



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**



**TRABAJO FIN DE GRADO
Grado en Farmacia**

**“ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS BASES FISIOPATOLÓGICAS Y
TERAPÉUTICAS DEL VITÍLIGO”**



Irene Galdón Rus



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Departamento de Fisiología

“Actualización sobre las bases fisiopatológicas y terapéuticas del vitíligo”

Revisión bibliográfica

Alumna: Irene Galdón Rus

Tutoras: Dra. Olimpia Carreras Sánchez

Dra. Marina Sánchez Hidalgo

Sevilla, Julio de 2022

RESUMEN

Antecedentes: El vitíligo es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por la pérdida de melanocitos funcionales y, de manera consecuente, de la pigmentación de la piel. Se trata de la patología despigmentante con mayor prevalencia en el mundo, y se manifiesta con lesiones de color blanco, amelanóticas, no escamosas y de márgenes bien definidos. Su diagnóstico es sencillo gracias a herramientas como la lámpara de Wood. Según el curso de la enfermedad y la distribución de dichas lesiones, el vitíligo se divide en dos subtipos principales: segmentario y no-segmentario, aunque existe una tercera categoría que recoge características de ambos tipos bajo el nombre de “vitíligo mixto”. El **objetivo** principal de este trabajo fue realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la fisiopatología y el manejo terapéutico del vitíligo. La **metodología** empleada se basó en la consulta de bases de datos científicas como PubMed, Medline o Scopus y páginas webs de interés procedentes de fuentes oficiales. **Resultados:** Son diversas las teorías propuestas para dar una explicación en cuanto a la etiología de esta enfermedad, llegando a la conclusión de que se trata de una patología multifactorial en la que intervienen fenómenos como el estrés oxidativo, la predisposición genética y procesos autoinmunes. Actualmente no existe una cura para esta patología, por lo que su abordaje terapéutico se centra en frenar el progreso de la enfermedad, además de inducir la repigmentación en las lesiones. En este sentido, existen tratamientos no farmacológicos y farmacológicos. Entre los no farmacológicos, encontramos la fototerapia ultravioleta y procedimientos quirúrgicos como el *minigrafting* o el trasplante de células autólogas. Por otro lado, en cuanto a tratamientos farmacológicos, disponemos de fármacos como corticoides tópicos y sistémicos, inhibidores de las kinasas JAK, inhibidores de la calcineurina, metotrexato, afamelanotide, minociclina, análogos de la vitamina D3, 5-Fluorouracilo, levamisole y análogos de la prostaglandina F2. Como coadyuvantes destacan los antioxidantes orales. No podemos ignorar, por último, la perspectiva psicosocial de esta patología y su influencia en la calidad de vida de los pacientes, la cual puede mejorar gracias a herramientas como la terapia psicológica. Como **conclusión**, cabe resaltar la importancia de profundizar en el desarrollo de la investigación de esta patología, que permitiese el descubrimiento de nuevas dianas farmacológicas que supongan a su vez un avance en el conocimiento y manejo terapéutico del vitíligo.

Palabras clave: autoinmunidad, despigmentación, estrés oxidativo, melanocitos, vitíligo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. CONCEPTO.....	3
1.2. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE VITÍLIGO.....	3
1.3. DIAGNÓSTICO.....	6
1.4. EPIDEMIOLOGÍA	7
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	8
3. METODOLOGÍA	8
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
4.1. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.....	10
4.1.1. LA GENÉTICA DEL VITÍLIGO.....	11
4.1.2. ESTRÉS OXIDATIVO	13
4.1.3. INMUNIDAD INNATA.....	15
4.1.4. INMUNIDAD ADQUIRIDA O ADAPTATIVA	17
4.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO	22
4.2.1. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS.....	23
4.2.2. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	24
4.3. CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON VITÍLIGO	28
5. CONCLUSIONES	30
6. BIBLIOGRAFÍA	31
 ANEXO I. ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL VITÍLIGO SEGÚN LA SOCIEDAD BRASILEÑA DE DERMATOLOGÍA.....	 40

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO

El vitíligo es una enfermedad crónica autoinmune relacionada con la despigmentación de la piel, caracterizada por la pérdida de melanocitos funcionales, lo cual resulta en la desaparición de la pigmentación en las áreas afectadas. Las lesiones se presentan con un color blanco tizoso, amelanóticas, no escamosas y de márgenes bien definidos (Bergqvist et al., 2020) (Figura 1).



Figura 1. Lesiones típicas en vitíligo. Tomada de (Picardo et al., 2015).

El comienzo de esta patología tiene lugar de manera abrupta, y puede ocurrir a cualquier edad. Dependiendo del curso de la misma, la piel y el pelo (leucotriquia) se ven afectados de diferente manera, perdiendo la pigmentación de manera progresiva con el paso del tiempo (Silverberg, 2010).

1.2. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE VITÍLIGO

Según un consenso global en el año 2011, y con el objetivo de guiar la investigación clínica y el manejo óptimo de los pacientes, los casos de vitíligo se dividieron, basándose en criterios clínicos, en dos grandes grupos, llamados: vitíligo segmentario (SV) y vitíligo no-segmentario (NSV), este último incluyendo diversas variantes (vitíligo generalizado, acrofacial, universal y de las mucosas).

Además, se estableció un tercer grupo, vitíligo mixto (MV), caracterizado por la combinación de un comienzo de vitíligo segmentario, seguido por la aparición bilateral de lesiones típicas de vitíligo no segmentario en parches, meses o años más tarde (Ezzedine et al., 2012).

A continuación, describiremos las principales características de ambos tipos de vitíligo.

- **VITÍLIGO SEGMENTARIO**

Este subtipo de vitíligo se caracteriza por su temprano inicio, rápida estabilización y distribución unilateral (van Geel et al., 2011). En la mayoría de los casos, es sencillo reconocer esta variante debido a su patrón de distribución. Sin embargo, en algunos casos de reciente aparición, donde

el diagnóstico no es claro, rasgos como la leucotriquia, los márgenes irregulares de las lesiones, y la aparición de "islas" de piel con pigmentación dentro de las máculas despigmentadas, ayudan a diferenciar este tipo de vitíligo (Khaitan et al., 2012) (Figuras 2 y 3). La prevalencia de este tipo de vitíligo se encuentra entre un 5% y un 16.1% (Seung and Ho, 1996).



Figura 2. Manifestación típica de vitíligo segmentario, donde se aprecian bordes irregulares y leucotriquia. Tomada de (Khaitan et al., 2012).



Figura 3. Lesión con bordes tanto lisos como irregulares, donde se aprecian regiones de piel pigmentada en el interior de la mácula. Tomada de (Khaitan et al., 2012).

Generalmente, el vitíligo segmentario responde peor ante terapias farmacológicas y físicas, comparado con el no-segmentario. Esto podría deberse a la ausencia de un reservorio de melanocitos en el folículo capilar, responsable de la leucotriquia anteriormente mencionada (van Geel and Speeckaert, 2017).

- **VITÍLIGO NO-SEGMENTARIO**

El vitíligo no-segmentario es la variante más común, la cual se caracteriza por máculas despigmentadas de diversos tamaños, con tendencia a la distribución simétrica y bilateral. La evolución de este tipo de vitíligo, a diferencia del segmentario, es impredecible (Picardo et al., 2015).

En el curso de la enfermedad, pueden aparecer bordes hiperpigmentados alrededor de las lesiones, especialmente en fototipos oscuros tras la exposición a radiación ultravioleta.

Al contrario que en el vitíligo segmentario, en esta variante el vello corporal suele mantenerse pigmentado, aunque con el progreso de la enfermedad podrían perder su color (Ezzedine et al., 2012).

El NSV engloba diversas variantes, tales como: vitíligo generalizado, acrofacial, vitíligo de las mucosas y universal. Las describiremos a continuación:

- El **vitíligo generalizado** se caracteriza por la aparición bilateral, generalizada y simétrica de las lesiones, distribuidas de manera aleatoria por todo el cuerpo. A menudo afecta áreas que suelen verse expuestas a presión, fricción o traumatismos (Figura 4).

- La variante **universal** se refiere a la total o prácticamente completa despigmentación de la piel (80-90% de la superficie) (Figura 5).
- En el subtipo **acrofacial**, la aparición de las manchas ocurre en regiones distales de las extremidades y/o la cara. Un rasgo típico es la despigmentación de los dedos y los orificios faciales. Puede progresar incluyendo otras zonas del cuerpo, pasando a ser vitíligo generalizado o universal (Figura 6).

En esta variante se puede incluir una subcategoría denominada "labios-punta", donde las lesiones están limitadas alrededor de los labios y en la parte más distal de los dedos.

- El **vitíligo de las mucosas** normalmente afecta la mucosa oral y/o genital. Puede aparecer en el contexto de vitíligo generalizado u ocurrir de manera aislada (Figura 7) (Bergqvist and Ezzedine, 2020).



Figura 4. Vitíligo generalizado, donde se aprecia la simetría de las manchas y su distribución por la espalda del paciente. Tomada de (Bergqvist and Ezzedine, 2020).



Figura 5. Vitíligo universal, en el que se observa prácticamente la totalidad de la piel despigmentada. Tomada de (Bergqvist and Ezzedine, 2020).



Figura 6. Vitíligo acrofacial, donde se aprecia la despigmentación limitada a las zonas distales de los brazos. Tomada de (Bergqvist and Ezzedine, 2020).



Figura 7. Representación de vitíligo en las mucosas, apreciable en las manchas blanquecinas a ambos lados de la boca del paciente. Tomada de (Andrade et al., 2019).

- **VITÍLIGO MIXTO**

El vitíligo mixto se refiere a la aparición concomitante de vitíligo segmentario y no-segmentario. Sus principales características incluyen la ausencia de despigmentación en distribución segmentada al nacimiento y en el primer año de vida, descartando el diagnóstico de *nevus despigmentosus* según la técnica de la lámpara de Wood (una lámpara que emite un haz de luz con una longitud de onda de 325 nm, de tono azulado, que resalta el contraste entre la piel sin pigmentación y la pigmentada, facilitando el diagnóstico de enfermedades despigmentantes (Bae and Lee, 2020)); vitíligo segmentario seguido de no-segmentario en un espacio de tiempo de al menos 6 meses; vitíligo segmentario que afecta al menos al 20% del segmento dermatomal o presentando una distribución definida de las líneas de Blaschko (estas son patrones de mosaicismo por las que, teniendo en cuenta los patrones de migración celulares durante la embriogénesis, distintas enfermedades pueden afectar a una determinada línea de células en exclusiva, en el caso del vitíligo resultando en una disposición característica de las lesiones (Sarma, 2020)) y la diferencia de respuesta ante el tratamiento mediante luz ultravioleta entre lesiones (las que pertenecen a vitíligo segmentario responden peor que las pertenecientes al tipo no-segmentario) (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de vitíligo suele ser sencillo y directo. Se basa en la observación clínica de manchas adquiridas, amelanóticas de color blanco pastoso que no se escaman con unos bordes bien diferenciados. Otro aspecto a tener en cuenta a la hora del diagnóstico es su distribución típica: en torno a los labios, partes distales de las extremidades, genitales, áreas de fricción y, en ocasiones, distribución simétrica (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

Este diagnóstico no suele necesitar confirmación mediante pruebas de laboratorio, pero en caso de que se decidiera hacerlas, se podría hacer una biopsia de la piel para descartar otras posibles patologías como pueden ser *nevus despigmentosus*, pitiriasis alba, hipopigmentación postraumática... Al observar al microscopio la biopsia se apreciaría la falta de melanocitos en la epidermis, observando la completa falta de melanina y pigmentación en el centro de las lesiones. Además, ocasionalmente, se podrían observar linfocitos en el borde de lesiones activas (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

El proceso de exploración del paciente se podría facilitar utilizando la lámpara de Wood, un dispositivo que emite radiación ultravioleta UVA. Ayuda a identificar focos de pérdida de melanocitos en aquellas ocasiones en las que las lesiones no son visibles a simple vista, sobre

todo en los fototipos de piel más claros. Bajo la luz de esta lámpara, las lesiones emiten una luz brillante de un color blanco azulado que consigue que las manchas se puedan apreciar claramente. Además, es útil en el diagnóstico diferencial puesto que las lesiones de vitíligo se observan más brillantes que las de otras patologías bajo la luz de la lámpara de Wood (Bergqvist and Ezzedine, 2020) (Figura 8).



