

Ruxolitinib en el tratamiento del vitíligo. Importancia de la vía JAK STAT.

José Luis López Estebaranz – Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Gonzalo Segurado Miravalles – Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Sandra Ros Abarca – Servicio de Dermatología y Servicio de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

AUTOR PARA LA CORRESPONDENCIA

José Luis López Estebaranz – Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

jlestebaranz@salud.madrid.org

RESUMEN

El vitíligo es una enfermedad autoinmune crónica de naturaleza multifactorial que origina despigmentación en la piel como consecuencia de la pérdida de melanocitos. Aunque en ocasiones se dice que no puede tratarse, existen terapias que han conseguido detener su progresión y promover la repigmentación. Una de ellas son los inhibidores de la vía JAK-STAT, que desempeña un papel destacado en la inmunopatogenia de la enfermedad. Ruxolitinib, un inhibidor de JAK 1/2, ha sido el primer fármaco tópico aprobado para el tratamiento del vitíligo. Esta revisión narrativa aborda los procesos inmunopatológicos implicados en el vitíligo, qué papel desempeña la vía JAK-STAT, y

los resultados de eficacia y seguridad de ruxolitinib en el tratamiento del vitíligo no segmentario en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con afectación facial. Además, se describen las repercusiones psicológicas y el impacto en la calidad de vida que padecen los pacientes con vitíligo.

Palabras clave: calidad de vida, despigmentación, JAK-STAT, repigmentación, ruxolitinib crema, vitíligo.

ABSTRACT

Vitiligo is a chronic autoimmune disease of multifactorial nature that causes skin depigmentation as a consequence of melanocyte loss. Although sometimes it is said to be untreatable, there are therapies that have succeeded in halting its progression and promoting repigmentation. One of these are inhibitors of the JAK-STAT pathway, which plays a prominent role in the immunopathogenesis of the disease. Ruxolitinib, a JAK 1/2 inhibitor, has been the first topical drug approved for the treatment of vitiligo. This narrative review addresses the immunopathologic processes involved in vitiligo, the role of the JAK-STAT pathway, and the efficacy and safety results of ruxolitinib in the treatment of nonsegmental vitiligo in adult and adolescent patients older than 12 years with facial involvement. In addition, the psychological repercussions and the impact on the quality of life suffered by patients with vitiligo are described.

Key words: quality of life, depigmentation, JAK-STAT, repigmentation, ruxolitinib cream, vitiligo.

Introducción

El vitíligo es una alteración adquirida de la pigmentación de la piel, de carácter crónico, que se caracteriza por la presencia de manchas blancas.¹⁻⁴ Puede ser de dos tipos: no segmentario (la forma más frecuente, de distribución bilateral simétrica) o segmentario (menos frecuente, con distribución unilateral).^{1,5,6} Tiene una prevalencia del 0,5-2% y afecta por igual a hombres y mujeres.⁶⁻⁸

Su etiopatogenia es multifactorial, en la que la susceptibilidad genética, la alteración de la respuesta inmune y los desencadenantes ambientales originan un estrés oxidativo.^{6,9-}

¹¹ En el vitíligo segmentario se ha propuesto una hipótesis neural.¹² Existen múltiples variantes de genes comunes implicados en la biología de los melanocitos, su inmunorregulación y apoptosis. Algunos de estos genes son *FOXD3*, *NLRP1*, *PTPN22*, *PDGFRA*, *HLA* y *XBP1*, entre otros.^{9,13,14} También se ha detectado un cierto grado de asociación familiar (aproximadamente entre 20-30%), con un 6% de riesgo en hermanos y un 23% en gemelos univitelinos.^{9,13,14} Un estudio reciente ha explorado la posible implicación del virus varicela-zóster (VVZ) en la piel afectada por vitíligo segmentario, detectando partículas virales y alteraciones morfológicas compatibles en las áreas despigmentadas.¹⁵ Estos hallazgos abren la posibilidad de una participación viral en la iniciación o progresión del vitíligo segmentario.

