



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

**VITÍLIGO, ENFERMEDAD MULTIFUNCIONAL Y
POLIGÉNICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA**

AUTORA: DAISY YADIRA MARIN VARGAS

DIRECTORA: Q.F. KARLA ESTEFANIA PACHECO CARDENAS, MSc.

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOFARMACIA

VITÍLIGO, ENFERMEDAD MULTIFUNCIONAL Y POLIGÉNICA.

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE QUÍMICA FARMACEUTA**

AUTORA: DAISY YADIRA MARIN VARGAS

DIRECTORA: Q.F. KARLA ESTEFANIA PACHECO CARDENAS, MSc.

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Yo, **Daisy Yadira Marin Vargas** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0105456156**. Declaro ser la autora de la obra: "**Vitíligo, enfermedad multifuncional y poligénica**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 04 de marzo del 2022.

Daisy Yadira Marin Vargas

C.I. 0105456156

CERTIFICACIÓN:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado **“VITILIGO, ENFERMEDAD MULTIFUNCIONAL Y POLIGÉNICA”**, realizado por **MARIN VARGAS DAISY YADIRA**, ha sido revisado y orientado durante su ejecución bajo el asesoramiento permanente de mi persona en calidad de Tutora, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que está expedito para su sustentación.

Cuenca, **04 de marzo de 2022**



Firma

Q.F. Karla Pacheco Cárdenas

RESUMEN

El vitíligo se caracteriza por la pérdida de melanocitos evidenciada por máculas de color claro que promueven la alteración en la uniformidad del tono de la piel, varias son las teorías e hipótesis asociadas a la patogenia mismas que imposibilitan esquemas de tratamiento adecuados para dicha afección.

Objetivo: Caracterizar los principales mecanismos que intervienen en la aparición del vitíligo, a partir de una revisión bibliográfica de la literatura durante el periodo 2000 – 2020

Metodología: La metodología empleada fue de tipo documental bibliográfico basado en la recopilación de información con referente a los mecanismos que intervienen en la aparición del vitíligo a partir de las bases de datos científicas.

Resultados: La disminución de la capacidad de los melanocitos para producir melanina se relacionan con factores genéticos, estrés oxidativo, intervención del sistema inmune aunado a ello diversas hipótesis aún en fase de investigación. Sin embargo, se denota la relación directa con afecciones dermatológicas como alopecia, leucotriquia, poliosis, canas prematuras y psoriasis.

Conclusiones: El vitíligo se caracteriza por la aparición de máculas acromáticas en la piel, las membranas mucosas o ambas, aunque es conocida desde hace muchos años, su causa no se ha esclarecido por completo y actualmente se consideran varios mecanismos o hipótesis, lo cual se asocia con la falta de terapias efectivas que logren la repigmentación total en los pacientes.

Palabras clave: Vitíligo, máculas, melanocitos, tratamiento.

ABSTRACT

Vitiligo is characterized by the loss of melanocytes evidenced by light-colored macules that promote the alteration in the uniformity of skin tone. There are several theories and hypotheses associated with the pathogenesis that make it impossible to develop adequate treatment schemes for this condition.

Objective: To characterize the main mechanisms involved in the appearance of vitiligo, based on a bibliographic review of the literature during the period 2000 - 2020.

Methodology: The methodology used was of bibliographic documentary type based on the compilation of information regarding the mechanisms involved in the appearance of vitiligo from scientific databases.

Results: The decrease in the capacity of melanocytes to produce melanin is related to genetic factors, oxidative stress, the intervention of the immune system, and several hypotheses still under investigation. However, the direct relationship with dermatological conditions such as alopecia, leukonychia, poliosis, premature graying, and psoriasis is denoted.

Conclusions: Vitiligo is characterized by the appearance of achromatic macules on the skin, mucous membranes, or both, although it has been known for many years, its cause has not been completely clarified and currently several mechanisms or hypotheses are considered, which is associated with the lack of effective therapies that achieve total re pigmentation in patients.

Keywords: Vitiligo, macules, melanocytes, treatment

ÍNDICE

RESUMEN	ii
ABSTRACT	¡Error! Marcador no definido.
ABREVIATURAS	57
ÍNDICE.....	iv
DEDICATORIA.	vi
AGRADECIMIENTOS:	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	4
I.3.- OBJETIVOS	6
I.3.1.-Objetivo General	6
I.3.2.-Objetivos Específicos:.....	6
II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	8
Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra ¡Error! Marcador no definido.	
II.2.- ASPECTOS ÉTICOS.....	9
III. DESARROLLO CONCEPTUAL	11
III.1. ANTECEDENTES.....	11
III. 2 DEFINICIÓN TEÓRICA	12
IV. SUSTANCIAS QUÍMICAS DIRECTAMENTE IMPLICADAS EN LA INDUCCIÓN DEL VITÍLIGO	26
IV.1. Monobencil éter de hidroquinona	26
IV.2. 4-TERC-BUTILCATECOL	26

IV.3. 4-TERT-BUTILFENOL (4-TBP) Y 4-TERT-AMILFENOL (4-TAP)	27
IV.4. TINTES	27
IV.5. MECANISMO DEL VITÍLIGO INDUCIDO POR SUSTANCIAS QUÍMICAS	28
V. MANEJO DEL VITILIGO.....	33
V. 1. TRATAMIENTO	33
V. 2. TRATAMIENTOS DE ESTABILIZACIÓN	33
V. 3. TRATAMIENTOS REPIGMENTANTES	36
V. 4. TRATAMIENTOS ESTABILIZANTES Y REPIGMENTANTES.....	37
V. 5. TERAPIAS DIRIGIDAS - TARGET	39
V. 6. OTROS PROCEDIMIENTOS.....	39
V.7. PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN EL VITÍLIGO	39
V.7.1. Células T de memoria residentes	39
V.7.2. T helper tipo 1: perfil inmunológico sesgado en el vitíligo	40
V.7.3. Citocinas y sus vías de señalización.....	41
V.7.4. Promoción de la regeneración de los melanocitos.....	41
V.7.5. Anomalías intrínsecas de los melanocitos.....	42
V.7.6. Estimular las células madre de melanocitos	42
VI.1.- CONCLUSIONES.....	47
VI.2.- RECOMENDACIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA.....	49

DEDICATORIA.

Dedicado a mi papito Dios a mi inspiración y mi mayor fuente de amor; mi tío Marcelo, a mi madre Mariana, mi hijo Mathias y mi esposo Gabriel, quienes fueron el pilar fundamental, mi apoyo incondicional durante todo este proceso.

Daisy Marin

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quiero expresar este agradecimiento a muy estimada MSc Karla Pacheco, Tutora de tesis; quien gracias a su paciencia y consejos me ha sabido guiar durante todo este largo proceso.

A mi mamita quien ha sido mi apoyo incondicional desde el principio hasta el final de mi carrera profesional; a mi tío Marcelo a quien le agradezco infinitamente por su apoyo y que gracias a el hoy podré llegar a mi objetivo el cual día me propuse [U1].

Y finalmente a mi esposo Andres y a mi hijo Mathias por ser mi fortaleza y apoyarme siempre.

Daisy Marin

I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia se han descubierto numerosas patologías que se manifiestan interna o externamente de diferentes formas, lo que plantea interrogantes sobre su etiopatogenia, a la vez que ofrece interesantes hipótesis sobre su causa. Se han presentado un gran grupo de patologías a la que se le atribuyen múltiples causas y factores variados como la genética, el sistema inmunológico, el nivel de estrés, aspectos ambientales que interviene en mayor proporción a la aparición

de una enfermedad y otros como mediadores químicos que son liberados a través de los impulsos nerviosos neuronales.

Al vitíligo se lo conoce como una pérdida de melanocitos y esta pérdida ocasiona una despigmentación de la piel que se manifiesta de diferentes formas y tamaños, de manera principal como máculas de color blanco dejando como evidencia una alteración en la uniformidad del color de la piel. Aunque a sus causas se postulan varias teorías, algunas de ellas demuestran la realidad detrás de esta patología y en ella integran un sinnúmero de mecanismo y vías que intervienen en las células melanocíticas (1).

Se presentan en diferentes partes del cuerpo, de manera especial en la cara, codos, rodillas, manos y pies, es caracterizada por presentar síntomas de baja autoestima y trastornos en los estados de ánimo del paciente, afecta en gran parte a las personas de piel más oscura (2).

Entre las causas más comunes se encuentran los factores genéticos que conducen a la mancha hereditaria, incluido los fenotipos mendelianos, multifactoriales y poligénicos de penetrancia incompleta, asociados de manera directa con genes que intervienen en la síntesis de melanina, así como la regulación de la autoinmunidad mediante la intervención de autoanticuerpos circulantes dirigidos hacia los antígenos de la superficie celular melanocítica; y la respuesta al estrés oxidativo se produce la autodestrucción de los melanocitos debido a la acumulación de radicales libres tóxicos. (3).

El vitíligo se divide en dos tipos principales, el vitíligo segmentario (SV) y el vitíligo no segmentario (NSV). Este último también incluye tres subgrupos principales, vitíligo generalizado, acrofacial y universal. Recientemente, el vitíligo mixto (MV) ha sido descrito como un SV inicial, que más tarde se extiende en forma de NSV. Sin embargo, debido a que el progreso del vitíligo es impredecible, no es raro que NSV evolucione con el tiempo y modifique su extensión y distribución (4).

Actualmente no existe un tratamiento efectivo, y los tratamientos que han demostrado ser exitosos incluyen la terapia de luz (fototerapia), tratamientos tópicos como corticoides e inhibidores de la calcineurina, kelina y otros, mediante la modulación del sistema inmune (5). El tratamiento debe seleccionarse individualmente porque no todos los pacientes tienen lesiones similares, son de diferentes causas y de distintos orígenes (4).

El reconocimiento del estado emocional del paciente debido al vitíligo es fundamental para el manejo en conjunto con las terapias, por ello el apoyo psicológico y el manejo de las emociones es importante ya que a un paciente le afecta el estilo de vida, estéticamente como terapia de apoyo se utiliza el maquillaje y esto es un buen resultado para mejorar la autoestima del paciente (6).

CAPÍTULO I
PLANTEAMIENTO TEÓRICO.

I.1.- PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.

La despigmentación en la piel es ocasionada por una alteración en el desempeño de los melanocitos, células especializadas que son capaces de producir melanina que al mismo tiempo brinda el color característico de la piel. A esta despigmentación se le denomina Vitiligo (7).

El vitiligo se presenta en miles de personas en todo alrededor del mundo y su origen deriva en varios factores; algunos investigadores lo asocian con mecanismos autoinmunes, mecanismos bioquímicos, funciones oxidantes-antioxidantes, neurales y virales, así también a factores genéticos de herencia caracterizadas por un patrón no mendeliano de penetrancia incompleta, convergencia de múltiples patologías, sin embargo, se llega a la conclusión en que no es más que la alteración en la producción de melanina (8).