Figura 8. Comparativa del aspecto de una lesión de vitíligo a simple vista (A) y con la ayuda de la lámpara de Wood (B). Tomada de (Bae and Lee, 2020).

Otro método para confirmar el diagnóstico de la enfermedad puede ser la dermatoscopia, que nos permite observar características típicas de esta enfermedad, como la pigmentación residual perifolicular y la telangiectasia, que la diferencia de otras patologías. Esto mismo puede permitir dilucidar el estadio en el que se encuentra la enfermedad, ya que las lesiones en progresión presentan pigmentación perifolicular, mientras que aquellas lesiones estables o en remisión, no (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

1.4. EPIDEMIOLOGÍA

El vitíligo es la enfermedad despigmentante de la piel más común en el mundo. Uno de los estudios epidemiológicos más famosos y de mayor envergadura fue realizado en la isla de Bornholm, en Dinamarca, en 1977, donde se observó que la enfermedad afectaba a un 0.4% (n = 47,033) de la población (Picardo et al., 2015; Krü Ger et al., 2012). Otros estudios, como el llevado a cabo en la provincia de Shaanxi (n = 42,833), en China, reveló una prevalencia de 0.093% (Lu et al., 2006); mientras que un estudio realizado en 6 ciudades chinas (multicéntrico, n = 17,345), mostraba un mayor porcentaje: 0.56% (Zhang et al., 2013). En Estados Unidos, un reciente estudio (n = 40,888) estima que la prevalencia en este país, contando con casos diagnosticados y no diagnosticados, se encuentra entre 0.76% (1.9 millones de casos en 2020) y 1.11% (2.8 millones de casos en 2020) (Gandhi et al., 2022).

Es difícil establecer un dato concreto de prevalencia mundial debido a la disparidad en los datos de unos países respecto a otros. Esto posiblemente se deba a que en aquellos lugares en el que

las manchas suponen un estigma social y cultural mayor, o aquellos en los que las lesiones son más evidentes debido al tono de la piel de la población, se notifican más casos (Bergqvist and Ezzedine, 2020). A pesar de esto, y teniendo en cuenta todos los anteriores datos, se podría estimar que la prevalencia mundial del vitíligo se encuentra entre 0.4% y 2% (Krü Ger et al., 2012).

Por otra parte, ante los resultados de diversos estudios, se podría concluir que afecta en la misma proporción a ambos sexos en niños y en adultos, aunque las niñas y mujeres acudan con mayor frecuencia a la consulta médica, lo que probablemente se deba a que para ellas esta condición suponga mayores consecuencias a nivel social (Bergqvist and Ezzedine, 2020; Picardo et al., 2015; Sehgal and Srivastava, 2007).

En cuanto a los tipos de vitíligo, el no-segmentario es el más común, con una proporción en torno a tres veces mayor respecto al segmentario (Koga and Tango, 1988).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como se mencionó anteriormente, el vitíligo es la enfermedad que causa la despigmentación de la piel más extendida en el mundo. A pesar de esto, los mecanismos fisiopatológicos por los que se origina esta enfermedad no se conocen con exactitud, dificultando de esta manera el desarrollo de fármacos y tratamientos realmente efectivos que consigan revertir el progreso de esta enfermedad y/o erradicarla.

Aunque esta patología no compromete la esperanza de vida, aquellos que la padecen reportan una calidad de vida inferior debido a su impacto psicosocial, reflejado en una mayor prevalencia de comorbilidades junto a patologías como la ansiedad o la depresión (Ezzedine et al., 2021), por lo que parece relevante avanzar en su investigación y la difusión del conocimiento sobre la misma, pues contribuiría a reducir la estigmatización de los pacientes.

Por todo ello, el principal objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la fisiopatología del vitíligo y de su manejo terapéutico, proporcionando información detallada y actualizada de las terapias farmacológicas y no farmacológicas, utilizadas en la actualidad, además de aquellas en desarrollo.

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica realizada a partir de publicaciones influyentes en torno a la fisiopatología y el tratamiento del vitíligo. Para ello, se utilizaron bases de datos científicas tales como PubMed, Medline y Scopus.

La búsqueda, realizada entre Febrero y Mayo de 2022, comenzó utilizando palabras claves como “vitiligo”, “physiopathology”, “pharmacology” y “treatment”; para más tarde completar la búsqueda utilizando diferentes “subheadings”, conectores y operadores booleanos, detallados a continuación según las secciones en las que se dividió el trabajo, para tratarlo de forma más ordenada:

1. Para indagar en la clasificación de la enfermedad, se utilizaron los términos de búsqueda: “classification of vitiligo”, “segmental vitiligo” y “non-segmental vitiligo”.
2. Con el objetivo de consultar bibliografía sobre el diagnóstico y la severidad referentes al vitiligo, se usaron términos como “vitiligo diagnosis”, “Wood’s lamp” y “severity AND vitiligo”.
3. Para la obtención de información sobre la epidemiología, se recurrió a términos como “epidemiology”, “prevalence AND vitiligo”, “epidemiology AND vitiligo”, “incidence of vitiligo”. Con el objetivo de conseguir una visión no sólo actual sino también histórica, no se utilizó ningún filtro en cuanto a la fecha de publicación de los artículos disponibles.
4. Respecto a la fisiopatología de la enfermedad, se subdividió la búsqueda en las diversas hipótesis existentes que intentan dar explicación al origen del vitiligo:

En primer lugar, se buscó información sobre las bases genéticas del vitiligo, utilizando términos como “vitiligo genetics”, “vitiligo loci”, “vitiligo genes”, “genetic epidemiology AND vitiligo”, “VIT1”, “vitiligo AND catalase”, “vitiligo AND tenascin”, “vitiligo AND tyrosinase AND TYR”, “vitiligo AND XBP1P11”, “Nrf-2 polymorphism”, entre otros.

En segundo lugar, se realizó una búsqueda sobre el papel del estrés oxidativo, mediante los términos: “oxidative stress AND vitiligo”, “reactive oxygen species AND vitiligo”, “antioxidants AND prooxidants AND vitiligo”, “autophagy”, “nuclear related factor 2”, “heat shock protein AND vitiligo”...

Para obtener información sobre el papel del sistema inmune en la patología, se utilizaron términos de búsqueda como: “innate immunity AND vitiligo”, “adaptive immunity AND vitiligo”, “Hsp70 AND depigmentation”, “calreticulin”, “high mobility group box 1”, “cytokine AND vitiligo”, “inflammasome NLRP3”, “T cell AND vitiligo”, “CXCR3”, “CXCL9 AND CXCL10”, “regulatory T cell AND vitiligo”, “vitiligo autoantibodies”, “antibodies AND vitiligo” ...

5. Para recabar información sobre tratamientos no farmacológicos, se realizó una búsqueda con la ayuda de los términos: “phototherapy AND vitiligo”, “Excimer laser”, “NB-UVB” o “surgical treatment AND vitiligo”.

6. Respecto a los tratamientos farmacológicos, para la búsqueda de información se utilizaron términos como “therapy AND vitiligo”, “treatment AND vitiligo”, “topical corticosteroids”, “oral corticosteroids”, “JAK inhibitors”, “calcineurine inhibitors”, “ciclosporine”, “methotrexate”, “afamelanotide”, “minocycline”, “statins AND vitiligo”, “vitamin D AND vitiligo”, “5-fluorouracil”, “levamisole”, “antioxidants AND vitiligo”, “PGF2 α analogues”...
7. Por último, para obtener información sobre la perspectiva de calidad de vida de los pacientes, se hizo uso de términos como “quality of life AND vitiligo”, “patients perspective”, “Dermatology Life Quality Index”...

Los artículos encontrados utilizando los términos dispuestos anteriormente fueron filtrados bajo criterios como el idioma (teniendo en cuenta sólo aquellos artículos que estuvieran en inglés y español), y criterios de antigüedad (buscando, en primer lugar, aquellos trabajos publicados en los últimos 5 años, es decir, desde 2017 hasta 2022; y, en caso de necesitar más información, ampliando el filtro hasta el año 2012, abarcando así las publicaciones de los últimos 10 años).

Asimismo, se ha llevado a cabo una búsqueda inversa mediante la bibliografía de algunos de los artículos hallados mediante los términos mencionados anteriormente. Las publicaciones a las que se accedieron mediante este método se seleccionaron por criterios de relevancia, consultándolos a pesar de que la antigüedad de estos superara los últimos 10 años.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El vitiligo es una enfermedad de causa multifactorial caracterizada por la pérdida de melanocitos funcionales. Se han propuesto diferentes mecanismos que expliquen este suceso, incluyendo respuestas autoinmunes, generación de mediadores de la respuesta inflamatoria, estrés oxidativo, mecanismos que atacan la adhesión de los melanocitos... Aunque ninguna de estas hipótesis es suficiente para explicar el origen de la enfermedad por sí mismas, sino que probablemente se deba a la convergencia de varias de ellas.

Hoy en día, hay consenso en que se trata de una patología de naturaleza autoinmune, llegando a estar relacionada con otras enfermedades que radican en este tipo de mecanismos, como la enfermedad de Hashimoto, diabetes mellitus, alopecia areata, la enfermedad de Addison... (Said-Fernandez et al., 2021).

A continuación, detallaremos las distintas hipótesis existentes en la actualidad que intentan dar una explicación a la etiología del vitiligo.

4.1.1. LA GENÉTICA DEL VITÍLIGO

Alrededor del 20% de pacientes con vitíligo reportan que al menos un miembro de su familia presenta esta misma patología, y la agregación familiar de casos no es poco común. Esto demuestra que existe un componente genético en el desarrollo de esta enfermedad. Aun así, en gemelos monocigóticos existe una concordancia en torno al 23% (Alkhateeb et al., 2003), dato que nos revela, además, la importancia de los factores ambientales y estocásticos en el desarrollo del vitíligo.

Debido a esto, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos estudios que intentan dilucidar aquellos genes que contribuyen al riesgo de desarrollar dicha patología, en los que se han descubierto hasta 50 *loci* relacionados con esta susceptibilidad, de los cuales algunos se relacionan con otras enfermedades autoinmunes, lo cual explica las asociaciones epidemiológicas con éstas. La mayoría de los genes encontrados en estos *loci*, codifican proteínas que participan en la regulación del sistema inmune, otras en la regulación de la función de los melanocitos, y otras, en mecanismos apoptóticos (Spritz and Andersen, 2017). A continuación, comentaremos algunos de ellos y qué papel se cree que podrían ejercer en la fisiopatología del vitíligo.