Los tratamientos más utilizados para el vitíligo incluyen corticoides tópicos e inhibidores de calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), especialmente en lesiones localizadas y en áreas sensibles como la cara y los pliegues. En casos más extensos o refractarios se emplea la fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha (Nb-UVB).^{16,17} Más recientemente, los inhibidores de la vía JAK-STAT, vía implicada en la inmunopatogenia de la enfermedad, han mostrado resultados prometedores en la repigmentación de la piel.¹⁸⁻²⁰ Gracias a los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en estudios fase III, recientemente se ha aprobado ruxolitinib crema para vitíligo no segmentario en pacientes adultos y adolescentes mayores de 12 años con afectación facial.²¹ Este

nuevo tratamiento tópico supone un avance respecto a las terapias ya existentes por varios motivos: tiene un mecanismo de acción específico sobre la vía implicada directamente en la inflamación y destrucción de melanocitos asociada al vitíligo (en contraposición a la inmunosupresión general de los corticoides y tacrolimus); tiene un mejor perfil de seguridad a largo plazo (especialmente en comparación a los efectos secundarios sistémicos de los tratamientos orales o los efectos secundarios locales de los corticoides); ha demostrado su eficacia en cuanto a tasas de repigmentación sostenida (especialmente cuando se combina con Nb-UVB o en pacientes que no respondieron a otros tópicos como tacrolimus); y ha sido aprobado específicamente para vitíligo (en contraposición al uso fuera de indicación de los corticoides o tacrolimus).²¹⁻²⁶ En la **tabla 1** se muestra un resumen comparativo de los principales tratamientos para el vitíligo.

En este trabajo se revisarán de forma resumida los procesos inmunopatológicos implicados en la aparición y persistencia de las lesiones del vitíligo, centrándose en el papel que desempeña la vía JAK-STAT, el rol que desempeñan los inhibidores de esta vía en el tratamiento de esta enfermedad, y los resultados de eficacia y seguridad de los estudios de fase III y extensión de ruxolitinib crema. También se revisarán las implicaciones psicológicas y el efecto que produce el vitíligo en la calidad de vida de los pacientes y cómo una intervención temprana del mismo puede mejorar estos aspectos.

Inmunopatología del vitíligo

La patogénesis del vitíligo se puede estructurar en tres procesos: iniciación de la respuesta inflamatoria inmune, progresión y amplificación de esa respuesta, y persistencia o recurrencia de las lesiones del vitíligo. En todos ellos, la vía JAK-STAT juega un papel fundamental.^{6,9,20,27-37} En la **figura 1** y en **tabla 2** se muestra un resumen de los eventos más importantes que tienen lugar durante estos procesos.^{6,9,20,27-37}

Iniciación

La fase de iniciación tiene lugar por un estrés de los melanocitos y la activación de la respuesta inmune innata.^{6,27-29} Se ha visto que los melanocitos de los pacientes con vitíligo tienen alteraciones genéticas y mitocondriales que los hacen más propensos al estrés.^{6,27} A su vez, los melanocitos estresados liberan exosomas que contienen mediadores proinflamatorios que activan las células inmunitarias innatas, como las células dendríticas, las células NK o las células linfoides innatas de tipo 1.^{27,28,38} La activación de las células dendríticas promueve la presentación de antígenos a las células T CD8 citotóxicas activándolas contra los melanocitos y liberando IFN- γ (**figura 1**).^{20,27,28,38} Por otro lado, los queratinocitos muestran una organización no homogénea del citoesqueleto de actina y de la E-cadherina, aumento de TNF- α , CXCL9/CXCL10 e IL-1, mitocondrias agrandadas, aumento de especies reactivas de oxígeno y disminución de antioxidantes.⁶ En su conjunto, todo ello conduce a un aumento del estrés oxidativo que favorece la apoptosis y el inicio de la reacción inflamatoria.⁶

A través de la vía JAK-STAT hay un aumento de la expresión de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9) que podría escindir la E-cadherina (une los melanocitos a la membrana basal), conduciendo al desprendimiento de los melanocitos y a su apoptosis (**figura 1**).^{27,39} Se ha visto que los ácaros de polvo doméstico también podrían inducir la expresión de MMP9 produciendo el mismo efecto.⁴⁰ El desprendimiento de los melanocitos, produciría un aumento de la apoptosis.