No obstante, los mecanismos que conllevan al vitiligo no son muy detallados, en especial aquellos que son de origen poligénico, autoinmune y oxidante-antioxidante que conllevan diversos mecanismos afectados que involucra la síntesis de melanina, el resultado al estrés oxidativo, el control de la autoinmunidad por la presencia de autoanticuerpos que actúan directamente sobre los melanocitos y además de la disminución de la actividad del gen catalasa que como resultado ocasiona daño celular por la aparición de radicales de oxígeno relativamente altas (8).

La ausencia de información acerca de los mecanismos que involucran al vitiligo, su origen y sus causas han hecho de ésta una enfermedad desconocida y discriminada por la forma en que esta se manifiesta, que, al mismo tiempo ocasiona problemas de estética en aquellas personas que padecen esta patología.

I.2.- JUSTIFICACIÓN

El vitíligo se caracteriza por una despigmentación cutánea en donde diferentes mecanismos intervienen en la capacidad de los melanocitos para producir melanina y brindar el color característico de la piel. Su diagnóstico es fundamental para encontrar su origen ya que en ello intervienen múltiples factores (6).

Los datos recopilados en esta investigación sirven de información base para indagar y extender conocimientos en el sector de estudio relacionados con el vitíligo y su patogenia, beneficiando a pacientes que sobrellevan esta enfermedad, aportando con información actualizada para conocer y comprender el vitíligo; Si bien el autor del estudio se destaca como beneficiario directo, su resultado final permitirá obtener el crédito académico requerido para obtener la certificación de Química Farmacéutica.

I.2.1.- PREGUNTA CIENTÍFICA:

¿Cuáles son los principales mecanismos que intervienen en la aparición del vitíligo, a partir de una revisión bibliográfica de la literatura durante el periodo 2000 - 2020?

I.2.2.- HIPOTESIS:

Los principales mecanismos se desconocen, sin embargo, se argumenta mucho del origen genético como principal factor desencadenante multicausal.

I.3.- OBJETIVOS

I.3.1.-Objetivo General:

Caracterizar los principales mecanismos que intervienen en la aparición del vitiligo, a partir de una revisión bibliográfica de la literatura durante el periodo 2000 - 2020.

I.3.2.-Objetivos Específicos:

1. Establecer los principales mecanismos que disminuyen la capacidad de los melanocitos para producir melanina.
2. Relacionar el grado de afección, con el origen y los tipos de Vitiligo que se presentan.
3. Especificar las características y los factores influyentes que determinan el tipo de manifestaciones dermatológicas que conducen al Vitiligo.

CAPÍTULO II
METODOLOGÍA

II.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Tipo de investigación:

Investigación de pauta descriptiva de revisión bibliográfica documental basada en la recopilación informativa obtenida por artículos de investigación relacionados con los principales mecanismos que intervienen en la aparición del vitiligo.

Universo de estudio, tratamiento muestral y muestra

La búsqueda bibliográfica se efectuó a partir de apartados científicos que integran entre los años 2000 a 2020 en inglés/español. Para la búsqueda se emplearon los términos vitiligo, máculas, melanocitos, tratamiento.

La recolección de la información se desarrolló desde las bases de datos de: Redalyc, Scielo, PubMed, Web of Science, Google Académico y el repositorio virtual perteneciente a la Universidad Católica de Cuenca. Los enunciados que priorizaron en la investigación fueron, “Características clínico - epidemiológicas del vitiligo”, “Despigmentación cutánea”, “Generalidades del vitiligo”, “Manifestaciones clínicas del vitiligo”.

Criterios de inclusión

- ✓ Artículos publicados en el período 2000-2020.
- ✓ Artículos originales y metaanálisis en español e inglés.
- ✓ Variedades originales de origen local e internacional.

Criterios de exclusión

- ✓ Artículos publicados fuera del periodo de investigación.

Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

Para encontrar información se han utilizado palabras clave en español e inglés junto con buscadores lógicos como: vitiligo y características clínicas “vitiligo and clinical features”, máculas y despigmentación cutánea “macules and skin depigmentation”.

Se hallaron 79 artículos como producto de la búsqueda de información, de los cuales 70 fueron elegidos para su uso en la investigación. Los 9 restantes se excluyeron debido a que estuvieron en idiomas diferentes al inglés/español o estuvieron duplicados. Los estudios se asignan al Director de Bibliografía de Zotero, que se utiliza para referirse a la bibliografía correspondiente en las Regulaciones de Vancouver.

II.2.- ASPECTOS ÉTICOS

Es una investigación bibliográfica la cual estuvo basada en la búsqueda de información verídica relacionados con el tema, por el cual no requiere la participación de experimentos con animales, ni seres humanos y por ello no incluye aspectos bioéticos. La investigación no comprende conflictos de interés cuya información presentada en el presente trabajo respeta los derechos de autor.

CAPÍTULO III

III. DESARROLLO CONCEPTUAL

III.1. ANTECEDENTES

El Vitíligo es conocido desde la antigüedad, autores asumen que fue Celsius el primero en mencionar este término en su libro Medicina publicado en el siglo I ac. Algunos aluden a que proviene de la palabra latina "vituli", para simular la alopecia areata en el cuero cabelludo, otros se refieren al término "vitelius".(9).

Para 1833, Casenave y Sedle en su libro publicado en el mismo año realizan una descripción del trastorno pigmentario, luego, el término se usó correctamente y se clasificó como una enfermedad cutánea despigmentante también asociada con estrés emocional (9). En este sentido, la literatura indica que la condición es considerada un trastorno de la piel con consecuencias psicológicas, o sea, dermatosis despigmentante psicológica, que puede ser diagnosticada con lámpara de Wood. (9).

A nivel mundial existe un aproximado de 0,5 a 2% de la población que la padecen. Se presenta mayormente en los menores, aunque puede revelarse a cualquier edad. Su distribución geográfica parece demostrar algunas diferencias: por ejemplo, en Asia, un estudio en la provincia de Shaanxi de China informó una prevalencia tan baja como 0.093%, mientras que las regiones de la India demostraban tasas altas como 8.8% (10).

En Italia se revelan porcentajes de 0,17% en hombres mayores de 18 años, mientras que en Estados Unidos un bajo valor de 0,2%, Francia con el 0,18%. En Brasil existe una prevalencia establecida en niños con un 0,04% de la población, en cambio, puede llegar a alcanzar el 8.8% en ciertas poblaciones, aunque su incidencia exacta es difícil de calcular (11).

En la actualidad el término Vitíligo es considerado una enfermedad a la que se atribuyen varios factores, por un lado los más destacados son los factores ambientales y genéticos, y por el otro lado se asumen hipótesis de que la destrucción de los melanocitos es producida por algunos precursores de la

melanina; de la misma manera la destrucción de los melanocitos es relacionada por actividad de anticuerpos citotóxicos o por los linfocitos (8).

Otro estudio realizado en pacientes del Hospital de Especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil, fue ejecutado con el objetivo fue determinar la incidencia de vitíligo junto con el análisis de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Participaron 246 pacientes de entre 46 a 60 años diagnosticados de vitíligo. La clase más habitual fue el vitíligo generalizado con un valor de 34,6%, cuya ubicación común fue en el área del rostro con un 43,1%; con esto se observó que el vitíligo ha dominado a los pacientes varones de la provincia de Guayas (14).

Este estudio ejecutado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil; muestra que el vitíligo se ha relacionado con distintas patologías como disfunción tiroidea, anemia perniciosa, diabetes mellitus, alopecia areata, artritis reumatoide; este trastorno perjudica a un gran número de personas asociada a varias enfermedades autoinmunes, por lo que se sabe se presnetan dos subespecies de vitíligo, el segmentario y no segmentario o generalizado. El de tipo generalizado ocurre en el 90% de los casos y, nuevamente se divide en la clase extensa A y la clase localizado B. Este estudio ayuda a determinar las características de los pacientes con vitíligo, identificar el grupo más afectado, y dejar como modelo que el tipo de vitíligo generalizado tiene una frecuencia del 34%, acral - 23%, localizado 17%, 6% - acrofacial y en última instancia. 20% del tipo segmentario (15).

III. 2 DEFINICIÓN TEÓRICA

III. 2.1 Vitíligo

El vitíligo es un desorden de despigmentación cutánea provocado por la muerte celular de los melanocitos que conlleva a un descenso en la producción de melanina, la cual es responsable de proporcionar el color característico de la piel (7). Ante la ausencia de melanina la piel comienza a presentar una despigmentación en forma de manchas de color claro de diferente tamaño y en diferentes partes del cuerpo, de manera especial en las manos, codos, rodillas, pies y cara. Se

caracteriza por la aparición de máculas acromáticas tras la destrucción selectiva de melanocitos, cuya presencia genera problemas de autoestima y calidad de vida de quienes la padecen, especialmente los pacientes de piel oscura (16).

III. 2.2 Patogenia

La etiología de la enfermedad es compleja, por lo que la existencia de antecedentes familiares en una alta proporción de pacientes que propone un principio genético asociado. Sin embargo, existen varias teorías para definir la el daño de los melanocitos en esta alteración:

Factores genéticos: Los factores genéticos del vitíligo indican que es hereditario e incluyen penetrancia incompleta, poligenia multifactorial y no mendeliana, que involucran genes involucrados en la biosíntesis de melanina, que regula la autoinmunidad y la respuesta al estrés oxidativo (17).

El gen de la catalasa está implicado en la patogenia del vitíligo, que se produce por una disminución de la actividad de la enzima catalasa en la epidermis del paciente, tanto en las zonas lesionadas como en las no lesionadas de los pacientes con vitíligo. La catalasa es una enzima antioxidante responsable de descomponer el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno, y de prevenir el daño celular causado por los radicales de oxígeno altamente reactivos. (18).

Estrés oxidativo: Es un factor fundamental en la patogénesis del vitiligo, la acumulación de radicales libres tóxicos contra los melanocitos que conducen a su destrucción. Según estudios realizados por Fernández Hernández, 2010, sobre el papel del peróxido de hidrógeno en el vitíligo, sugirieron que los pacientes con vitíligo tienen niveles altos de óxido nítrico y esto puede conducir a la autodestrucción de los melanocitos, estos pacientes también se encontró que tienen niveles bajos niveles de glutatión en sus glóbulos rojos, importante en la descomposición de los radicales libres. (19).

Las células se enfrentan constantemente al estrés oxidativo en su entorno inmediato. El cual puede ser el resultado del metabolismo celular y de la exposición a ciertas toxinas ambientales. Se han propuesto muchas teorías para explicar esta

susceptibilidad inherente de los melanocitos del vitíligo al estrés oxidativo. Los estudios in vitro han demostrado que el estrés oxidativo y el daño lipoperoxidativo de los lípidos conducen a una disminución de la expresión de E-cadherinas, incluso en melanocitos normales. La e-cadherina es dependiente del calcio, es una molécula de adhesión que une a los queratinocitos circundantes con los melanocitos. (20).