- **Transportador de iones vacuolar 1 (VIT1):** la porción del extremo 3' del gen, situado en el cromosoma 2p16, resulta complementaria del final 3' del ARNm de hMSH6, permitiendo así híbridos de ARN-ARN, lo cual podría interferir con la reparación por emparejamiento erróneo de guanina y timina (le Poole et al., 2001).
- **Catalasa (CAT):** el papel de este gen en la fisiopatología del vitíligo genera controversia, pero parece ser que los polimorfismos de éste modulan el riesgo de padecer dicha patología. En el vitíligo se observa una baja actividad de esta enzima, y, en consecuencia, un aumento del estrés oxidativo debido al acúmulo de especies reactivas de oxígeno. Ochoa-Ramírez et. al, 2019, llevaron a cabo un estudio genético en el que observaron que el genotipo CAT -89 TT y su alelo T estaban asociados con una mayor susceptibilidad a padecer vitíligo, pues la posición del promotor del gen CAT se relaciona con una menor tasa de transcripción de la proteína (Ochoa-Ramírez et al., 2019).
- **Tenascina C (TNC):** la tenascina es una glicoproteína presente en la matriz extracelular que actúa como una molécula antiadhesión. Varios estudios confirman su sobreexpresión en las lesiones de vitíligo, facilitando que los melanocitos se desprendan y provocando la melanocitorragia característica de esta enfermedad (Esmat et al., 2018; le Poole et al., 1997).

- **Proteína Forkhead box D3 (FOX D3):** este gen, localizado en un locus del cromosoma 1 vinculado a la susceptibilidad autoinmune, está relacionado con la melanogénesis embrionaria. En el estudio llevado a cabo por Schunter et. al., 2015, la variante -428 T aparecía en el grupo de pacientes con vitíligo en un 30% de los casos, mientras que el grupo control sano sólo lo hacía en un 18% de los casos. Esta variante estaba asociada con elevados niveles de anticuerpos anti-TPO y anti-T_g, siendo una variante presente en pacientes con vitíligo y en pacientes con enfermedades autoinmunes que afectan a la glándula tiroides, como lo es la enfermedad de Hashimoto (Schunter et al., 2015).
- **Proteína tirosina fosfatasa no-receptora tipo 22 (PTPN22):** se trata de un gen que codifica una proteína linfoide tirosin fosfatasa (LYP) que interviene en mecanismos autoinmunes evitando la activación espontánea de linfocitos T y el desarrollo de éstos mismos, a la vez que inactiva el receptor de linfocitos T asociado a kinasas. La presencia del polimorfismo C1858T de este gen se asocia, entre otras enfermedades autoinmunes, con el vitíligo, debido a la producción de autoanticuerpos. En el PTPN22 C1858T, la citosina en el nucleótido 1858 cambia a timidina, resultando en un cambio de aminoácido de arginina a triptófano en el codon 620. Parece ser que este polimorfismo aumenta la actividad de la proteína LYP, que inhibe la señalización de los linfocitos T, y resulta en un defecto al eliminar los linfocitos T autorreactivos durante la selección tímica (Agarwal and Changotra, 2017; Huraib et al., 2020).
- **Factor nuclear eritroide similar al factor 2 (rs35652124):** en recientes estudios, se ha puesto de manifiesto la posibilidad de que los polimorfismos en el gen promotor del factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf-2) influyan en la susceptibilidad a padecer vitíligo y en el curso clínico de la enfermedad. De esta forma, se llegó a la conclusión de que genotipos como TT, CT y el combinado (TT + CT), además del alelo T de rs35652124 se encontraban en mayor proporción en pacientes, en comparación con controles sanos, mientras que el alelo C parece estar asociado a un efecto protector frente a esta patología (Neveen Emad et al., 2021; Song et al., 2016).

Los genes mencionados son ejemplos extraídos de diversos estudios realizados en las últimas décadas, pero cabe destacar la importancia de seguir investigando en este campo, pues un conocimiento mayor sobre los genes que aumentan la susceptibilidad a padecer vitíligo podría ayudar, por ejemplo, a la selección de pacientes de riesgo, para la prevención del desarrollo de la enfermedad en éstos; también para descubrir la relación de estos genes con los factores ambientales, para así evitarlos y /o contrarrestarlos.

4.1.2. ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo tiene un papel fundamental en el inicio de la enfermedad y el daño a los melanocitos, y surge a consecuencia de un desbalance en la homeostasis entre prooxidantes y antioxidantes. Como sustancias prooxidantes destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), entre las que se encuentra el peróxido de hidrógeno, el ácido hipocloroso, y radicales como el hidroxilo o el hidroperoxilo. Las ROS interaccionan con células como los melanocitos, dañando su ADN, lípidos, proteínas... resultando en la pérdida de estructura y funcionalidad de diversas moléculas, y, finalmente, en la apoptosis de estas células. Estas especies se generan a raíz de estímulos externos como la radiación ultravioleta (UV), agentes citotóxicos, traumas o estrés, además de formarse en las reacciones que participan en los procesos de melanogénesis o en la obtención de energía mediante el metabolismo mitocondrial (Bergqvist and Ezzedine, 2020; Chen et al., 2021).

Se ha comprobado que existe una diferencia significativa entre los niveles de antioxidantes y prooxidantes en suero entre pacientes con vitíligo y sujetos sanos. Se ha demostrado como agentes oxidantes como el malondialdehído (MDA) se encontraban en mayor concentración en el suero de pacientes con vitíligo en comparación con un grupo control sano, mientras que las enzimas antioxidantes como la superoxidodismutasa (SOD) o la catalasa (CAT), se encontraban en niveles más bajos en estos pacientes frente a individuos sanos (Agrawal et al., 2014; Sravani et al., 2009).

La pérdida de equilibrio entre agentes oxidantes y antioxidantes resulta perjudicial para moléculas como el ADN, lo cual se evidencia en la presencia de concentraciones elevadas de 8-oxoguanina, una base oxidada, en piel y plasma. La presencia de ésta se relaciona con una regulación al alza o *up-regulation* de enzimas participantes en la reparación del ADN mediante la escisión de bases como son hOgg1, APE1 y la ADN polimerasa β , además de resultar en la fosforilación de la proteína p53, que regula procesos apoptóticos además de reparación de ADN (Abdel-Malek et al., 2020; Salem et al., 2009).

Por otra parte, el estrés oxidativo activa la regulación al alza del factor Nrf-2 (factor nuclear eritroide similar al factor 2), el cual regula genes que codifican enzimas que participan en reacciones antioxidantes de fase II, además de proteínas antioxidantes no enzimáticas, pero estos procesos no se dan de forma adecuada en aquellos pacientes afectados por esta patología. Este factor, en los melanocitos de pacientes con vitíligo, se encuentra principalmente a nivel citoplasmático, a diferencia de los individuos sanos, donde existe una presencia predominante en el núcleo de los melanocitos. Por otra parte, en presencia de sustancias oxidantes como el

peróxido de hidrógeno, los niveles de Nrf-2 se elevan más en melanocitos sanos que en melanocitos afectados por vitíligo. Además, otro indicio que nos lleva a determinar que esta ruta no ocurre de manera correcta en estos melanocitos son los bajos niveles de hemoxigenasa-1, un producto del gen objetivo del Nrf-2. Como consecuencia de estas irregularidades respecto a este proceso antioxidante, la respuesta ante el estrés oxidativo se ve reducida, acumulándose ROS y acentuando aún más los daños por las mismas (Jian et al., 2014; Lin et al., 2020; Qiu et al., 2014; Romano-Lozano et al., 2022).

La acumulación de ROS eleva el riesgo de desnaturalización y plegamiento incorrecto de las proteínas que se sintetizan en el retículo endoplasmático de los melanocitos, comprometiendo la viabilidad de estas células (Figura 9). El aumento en los niveles de estas proteínas que han perdido su conformación y actividad propicia la respuesta ante proteínas desplegadas (UPR), que a su vez, aumenta la expresión de la proteína de unión a la caja X (XBP1), la cual potencia la producción de mediadores del sistema inmune como son las citoquinas interleucina-6 (IL-6) y la interleucina-8 (IL-8) (Hetz and Papa, 2018; Manga and Choudhury, 2020; Toosi et al., 2012). Estos procesos se ven evidenciados en la presencia de una mayor concentración de estas citoquinas, entre otras, en el suero de pacientes, en comparación con el de sujetos sanos, causando cambios en la morfología de los melanocitos y reduciendo la producción de melanina de éstos (Mitra et al., 2017; Sushama et al., 2019).

En relación con el incorrecto plegamiento de las proteínas, en aquellas personas afectadas por vitíligo se observó, además, una sobreexpresión de la proteína de shock térmico inducible Hsp70i. Esta proteína es una chaperona que actúa facilitando un adecuado plegamiento de las proteínas, pero que en condiciones elevadas de estrés oxidativo se une a antígenos pasando a ser una señal de alerta para las células dendríticas del sistema inmune, acelerando la despigmentación mediante la apoptosis de los melanocitos (Mosenson et al., 2012, 2013, 2014).

Por otro lado, cabe mencionar la autofagia como mecanismo de defensa ante el estrés oxidativo, en el que células afectadas se auto-digieren, evitando que se acumulen los daños debidos a los efectos de este estrés. Este mecanismo se encuentra alterado en los melanocitos afectados por vitíligo, pues debido al deterioro de la ruta Nrf2-p62, este proceso se ve disminuido, haciendo más sensibles a estas células al daño oxidativo provocado por el peróxido de hidrógeno (He et al., 2017).

En definitiva, son múltiples las evidencias que demuestran el papel fundamental del estrés oxidativo en la fisiopatología del vitíligo, llegando incluso a ser considerado el factor desencadenante de esta enfermedad, dando paso a la respuesta inmune.

4.1.3. INMUNIDAD INNATA

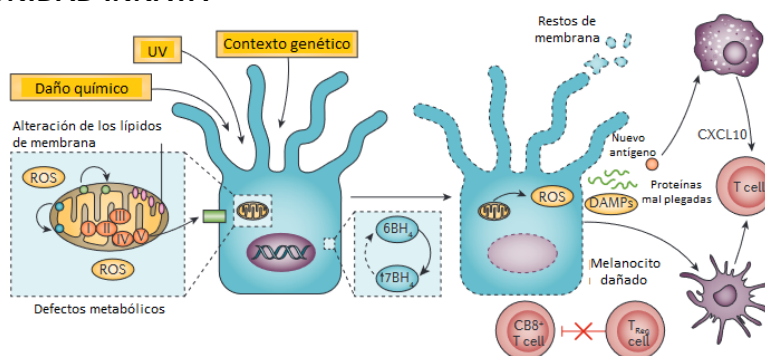


Figura 9. Fisiopatología del vitíligo. Tomada y traducida de (Picardo et al., 2015).

La inmunidad innata se basa en la capacidad que tienen los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) para detectar patrones moleculares asociados a patógenos o a daño celular (DAMP). Las ROS y la Hsp70 actúan a modo de DAMP en el vitíligo, siendo detectadas por los PRR (Figura 9). Se podría decir que en este punto es donde se encuentra el nexo entre el estrés oxidativo y la activación de la inmunidad innata.

Las células pertenecientes a este tipo de inmunidad como las células Natural Killer (NK), células dendríticas y macrófagos muestran una sobreactivación en aquellas zonas de la piel afectadas por el vitíligo. Respecto a las células NK, en tejido lesional se observa un aumento en los receptores que activan este tipo de células (8CD16+CD56+ y CD3+CD16+CD56+), un aumento de la expresión del ligando activante CLEC2B, y una disminución en receptores inhibitorios (CD16+CD158a+) (Faraj et al., 2022).

Por otro lado, la Hsp70, que se encuentra sobreexpresada en pacientes con esta patología, acelera la progresión de la enfermedad, además de activar a las células dendríticas, las cuales provocan daños en los melanocitos, causando su apoptosis (Faraj et al., 2022; Richmond et al., 2013). Es tal la importancia de esta proteína en la patogénesis de esta enfermedad que se demostró que en ratones en los que no se expresaba la iHsp70, no existía la despigmentación (Mosenson et al., 2013). Bajo condiciones de estrés oxidativo, melanocitos genéticamente susceptibles, secretan iHsp70, que activa a las células dendríticas dando paso a la respuesta inmune mediante señales inflamatorias, como la secreción de moléculas como interferón- α (IFN- α) (Faraj et al., 2022; Jacquemin et al., 2017; Mosenson et al., 2013).