Progresión

Una vez iniciado el proceso inflamatorio tiene lugar su amplificación. A partir del gen *STAT1* de los queratinocitos se expresan CXCL9 y CXCL10. Estas quimiocinas

actuarían a nivel del melanocito a través del receptor CXCR3B y a nivel de los linfocitos T a través del receptor CXCR3 (**figura 1**).⁶

La expresión de CXCR3B juega un papel clave en la apoptosis de los melanocitos.⁴¹ Se ha comprobado que la activación de CXCR3B por CXCL10 en la superficie de melanocitos humanos cultivados induce su apoptosis⁴¹, que los niveles intracutáneos de CXCL10 pueden predecir la respuesta inflamatoria⁴² y que hay una mayor expresión de melanocitos CXCR3B+ en la piel no lesionada con vitíligo frente a la piel sana.⁴¹

A través del receptor CXCR3 se produce el reclutamiento de linfocitos T CD8, lo que también causaría la destrucción de los melanocitos.⁴¹ Estos linfocitos producen IFN- γ que se une a los receptores de los queratinocitos activando la vía de señalización JAK-STAT.^{27,28,38} Esto regula la producción de citocinas CXCL9 y CXCL10, lo que a su vez recluta más células T CD8+, produciéndose un bucle de retroalimentación positiva que resulta en la destrucción generalizada de melanocitos generando despigmentación.^{27,28,38} El IFN- γ también activa los melanocitos para que expresen CXCR3, por lo que CXCL9/10 también actuará directamente sobre los melanocitos (**figura 1**).²⁰

Durante la progresión también se produce MMP9 a través de la vía JAK-STAT, que escinde la E-cadherina y favorece el desprendimiento de los melanocitos y su apoptosis (**figura 1**).^{27,28}

Persistencia o recurrencia

Las células T memoria residentes en tejidos (TRM, *Tissue Resident Memory T cells*) parecen jugar un papel importante en la persistencia, mantenimiento o recurrencia de las lesiones del vitíligo, reactivando una respuesta inmunitaria contra cualquier melanocito que entre en el área de la lesión despigmentada.^{27,28,38,43} Estas células TRM se sustentan en la señalización de IL-15. Una vez que la IL-15 se une a sus receptores,

las células TRM activan la señalización JAK-STAT lo que conduce a la activación de células de memoria T inactivas y al reclutamiento y proliferación de células T CD8+ en la piel que, a través de la granzima B o la perforina, causan la destrucción de los melanocitos y la despigmentación de la piel.^{9,20,43}

Integrando los inhibidores de JAK en el tratamiento del vitíligo

La detección precoz del vitíligo es fundamental para un tratamiento óptimo.¹⁶ El tratamiento del vitíligo requiere una cuidadosa evaluación inicial para determinar la gravedad y extensión de la enfermedad y los factores pronósticos individuales.^{3,44} Si hay signos de progresión rápida de la enfermedad debe considerarse un tratamiento agresivo para evitar daños irreversibles en las células pigmentarias y mejorar el pronóstico.⁴⁴

Sin embargo, y según datos del estudio Global VALIANT llevado a cabo en varios países de la Unión Europea, a un 65% de los pacientes se les había dicho que su vitíligo no podía tratarse y, como consecuencia, un 48% dejó de buscar tratamiento.⁴⁵