Rol del Sistema Inmune: La justificación de la patogénesis autoinmune es el hallazgo de autoanticuerpos transitorios contra los melanocitos en el suero de pacientes con vitíligo. Estos autoanticuerpos se dirigen específicamente a los antígenos de superficie de los melanocitos, que son capaces de destruir los melanocitos in vivo e in vitro. La proporción de estos autoanticuerpos parecen vincularse con la magnitud de la enfermedad (21).

Hipótesis Neural: Se diferencia en el vitíligo segmentario y expone que ciertos mediadores químicos son liberados en las terminaciones nerviosas concluyendo con una disminución en la síntesis de melanina. Se presenta también la disminución de la actividad de las glándulas sudoríparas en el área afectada, de la misma manera se evidencian cambios de degeneración o regeneración en los axones y células de Schwann en las áreas lesionadas por vitíligo (19).

III. 2.3 Fisiopatología del vitíligo

El color normal de la piel es el resultado de una mezcla de cuatro células pigmentarias: rojo (oxihemoglobina), azul (hemoglobina desoxigenada), amarillo anaranjado (caroteno) y marrón (melanina). La melanina es el componente principal y la pigmentación epidérmica depende de su presencia en los melanosomas (22). En este sentido, los procesos involucrados en la fisiopatología del vitíligo se detallan en la siguiente figura 1:

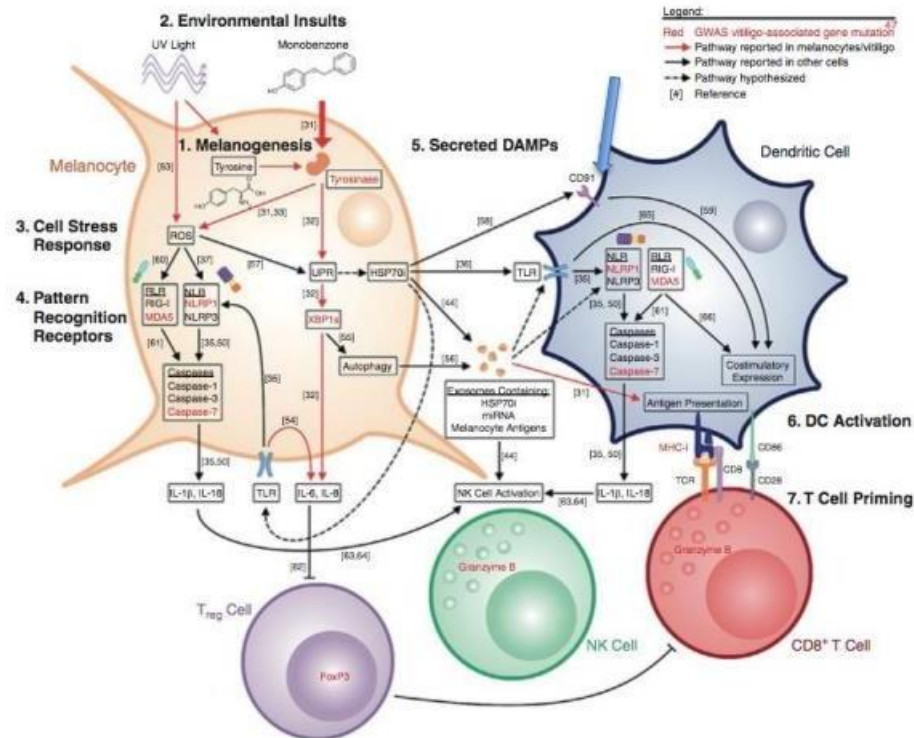


Figura 1. Procesos implicados en la fisiopatología del vitíligo, 2018 (23)

Así, en la Figura 1 se muestran los procesos implicados en la fisiopatología del vitíligo, caracterizados por:

- **Melanogénesis:** donde la elaboración de melanina induce estrés celular.
- **Alteraciones medioambientales:** la luz ultravioleta y los fenoles químicos como la monobenzona incrementan el estrés celular.
- **Estrés de melanocitos:** demostrado por ROS intracelular (especies reactivas de oxígeno) y por activación de UPR (respuesta de proteína desplegada).
- **ROS y UPR:** activa PRR (Organismo de reconocimiento de patrones) directamente o mediante la obtención de HSP70i (Proteína de choque térmico inducido) y exosomas.
- **Secreted DAMP:** actúan como DAMP (patrones moleculares asociados al daño) identificados por la PPR de las células dendríticas (23).

- **Activación de células dendríticas:** recluta y activa las células T-CD8+ autoactivadas, que son las responsables del ataque autoinmune de los melanocitos.

III. 2.4 Clasificación del vitíligo

El vitíligo se encuentra clasificado en focal, segmentario, acrofacial, vulgar y universal, como se muestra en la figura 2.

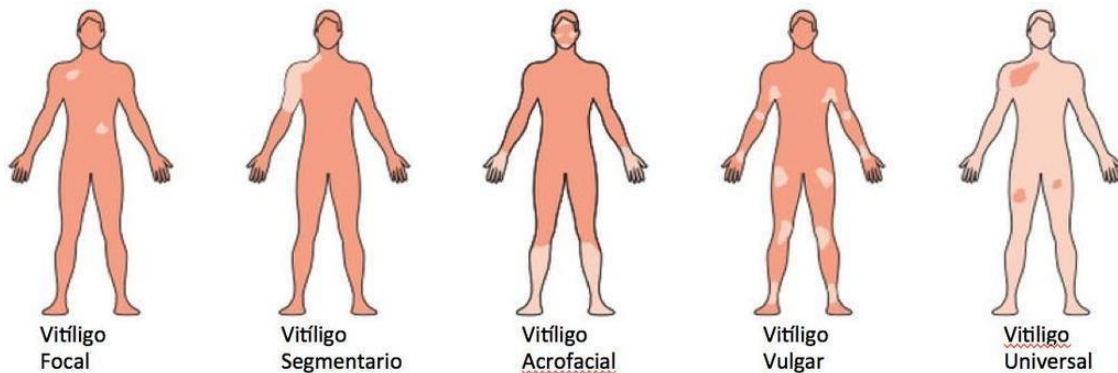


Figura 2. Clasificación simplificada de las presentaciones clínicas más frecuentes, 2018 (24)

- **El vitíligo focal:** se presenta como una o más máculas dispersas en un área, con mayor frecuencia a nivel del nervio trigémino, sin embargo, el cuello y el tronco también se ven afectados. Se presenta de manera habitual en niños (24).
- **El vitíligo segmentario:** Se manifiesta con máculas únicas distribuidas en la epidermis. A diferencia de otros tipos, se presenta a corta edad, no se relaciona a otras patologías autoinmunes ni a problemas de tiroides. Está implicado en la patogenia, alteraciones en los péptidos neuronales, y se ha establecido que la mitad de los pacientes con vitíligo tienen poliomielitis, un tipo de pigmento del cabello (25).
- **El vitíligo acrofacial:** se expone como una despigmentación distal observado como máculas o manchas que afectan la cara, especialmente, en la zona periorificial y de la misma manera en las falanges de manos y pies (26).

- **El vitíligo generalizado:** es también llamado vitíligo vulgar, se presenta como máculas generalizadas en zonas extensas y bien distribuidas. Con frecuencia, se vincula a distintos síndromes endocrinos. En estos pacientes es frecuente ver el fenómeno de Koebner, el cual corresponde a manchas de vitíligo en zonas lesionadas y que se encuentra hasta en una tercera parte de los casos (19).
- **El vitíligo universal:** Se caracteriza por ser la forma más extensa de la enfermedad, por lo que se origina en la etapa de adultez, es aquí cuando la despigmentación es prácticamente universal entre un 80% y 90% de la superficie del cuerpo y del cuero cabelludo (27).

III. 2.5 Trastornos asociados con vitíligo

Al asociar el vitíligo con otras patologías, la literatura expresa que se relaciona de manera directa con enfermedades dermatológicas como la alopecia y la psoriasis, en donde se incluyen la leucotriquia (poliosis) en 45% de los pacientes, conjuntamente la aparición prematura de canas en un 37%, nevus con halo en 5% y alopecia areata en 10% de los casos (27).

Otras asociaciones no tan frecuentes son: nevo melanocítico congénito gigante, dermatitis herpetiforme, nevus despigmentario, urticaria crónica y erupción solar polimorfa (28). Bajo este paradigma dichas enfermedades se correlacionan debido a una reacción intervenida por células T contra antígenos de las células tumorales que da inicio a una reacción cruzada con los melanocitos (29).

III. 2.6 Diagnóstico diferencial

La forma de vitíligo es la variación clínica que genera mayor duda en el diagnóstico. Las condiciones de la piel con hipopigmentación o pérdida de pigmentación de la piel incluyen:

- **Congénitas:** piebaldismo, síndrome de Waardenburg e hipomelanosis.
- **Inflamatorias:** pitiriasis alba, hipopigmentación postinflamatoria, liquen escleroso y atrófico, sarcoidosis hipopigmentada.
- **Neoplásicas:** micosis fungoide hipopigmentada.

- **Infeciosas:** pitiriasis versicolor, lepra indeterminada.
- **Otras:** hipomelanosis guttata idiopática (30).

III. 2.7 Signos y síntomas del vitíligo

El signo que denota la presencia de vitíligo es la aparición de manchas claras o “despigmentadas” en la piel. Las manchas pálidas son áreas con poca o ninguna melanina, el pigmento natural de la piel. Estas manchas suelen aparecer en diferentes áreas del cuerpo, aunque pueden aparecer primero en áreas que reciben mucha exposición al sol, como en la cara, los brazos, los pies y las manos. Tampoco es raro que aparezcan áreas blancas en la ingle, las axilas y alrededor del ombligo (8).

Otros signos de vitíligo pueden incluir:

- Cabello que se torna prematuramente gris o blanco
- Pestañas o cejas que pierden color y se vuelven blancas.
- Pérdida de color en la nariz y la boca.
- Inflamación de los oídos u ojos, que provoca pérdida de audición y problemas de visión (20).

Aunque algunos pacientes presentan un vitíligo inflamatorio raro en forma de eritema, descamación y prurito en los bordes de las lesiones, la mayoría de las veces, la enfermedad se presenta con parches despigmentados clínicamente inactivos que se caracterizan por la pérdida de melanina y melanocitos. Se cree que algunos defectos intrínsecos en los melanocitos de los pacientes con vitíligo los hacen más susceptibles al daño del metabolismo celular que los melanocitos de sus contrapartes sanas (14).

Se ha revelado que la cadherina-E reducida está distribuida de forma desordenada en los melanocitos obtenidos de la piel de aspecto clínicamente normal de pacientes con vitíligo. Esto sugiere que toda la piel está realmente involucrada en el vitíligo no segmentario; las tensiones mecánicas rutinarias y la fricción provocan el desprendimiento de estos melanocitos deficientes en cadherina.