Otras DAMPs relacionadas con la patogénesis del vitíligo son la calreticulina y la proteína de alta movilidad del grupo 1 (HMGB1).

Por un lado, la calreticulina se trata de una proteína presente en el retículo endoplasmático participando en la homeostasis del calcio intracelular. Bajo condiciones de estrés oxidativo, esta proteína es translocada a la superficie celular, actuando como una señal para que la célula sea fagocitada. En pacientes con vitíligo, se demostró que esta proteína se encontraba en proporciones más elevadas que en aquellos sujetos sanos, y que sus niveles estaban correlacionados positivamente con las zonas afectadas por la patología. Además, las células en las que esta proteína se encontraba sobreexpresada presentaban niveles de interleucina-6 (INT-6) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) altos, sugiriendo una relación entre esta proteína y la activación de la respuesta inmune (Faraj et al., 2022; Zhang et al., 2014).

Por otro lado, la HMGB1 también se encontró en mayores niveles en tejido de lesiones de pacientes. Esta proteína, que da lugar a potentes efectos proinflamatorios, facilita la secreción por parte de los keratinocitos de citocinas como CXCL16 o la interleucina-8 (IL-8), facilitando la quimiotaxis de células del sistema inmune como linfocitos T CD8+, además de la maduración de las células dendríticas, desencadenando así procesos autoinmunes (Cui et al., 2019).

Una vez activadas, las células dendríticas liberan citocinas que activan a las células T y su reclutamiento en la piel, a la vez que en los ganglios linfáticos reclutan a células T citotóxicas, formando un puente entre el sistema inmune innato y el adaptativo (Faraj et al., 2022).

En muestras de piel perilesional de pacientes se encontraron infiltraciones de células dendríticas plasmacitoides (pDC), las cuales son células que producen IFN- α en grandes cantidades (Bertolotti et al., 2014). Recientes estudios demostraron que los pacientes tenían una alta presencia de células linfoides innatas tipo-1 (como lo son las NK) que producían interferón- γ (IFN- γ) en sangre y en tejido no lesional. Esta producción aumentaba en presencia de estrés oxidativo. Los melanocitos de pacientes con vitíligo tienen una expresión basal muy alta de la isoforma B del receptor de quimiocinas-3 (CXCR3), que es directamente regulado por IFN- γ . La activación de estos receptores induce la apoptosis de los melanocitos, y aquellas células supervivientes, activadas por la producción del interferón, expresan marcadores que estimulan la proliferación de las células T y la subsecuente inmunidad anti-melanocítica (Tulic et al., 2019).

Otro reciente descubrimiento destacó la importancia de los keratinocitos, los cuales se aislaron de tejidos perilesionales de piel con vitíligo, y, estimulados por estrés oxidativo *in vitro*, se demostró que aumentaba en ellos la expresión del receptor NOD-like (NLRP3) y la producción

de la citocina IL-1 β . NLRP3 es un regulador de inflamasomas (estos son complejos multiproteicos encargados de activar la IL-1 β dando lugar a una potente respuesta inflamatoria), por lo que a su vez, también regula el ataque por parte del sistema inmune a los melanocitos. NLRP3 se puede activar mediante estímulos externos e internos. Entre los estímulos externos se encuentran virus, bacterias... Y entre los estímulos internos encontramos moléculas endógenas como ADN mitocondrial oxidado o ATP extracelular. Además, el inflamasoma puede ser activado por kinasas como la tirosina kinasa (de la que hablamos anteriormente), vía reclutación de la caspasa-1 y la regulación de la oligomerización de la proteína *speck-like* relacionada con la apoptosis. Li et al., 2020, llegaron a la conclusión que se necesita la activación del inflamasoma para que la inmunidad innata sea estimulada en los keratinocitos. Además, la desactivación de NLRP3 disminuye el reclutamiento de los linfocitos T CD8+, además de suprimir la producción de citoquinas en los linfocitos T de los pacientes, por lo que este paso en la patogénesis de la enfermedad supone un punto interesante en el que centrar la investigación de nuevas terapias (Li et al., 2020).

4.1.4. INMUNIDAD ADQUIRIDA O ADAPTATIVA

- **El papel de las infiltraciones de los linfocitos T en el vitíligo**

A continuación de la liberación de señales proinflamatorias en la piel, los antígenos de melanocitos son presentados por las células dendríticas alojadas en los nódulos linfáticos. Esto da lugar a la producción de linfocitos T citotóxicos específicos para los melanocitos, y a su vez, a la producción de anticuerpos específicos contra estas células (Speeckaert and van Geel, 2017).

En los límites de las lesiones despigmentadas se encontraron infiltraciones de linfocitos T CD8+, que se encontraban rodeando a los melanocitos en los bordes dermo-epidérmicos. Este tipo de células del sistema inmune se relacionan directamente con la destrucción de melanocitos, como se comprobó en estudios *in vitro*. Los pacientes presentaron un elevado número de células T CD8+ en comparación con individuos sanos, y se demostró que expresaban marcadores de localización en la piel y antígenos de asociación a los linfocitos cutáneos. Los linfocitos T CD8+ autoreactivos reconocen antígenos como Melan-A/MART, proteína específica de melanocitos, tirosinasa (TYR), todos relacionados con la ruta melanogénica (Wang et al., 2021).

Por otra parte, los linfocitos T CD4+ aislados de muestras de pacientes, no fueron capaces de inducir la apoptosis de los melanocitos, aunque colaboraron con los CD8+ en la secreción de IFN- γ , una citocina proinflamatoria necesaria para el reclutamiento de linfocitos T autoreactivos específicos para los melanocitos (Bieber et al., 2019; Faraj et al., 2022; Wang et al., 2021).

- **La vía de señalización de IFN- γ**

Para la apoptosis de los melanocitos es necesaria la secreción de citocinas proinflamatorias como IFN- γ por parte de los linfocitos T CD8+. El gen que expresa este interferón se encuentra sobreexpresado en tejidos lesionales de esta patología, al igual que los genes inducidos por IFN- γ , incluyendo el receptor C-X-C de citocinas tipo 3 o CXCR3, y receptores de quimiocinas de los linfocitos T y sus ligandos (CXCL9, CXCL10 y CXCL11) (Figura 10). La neutralización de IFN- γ o la falta de expresión de CXCR3 previene la migración de los linfocitos T autoreactivos, evitando la despigmentación, por lo que posiblemente estaríamos ante una interesante diana terapéutica (Wang et al., 2016).

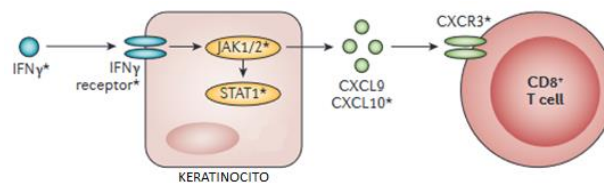


Figura 10. Señalización de IFN- γ . Tomada de (Picardo et al., 2015).

Los ligandos CXCL9 y CXCL10 son producidos por parte de los keratinocitos una vez que el IFN- γ se une a su receptor y activa la vía de señalización JAK/STAT, por lo que se considera a este tipo de células los principales actores en el reclutamiento de las células T autoreactivas hacia la piel (Figura 10). Esta acción es llevada a cabo principalmente gracias a CXCL9, pues se comprobó que cuando este ligando está ausente, el número de células T se veía reducido considerablemente. A pesar de esto, la severidad del vitíligo no se veía modificada, indicando que, probablemente, el reclutamiento de estos linfocitos T ocurre en la progresión de la enfermedad y no al comienzo. De manera opuesta, CXCL10 sí parece influir en la severidad de la despigmentación, pues en su ausencia, las lesiones disminuían a pesar de que el reclutamiento de células T no se viera modificado. Para reforzar esta teoría, en ratones en los que se neutralizaba la expresión de este último ligando, se observaba como se revertían los efectos de la enfermedad, destacando el papel de esta proteína en la progresión y el mantenimiento del vitíligo, encontrando, una vez más, otro objetivo en la terapia de esta patología (Aguilera-Durán and Romo-Mancillas, 2020; Rashighi et al., 2014).

En conclusión, los linfocitos T producen IFN- γ , y este a su vez estimula la producción de los ligandos CXCL9 y CXCL10 por parte de los keratinocitos, causando un mayor reclutamiento de linfocitos T, induciendo así la progresión del vitíligo (Figura 11). Por tanto, IFN- γ parece intervenir tanto en el inicio como el mantenimiento de la enfermedad (Faraj et al., 2022).

- **Linfocitos T reguladores y su acción supresora de los efectos autoinmunes**

La función de los linfocitos T reguladores (Treg) consiste en el mantenimiento de la tolerancia periférica mediante la supresión de linfocitos T autoreactivos, conservando así la homeostasis inmunitaria. Los Treg son un subgrupo de linfocitos T CD4+ fundamentales en la prevención de la autoinmunidad y el desarrollo de enfermedades autoinmunes (Faraj et al., 2022).

En cuanto a su papel en la patogénesis del vitíligo, parece ser que existe una disrupción en la función de estas células, pero aún no hay consenso respecto a donde reside el problema, si en el número de linfocitos Treg, si en sus efectos supresores o en su capacidad para migrar hacia tejidos cutáneos. Algunos estudios revelan que los linfocitos Treg aislados de tejido perilesional mostraban una menor capacidad para inhibir la proliferación de los linfocitos T CD8+ y su activación (Giri et al., 2020; Lili et al., 2012). Otros estudios, en cambio, hallaron linfocitos Treg funcionales en tejidos de pacientes, pero estos se encontraban en un número muy inferior al número en el que se encontraban en muestras de sujetos sanos (Klarquist et al., 2010; le Poole and Mehrotra, 2017).

- **Linfocitos T helper en el vitíligo**

Los linfocitos T helper son células inmunitarias que, una vez activadas, promueven reacciones inflamatorias y activan la maduración de otros tipos de linfocitos. Estudios demuestran mayor densidad de linfocitos T helper tipo 1 (Th1) circulantes en pacientes con vitíligo en comparación con donantes sanos (Zhen et al., 2016). También encontraron mayores concentraciones de linfocitos Th17 circulantes e interleucinas como IL-17, sugiriendo que quizá tengan relevancia en la patogénesis del vitíligo (Behfarjam et al., 2018).

Por otro lado, recientemente, se hallaron menores frecuencias de linfocitos Th1/Tc1, Th17/Tc17, y Th1/Th17-Tc1/Tc17 circulantes comparado con sujetos sanos, postulando la posibilidad de que estos linfocitos Th migraran hacia tejido lesional en la piel (Martins et al., 2020).

- **Linfocitos T de memoria y su papel en el vitíligo**

La pérdida de la pigmentación en aquellas áreas de piel repigmentadas tras tratamiento es común en el vitíligo, y se observa frecuentemente el año posterior al cese del tratamiento (Cavalié et al., 2015). Esto sugiere que la “memoria” del sistema inmune podría ser el culpable de los fracasos terapéuticos y de los nuevos brotes de la enfermedad (Faraj et al., 2022; Frisoli et al., 2020).

Las células T de memoria residentes en tejidos (Trm) son un subtipo de linfocitos T de larga vida que persisten en tejidos no linfoides tras un proceso infeccioso o inflamatorio, donde, en caso de encontrar de nuevo antígenos a los que ya fueron presentados, reclutan rápidamente al resto de células inmunitarias. Se caracterizan por presentar en su superficie los marcadores como CD44, CD49a, CD69 y CD103 (Cui et al., 2018). CD103 está implicado en unir la E-cadherina expresada en células epidérmicas, reteniendo a estos Trm en el tejido epidérmico. Por otra parte, CD69 es necesario para el desarrollo de las células Trm en tejidos no linfoides, como lo es la piel (Cui et al., 2018; Faraj et al., 2022). Además, CD69 inhibe la función del receptor 1 de esfingosina 1-fosfato (S1PR1), receptor necesario para la salida de los linfocitos hacia tejidos periféricos, por lo que su supresión supone que los linfocitos Trm se queden retenidos en la piel (Figura 11) (Cui et al., 2018; Xiong et al., 2019).