Los objetivos para el tratamiento del vitíligo están bien definidos: detener la progresión de la enfermedad, promover la repigmentación y prevenir las recaídas.^{46,47} Siguiendo estos tres objetivos, el consenso internacional sobre el diagnóstico y manejo del vitíligo sugiere tratamiento tópico (con corticoides o inmunomoduladores), fototerapia y/o tratamiento sistémico del vitíligo rápidamente progresivo. En todo caso, siempre consensuando con el paciente las opciones terapéuticas en función del desarrollo de la enfermedad y la afectación individual.¹⁶

Detener la progresión de la enfermedad

La progresión clínica del vitíligo no segmentario es impredecible, pero generalmente presenta un inicio abrupto, una progresión rápida y estabilidad.² Tiene un inicio bimodal, es decir, hay pacientes en los que se inicia en los primeros años de su vida (inicio prepuberal temprano) y otros en los que se inicia de forma más tardía (inicio pospuberal tardío).^{2,48-50} En caso de inicio precoz suele haber una mayor carga genética y las lesiones ocupan una mayor extensión. Los inicios tardíos (tercera o cuarta década de la vida) generalmente tienen una menor carga genética y menor área de afectación cutánea.⁵⁰⁻⁵² En todos los casos, cuando el vitíligo está activo hay que tratarlo lo antes posible.⁵³

El tratamiento de una forma activa de vitíligo incluye la terapia con minipulsos orales de corticoides (5 mg/kg de prednisolona dos días consecutivos a la semana durante tres meses o 4 mg de dexametasona dos días consecutivos a la semana); la administración de Nb-UVB 2-3 veces a la semana durante 3 meses; o la combinación de Nb-UVB y minipulso oral con corticoides (para las formas muy activas de la enfermedad).^{17,54} Otros fármacos utilizados son el metotrexato, la ciclosporina y la minociclina, pero con menor evidencia científica.

En varios estudios se ha comparado el uso de minipulsos con corticoides frente a la combinación de estos minipulsos con Nb-UVB. Se observó que la combinación era la estrategia más eficaz para detener la progresión, suponiendo hasta un 40% de mejora sobre el uso de los minipulsos de corticoides en solitario e incluso hasta un 60% de repigmentación moderada en la cara y el cuello tras tres meses de tratamiento.⁵⁴ Los principales efectos secundarios descritos fueron molestias gastrointestinales (12,5%), incremento del apetito (6,3%) y enrojecimiento (3,1%).⁵⁵

Promover la repigmentación

Es importante tener en cuenta (y hay que advertir de ello al paciente) que el proceso de repigmentación es un proceso lento, ya que requiere la migración de los melanocitos desde la piel sana perilesional, y/o la diferenciación de melanoblastos en melanocitos y migración de los reservorios de células madre en los folículos pilosos y la producción de nueva melanina.^{56,57} Las zonas con una alta densidad de folículos pilosos responden más rápidamente. La radiación UV además estimula la producción de factores de crecimiento por parte de los queratinocitos que inducen la diferenciación de los melanoblastos en melanocitos y su proliferación.

La terapia combinada de Nb-UVB y fototerapia dirigida (láser o luces de excímeros de 308 nm) junto a los inhibidores de calcineurina (tacrolimus al 0,1%) o los corticoides tópicos es el enfoque terapéutico más eficaz, consiguiendo mejores resultados en zonas faciales.⁴⁶ La repigmentación es un proceso lento que requiere de 6 a 24 meses.^{58,59} Un metanálisis mostró que la combinación de Nb-UVB e inhibidores de calcineurina conseguía alcanzar una repigmentación del 75% en casi la mitad de los pacientes (47,5%) tras unas mediana de seguimiento de 3 meses, aproximadamente un 30% por encima de los inhibidores de calcineurina en monoterapia (18,1%), con mayor eficacia en cuello y cara (55,2%) que en el tronco y las extremidades (16,1%).⁶⁰

Prevenir las recaídas

Más del 40% de las lesiones presentan una nueva despigmentación al año de suspender el tratamiento. Se ha observado que la administración de tacrolimus al 0,1% dos veces a la semana durante 24 semanas disminuye el riesgo de recaída del 40% (grupo placebo) al 9,7%.⁶¹ Los corticoides tópicos potentes también parecen ser eficaces, pero no se han evaluado en ensayos prospectivos aleatorizados. Para el vitíligo generalizado podría ser útil la Nb-UVB de 2 a 4 veces al mes, pero no existe evidencia publicada.