La credibilidad de esta hipótesis está dada por la localización del vitíligo en sitios expuestos a máxima fricción, como rodillas, codos, tobillos y áreas acrales. Lo cual podría explicar también la resistencia al tratamiento de estos sitios, ya que la E-cadherina deficiente no se puede reponer e incluso si los melanocitos se trasplantan de piel aparentemente normal, estos albergarán la deficiencia de E-cadherina y caerán al exponerse a tensiones mecánicas (31).

III. 2.8 Etiología del vitíligo

- **Hipótesis autoinmune**

Como ocurre con la mayoría de los mecanismos, existe interacción entre varios factores, entre los que destaca la autoinmunidad como actor central en la patogénesis de la enfermedad de vitíligo, específicamente una respuesta inmune impulsada por IFN- γ . Los eventos de aparición inicial que derivan a la activación del sistema inmunológico en el vitíligo no se comprenden completamente; sin embargo, se sugiere una conjugación de deficiencias intrínsecas de los melanocitos y exposición a agentes ambientales específicos. Esto está bien descrito en el contexto de hipopigmentación en un pequeño número de pacientes que desarrollan vitíligo después de la exposición a ciertos químicos.

Los mismos que están dentro de productos químicos catecólicos y fenólicos que se encuentran en tintes para el cabello y tintes en general, resinas, cuero y otras sustancias (32).

La teoría autoinmune es una de las teorías más plausibles propuestas para comprender la patogenia del vitíligo. Además, varias teorías convergen sobre la apoptosis autoinmune de los melanocitos. Se ha descifrado que el vitíligo está asociado con otros prototipos de enfermedades autoinmunes como la alopecia areata, la tiroiditis de Hashimoto, la anemia perniciosa y la diabetes mellitus tipo 1. Los estudios de asociación del genoma descifran alrededor de 50 loci de susceptibilidad para el vitíligo, alrededor del 90% confieren inmunidad innata y adaptativa y el restante 10% a los antígenos de los melanocitos y las vías de

respuesta al estrés. En general, se ha pensado en el vitíligo como un rasgo poligénico (33).

La autoinmunidad puede ser humoral o celular. Aunque la investigación relacionada con la patogénesis de esta intrigante enfermedad continúa, la evidencia recopilada a lo largo del tiempo sugiere una participación más crucial de la inmunidad celular en el vitíligo, en tanto que la inmunidad humoral puede jugar un papel secundario, donde se producen anticuerpos contra las fracciones y antígenos de melanocitos que se producen durante el proceso de la destrucción activa de melanocitos por inmunidad celular (34).

El IFN- α inhibe directamente la melanogénesis (inhibición funcional o cualitativa) y da como resultado la muerte celular de los melanocitos (inhibición cuantitativa). De este modo promueve la senescencia de los melanocitos e induce la liberación de la proteína de choque térmico HSP70, que marca el daño de los melanocitos por la respuesta inmunitaria innata (17).

Las razones de la orientación selectiva de los melanocitos por el IFN- γ siguen sin estar claras y pueden deberse a la regulación positiva selectiva del receptor de IFN- γ en los melanocitos. La inhibición de esta señalización de puede tener un impacto importante en el tratamiento del vitíligo. Por otro lado, el IFN- γ causa directamente la apoptosis de los melanocitos y mejora el influjo activo de las células T activadas en la piel a través de las quimiocinas liberadas de los queratinocitos, provocando un círculo vicioso que culmina en parches despigmentados en la piel (17).

Los inhibidores de JAK-STAT han mostrado resultados prometedores en el tratamiento del vitíligo, incluidos resultados exitosos de repigmentación. Estas moléculas se han probado tanto en formulaciones tópicas como sistémicas. Se ha encontrado que el inhibidor de Pan JAK, tofacitinib y el inhibidor de JAK-1,2, ruxolitinib, causan repigmentación en el vitíligo. De manera similar, se demostró que las estatinas (que también son inhibidores de la co-reductasa de HMG) inhiben la señalización de STAT1 en estudios *ex vivo*, y se encontró que la simvastatina da como resultado repigmentación significativa (35).

- **Hipótesis neuronal**

La hipótesis neurológica está involucrada en el vitíligo focal y segmentario, ya que continua en el tejido dérmico y produce mediadores neuroquímicos a partir de terminaciones nerviosas como neuropéptidos, catecolaminas o sus metabolitos, y debido a la hiperactividad del sistema nervioso simpático. Después de que se liberan los mediadores, la melanina proviene de la destrucción o reducción de la reacción tirosina-tirosinasa. Se observaron variantes como la presencia de neurotransmisores o neuropéptidos y en zonas de vitíligo con hipopigmentación; disminución de la sudoración en partes de la piel y degeneración o regeneración de axones y células de Schwann en áreas con hipopigmentación (17).

Aunque la teoría neural ganó una credibilidad significativa para explicar la patogénesis del vitíligo segmentario, se ha visto recientemente que la distribución en el vitíligo segmentario rara vez se limita al patrón neural. La distribución es más bien en mosaico y se ajusta a los melanocitos afectados en ese segmento localizado (en lugar de los elementos neurales) y puede presentarse como un patrón lineal, filoide, en forma de bloque y de tablero de ajedrez (12).

- **Hipótesis auto citotóxica**

La hipótesis auto citotóxica de Lerner o autodestructiva, es una hipótesis menos conocida. De la formación de melanina surgen sustancias que son inherentemente tóxicas para los melanocitos como resultado de este proceso, similar a la tirosina y sus intermedios; Luego hablamos de la autodestrucción de los melanocitos, ya sea por un cambio en el mecanismo de defensa natural de estas toxinas o por la alteración del equilibrio de REDOX, lo que conduce a la eliminación de los precursores tóxicos de la melanina y a la autodestrucción de los melanocitos (8).

Las células T citotóxicas CD8 + se consideran los mediadores más importantes de la lesión de los melanocitos que tiene lugar en la enfermedad activa. Su capacidad para causar la destrucción de melanocitos se ha demostrado en muchos estudios *in vitro*. Se ha encontrado que aumenta la proporción de células CD4 + / CD8 + en la sangre periférica de los pacientes con vitíligo (36).

El grado de infiltrado perilesional se correlaciona directamente con la actividad y la seriedad de la enfermedad. Por tanto, la presencia de células CD8 + en la piel perilesional se correlaciona fuertemente con una mala respuesta al tratamiento, incluido el injerto quirúrgico. Además, se evidencia que el vitíligo se desarrolla en receptores después de un trasplante de médula ósea de donantes con vitíligo. Estos hallazgos dan cada vez más crédito a la colaboración de CD8 + células T citotóxicas en la patogenia del vitíligo (19).

En la cascada de señalización de IFN- γ participan las janus-quinasas intracelulares (JAK), transductores de señal y activadores de transcripción (STAT). Las JAK son tirosina quinasas intracelulares no asociadas a receptores (JAK 1, 2, 3 y TYK 2). Tan pronto como la citocina se une a su receptor, las JAK se activan y se produce la autofosforilación y la fosforilación de los receptores, induciendo cambios conformacionales en forma de muelles para que las STAT se unan. Después de que las STAT se unen a los muelles dentro de los receptores, las JAK llevan a cabo la fosforilación de las STAT, que a su vez las activan (35).

Las STAT activadas se trasladan dentro del núcleo y actúan como activadores de la transcripción, dan como resultado la transcripción de múltiples mediadores que llevan a cabo las funciones de la citocina unida. Estos JAK-STAT se encuentran dentro de muchas células y pueden realizar las funciones de múltiples citocinas. Por lo tanto, sus inhibidores, a pesar de actuar específicamente contra JAK-STAT, pueden afectar la mediación de una amplia gama de redes de citocinas dentro de muchas células. Por lo tanto, a diferencia de los productos biológicos tradicionales, que actúan contra una citocina en particular, el objetivo de acción de estos inhibidores de JAK-STAT se vuelve bastante amplio (35).

Las JAK presentes en los queratinocitos se activan después de la unión de IFN- γ a los receptores heterodiméricos en los queratinocitos. Su activación es seguida por la translocación de STAT1 a los dominios nucleares, donde activa la transcripción de genes de respuesta temprana a intermedia a IFN- γ que incluyen CXCL9 y 10. CXCL9 y 10 son quimiocinas potentes que actúan sobre el receptor CXCR3 presente en las células T y dan como resultado en un mayor reclutamiento y

localización de células T citotóxicas en la piel de vitiligo. Estas células T luego producen más IFN- γ y así continúa el círculo vicioso (37).

- **Hipótesis genética**

Según reportes en la literatura, existe una predisposición genética a la enfermedad. Los estudios han demostrado un aumento de la prevalencia en los familiares de personas con la enfermedad. En este sentido, en la India se ha establecido un aumento de 4,5 veces el riesgo de padecimiento de la enfermedad en familiares cercanos, en comparación con la población general (38). En los Estados Unidos, se ha demostrado que el grado parental cercano tiene una gran probabilidad riesgo relativo de desarrollar vitiligo (39).

Se han identificado sitios sensibles a la autoinmunidad (40) en los cromosomas 1, 7, 8 y 17, con una expresión aumentada de varios genes, como el factor alfa codificante del factor de necrosis tumoral (TNF- α) que tiene una alta expresión alrededor de la lesión, e inhibiendo la expresión de un gen KIT, que está involucrado en la supervivencia y proliferación de melanocitos (41).

III. 2.9 Causas y factores de riesgo del vitiligo

Se considera que el vitiligo es un trastorno autoinmune que ocurre cuando una parte del sistema inmunológico comienza a atacar y matar las células pigmentarias, los melanocitos, lo que resulta en la formación de manchas blancas. (19).

Se sabe que diferentes factores aumentan el riesgo de vitiligo, como son:

Historia familiar y genes: aproximadamente el 30% de las personas con vitiligo tienen antecedentes familiares. El tener un cierto perfil genético hace que las personas sean más susceptibles a desarrollar vitiligo. Se han identificado casi 50 genes asociados con el vitiligo, de los que sobresalen dos, llamados NLRP1 y PTPN22 (17), mismos que están involucrados con la regulación y la inflamación del sistema inmunológico (21).

Desencadenantes ambientales: El vitíligo parece ser el resultado tanto de una estructura genética preexistente como de desencadenantes ambientales que promueven una respuesta autoinmune que destruye los melanocitos. Los posibles desencadenantes incluyen quemaduras solares, exposición a ciertos productos químicos y traumatismos o lesiones en la piel (30).

Estos desencadenantes también pueden hacer que el vitíligo se propague en personas que ya padecen la afección. Las personas con una enfermedad autoinmune, como psoriasis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Hashimoto o alopecia areata, tienen un mayor riesgo de desarrollar vitíligo (19).

Varios genes asociados con el vitíligo también están relacionados con otras afecciones autoinmunes, como la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1 y la enfermedad de la tiroides. Aproximadamente 1 de cada 4 personas con vitíligo tiene otra enfermedad autoinmune (34).