Boniface et al., 2018^a, en un estudio encontraron que en vitíligo estable y activo la zona perilesional se encontraba infiltrada por linfocitos Trm CD8 que expresaban CD69 y CD103, comparado con muestras sanas. Además, el receptor CXCR3 parece ser característico de otro subtipo de linfocitos Trm, que en pacientes con vitíligo se relacionaban con células CD8 específicas contra melanocitos (Boniface et al., 2018a).

Otro estudio muestra que las lesiones de vitíligo exhiben altos niveles de un subtipo de linfocitos Trm que presentan CD49a+. Estos, una vez activados, resultan en una estimulación de IFN- γ , de la proteasa granzima B y una proteína citolítica denominada perforina. Esto se debe a la inducción de la interleucina-15 (IL-15) y, por tanto, de la promoción de una respuesta altamente citotóxica (Cheuk et al., 2017).

Más recientemente, se dilucidó el papel del receptor NKG2D en las células T de memoria efectoras, que una vez activadas secretan grandes cantidades de IFN- γ y TNF- α . Los ligandos de este receptor, llamados MICA-MICB, son expresados por células dendríticas infiltradas en las lesiones de vitíligo, por lo que se considera que este receptor podría tener relevancia en la progresión de la enfermedad y la extensión de las lesiones, pudiendo ser otro objetivo de estudio para la terapéutica (Plaza-Rojas and Guevara-Patiño, 2021).

En definitiva, estas células Trm no parecen tener una actividad citotóxica característica por sí mismas, pero adquieren relevancia en el reclutamiento de células efectoras del sistema inmune que consiguen un desenlace apoptótico de los melanocitos (Faraj et al., 2022).

- **Inmunidad humoral**

Además de la inmunidad celular descrita anteriormente, cabe destacar la importancia de la respuesta humoral mediada por anticuerpos en el vitíligo, la cual apoya la teoría que intenta dar una explicación a la patogénesis de la enfermedad a través de la autoinmunidad.

Han sido identificados una gran variedad de anticuerpos frente a melanocitos, los cuales se encuentran en mayores niveles en pacientes con vitíligo comparados con individuos sanos. Los anticuerpos anti-melanocíticos pertenecen al grupo de las inmunoglobulinas G (IgG), incluyendo subtipos tales como IgG1, IgG2 e IgG3 (Faraj et al., 2022).

Estudios llevados a cabo mediante inmunoprecipitación demostraban que los anticuerpos presentes en suero de pacientes con vitíligo están dirigidos hacia antígenos con pesos moleculares de 35, 40, 45, 75, 90 y 150 kDa, los cuales se suelen encontrar en la superficie de las células. Algunas de estas proteínas, como las de peso molecular 35 o 90 kDa parecen ser expresados preferentemente por melanocitos (Zhu et al., 2015).

Por otro lado, se han hallado autoantígenos asociados a melanocitos, generando, por ejemplo, anticuerpos frente a la tirosinasa (la cual es una proteína específica de melanocitos) (Jimenez-Brito et al., 2016). Además, se descubrió la presencia de anticuerpos frente a proteínas que actúan en la ruta de la melanogénesis, como pueden ser la TYRP1, la L-dopacromo tautomerasa o la PMEL, aunque estos anticuerpos presentaban bajas prevalencias (Faraj et al., 2022; Unal et al., 2021).

Mediante la tecnología de presentación de fagos (una técnica utilizada para descubrir anticuerpos, en la que se expresan una serie de anticuerpos en la superficie de fagos, y estos se presentan frente a una librería de antígenos conocidos (Ledsgaard et al., 2018)) se han reportado anticuerpos en contra de receptor 1 concentrador de melanina, de la enzima conjugadora de ubiquitina, la proteína de shock térmico 90, tirosina hidroxilasa, factor 2 de la iniciación de la traducción, osteopontina, enolasa... (Waterman et al., 2010).

Los anticuerpos asociados al vitíligo son capaces de causar melanocitotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, mediante citotoxicidad mediada por complementos y mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los melanocitos que expresan el antígeno HLA-DR en su superficie, y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) convierten a la célula en un objetivo para los linfocitos T citotóxicos (Faraj et al., 2022).

Es posible que los autoanticuerpos surjan a partir de una susceptibilidad genética a la desregulación inmune a nivel de los linfocitos T o B, tornándose intolerantes hacia los antígenos

que puedan presentar los melanocitos; o a partir de una respuesta inmune para atacar aquellos melanocitos dañados por otros mecanismos (Faraj et al., 2022).

El hecho de que a partir de tratamientos inmunosupresivos suceda la repigmentación en pacientes apoya la teoría de que la inmunidad humoral forma parte de la patogénesis de esta enfermedad (Mei-cai et al., 2017).

- **El desequilibrio en las citoquinas**

Como es posible comprobar por los mecanismos patogénicos descritos anteriormente, las citoquinas tienen un papel fundamental en el desarrollo de la enfermedad. Estas son encontradas a mayores concentraciones en sueros de pacientes con vitíligo comparadas con las de sujetos sanos (Sushama et al., 2019). En un estudio se comparaban 44 pacientes con 44 personas sanas, se observaron mayores niveles en suero de citoquinas propias del sistema inmune innato (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 y TNF- α), de linfocitos Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- β), Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) y de Th17 (IL-17, IL-23). Además, en este mismo estudio se encontró que en pacientes con complicaciones derivadas de la enfermedad las citoquinas pertenecientes a linfocitos Th2 estaban en niveles inferiores en comparación con otros pacientes, sugiriendo un papel de protección de estas citoquinas en la enfermedad (Gholijani et al., 2020).

La expresión de la citoquina proinflamatoria TNF- α se encuentra elevada en tejido lesional y perilesional, mientras que mediadores melanogénicos como la endotelina-1, factor de células madre, factor de crecimiento de los fibroblastos básico, y el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos se encontraban menos expresados en las lesiones de vitíligo. Además, la adhesión entre melanocitos se ve afectada debido a altos niveles de MMP-9, que es producido por keratinocitos en respuesta a la estimulación por parte de las citoquinas IFN- γ y TNF- α , y que interactúan con la E-cadherina de los melanocitos impidiendo su unión (Faraj et al., 2022).

4.2. ABORDAJE TERAPÉUTICO

El objetivo del abordaje terapéutico del vitíligo consiste en el cese de la progresión de la enfermedad, así como inducir la repigmentación en las lesiones, pues actualmente no existe un tratamiento que cure esta patología como tal. De esta manera, encontramos tratamientos no farmacológicos y farmacológicos.

Dentro de los no farmacológicos, las posibilidades son la fototerapia y la cirugía. Por otro lado, actualmente se dispone de los siguientes tratamientos farmacológicos en el manejo del vitíligo: corticoides, inhibidores de las kinasas JANUS, inhibidores de la calcineurina tópicos,

Ciclosporina, Metotrexato, Afamelanotide, Minociclina, estatinas, análogos vitamina D3, 5-Fluorouracilo, Levamisole y análogos de la prostaglandina F2. Además, dentro de las medidas farmacológicas también se encuentran los antioxidantes, los cuales actúan como coadyuvantes en la terapia del vitíligo.

4.2.1. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

- **FOTOTERAPIA**

La fototerapia ha sido utilizada para tratar el vitíligo y otras enfermedades dermatológicas durante miles de años. Hoy en día, los dermatólogos la siguen utilizando de diversas maneras en la terapia de la enfermedad que nos ocupa: radiación ultravioleta A Psoralen (PUVA), láser o lámpara Excimer, y radiación ultravioleta B de banda estrecha (NBUVB). NBUVB ha sustituido a PUVA como el tratamiento de fototerapia de elección para el vitíligo generalizado (debido a su mayor efectividad), mientras que para vitíligo localizado se opta por utilizar el láser Excimer (Zubair and Hamzavi, 2020).

La fototerapia es una herramienta de gran utilidad para parar la progresión de la despigmentación rápida y activa en los inicios de la patología. Este efecto se debe a que esta radiación presenta efectos inmunosupresores, frenando así la destrucción autoinmune de los melanocitos. La radiación NBUVB causa la apoptosis de las células T, disminuyendo así los niveles de citoquinas proinflamatorias, y aumentando los niveles de IL-10, la cual induce los linfocitos T regulatorios. Además, este tipo de fototerapia influye disminuyendo la densidad de población de las células de Langerhans, reduciendo a su vez la presentación de antígenos. Por último, NBUVB estimula la expresión de tirosinasa, incrementando así la síntesis de melanina (Zubair and Hamzavi, 2020).

Los pacientes con vitíligo estable también se podrían beneficiar de NBUVB debido a que estimula la proliferación de melanocitos y su migración hacia la epidermis, resultando en la aparición de islas con pigmentación intralesionales que dan un aspecto de pecas (Zubair and Hamzavi, 2020).

El láser Excimer consigue resultados similares a NBUVB mediante los mismos mecanismos, con la diferencia de que se utiliza para focos localizados de vitíligo y se trata de una radiación monocromática con una longitud de onda de 308 nm (Deshpande, 2020).

- **CIRUGÍA**

Existen métodos quirúrgicos para paliar la despigmentación causada por esta patología, como pueden ser técnicas como el *minigrafting*, consistente en el trasplante de injertos perforados de una zona autóloga del mismo paciente, aunque actualmente no es la primera técnica a la que se

recurre; o el trasplante de células utilizando una suspensión de células autólogas que contenga melanocitos funcionales. También sería posible utilizar una combinación de ambos métodos (Boniface et al., 2018b).

La cirugía se reserva para casos de vitíligo focalizado o segmental, y sólo en aquellos casos en los tratamientos farmacológicos fallan. Además, el fenómeno de Koebner (un fenómeno por el cual tejidos en los que no había lesiones de vitíligo previamente, tras sufrir una lesión o trauma, acaba mostrando lesiones (Khurram et al., 2017)) limita mucho la efectividad de este tipo de tratamiento (Boniface et al., 2018b).

4.2.2. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

- **CORTICOIDES**

Los corticoides reducen la respuesta inmune celular y, por tanto, la destrucción de los melanocitos, además de inducir la regeneración de estas células y la producción de melanina.

Los corticoides tópicos de alta y media potencia son el pilar fundamental en el tratamiento de lesiones de vitíligo localizado. Son aplicados una o dos veces al día, y es preferible usar aquellos corticoides más seguros, como furoato de mometasona, cuyas reacciones adversas son menores en comparación a otros de su mismo grupo terapéutico (Bertolani et al., 2021). Otra opción es propionato de clobetasol 0,05% durante 12 semanas. Se recomienda suspender el tratamiento si después de 6 meses no se aprecian resultados significativos, y limitar su uso a áreas reducidas, evitando un uso prolongado en cara y zonas de flexión (Dellatorre et al., 2020).

Por otro lado, también se utilizan corticoides sistémicos en la terapia del vitíligo. Se indica en casos de vitíligo inestable, siendo efectivos frenando la progresión de la enfermedad. Particularmente, la terapia de elección se denomina terapia mini-pulso oral (OMP), consistente en la administración de dosis suprafarmacológicas 2 días a la semana, pues consigue mitigar los posibles efectos adversos derivados de este tipo de medicamentos. Se han visto resultados positivos administrando 5 mg o 2,5 mg de betametasona o dexametasona siguiendo la OMP. Al igual que los tópicos, este tipo de tratamiento debe ser suspendido si a los 6 meses no se observa mejoría (Searle et al., 2021).

