the treatment of vitiligo. *Dermatology* 1994;188:215-8.

29. Antoniou C, Schulpis H, Michas T, Katsambas A, Frajis N, Tsagarakis S, et al. Vitiligo therapy with oral and topical phenylalanine with UVA exposure. *Int J Dermatol* 1989;28:545-7.
30. Ortel B, Tanew A, Höningmann H. Vitiligo treatment. *Curr Probl Derm* 1986;15:265-71.
31. Ortel B, Tanew A, Höningmann H. Treatment of vitiligo with khellin and ultraviolet A. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:693-701.
32. Hofer A, Kerl H, Wolf P. Long-term results in the treatment of vitiligo with oral khellin plus UVA. *JEADV* 2001;11:225-9.
33. Jimbow K. Vitiligo. Therapeutic advances. *Dermatol Clin* 1998;16:399-405.
34. Orecchia G, Perfetti L. Photochemotherapy with topical khellin and sunlight in vitiligo. *Dermatology* 1992;184:120-3.
35. Schallreuter KU, Wood JM, Lemke KR, Levenig C. Treatment of vitiligo with a topical application of pseudocatalase and calcium in combination with short-term UVB exposure: a case study on 33 patients. *Dermatology* 1995;190:223-9.
36. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Gaze DC, Tobin HS, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H_2O_2) in the epidermis of patients with vitiligo and its successful repigmentation with UVB-activated pseudocatalase. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1999;4:91-6.
37. Vázquez-López F, Pérez Oliva N. Transient hyperpigmentation after calcipotriol ointment and PUVA therapy in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1996;76:400.
38. Rex J, Ribera M. Calcipotriol: ¿un nuevo tratamiento del vitíligo? *Piel* 2000;15:301-3.
39. Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in vitiligo: A preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999;16:317-20.
40. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA Sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998;197:167-70.
41. Yalcin B, Sahin S, Bükülmek G, Karaduman A, Atakan N, Akan T, et al. Experience with calcipotriol as adjunctive treatment for vitiligo in patients who do not respond to PUVA alone: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:634-7.
42. Westerhof W, Nieuweboer-Krobovova L, Mulder PG, Glazenburg EJ. Left-right comparison study of the combination of fluticasone propionate and UV-A vs either fluticasone propionate or UV-A alone for the long treatment of vitiligo. *Arch Dermatol* 1999;135:1061-6.
43. Mohammad A. Vitiligo repigmentation with Anapsos (*Polypodium leucotomos*). *Int J Dermatol* 1989;28:479.
44. Srinivas C, Shenoi S, Blanchandran C. Acceleration of repigmentation in vitiligo by topical minoxidil in patients on photochemotherapy. *Int J Dermatol* 1990;29:14-5.
45. Juhlin L, Olsson MJ. Improvement of vitiligo after oral treatment with vitamin B12 and folic acid and the importance of sun exposure. *Acta Derm Venereol* 1997;77:460-2.