CAPÍTULO IV

IV. SUSTANCIAS QUÍMICAS DIRECTAMENTE IMPLICADAS EN LA INDUCCIÓN DEL VITÍLIGO

IV.1. Monobencil éter de hidroquinona

En 1939, Shwartz y Warren (42) informaron de una serie de casos en trabajadores que desarrollaron despigmentaciones irregulares en manos y brazos. De hecho, el 50% de los trabajadores de esta fábrica y otros que usaban una marca particular de guantes desarrollaron despigmentación en la piel que contactaba con los guantes.

Los componentes aplicados en la fabricación de los guantes fueron obtenidos por el equipo médico y cada uno de ellos se aplicó sistemáticamente a los trabajadores mediante pruebas de parche. Solo los parches que contenían monobencil éter de hidroquinona (MBEH) indujeron una respuesta inflamatoria, que luego fue seguida de despigmentación.

Este ingrediente químico se eliminó de los guantes y los trabajadores posteriormente repigmentaron. También se informó despigmentación luego de la exposición a otros productos que contenían MBEH, principalmente por artículos hechos de caucho. El MBEH se ha eliminado de la fabricación en la industria del caucho de EE. UU., Aunque todavía puede estar en uso en otros países (42).

IV.2. 4-TERC-BUTILCATECOL

En el años de 1970-1980, los obreros de una fábrica en una planta de ensamblaje de empujadores (elevadores de válvulas) desarrollaron una despigmentación acral debido al contacto con 4-terc-butilcatecol (4-TBC) presente en un aceite lubricante. Todos los pacientes tenían una inflamación severa antes de la despigmentación en el sitio de contacto y algunos presentaban despigmentación remota (7).

La prueba del parche con 4-TBC indujo una respuesta inflamatoria. Los estudios en cobayas confirmaron la capacidad del 4-TBC para despigmentar la piel, particularmente en altas concentraciones y en solventes fuertes (7).

IV.3. 4-TERT-BUTILFENOL Y 4-TERT-AMILFENOL

Los autores Bajaj, et al., (43) reportaron las características de 100 pacientes consecutivas que presentaban despigmentación debajo de su bindi, un elemento decorativo usado en la frente de muchas mujeres indias, a menudo usando una resina adhesiva. 73 presentaban dermatitis en el sitio antes de la despigmentación y 27 tenían despigmentación lejos del sitio de aplicación de bindi. Tras la prueba del parche de 15 pacientes con la resina adhesiva, 5 tuvieron reacciones irritantes y posterior a los 15- 60 días 3 pacientes sufieron el mismo efecto.

El químico 4-terc-butilfenol (4-TBP) fue el presunto culpable en base a su alto contenido en las muestras analizadas, así como en varios otros informes que implicaron al químico en otras ocupaciones. Un informe adicional describió la despigmentación perioral en un paciente después del uso de un delineador de labios que contenía 4-TBP (43).

Kahn (44) informó despigmentación en trabajadores de hospitales que tuvieron contacto con detergentes germicidas, aunque los detergentes específicos fueron de diferentes marcas: 5 fueron expuestos a O-Syl (similar a Lysol) y 7 a Ves-Phene. Si bien los ingredientes entre estos productos variaron, uno contenía 4-TBP y el otro contenía 4-terc-amilfenol (4-TAP). Ambos resultaron ser los causantes de la despigmentación comprobados mediante pruebas de parche en todos los sujetos, lo que respalda los resultados discutidos anteriormente.

IV.4. TINTES

Los autores Taylor et al., (45) informaron por primera vez de la capacidad de los tintes para el cabello y, específicamente, la parafenilendiamina (PPD) para inducir la despigmentación. Describieron a 4 sujetos que desarrollaron despigmentación del cuero cabelludo y el cabello después de usar tintes para el cabello, y encontraron que 3 de los sujetos exhibieron despigmentación después de la prueba del parche.

A pesar de que se han informado otros casos que implican a PPD en tintes para el cabello no en todos los individuos se confirma la despigmentación. Por tanto, se postula que la despigmentación del cuero cabelludo por sí sola no implicaba

necesariamente el uso de tintes para el cabello como causante, razón por la cual se precisa mayor evidencia para corroborar a los tintes de cabello como agentes causales (10).

IV.5. MECANISMO DEL VITÍLIGO INDUCIDO POR SUSTANCIAS QUÍMICAS

La despigmentación por sustancias químicas puede estar asociada con una reacción inicial compatible con la dermatitis alérgica de contacto, por lo que algunos han descartado la despigmentación inducida por sustancias químicas como un cambio post inflamatorio inespecífico o una respuesta de Koebner a la inflamación, es decir, el hecho de que personas con determinadas afecciones dermatológicas, puedan presentar lesiones características de esa enfermedad en otras lesiones que aparecen en piel sana. Sin embargo, muchos casos ocurren en ausencia de dermatitis aparente, y la mayoría de los que experimentan dermatitis de contacto a estos agentes no desarrollan despigmentación. De hecho, suelen desarrollar hiperpigmentación post inflamatoria (7).

Además, muchos sujetos con despigmentación inducida por sustancias químicas también desarrollan lesiones en sitios que están alejados del lugar de contacto con la sustancia química (22). Estas observaciones son particularmente evidentes después de la administración terapéutica de la crema MBEH, que con mayor frecuencia (mayor al 80% de los pacientes) no induce una dermatitis de contacto y da como resultado la despigmentación de todo el cuerpo, incluidas las zonas no tratadas.

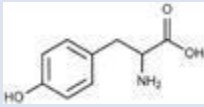
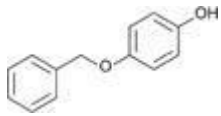
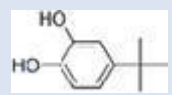
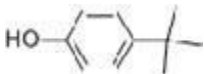
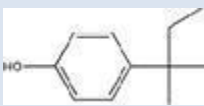
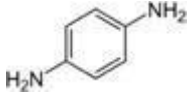
Su estructura química es la característica común que comparten los productos químicos ofensivos, que generalmente comprende la clase fenol, compuesto por un anillo de benceno con una cadena lateral de hidroxilo. Los fenoles con una cadena lateral no polar en la posición para (o 4-), y en particular un grupo éter en esa posición, parecen ser los productos químicos despigmentantes más potentes. (37).

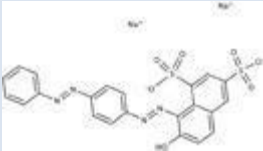
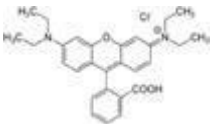
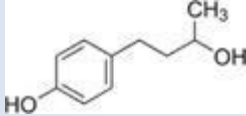
Por tanto, los fenoles dañinos parecen actuar como análogos de tirosina que interfieren con la melanogénesis. Una pequeña cantidad de estos productos químicos no son fenoles (es decir, prueba cutánea de derivado proteico purificado PPD), y actualmente se desconoce si estos productos químicos están lo

suficientemente cerca de volverse tóxicos. Las primeras teorías sugirieron que los compuestos químicos de despigmentación que ingresan a la ruta de la melanogénesis producen metabolitos tóxicos que destrúan a los melanocitos de adentro hacia afuera (37).

El aminoácido tirosina y su estructura química junto con los productos químicos inductores de vitiligo probados en pruebas de parche y los productos en los que se utilizan como ingredientes:

Tabla 1. El aminoácido tirosina y su estructura química.

Nombre químico	Estructura	Productos comerciales
Tirosina		
Éter monobencilo de hidroquinona (MBEH)		Benoquin [®] crema, goma
4-terc-butilcatecol (4-TBC)		Aceite lubricante
4-terc-butilfenol (4-TBP)		Detergentes / desinfectantes, sellador / adhesivo
4-terc-amilfenol (4-TAP)		Detergentes / desinfectantes
Parafenilendiamina (PPD)		Tintes para el cabello, "henna negra"

<p>Croceína brillante</p>		<p>Tintes Alta</p>
<p>Rodamina B</p>		<p>Tintes alta, tintes ambientadores</p>
<p>Rododendrol</p>		<p>Cosmético aclarador de la piel</p>

Fuente: Harris (37) tomado del informe de la Asociación Americana de Dermatología

Por lo tanto, es probable que las sustancias químicas induzcan la despigmentación a través de un mecanismo indirecto que requiera predisposición del individuo (probablemente genética) y que puedan extenderse a la piel no expuesta después de un evento de inducción inicial (46).

El autor Kroll (47) demostró por primera vez que un fenol despigmentante podría actuar para inducir la muerte de los melanocitos indirectamente, activando una cascada inflamatoria en células dendríticas cocultivadas con melanocitos expuestos. Agregaron 4-TBP a los melanocitos y encontraron que esto inducía la respuesta de estrés celular, lo que resultaba en la secreción de HSP70, una proteína proinflamatoria de choque térmico.

Los pacientes también tenían más células T CD8 + específicas de melanocitos en la sangre en comparación con los controles, lo que sugiere que estos cambios en los melanocitos inducidos químicamente activaron una respuesta autoinmune que se ha observado también en pacientes con vitíligo convencional.

Por tanto, la patogenicidad de los fenoles inductores de vitíligo parece deberse a su similitud estructural con el aminoácido tirosina, que es el componente básico del pigmento melanina. Como consecuencia, la tirosinasa u otras enzimas de la melanogénesis activan las sustancias químicas como lo harían con la tirosina, pero en cambio se unen covalentemente a ellas, lo que da como resultado la generación

persistente de ROS (en algunos casos), la activación de la UPR, la autofagia y la producción de exosomas (34).

También puede explicar por qué los sujetos expuestos pueden desarrollar despigmentación lejos del sitio de exposición química, ya que una respuesta inmune iniciada probablemente apunte a diferentes melanocitos que no están directamente estresados por la exposición química. La preservación del pigmento del cabello después de la exposición química puede deberse al privilegio inmunológico del folículo, lo que significa que está protegido del ataque inmunológico, un fenómeno que también se observa en el vitíligo no inducido químicamente (48).

CAPÍTULO V

V. MANEJO DEL VITILIGO

V. 1. TRATAMIENTO

Actualmente no existe un tratamiento eficiente para todos los pacientes. El tratamiento debe seleccionarse individualmente porque no todos los pacientes tienen lesiones similares ni mucho menos la misma expansión, y la enfermedad no les perjudica de la misma forma. Los tratamientos que han demostrado ser efectivos incluyen:

Fototerapia: La fototerapia con UVB, PUVA o UVA-1 son tratamientos que requieren procedimientos específicos y un control cuidadoso. Se realizan tres sesiones por semana y la duración del tratamiento puede variar con la progresión. Los efectos secundarios más relevantes fueron sensación de ardor, aparición de tumores en la piel a largo plazo. Mediante un control estricto de la dosis de rayos UV utilizado, pueden evitarse o minimizarse estos efectos (49).

Tratamientos Tópicos

Los corticosteroides tópicos de alta potencia pueden causar atrofia de la piel a largo plazo o en dosis inadecuadas según el área del cuerpo que se esté tratando (50).