- **INHIBIDORES DE KINASAS JANUS**

Los inhibidores de las kinasas Janus disminuye la transcripción de genes como CXCL9 y CXCL19. Dentro de este grupo de fármacos, en el tratamiento del vitíligo se han utilizado Tofacitinib (5-10 mg dos veces al día vía oral) y Ruxolitinib (aplicado de manera tópica en las lesiones en forma

de crema 1.5% dos veces al día). Ambos han demostrado mejores resultados en combinación con fototerapia (Bertolani et al., 2021).

El coste y la relativa inaccesibilidad a estos fármacos, además de su potencial carcinogénico, hacen que este no sea el tratamiento sistémico más adecuado, por lo que sería necesario una mayor investigación en nuevas formulaciones tópicas (Bertolani et al., 2021).

- **INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA TÓPICOS**

Los inhibidores de la calcineurina tópicos (TCI) poseen un mecanismo de acción dual: por un lado, inhiben los linfocitos T CD8+ citotóxicos, reduciendo además la producción de citocinas pro-inflamatorias; por otro lado, inducen la repigmentación estimulando la proliferación y migración de los melanocitos, y la síntesis de melanina (Hae Lee et al., 2019). Parece ser que también tienen actividad inhibiendo las células T de memoria, evitando así las recidivas (Bertolani et al., 2021).

Ejemplos de TCI son: tacrolimus (0.03% o 0.1%) y pimecrolimus (1%), aplicados 2 veces al día durante al menos 6 meses. Se prefieren a los corticoides en pacientes con vitíligo localizado en áreas como la cara o con un alto riesgo de atrofia de la piel (como áreas intertriginosas o los genitales) (Bertolani et al., 2021).

- **CICLOSPORINA**

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina oral con una acción inmunomoduladora que puede inhibir la producción de IL-2, y, de esta manera, la activación de los linfocitos T. Se han visto resultados consiguiendo frenar la progresión de la enfermedad administrando 3 mg/kg durante 12 semanas (Bertolani et al., 2021; Searle et al., 2021).

Parece tener especial efectividad siendo administrada tras tratamientos quirúrgicos, pero se necesitan más estudios a larga escala tanto frente a vitíligo estable como inestable para comprobar realmente su efectividad (Bertolani et al., 2021).

- **METOTREXATO**

El metotrexato es un fármaco antimetabolito y anti-folato. Actúa disminuyendo el número de células T capaces de producir TNF- α , aunque el mecanismo por el que lo consigue aún necesita una mayor investigación para ser dilucidado (Bertolani et al., 2021).

Se indica en casos en los que los corticoides orales están contraindicados o para evitar sus riesgos a largo plazo. Existe controversia en cuanto a la posología más adecuada, pero se han visto resultados positivos utilizando una dosis de 10-15 mg a la semana (Dellatorre et al., 2020).

- **AFAMELANOTIDE**

Afamelanotide se trata de un análogo de la hormona estimulante de melanocitos alfa, que actúa uniéndose al receptor de melanocortina 1 (MC1R), estimulando la proliferación de melanocitos y la melanogénesis. MC1R no se encuentra expresado en las células precursoras de melanocitos, por lo que no tiene efecto sobre los melanoblastos (Bertolani et al., 2021).

Se presenta como implantes subcutáneos que, en combinación con fototerapia NB-UVB (pues de esta forma se consigue estimular a los melanoblastos), consigue una efectividad en la repigmentación significativa respecto a grupos placebo (Bertolani et al., 2021; Jia Hong Toh et al., 2020). Sería necesario un estudio más profundo de este fármaco para poder determinar la posología y duración de tratamiento óptimas para el tratamiento del vitíligo.

- **MINOCICLINA**

Este fármaco presenta propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y destructora de radicales libres. Su mecanismo de acción es complejo y aún no se ha dilucidado completamente, pero se ha demostrado que protege a los melanocitos frente al estrés oxidativo *in vitro*. Se sabe que inhibe la producción de radicales libres y citocinas, interfiere en la síntesis de proteínas, y modula la actividad de la metaloproteínasa presente en la matriz intercelular (una enzima participante en la proteólisis). Además, tiene potentes propiedades anti-apoptóticas. Se han observado resultados positivos en cuanto a cese de la actividad de la enfermedad utilizando dosis de 100 mg al día vía oral (Bertolani et al., 2021).

- **ANÁLOGOS VITAMINA D3**

La vitamina D presenta propiedades inhibitorias de la presentación de antígenos, y la expresión de citocinas pro-inflamatorias. Análogos de esta vitamina, como son el Calcipotriol o el Tacalcitol, empleados vía tópica en monoterapia o terapia combinada con fototerapia, se consideran como terapia de segunda línea en vitíligo (Bertolani et al., 2021).

A pesar de los resultados contradictorios en diferentes ensayos aleatorizados, parece ser que la conclusión a la que se llega es que estos análogos, aplicados tras el tratamiento con fototerapia, son efectivos en la mejora de la respuesta ante este tipo de terapia (Liu et al., 2022).

- **5-FLUOROURACILO**

El 5-fluorouracilo es un fármaco antimetabolito análogo de la pirimidina. Posee actividad antimitótica con citotoxicidad selectiva contra keratinocitos en rápida proliferación, por lo que es usado en el tratamiento de cáncer de piel no-melanoma. Uno de sus efectos secundarios es la repigmentación, por lo que se comenzó a probar en el tratamiento de vitíligo (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

De esta manera, se ha comprobado que estimula los melanocitos y aumenta el número de melanosomas en los keratinocitos. Además, induce la liberación de leucotrienos inflamatorios C4 y D4 y aumenta la producción de metaloproteinasa. Todo esto produce un ambiente favorable para la migración de los melanocitos (Bertolani et al., 2021).

Este fármaco se utiliza mediante vía tópica, consiguiendo resultados favorables sobre todo tras procedimientos de abrasión epidérmica (Bertolani et al., 2021). Aun así, se necesita llevar a cabo un mayor número de estudios para llegar a un consenso en cuanto a su posología e indicación (Gianfaldoni et al., 2018).

- **LEVAMISOLE**

El levamisole es un agente antihelmíntico que actúa como agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Además, presenta propiedades inmunomoduladoras, actuando sobre linfocitos T y macrófagos, afectando así a procesos celulares como la fagocitosis, adherencia, quimiotaxis y muerte intracelular (Bertolani et al., 2021).

Frente al vitíligo se ha empleado a una dosis de 150 mg en dos días consecutivos vía oral, y resulta en la inducción de la repigmentación, teniendo resultados aún más favorables si es combinado con terapias más convencionales como los corticoides (Bertolani et al., 2021; Gianfaldoni et al., 2018).

- **ANÁLOGOS DE LA PROSTAGLANDINA F2 (PGF2 α)**

Fármacos como Latanoprost o Bimatoprost son análogos de la PGF2 α originariamente usados en glaucoma. Se observó que, como efecto secundario, inducían la pigmentación de la piel incrementando la melanogénesis, por lo que se ensayó en pacientes con vitíligo mostrando resultados prometedores, y sugiriendo su posible uso en combinación con fototerapia (Bertolani et al., 2021).

- **AGENTES ANTIOXIDANTES**

Estudios sugieren que la incorporación a la dieta de alimentos ricos en antioxidantes, y la toma de suplementos orales, son recomendables en vitíligo por sí mismos y, sobre todo, en combinación con la fototerapia, contrarrestando así el estrés oxidativo inducido por la radiación UV, aumentando la eficacia de este tratamiento (Grimes and Nashawati, 2017). A continuación, mencionaremos algunos ejemplos.

Ginkgo biloba, una planta medicinal usada de manera tradicional en China, ha demostrado tener efectos protectores de melanocitos frente a ROS, activando el Nrf-2 y regulando de esta manera la expresión de ciertos genes involucrados en la defensa frente al estrés oxidativo. Esta acción

se da gracias a sus principios activos encontrados en sus hojas, consistentes en lactonas terpénicas y glucósidos de flavonas. Se puede administrar vía oral a dosis de 40 mg tres veces al día, o 60 mg dos veces (Bertolani et al., 2021).

Polypodium leucotomos se trata de un helecho tropical que posee propiedades inmunomoduladoras e inhibitorias de citocinas proinflamatorias, además de proteger frente al daño inducido por la radiación UV. Su suplementación vía oral a dosis de 250 mg, tres veces al día, ha conseguido resultados satisfactorios en combinación con fototerapia (Bertolani et al., 2021).

Por otra parte, el té verde, conocido por sus múltiples propiedades gracias a las catequinas que contiene, podría ser también beneficioso en casos de vitíligo, debido a su acción antioxidante, antiinflamatoria, anticancerosa y antiaterogénica. La epigallocatequina-3-galato, catequina que actúa reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias, presentando propiedades inmunomoduladoras, resulta prometedora en el tratamiento de vitíligo, por lo que debería ser objeto de ensayos en el futuro (Grimes and Nashawati, 2017).

La piperina, alcaloide principal de la pimienta negra, es capaz de estimular la replicación de los melanocitos e induce la formación de dendritas melanocíticas *in vitro*. Debido a esto, se sugiere que podría ser interesante su combinación con fototerapia (Grimes and Nashawati, 2017).

Otro suplemento a destacar es el ácido α -lipoico, un órganosulfurado que actúa incrementando el nivel de catalasa y disminuyendo la producción de ROS. Se encuentra presente en alimentos como carne de hígado o brócoli, por lo que su incorporación es posible mediante la dieta, además de mediante suplementación oral a dosis de 50 mg diarios, aunque su efectividad debe de ser evaluada mediante la realización de un mayor número de ensayos (Bertolani et al., 2021).

Por último, los flavonoides, componentes polifenólicos con propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antimicrobianas que se pueden encontrar en una gran variedad de alimentos como las frutas, también se ha sugerido su importancia como adyuvantes en la terapia del vitíligo (Bertolani et al., 2021).

4.3. CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE CON VITÍLIGO

El impacto psicosocial del vitíligo es un hecho reconocido. La piel es un factor importante en nuestra interacción con el mundo que nos rodea, y las patologías dermatológicas que se perciben a simple vista pueden limitar el desarrollo psicosocial y la actividad social debido al estigma que estas sufren en la sociedad (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

El nivel de estigmatización del vitíligo varía entre culturas y grupos sociales, dando lugar a variaciones en el Índice de Calidad de Vida Dermatológico (DLQI). Este índice, junto con otras herramientas como el cuestionario Short Form-12, y otras más específicas como la Escala de Impacto del Vitíligo; son instrumentos que permiten comprobar la calidad de vida que los pacientes perciben tener según su experiencia subjetiva (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

Los pacientes con vitíligo a menudo sufren problemas psicológicos, como vergüenza, estrés, ansiedad o depresión. Esto puede desembocar en baja autoestima y aislamiento social. Un meta-análisis de estudios observacionales comprobó era más probable que los pacientes sufrieran depresión en comparación con individuos control de manera significativa (Lai et al., 2017).

En cuanto a la ansiedad, su prevalencia entre los pacientes con vitíligo es comparable entre distintas enfermedades dermatológicas, como pueden ser la psoriasis, el acné... Y, además, su prevalencia es ligeramente mayor en países africanos, probablemente debido a la estigmatización que supone la diferencia entre la falta de pigmentación de las manchas comparado con su fototipo oscuro. En algunas regiones de la India, por ejemplo, el vitíligo se conoce como “la lepra blanca”, derivando en una mayor estigmatización y problema psicosociales (Kussainova et al., 2020).

Aquellas personas afectadas por vitíligo experimentan discriminación por parte del resto de la sociedad, que, debido al desconocimiento de esta enfermedad, no se sienten cómodos junto a pacientes.

Un factor que pone en riesgo la calidad de vida de los pacientes es el comienzo de la enfermedad en la adolescencia. Por otra parte, el comienzo en la infancia supone un impacto que acompaña a los pacientes a lo largo de su vida, asociado a trauma psicosocial. Incluso se ha observado que los niños que padecen esta patología evitan ropa que exponga sus lesiones, limitan su actividad física, y presentan mayores tasas de absentismo escolar. En la adolescencia, la preocupación por su aspecto y sus lesiones hace que su malestar respecto a la enfermedad aumente: el 95% de los adolescentes (15-17 años) se sentían avergonzados por su vitíligo, mientras que en niños (6-14 años), el porcentaje disminuía hasta un 50% (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

Comparado con otras enfermedades dermatológicas, el vitíligo presenta una calidad de vida en general más baja. Según el DLQI, la extensión de las lesiones se correlaciona con una calidad de vida menor, pero parece ser que el factor que más preocupa a los pacientes y que más pone en

riesgo su calidad de vida es la progresión descontrolada de la enfermedad (Bergqvist and Ezzedine, 2020).

Por todo lo expuesto anteriormente, se cree que el tratamiento de esta patología debería consistir no sólo en tratar las lesiones dermatológicas, sino que también debería tener en cuenta el aspecto psicosocial de esta enfermedad, recurriendo a herramientas como la terapia psicológica cognitiva. El estrés psicosocial y la comorbilidad junto a otras enfermedades psiquiátricas deben ser considerados factores relevantes en el vitíligo, pues el estrés es uno de los factores desencadenantes de esta patología (Bergqvist and Ezzedine, 2020; Kussainova et al., 2020; Lai et al., 2017).

5. CONCLUSIONES

A partir de la información que se ha recopilado en esta revisión, se puede concluir que:

1. El vitíligo es la enfermedad despigmentante con mayor prevalencia en el mundo. Se trata de una patología crónica y de carácter autoinmune, aunque en su etiología intervienen diversos factores como son el estrés oxidativo o la predisposición genética del paciente.
2. En la fisiopatología del vitíligo intervienen sucesos como el desequilibrio entre sustancias pro-oxidantes y anti-oxidantes, la existencia de modificaciones en genes que codifican proteínas que participan en los procesos inmunológicos, además de la activación descontrolada de los procesos inmunes innatos y adquiridos.
3. Una mayor investigación respecto a los procesos fisiopatológicos que tienen lugar podría conducirnos hacia el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas que, a su vez, sean útiles para otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Hashimoto o la diabetes tipo I.
4. El abordaje terapéutico del vitíligo varía según si éste es segmentario o no-segmentario, y si se encuentra estabilizado o no. A grandes rasgos, la terapia de elección son corticoides tópicos en lesiones localizadas, y corticoides sistémicos en casos de lesiones que ocupen una gran extensión, generalmente asociados a fototerapia. Su objetivo es detener la progresión de la enfermedad e inducir la repigmentación en las lesiones, pues actualmente se trata de una patología para la que no existe cura.
5. Los linfocitos T de memoria son los principales responsables de los fallos terapéuticos y recidivas, por lo que resulta necesario realizar ensayos con fármacos que inhiban a este tipo de células, como los inhibidores de la calcineurina, para conseguir un mayor éxito terapéutico.

6. La terapia psicológica es un elemento fundamental en el abordaje terapéutico del vitiligo, ya que es común la comorbilidad con el vitiligo de patologías psicológicas como la ansiedad o la depresión. Gracias a la implementación de este tipo de terapia, se consigue aumentar la calidad de vida de los pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Malek ZA, Jordan C, Ho T, Parth J, Upadhyay R, Fleischer A. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell Melanoma Res* 2020;33(6):778–87. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12878>.

Agarwal S, Changotra H. Association of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 +1858C→T polymorphism and susceptibility to vitiligo: Systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2017;83(2):183–9. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.199422>.

Agrawal S, Kumar A, Dhali T, Majhi S. Comparison of Oxidant-Antioxidant Status in Patients with Vitiligo and Healthy Population. *Kathmandu Univ Med J* 2014;46(2):132–6.

Aguilera-Durán G, Romo-Mancillas A. Computational Study of C-X-C Chemokine Receptor (CXCR)3 Binding with Its Natural Agonists Chemokine (C-X-C Motif) Ligand (CXCL)9, 10 and 11 and with Synthetic Antagonists: Insights of Receptor Activation towards Drug Design for Vitiligo. *Molecules* 2020;25(4413):1–30. <https://doi.org/10.3390/molecules25194413>.

Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of Vitiligo and Associated Autoimmune Diseases in Caucasian Probands and Their Families. *Pigment Cell Res* 2003;16:208–14.

Andrade SA, Guimarães I, Baeta R, Ribeiro MM, Pratavieira S, Bagnato VS, et al. Mucosal vitiligo in angles of the mouth: clinical and fluorescence aspects. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65(3):330–2. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.65.3.330>.

Bae JM, Lee RW. 365-nm narrowband Wood's lamp for vitiligo and hypopigmentation disorders. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(4):E283–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.064>.

Behfarjam F, Mansouri P, Jadali Z. Imbalance of Peripheral Blood T Helper Type 17 Responses in Patients with Vitiligo. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2018;17(2):171–8.

Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020;236(6):571–92. <https://doi.org/10.1159/000506103>.

Bertolani M, Rodighiero E, De Felici Del Giudice MB, Lotti T, Feliciani C, Satolli F. Vitiligo: What's old, what's new. *Dermatol Rep* 2021;13(9142):1–6. <https://doi.org/10.4081/dr.2021.9142>.

Bertolotti A, Boniface K, Vergier B, Mossalayi D, Taieb A, Ezzedine K, et al. Type I interferon signature in the initiation of the immune response in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27(3):398–407. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12219>.

Bieber K, Izumi K, Perl A, Hammers CM, Boehncke W-H, Costantino Brembilla N. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. *Front Immunol* 2019;10(1198):1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01198>.

Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, Dessarthe B, Martins C, Boukhedouni N, et al. Vitiligo Skin Is Imprinted with Resident Memory CD8 T Cells Expressing CXCR3. *J Invest Dermatol* 2018a;138(2):355–64. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.038>.

Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018b;54(1):52–67. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8622-7>.

Cavalié M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudié H, Castela E, Bahadoran P, et al. Maintenance Therapy of Adult Vitiligo with 0.1% Tacrolimus Ointment: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study. *J Invest Dermatol* 2015;135(4):970–4. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.527>.

Chen J, Li S, Li C. Mechanisms of melanocyte death in vitiligo. *Med Res Rev* 2021;41(2):1138–66. <https://doi.org/10.1002/med.21754>.

Cheuk S, Schlums H, Gallais Sérézal I, Martini E, Chiang SC, Marquardt N, et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity* 2017;46(2):287–300. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.009>.

Cui T, Zhang W, Li S, Chen X, Chang Y, Yi X, et al. Oxidative Stress–Induced HMGB1 Release from Melanocytes: A Paracrine Mechanism Underlying the Cutaneous Inflammation in Vitiligo. *J Invest Dermatol* 2019;139(10):2174–84. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.03.1148>.

Cui W, Kalia V, Sheridan BS, Merkler D, Steinbach K, Vincenti I. Resident-Memory T Cells in Tissue-Restricted Immune Responses: For Better or Worse? *Front Immunol* 2018;9(2827):1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02827>.

Dellatorre G, Antelo DAP, Bedrikow RB, Cestari TF, Follador I, Ramos DG, et al. Consensus on the treatment of vitiligo – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2020;95(S1):70–82. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.007>.

Deshpande AJ. 308nm excimer lamp monotherapy for lip vitiligo-a short case series. *J Cosmet Laser Ther* 2020(6-8);22:253–5. <https://doi.org/10.1080/14764172.2021.1936065>.

Esmat SM, Hadidi HHE, Hegazy RA, Gawdat HI, Tawdy AM, Fawzy MM, et al. Increased tenascin C and DKK1 in vitiligo: possible role of fibroblasts in acral and non-acral disease. *Arch Dermatol Res* 2018;310(5):425–30. <https://doi.org/10.1007/s00403-018-1830-z>.

Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones · Heather, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *Am J Clin Dermatol* 2021;22:757–74. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00631-6>.

Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CCE, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25(3):E1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>.

Faraj S, Kemp EH, Gawkrödger DJ. Patho-immunological mechanisms of vitiligo: the role of the innate and adaptive immunities and environmental stress factors. *Clin Exp Immunol* 2022;207(1):27–43. <https://doi.org/10.1093/cei/uxab002>.

Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol* 2020;38:621–48. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919>.

Gandhi K, Ezzedine K, Anastassopoulos KP, Patel R, Sikirica V, Daniel SR, et al. Prevalence of Vitiligo Among Adults in the United States Supplemental content. *JAMA Dermatol* 2022;158(1):43–50. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4724>.

van Geel N, de Lille S, Vandenhoute S, Gauthier Y, Mollet I, Brochez L, et al. Different phenotypes of segmental vitiligo based on a clinical observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(6):673–8. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03847.x>.

van Geel N, Speeckaert R. Segmental Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35(2):145–50. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.005>.

Gholijani N, Yazdani MR, Dastgheib L. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease. *Arch Dermatol Res* 2020;312(2):123–31. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01996-9>.

Gianfaldoni S, Tchernev G, Lotti J, Wollina U, Satolli F, Rovesti M, et al. Unconventional Treatments for Vitiligo: Are They (Un) Satisfactory? *J Med Sci* 2018;6(1):170–5. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.038>.

Giri PS, Dwivedi M, Begum R. Decreased suppression of CD8+ and CD4+ T cells by peripheral regulatory T cells in generalized vitiligo due to reduced NFATC1 and FOXP3 proteins. *Exp Dermatol* 2020;29(8):759–75. <https://doi.org/10.1111/exd.14157>.

Grimes PE, Nashawati R. The Role of Diet and Supplements in Vitiligo Management. *Dermatol Clin* 2017;35(2):235–43. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.012>.

Hae Lee J, Sun Kwon H, Mi Jung H, Lee H, Moon Kim G, Woo Yim H, et al. Treatment Outcomes of Topical Calcineurin Inhibitor Therapy for Patients With Vitiligo A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019;155(8):929–38. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0696>.

He Y, Li S, Zhang W, Dai W, Cui T, Wang G, et al. Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H₂O₂-induced oxidative stress in vitiligo. *Sci Rep* 2017;7(42394):1–11. <https://doi.org/10.1038/srep42394>.

Hetz C, Papa FR. The Unfolded Protein Response and Cell Fate Control. *Mol Cell* 2018;69(2):169–81. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.06.017>.

Huraib G, al Harthi F, Arfin M, Aljamal A. Association of Functional Polymorphism in Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22 (PTPN22) Gene with Vitiligo. *Biomark Insights* 2020;15:1–5. <https://doi.org/10.1177/1177271920903038>.

Jacquemin C, Rambert J, Guillet S, Thiolat D, Boukhedouni N, Doutre MS, et al. Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *Br J Dermatol* 2017;177(5):1367–75. <https://doi.org/10.1111/bjd.15550>.

Jia Hong Toh J, Yee Chuah S, Jhingan A, Chong W-S, Tien Guan Thng S. Afamelanotide implants and narrow-band ultraviolet B phototherapy for the treatment of nonsegmental vitiligo in Asians. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(6):1517–9. <https://doi.org/10.17632/kh5pzmdbhs.1>.

Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, Zhu L, Cui T, et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H₂O₂-induced oxidative stress response: A possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol* 2014;134(8):2221–30. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.152>.

Jimenez-Brito G, Garza-de-La-Peña E, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A. Serum Antibodies to Melanocytes in Patients With Vitiligo Are Predictors of Disease Progression. *SKINmed* 2016;14(1):17–22.

Khaitan BK, Kathuria S, Ramam M. A descriptive study to characterize segmental vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(6):715–21. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.102362>.