- **Inhibidores de calcineurina:** los macrólidos como el tacrolimus y el pimecrolimus son necesarios y eficaces en algunas clases de vitiligo. Son inhibidores de la calcineurina que disminuyen la actividad de las células T y, además, reducen la cantidad de citoquinas proinflamatorias (41).
- **Kelina:** es una especie de furanocormo obtenido del extracto de *Amni visnaga* en India aplicado tópicamente al 3% con luz solar o fototerapia revelando buenos resultados con la reducción del periodo de tratamiento.

V. 2. TRATAMIENTOS DE ESTABILIZACIÓN

El vitiligo activo se caracteriza por una apariencia tricrómica, lesiones tipo confeti, márgenes inflamatorios raros y fenómeno de Koebner. La presencia del fenómeno de Koebner también se correlaciona con una mayor afectación de la superficie corporal y una mala respuesta al tratamiento. Las terapias de estabilización ayudan a interrumpir el avance de la enfermedad activa en curso y suelen ir acompañadas

de algunos grados de repigmentación simultánea, aunque varía entre los estudios y algunos informan una repigmentación mínima (51).

El citrato de tofacitinib actúa sobre la principal vía patogénica del vitíligo. Recientemente se ha observado que aunque la administración de tofacitinib suprimió eficazmente la respuesta inflamatoria en las lesiones (como se observa en la medición de los niveles de citocinas lesionales), la repigmentación se observó significativamente más en los sitios expuestos al sol o que recibieron NB-UVB, lo que sugiere que la luz es el estimulador principal de los melanocitos y es esencial para inducir la repigmentación incluso si la actividad de la enfermedad está controlada por inmunomoduladores (52).

Los inmunosupresores e inmunomoduladores clásicos probablemente actúan sobre estos linfocitos T e inhiben su activación y proliferación. Se han empleado con éxito metotrexato, azatioprina y corticosteroides sistémicos (prednisolona, dexametasona, betametasona) para detener la progresión del vitíligo activo, aunque la repigmentación se informa de forma variable en diferentes estudios (17).

La inducción de la inhibición de las células T detiene eficazmente la progresión de la enfermedad. Sin embargo, aproximadamente el 40% de los pacientes recaen una vez que se retiran estos tratamientos, lo que apunta a un papel de las células T de memoria que residen en la piel y que son responsables de la recaída de la enfermedad. La inhibición eficaz de estas células T de memoria se puede lograr empleando inhibidores tópicos de la calcineurina, incluido tacrolimus, durante los períodos de remisión. Los corticosteroides tópicos son la base del tratamiento para la enfermedad localizada y se ha demostrado que tienen un efecto reservorio que dura alrededor de 5 días (41).

Se cree que los melanocitos en el vitíligo son más propensos a desarrollar daño debido a la "respuesta de proteína desplegada" (señales de estrés generadas como resultado de la formación de proteínas mal plegadas / desplegadas) y la generación de radicales libres. La melanogénesis es una vía metabólica importante y requiere la síntesis de un extenso número de proteínas para dar lugar a la tirosinasa y algunas enzimas vinculadas. Algunas proteínas formadas durante este proceso no

se pliegan correctamente en una configuración terciaria o cuaternaria y posteriormente se eliminan (32).

El trauma, el estrés, la infección, la disfunción neural, la vacunación, el embarazo, los medicamentos, los xenobióticos, la contaminación y el desequilibrio del calcio, ya sea por sí mismos o en presencia de mitocondrias anormales con una distribución anormal de los lípidos de membrana, cardiolipina y colesterol, conducen a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el vitíligo-(27).

Existen una variedad de procesos que pueden describir la ausencia de los melanocitos después de la exposición:

- Degradación vacuolar de los queratinocitos, que detiene la producción de componentes de crecimiento de los melanocitos y conduce a su muerte.
- Un suceso necrótico relacionado con un desarrollo inflamatorio.
- El traumatismo o fricción ocasionan desprendimiento por la mala adherencia entre célula y célula o entre célula y matriz (34).

Los antioxidantes administrados por vía tópica o sistémica se han mostrado prometedores, aunque los resultados son variables. *Polypodium leucotomos*, ginkgo biloba, pseudocatalasa, khellin, vitamina C, vitamina E y ácidos grasos poliinsaturados como el ácido alfa-lipídico se han empleado con resultados variables (50).

El estrés en los melanocitos también puede precipitarse en individuos genéticamente susceptibles por la exposición de productos químicos como para-butil-fenol terciario, butil-para-terciario-catecol, hidroquinona y rododendrona, que tienen una potencial similitud química con la tirosina y la fenilalanina (los sustratos de la melanogénesis). Se estipula que estos causan vitíligo por inhibición competitiva, así como propiedades modificadoras de enzimas a través de la formación de aductos que hacen que la tirosinasa sea inmunogénica. La despigmentación que se produce después de la exposición a estos productos químicos se conoce como leucodermia química (53).

V. 3. TRATAMIENTOS REPIGMENTANTES

Un consenso global reciente concluyó que la repigmentación mayor al 80% es una medida de resultado exitosa para la eficacia de una modalidad de tratamiento. Además, de la repigmentación así lograda debe mantenerse durante más de 6 meses para marcar una modalidad exitosa en inducir la repigmentación. Las modalidades de repigmentación reemplazan los melanocitos en la piel vitiliginosa mediante procedimientos quirúrgicos o mejoran el potencial regenerativo de los melanocitos existentes (41).

En este sentido, las terapias de estabilización poseen cierto potencial de repigmentación. Además, pocos pacientes (1 a 25%) pueden tener repigmentación espontánea, lo que se observa con mayor frecuencia en niños que se encuentran expuestos al sol, sin embargo, las áreas (yemas de los dedos, área perioral) poseen mayor afectación, por lo que son más propensos al desplazamiento de los melanocitos y la melanocitorragia y muestran una mala respuesta a las terapias de repigmentación (27).

Se ha observado que la repigmentación en el vitíligo aparece en patrones morfológicos variados a saber, perifolicular, difuso, marginal y manchado medio. El patrón perifolicular surge principalmente de la producción y la salida de las células madres melanocíticas ubicadas en el área de abultamiento de la vaina de la raíz externa de los folículos pilosos hacia la epidermis. La migración de células madre melanocíticas de los folículos pilosos requiere la presencia de metaloproteinasas de matriz (MMP)1 (7).

Conjuntamente un estudio de, despigmentación cutánea, en donde se emplean herramientas como dermapen, láser de dióxido de carbono fraccional y ácido tricloroacético (TCA) al 25% para inducir la repigmentación en parches despigmentados de vitíligo, encontró que la eficacia del TCA se correlacionaba con un aumento de los niveles de metaloproteinasa-9 de la matriz tisular (7). Es decir que, la participación de estos melanocitos / precursores foliculares, son de gran relevancia para el desarrollo de leucotriquia, pues su carencia afecta negativamente el pronóstico de la enfermedad y el potencial de repigmentación (54).

Otros estudios han sugerido el uso de las prostaglandinas para el tratamiento del vitíligo, por lo que detallan un aumento proporcional en la dendricidad de los melanocitos y la actividad de la tirosinasa cuando estos se incubaron con concentraciones crecientes de fluprostenol. Sin embargo, la proliferación de melanocitos no se vio afectada (55).

Otra vía que ha sido de interés reciente en el vitíligo implica la activación de la señalización de la catenina wnt-beta. Es un mecanismo fundamental en la regulación del remodelado óseo, interviene en el buen funcionamiento de diversos factores de unión, por lo que regula procesos como la regeneración tisular, diferenciación de células madre y proliferación celular. Siendo esta señalización vital para la diferenciación de los melanoblastos en melanocitos funcionales y se evidencia que ésta se ve afectada por la exposición al estrés oxidativo. Además, se descubrió que los fibroblastos dérmicos de las manos y los pies secretan inhibidores de wnt y eso podría ser responsable de la dificultad para lograr una repigmentación satisfactoria en estos sitios (56).

V. 4. TRATAMIENTOS ESTABILIZANTES Y REPIGMENTANTES

Hay pocas terapias que estabilizan la enfermedad y provocan repigmentación exitosa. Los más importantes incluyen modalidades foto terapéuticas. Existe daño celular en los queratinocitos cuando la piel es expuesta a la radiación ultravioleta (UV) causa. El daño activa la p53 en los queratinocitos y además media la transcripción y liberación del factor de crecimiento de fibroblastos beta (beta-FGF), la hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH), la endotelina-1 y la hormona adrenocorticotrófica de los queratinocitos de forma paracrina (57).

Las respuestas inmediatas implican una mayor supervivencia mediada por p53. Las respuestas tardías incluyen la transcripción mediada por NB-UVB del factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF), que a su vez conduce a una regulación positiva de los receptores de endotelina B en la superficie de los melanocitos. Por tanto, MITF media el aumento de la melanogénesis y la transferencia de melanina a los queratinocitos, lo que da como resultado una fotoprotección mejorada (49).

La radiación UV también causa mitosis de melanocitos y da como resultado la activación, proliferación y migración de melanocitos latentes que residen en la vaina de la raíz externa de los folículos pilosos. En general, esta modalidad da como resultado la detención de la despigmentación y el inicio de la repigmentación en la piel vitiliginosa y es una de las alternativas de tratamiento más exitosas para el vitíligo, tanto en monoterapia como en terapia combinada (50).

En la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, se realizó un estudio en donde demostró que la repigmentación general con PUVA fue del 44% y la de NB-UVB fue del 52%. También se ha observado que la respuesta a la fototerapia es mejor en el vitíligo de aparición reciente que en el de larga duración (mayor de 1 a 2 años de enfermedad). Por lo tanto, se recomienda un tratamiento temprano para retrasar / evitar el desarrollo de leucotriquia (58).

La fototerapia también es una modalidad excelente para inducir la estabilidad en el vitíligo activo. Se necesitan alrededor de 3 a 5 meses para inducir la estabilidad según el porcentaje de la actividad de la enfermedad de vitíligo. NB-UVB es más eficaz que PUVA para inducir estabilidad y producir repigmentación en la enfermedad activa. Además, un metaanálisis reciente afirma que la NB-UVB a largo plazo (12 meses) indujo tasas máximas de repigmentación (mayor a 75%). La cara y el cuello fueron los sitios que mostraron máxima repigmentación, seguidos por el tronco y las extremidades (58).

La combinación de tacrolimus con excímero es eficaz en el tratamiento del vitíligo acral, que suele ser resistente a los rayos UV. Su combinación con NB-UVB mejora las tasas de repigmentación en comparación con NB-UVB solo, pero un metaanálisis no apoyó esta observación, debido que alrededor del 14% de los pacientes no responden a estos agentes, a pesar de que estos tienen en general una buena eficacia y tolerabilidad. Además, se ha observado que la aplicación continua de pomada de tacrolimus al 0,1% dos veces por semana previene la reaparición del vitíligo en parches tratados previamente (59).