Khurram H, AlGhamdi KM, Bedaiwi KM, AlBalahi NM. Multivariate analysis of factors associated with the Koebner phenomenon in vitiligo: An observational study of 381 patients. *Ann Dermatol* 2017;29(3):302–6. <https://doi.org/10.5021/ad.2017.29.3.302>.

Klarquist J, Denman CJ, Hernandez C, Wainwright DJ, Strickland FM, Overbeck A, et al. Reduced skin homing by functional Treg in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010;23:276–86. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2010.00688.x>.

Koga M, Tango T. Clinical features and course of type A and type B vitiligo. *Br J Dermatol* 1988;118:223–8.

Krü Ger C, Schallreuter KU, Arndt M, Arndt EM. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol* 2012;51:1206–12.

Kussainova A, KassymID L, Akhmetova A, Glushkova N, Sabirov U, Adilgozhina S, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2020;15(11):1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241445>.

Lai YC, Yew YW, Kennedy C, Schwartz RA. Vitiligo and depression: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol* 2017;177(3):708–18. <https://doi.org/10.1111/bjd.15199>.

Ledsgaard L, Kilstrup M, Karatt-Vellatt A, McCafferty J, Laustsen AH. Basics of antibody phage display technology. *Toxins (Basel)* 2018;10(236):1-15. <https://doi.org/10.3390/toxins10060236>.

Li S, Kang P, Zhang W, Jian Z, Zhang Q, Yi X, et al. Activated NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome in keratinocytes promotes cutaneous T-cell response in patients with vitiligo. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(2):632–45. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.036>.

Lili Y, Yi W, Ji Y, Yue S, Weimin S. Global Activation of CD8 + Cytotoxic T Lymphocytes Correlates with an Impairment in Regulatory T Cells in Patients with Generalized Vitiligo. *PLoS ONE* 2012;7(5):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037513>.

Lin X, Meng X, Song Z, Lin J. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) as a potential therapeutic target for vitiligo. *Arch Biochem Biophys* 2020;696:1–33. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108670>.

Liu X, Yao Z, Wang Y, Chai L, Zhou X. Vitamin D analogs combined with different types of phototherapy in the treatment of vitiligo: A systematic review of randomized trials and within-patient studies. *Int Immunopharmacol* 2022;109:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108789>.

Lu T, Gao T, Wang A, Jin Y, Li Q, Li C. Vitiligo prevalence study in Shaanxi Province, China. *Int J Dermatol* 2006;46:47–51.

Manga P, Choudhury N. The unfolded protein and integrated stress response in melanoma and vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2020;34(2):204–11. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12947>.

Martins C, Darrigade AS, Jacquemin C, Barnetche T, Taieb A, Ezzedine K, et al. Phenotype and function of circulating memory T cells in human vitiligo. *Br J Dermatol* 2020;183(5):899–908. <https://doi.org/10.1111/bjd.18902>.

Mei-cai Z, Hong-yu M, Zhi Z, Cheng-chang L, Wei L, Guang Z. Detection of auto antibodies and transplantation of cultured autologous melanocytes for the treatment of vitiligo. *Exp Ther Med* 2017;13:23–8. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3949>.

Mitra S, de Sarkar S, Pradhan A, Pati AK, Pradhan R, Mondal D, et al. Levels of oxidative damage and proinflammatory cytokines are enhanced in patients with active vitiligo. *Free Radic Res* 2017;51(11-12):986–94. <https://doi.org/10.1080/10715762.2017.1402303>.

Mosenson JA, Eby JM, Hernandez C, le Poole IC, le Poole C. A central role for inducible heat-shock protein 70 in autoimmune vitiligo. *Exp Dermatol* 2013a;22(1):566–9. <https://doi.org/10.1111/exd.12183>.

Mosenson JA, Flood K, Klarquist J, Eby JM, Koshoffer A, Boissy RE, et al. Preferential secretion of inducible HSP70 by vitiligo melanocytes under stress. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014;27(2):209–20. <https://doi.org/10.1111/pcmr.12208>.

Mosenson JA, Zloza A, Klarquist J, Barfuss AJ, Guevara-Patino JA, le Poole IC. HSP70i is a critical component of the immune response leading to vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25(1):88–98. <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2011.00916.x>.

Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, Garrett-Mayer E, Eby JM, Huelsmann EJ, et al. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med* 2013b;5(174):1–25. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005127>.

Neveen Emad S, Heba Mohamed AE-K, Asmaa Em I, Rehab Mohammed S. Nuclear Factor Erythroid-2-related Factor 2 Gene Polymorphisms in Vitiligo. *J Clin Aesthet Dermatol* 2021;14(6):14–7.

Ochoa-Ramírez LA, Díaz-Camacho SP, Becerra-Loaiza DS, Verdugo-Nieto L, Muñoz-Estrada VF, Servín-Vázquez LA, et al. Catalase but not vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with nonsegmental vitiligo in Northwestern Mexicans. *Int J Dermatol* 2019;58(11):1264–9. <https://doi.org/10.1111/ijd.14508>.

Picardo M, Dell’Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:1-16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.11>.

Plaza-Rojas L, Guevara-Patiño JA. The Role of the NKG2D in Vitiligo. *Front Immunol* 2021;12(624131):1-10. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.624131/FULL>.

le Poole IC, van den Wijngaard RMJGJ, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol* 1997;137:171–8.

le Poole IC, Mehrotra S. Replenishing Regulatory T Cells to Halt Depigmentation in Vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2017;18(2):S38–45. <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2016.10.023>.

le Poole IC, Sarangarajan R, Zhao Y, Stennett LS, Brown TL, Sheth P, et al. “VIT1”, A Novel Gene Associated with Vitiligo. *Pigment Cell Res* 2001;14(6):475–84.

Qiu L, Song Z, Setaluri V. Oxidative stress and vitiligo: The Nrf2-ARE signaling connection. *J Invest Dermatol* 2014;134(8):2074–6. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.241>.

Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med* 2014;6(223):1–26. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007811>.

Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: Danger from within. *Curr Opin Immunol* 2013;25(6):676–82. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.10.010>.

Romano-Lozano V, Cruz-Avelar A, Peralta Pedrero ML. Factor nuclear eritroide similar al factor 2 (Nrf2) en el vitiligo. *Actas Dermosifiliogr* 2022;2978:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.02.025>.

Said-Fernandez SL, Sanchez-Domínguez CN, Salinas-Santander MA, Martinez-Rodriguez HG. Novel immunological and genetic factors associated with vitiligo: A review. *Exp Ther Med* 2021;21(312):1-13. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9743>.

Salem MMAEL, Shalhaf M, Gibbons NCJ, Chavan B, Thornton JM, Schallreuter KU. Enhanced DNA binding capacity on up-regulated epidermal wild-type p53 in vitiligo by H2O2-mediated oxidation: a possible repair mechanism for DNA damage. *FASEB J* 2009;23(11):3790–807. <https://doi.org/10.1096/fj.09-132621>.

Sarma N. Nonsegmental vitiligo follows Blaschko's lines and embryonic pigmentary segments. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2020;86(4):350–8. https://doi.org/10.4103/ijdvl.IJDVL_790_18.

Schunter JA, Löffler D, Wiesner T, Kovacs P, Badenhoop K, Aust G, et al. A novel FoxD3 variant is associated with vitiligo and elevated thyroid auto-antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(10):E1335–42. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2126>.

Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Vitiligo: an update on systemic treatments. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(2):248–58. <https://doi.org/10.1111/ced.14435>.

Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(3):149–56.

Seung KH, Ho JL. Segmental vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:671–4.

Silverberg NB. Update on childhood vitiligo. *Curr Opin Pediatr* 2010;22(4):445–52. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32833b6ac3>.

Song P, Li K, Liu L, Wang X, Jian Z, Zhang W, et al. Genetic polymorphism of the Nrf2 promoter region is associated with vitiligo risk in Han Chinese populations. *J Cell Mol Med* 2016;20(10):1840–50. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12874>.

Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. *American Journal of Clinical Dermatology* 2017;18(6):733–44. <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0298-5>.

Spritz R, Andersen G. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin* 2017;35(2):245–55. <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.013>.

Sravani P v., Babu NK, Gopal KVT, Rao GRR, Rao AR, Moorthy B, et al. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75(3):268–71. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.48427>.

Sushama S, Dixit N, Gautam RK, Arora P, Khurana A, Anubhuti A. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17, IL-22, and TNF- α) in vitiligo—New insight into pathogenesis of disease. *J Cosmet Dermatol* 2019;18(1):337–41. <https://doi.org/10.1111/jocd.12517>.

Toosi S, Orlow SJ, Manga P. Vitiligo-inducing phenols activate the unfolded protein response in melanocytes resulting in upregulation of IL6 and IL8. *J Invest Dermatol* 2012;132(11):2601–9. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.181>.

Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquelin A, Luci C, Cardot-Leccia N, et al. Innate lymphocyte-induced CXCR3B-mediated melanocyte apoptosis is a potential initiator of T-cell autoreactivity in vitiligo. *Nat Commun* 2019;10(2178):1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09963-8>.

Unal A, Uce Ozkol H, Bayram Y, Akdeniz N. Comparison of tyrosinase antibody, tyrosinase-related protein-1 and-2 antibodies, melanin-concentrating hormone receptor antibody levels with autologous serum skin test and autologous plasma skin test results in patients with vitiligo. *Adv Dermatol Allergol* 2021;3(3):473–9. <https://doi.org/10.5114/ada.2020.93272>.

Wang XX, Wang QQ, Wu JQ, Jiang M, Chen L, Zhang CF, et al. Increased expression of CXCR3 and its ligands in patients with vitiligo and CXCL10 as a potential clinical marker for vitiligo. *Br J Dermatol* 2016;174(6):1318–26. <https://doi.org/10.1111/bjd.14416>.

Wang Y, Li S, Li C. Clinical Features, Immunopathogenesis, and Therapeutic Strategies in Vitiligo. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021;61(3):299–323. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08868-z>.

Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP, Kemp EH. Autoantigens in vitiligo identified by the serological selection of a phage-displayed melanocyte cDNA expression library. *J Invest Dermatol* 2010;130(1):230–40. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.207>.

Xiong Y, Piao W, Colin Brinkman C, Li L, Kulinski JM, Olivera A, et al. CD4 T cell sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR)1 and S1PR4 and endothelial S1PR2 regulate afferent lymphatic migration. *Sci Immunol* 2019;4(33):1-29. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aav1263>.

Zhang J, Wang X, Wang T, Zhou C, Shen Y, Ding X, et al. Prevalence and Clinical Profile of Vitiligo in China: A Community-based Study in Six Cities. *Acta Derm Venereol* 2013;93:62–5. <https://doi.org/10.2340/00015555-1397>.

Zhang Y, Liu L, Jin L, Yi X, Dang E, Yang Y, et al. Oxidative stress-induced calreticulin expression and translocation: New insights into the destruction of melanocytes. *J Invest Dermatol* 2014;134(1):183–91. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.268>.

Zhen Y, Yao L, Zhong S, Song Y, Cui Y, Li S. Enhanced Th1 and Th17 responses in peripheral blood in active non-segmental vitiligo. *Arch Dermatol Res* 2016;308(10):703–10. <https://doi.org/10.1007/s00403-016-1690-3>.

Zhu M, Liu C, Wang D, Zhan Z. Detection of serum anti-melanocyte antibodies and identification of related antigens in patients with vitiligo. *Genet Mol Res* 2015;14(4):16060–73. <https://doi.org/10.4238/2015.December.7.19>.

Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for Vitiligo. *Dermatol Clin* 2020;38(1):55–62. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.08.005>.

ANEXO I. ALGORITMO TERAPÉUTICO DEL VITÍLIGO SEGÚN LA SOCIEDAD BRASILEÑA DE DERMATOLOGÍA. Disponible para su lectura en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7772607/>.