V. 5. TERAPIAS DIRIGIDAS – TARGET-

Los hallazgos de la vía de la respuesta inmune señala que existe la posibilidad de modular la inmunidad mediante IFN- γ usado como “target” que posee efectos de inhibición, actuando como receptor de IFN- γ , janus cinasas (JAKs) transductores de señales y activadores de transcripción. Se ha implementado el tofacitinib y el ruxolitinib como inhibidores JAK con diferente selectividad, y estos han revelado efectividad en el vitíligo y alopecia areata (60).

V. 6. OTROS PROCEDIMIENTOS

La introducción de betametasona o triamcinolona en distintas concentraciones es usado como un procedimiento alternativo para tratar las lesiones. Otro aplicativo es el empleo de láser ablatativo fraccionado con CO₂ o Erbium Yag 2940 nm y el tratamiento con microagujas para impulsar o estimular citoquinas inflamatorias (20). Son procedimientos o formas de acelerar, optimizar los resultados y facilitar la adherencia al tratamiento.

Apoyo Psicológico: El estado emocional del paciente con vitíligo es fundamental para el manejo en conjunto con las terapias, por ello el apoyo psicológico y el manejo de las emociones es importantes ya que afectan al paciente en su estilo de vida, estéticamente se utiliza el maquillaje como terapia de ayuda y esto resulta provechoso en la mejora de la autoestima del paciente (61).

V.7. PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN EL VITÍLIGO

V.7.1. Células T residentes de memoria

Existen millones de células T en el tejido epitelial, la mayor parte de ellas son las células TRM (células T residentes de memoria) que se caracterizan por participar en el mantenimiento de las lesiones en el vitíligo. Se detecta la participación de varias citocinas involucradas en la homeostasis de las células T (IL-15) durante la diferenciación o regulación de TRM, teniendo en cuenta que mientras menor numero de TRM el grado de lesiones por vitíligo sera menor. Por lo tanto, debido a

su papel funcional en la patogenia, dirigirse a este subconjunto de células T ofrece un enfoque confiable para controlar el vitiligo (20).

Las estrategias dirigidas a la IL-15 o su receptor son prometedoras en términos de inhibir la generación de TRM, se demostró recientemente en un modelo de ratón preclínico de vitiligo con el uso de un anticuerpo dirigido contra CD122, la subunidad β del receptor de IL-15, que se expresa en las células TRM. Sin embargo, aún faltan datos en humanos para confirmar estos resultados.

Por último, se demostró recientemente que la supervivencia de TRM depende de el metabolismo y la captación de los ácidos grasos exógenos, esto sugiere que un posible tratamiento para trastornos inflamatorios podría ser la modulación del programa metabólico de lípidos, que posiblemente lleve la eliminación de TRM de los tejidos periféricos (20).

V.7.2. T helper tipo 1: perfil inmunológico sesgado en el vitiligo

La piel vitiliginosa se asocia consistentemente con la infiltración de células inmunes confinadas a la vecindad de los melanocitos restantes, caracterizada por la presencia de células T CD8 con un perfil inmunológico sesgado de tipo 1 y que producen niveles elevados de IFN- γ y TNF- α . Estas células T se caracterizan por la expresión del receptor de quimiocinas CXCR3 y pueden responder a los ligandos afines CXCR3 CXCL9 y CXCL10, que se manifiestan en gran medida en la piel vitiliginosa. Por lo tanto, apuntar a los ejes CXCR3-CXCL9 y CXCL10 en el vitiligo parece ser una estrategia terapéutica prometedora. Los modelos preclínicos en ratones han mostrado una repigmentación significativa en respuesta al bloqueo de CXCL10, pero estos datos aún no están confirmados en estudios humanos (33).

Se ha desarrollado y probado un anticuerpo monoclonal dirigido contra CXCL10 en enfermedades inflamatorias del intestino, pero la ausencia de resultados significativos observados en los ensayos de fase II no fomentó un mayor desarrollo en los trastornos inflamatorios crónicos. Se ha revelado que las estatinas minimizan la producción de ligandos de quimiocinas, como CXCL10, y se han probado en dos ensayos clínicos aleatorizados en combinación con luz ultravioleta; sin embargo, no

se observó resultados de repigmentación significativa en el grupo tratado con estatinas en comparación con el grupo de control con placebo (33).

V.7.3. Citocinas y sus vías de señalización

La unión de IFN- γ a su receptor induce la quinasa Janus / transductor de señal y activador de la vía de transcripción (JAK / STAT), en particular la activación de JAK1-2 y STAT1. Por el contrario, la unión de TNF- α a sus receptores (TNFR1 o TNFR2) induce principalmente la activación de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) y las vías del factor nuclear kappa B (NF- κ B). Se demuestra que, IFN- γ induce la producción de los ligandos CXCR3 CXCL9 y CXCL10 por los queratinocitos, amplificando así la inflamación y el reclutamiento de células inmunes que expresan CXCR3 que promoverán aún más la progresión del vitíligo. IFN- γ y TNF- α también tienen un impacto directo en la función de los melanocitos al disminuir el proceso de pigmentación (20).

El tratamiento con niveles fisiológicos de IFN- γ regula a la baja la expresión de genes melanogénicos y detiene la maduración del melanosoma en las etapas I y II. La vía canónica de señalización JAK / STAT1 junto con el factor regulador de interferón regulador transcripcional descendente-1 (IRF-1) es el mediador principal que suprime la pigmentación en los melanocitos. La actividad combinada de IFN- γ y TNF- α puede inducir la ruptura de E-cadherina, la principal proteína responsable de la adhesión de los melanocitos a la capa basal de la epidermis, lo que lleva a su desestabilización y desprendimiento (20).

V.7.4. Promoción de la regeneración de los melanocitos

Una vez que se ha producido la pérdida de melanocitos en el área de la piel lesionada con vitíligo, se requiere repigmentación por diferenciación, proliferación y migración de nuevos melanocitos en el área despigmentada. Este importante paso debe lograrse en combinación con agentes inmunomoduladores que inhibirán la respuesta inmune. Hasta la fecha, la terapia con luz ultravioleta sigue siendo el tratamiento más popular en el vitíligo para la repoblación de la epidermis con

melanocitos de las células madre del folículo piloso. Por tanto, el vitíligo parece ser un modelo de enfermedad para la medicina regenerativa (7).

V.7.5. Anomalías intrínsecas de los melanocitos

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* demuestran la presencia de anomalías intrínsecas en los melanocitos del vitíligo. Los melanocitos del vitíligo se caracterizan por un estado redox alterado, con la presencia de estrés oxidativo acoplado a una mayor susceptibilidad a los agentes prooxidantes (28).

Con base en estos hallazgos, una propuesta ha sido tratar a los pacientes con vitíligo con antioxidantes para limitar estos efectos y promover la diferenciación y proliferación de melanocitos. Sin embargo, un metaanálisis reciente que evaluó el uso de terapias antioxidantes concluyó que esta estrategia no es eficaz en el vitíligo. Otro enfoque consiste en el uso de plasma enriquecido en plaquetas (28).

V.7.6. Estimular las células madre de melanocitos

El uso de plasma abundante en plaquetas que contiene varios factores de crecimiento ha recibido atención como tratamiento para el vitíligo estable. Más precisamente, la hormona estimulante de los melanocitos alfa (α -MSH), a través de su unión a MC1R, afecta varias funciones de los melanocitos. Este péptido es importante en el control de la melanogénesis, la formación, la proliferación y diferenciación de dendritas, así como, también proteger a los melanocitos del daño oxidativo (63).

Los ensayos clínicos han demostrado el efecto beneficioso de la combinación de afamelatonida, un análogo sintético de α -MSH y fototerapia, observándose una tasa más alta y una repigmentación más rápida en el grupo que recibió terapia combinada de UVB asociada a afamelatonida, en comparación con el grupo que recibió monoterapia con NB-UVB. Sin embargo, la afamelatonida provocó algunos efectos secundarios, como hiperpigmentación, dolores de cabeza y náuseas, que llevaron a los pacientes a abandonar el estudio (63).

CAPÍTULO VI
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VI.1.- CONCLUSIONES

- Vitíligo, es una afección dermatológica común que se caracteriza por la aparición de máculas acromáticas en la piel, las membranas mucosas o ambas. Aunque se conoce desde hace muchos años, su causa no está clara y en la actualidad se consideran algunas vías, rutas o hipótesis. De la misma manera, no se ha encontrado una terapia 100% efectiva para lograr la repigmentación de la piel afectada en estos pacientes.
- Las probables causas de la reducción de la capacidad de los melanocitos para producir melanina se relacionan a factores genéticos, asociados con la biosíntesis de melanina, la regulación de la autoinmunidad, el estrés oxidativo, sin embargo se denota que, el gen catalasa es el principal involucrado en esta enfermedad.
- La clasificación del vitíligo se enfoca en 5 tipos, focal, segmentario, acrofacial, generalizado o vulgar y universal, mismos que se relacionan directamente con afecciones dermatológicas como la alopecia y la psoriasis, que incluyen leucotriquia (poliosis), canas prematuras y alopecia, que son alteraciones en el área epitelial del cuero cabelludo que genera pérdida de cabello junto con la disminución de la pigmentación del cabello relacionados con la baja producción de melanina.

VI.2.- RECOMENDACIONES

- Incrementar estudios prospectivos con un gran número de muestras podrían aportar conocimientos relevantes sobre el vitíligo y su utilidad para validar herramientas adicionales en la evaluación, diagnóstico y tratamiento de pacientes.
- Realizar estudios cuantitativos retrospectivos y descriptivos que describan la eficacia de los tratamientos para el vitíligo en pacientes recibidos en los establecimientos de salud en Ecuador.
- Concientizar al paciente del tratamiento complejo que en ocasiones provoca esta patología, ya que la mayor parte de los estudios revelan resultados de pigmentación después de un año de tratamiento no quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almeida. Características clínico - epidemiológicas del vitiligo. en edades de 20 a 50 años en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de la Ciudad de Guayaquil entre el período 2013- 2014. Universidad de Guayaquil. 2015.
2. Ferzli. Painting a More Colorful Picture: A Review of Recently Proposed Vitiligo Treatments. *Journal of Pigmentary Disorders*. 2014; 1(6).
3. Herrera , Moreno , Requena. *Dermatopatología: Correlación clínico-patológica. Área Científica Menarini*. 2018; 16(47).
4. Cano R, García M. Consenso sobre Vitiligo. *Sociedad Argentina de Dermatología*. 2015.
5. Quintanilla L. Respuesta al tratamiento con dipropionato de betametasona intralesional más fototerapia con UVB de banda estrecha versus terapia convencional en Vitiligo en pacientes del Centro Nacional de Dermatología. Agosto, 2015- Febrero, 2016. *Universidad Nacional Autonoma de Nicaragua*. 2016.
6. Rivero E. Formulación e intervención clínica de un caso de estrés asociado a enfermedad médica de Vitiligo. *Universidad del Norte*. 2018.
7. Pimentel , Puig , Alomar. Vitiligo. Despigmentación cutánea. *Farmacia Profesional*. 2002; 16(4): p. 61-68.
8. Sánchez , Quincha , Delgado. Vitiligo. *Dermatologia Peruana*. 2002; 12(1).
9. Rodríguez C, Arenas R. El vitiligo, una enfermedad estigmática: un recorrido a través de su historia. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2011; 39(6): p. 278-282.

10. Fernández , Valdés , Valverde. Generalidades del vitiligo. Revista Médica Sinergia. 2020; 5(8): p. e556.
11. Alarcón H, Gutiérrez B, Gracida O. Vitiligo. Actualidades en el tratamiento. Revista del Centro Dermatológico Pascua. 2000; 9(3).
12. Utria. Perfil epidemiológico y manifestaciones clínicas del vitiligo. Universidad de Guayaquil. 2018.
13. Andrango. Consecuencias del vitiligo en las personas que la padecen en la Ciudad de Puyo. año 2013 -2014. Universidad Nacional de Loja. 2015.
14. Upegui Rodriguez A. Prevalencia del vitiligo y analisis de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en pacientes del Hospital de especialidades Dr. Teodoro Maldonado Carbo durante el periodo enero 2017- enero 2020. , Unniversidad catolica de santiago de guayaquil; 2020.
15. Utria Sarmiento H. Perfil epidemiologico y manifestaciones clinicas del vitiligo. , Repositorio de la universidad de guayaquil; 2018.
16. Pernas. Factores pronósticos en el vitiligo. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2014; 33(3).
17. Speeckaert , Van Geel. Vitiligo: An Update on Pathophysiology and Treatment Options. American Journal of Clinical Dermatology. 2017; 18: p. 733-744.
18. Halder R, Chappell J. Vitiligo update. Semin Cutan Med Surg. 2009; 28(2): p. 86-92.
19. Rodrigues , Ezzedine , Hamzavi. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. JAAD. 2017; 77(1): p. 1-13.

20. Guerrero G, Trejo Ortega X, Peralta Pedrero M. Patogénesis de vitiligo. Teoría autoinmune. Revista del Centro Dermatológico Pascua. 2020; 2(3).
21. Rashighi , Harris. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. Dermatologic Clinics. 2017; 35(2): p. 257-265.
22. Ortega A, Garcia , Lacy R. El vitiligo y su repigmentación. DermatologíaCMQ. 2009; 7(4): p. 270-279.
23. Pisquero J. Factores inmunológicos y psicologicos y efecto del tratamiento en pacientes con vitiligo. Doctorado. Barcelona: Universidad Autonoma de Barcelona, Facultad de Medicina; 2018.
24. Boniface , Seneschal , Picardo. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2018; 54(1): p. 52-67.
25. Molé , Coringrato. Actualización sobre vitiligo. Dermatologia Argentina. 2019; 25(2).
26. Iannella , Greco , Didona. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. Autoimmunity Reviews. 2016; 15(4): p. 335-343.
27. Piquero Casals J. Factores inmunológicos y psicologicos y efecto del. , universidad autonoma de barcelona; 2018.
28. Trujillo , Gómez L. Vitiligo. Rev Asoc Col Dermatol. 2009; 17(2): p. 76- 86.
29. Garbelli S, Mantovani S, Palermo B, Giachino C. Melanocyte-specific, cytotoxic T cell responses in vitiligo: The effective variant of melanoma immunity? Pigment Cell Res. 2005; 18: p. 234-42.

30. Goh B, Pandya A. Presentations, Signs of Activity, and Differential Diagnosis of Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017; 35(2): p. 135-144.
31. Guerrero G, Trejo X, Peralta. Patogénesis de vitiligo. Teoría autoinmune. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2020; 29(3): p. 61-76.
32. Alikhan , Felsten L, Daly. Vitiligo: A comprehensive overview. *JAAD.* 2011; 65(3): p. 473-491.
33. Zúñiga , González , Miyares. Vitiligo: Hipótesis autoinmune. *Rev Biomed.* 2014; 25(1): p. 145-155.
34. Trujillo Correa M, Gómez Vargas L. Vitiligo. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2009; 17(2).
35. Garcia C, Cubiro X. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2021; 112(6): p. 503-15.
36. Picardo , Dell'Anna , Ezzedine. Vitiligo. *Nature Reviews Disease Primers.* 2015; 15011(1).
37. Harris. Simposio JAK: vitiligo. *Asociacion Americana de Dermatologia.* 2020.
38. Das S, Majumder P, Chakraborty R, Majumdar T, Haldar B. Studies on vitiligo. Epidemiological profile in Calcutta, India. *Genet Epidemiol.* 1985; 2: p. 71-8.
39. Majumder P, Nordlund J, Nath S. Pattern of familial aggregation of vitiligo. *Arch Dermatol.* 1993; 129: p. 994-8.
40. Xie , Zhou , Liu. Vitiligo: How do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *JDS.* 2016; 81(1): p. 3-9.

41. Passeron. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*. 2017; 35(2): p. 163-170.
42. Oliver , Schwartz , Warren L. Occupational Leukoderma. *JAMA*. 1939; 113(10): p. 927-928.
43. Bajaj A, Saraswat , Srivastav P. Chemical leucoderma: Indian scenario, prognosis, and treatment. *Indian J Dermatol*. 2010; 55(3): p. 250-4.
44. Kahn R. Albert ludwig sigesmund neisser: 1855-1916. Tribute to a venerable physician. *J Maine Med Assoc*. 1979; 70(12): p. 451- 453.
45. Paul A, Taylor , Lim H. Chapter 49: Vitiligo. In *Dermatología de Taylor y Kelly para la piel de color, 2e.*; 2017.
46. Ghosh. Chemical Vitiligo: A Subset of Vitiligo. *Indian J Dermatol*. 2020; 65(6): p. 443-449.
47. Kroll T, Bommasamy , Boissy. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2005; 124(4): p. 798-806.
48. Kim , Lee C, Li K. Rhododenol Activates Melanocytes and Induces Morphological Alteration at Sub-Cytotoxic Levels. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(22): p. 5665.
49. Zubair , Hamzavi I. Phototherapy for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*. 2020; 38(1): p. 55-62.
50. Ezzedine , Eleftheriadou. Vitiligo. *The Lancet*. 2015; 386(9988): p. 74-84.

51. Grimes P, Nashawati. Depigmentation Therapies for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*. 2017; 35(2): p. 219-227.
52. Craiglow B, King B. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol*. 2015; 151(10): p. 1110-2.
53. Pearl G. vitiligo: patogénesis, características clínicas y diagnóstico. *Control de Quimica*. 2019.
54. Esmat , Hegazy R, Shalaby. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*. 2017; 35(2): p. 171-192.
55. Herzinger , Berneburg , Ghoreschi. S1-Guidelines on UV phototherapy and photochemotherapy. *JDDG*. 2016; 14(8): p. 853-876.
56. Zhao S, Jia H, Xu L. Identification of the Role of Wnt/ β -Catenin Pathway Through Integrated Analyses and in vivo Experiments in Vitiligo. *Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2021; 2021(14): p. 1089–1103.
57. Esmat , Hegazy R, Shalaby. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatologic Clinics*. 2017; 35(2): p. 171-192.
58. Salinas G. Terapia con radiación de UVB Banda angosta vs PUVA en el tratamiento de vitiligo. *Universidad Nacional Mayor de San Marcos*. 2004.
59. Vélez , González , Bohórquez. Fototerapia y otras alternativas terapéuticas para el manejo del vitiligo, diez años de experiencia en el Servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico de la Universidad CES. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2010; 18(1): p. 49-59.
60. Molé , Coringrato. Actualización sobre el vitiligo. *Dermatología Argentina*. 2019; 25(2): p. 50-57.

61. Rivera. Formulación e intervención clínica de un caso de estrés asociado a enfermedad médica de Vitíligo. Universidad del Norte. 2018.
62. Webb K, Tung R, Winterfield L. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015; 173(3): p. 641-650.
63. Zhu , Lin , Zhi. Mesenchymal stem cells promote human melanocytes proliferation and resistance to apoptosis through PTEN pathway in vitiligo. *Stem Cell Research & Therapy.* 2020; 11(26).
64. Regazzetti , Joly , Marty. Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *Jornal of investigative Dermatology.* ; 135(2): p. 3105-3114.
65. Primo J, Merino C, Gomez A. Vitíligo y alopecia areata en pacientes con hepatitis crónica C tratados con interferón alfa asociado o no a ribavirina. *Gastroenterología y Hepatología.* 2000; 23(7): p. 362-363.
66. Abedul. Relación del vitiligo con la diabetes y otras enfermedades autoinmunes. [Online].; 2019 [cited 2021 noviembre 15. Available from: <https://www.abedulfarma.com/vitiligo/relacion-del-vitiligo-con-la-diabetes-y-otras-enfermedades-autoinmunes/>
67. Martínez S, Fernández M. Fenómenos autoinmunes cutáneos del interferón (vitiligo-morfea). *Actas dermo- sifiliograficas.* 2012; 103(3): p. 250-251.
68. Marín , Vivas , Neira. Rol de los interferones tipo I y tipo III: Una revisión de conceptos. *Ágora Rev. Cient.* 2019; 6(9).
69. Ghosh S, Mukhopadhyay S. Chemical leucoderma: a clinico-aetiological study of 864 cases in the perspective of a developing country. *BJD.* 2009; 160(1).

70. Fernández P, Valdés E, Valverde M. Generalidades del vitíligo. Revista Médica Sinergia. 2020; 5(8): p. 1-13.

OÑEDHAWÑODHWAÑODSK

ABREVIATURAS

4-TAP: 4-terc-amilfenol.

4-TBC: 4-terc-butilcatecol (4-TBC).

AMPc: monofosfato de adenosina cíclico.

BB-UVB: banda ancha ultravioleta B.

BDCA2: terapia anti-antígeno DC 2 en sangre.

Beta-FGF: fibroblastos beta.

CXCL9: Chemokine ligand 9.

DAMPs: patrones moleculares asociado al daño.

FNT- α : actor de necrosis tumoral alfa.

HCL: hidroxicloroquina.

HMGB1: proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad.

HSP70i: proteína de choque térmico inducible.

IFIH1: gen del dominio 1 de la helicasa C.

IFN-alfa: Interferón alfa.

IFNs: Interferones.

IFN- γ : Interferón gamma.

IL-1: interleucina-1.

JAK/STAT: transductor de la Cinasa-Señal de Jano y activador de la transcripción.

JNK: quinasa N-terminal c-jun.

LES: lupus eritematoso sistémico.

ANEXOS REQUERIDOS



Daisy Yadira Marin Vargas portadora de la cédula de ciudadanía N° **0105456156**. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“Vitíligo, enfermedad multifuncional y poligénica”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 04 de marzo del 2022.

Daisy Yadira Marin Vargas

C.I. 0105456156