Uso de inhibidores de JAK para el tratamiento del vitíligo

Los inhibidores de JAK podrían desempeñar un papel importante en el tratamiento del vitíligo en la fase de iniciación, de repigmentación y de persistencia. Recientemente, tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como por la *European Medicines Agency* (EMA) han aprobado ruxolitinib en crema para el tratamiento del vitíligo en adultos y mayores de 12 años.

El ruxolitinib es un inhibidor no esteroideo, antiinflamatorio, selectivo y potente de las cinasas JAK1 y JAK2 (**figura 1**).^{19,20,62-64} Se administra en forma de crema y tiene propiedades fisicoquímicas adecuadas para su aplicación a través de la piel.^{63,65} Este fármaco interrumpe la señalización de IFN- γ a través de la inhibición de JAK1 y JAK2.^{19,62-64} Su aprobación fue fruto de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos fase III *Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1* (TRuE-V1) y 2 (TRuE-V2), en los que se comparó ruxolitinib al 1,5% dos veces al día frente a placebo en 674 pacientes de más de 12 años con vitíligo no segmentario.²¹ El ensayo constó inicialmente de dos fases: una fase doble ciego de 24 semanas frente a placebo y una fase de extensión abierta de 28 semanas adicionales en la que todos los pacientes recibieron ruxolitinib dos veces al día. A las 24 semanas de tratamiento, ruxolitinib consiguió una repigmentación del 75% de la cara (F-VASI75, *Facial Vitiligo Area Scoring Index*) en el 29,8% (TRuE-V1) y el 30,9% (TRuE-V2) de los pacientes, frente al 7,4% y 11,4% del grupo placebo, respectivamente.²¹

En un análisis posterior a largo plazo, después de 52 semanas, ruxolitinib consiguió un F-VASI75 en el 50,3% de los pacientes. Un 30,3% de los pacientes alcanzó una repigmentación del 90% (F-VASI90) y un 74,6% una repigmentación del 50% (F-VASI50).²² En el caso del cuerpo (cuello y tronco), a las 52 semanas un 51,1% de los pacientes alcanzó una repigmentación del 50% (T-VASI50, *Total Body Vitiligo Area Scoring Index*).²² Respecto a la seguridad a las 52 semanas, las reacciones en el lugar

de aplicación fueron las más comunes de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento, todas ellas leves o moderadas, y ninguna condujo a la interrupción del tratamiento. El acontecimiento adverso notificado con más frecuencia fue el acné (5,8%). No hubo acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento.^{22,66}

Una vez finalizado el estudio a las 52 semanas se llevó a cabo una extensión a largo plazo hasta las 104 semanas. Aquellos pacientes que alcanzaron una repigmentación de más del 90% de la cara (F-VASI90) en la semana 52 fueron aleatorizados a ruxolitinib al 1,5% dos veces al día o a placebo (Cohorte A, n=116)²⁵, y aquellos que no alcanzaron F-VASI90 continuaron recibiendo ruxolitinib al 1,5% dos veces al día (Cohorte B, n=342).²³

A las 104 semanas se observó que la mayoría de los pacientes (69,1%) de la cohorte A que continuaron recibiendo ruxolitinib no recayeron (definiendo recaída como pérdida de respuesta < F-VASI75), mientras que en los pacientes que interrumpieron el tratamiento, el 39% mantuvieron la respuesta sin recaída después de 52 semanas.²⁵

La mayoría de los pacientes que experimentaron una recaída pudieron recuperar una repigmentación facial clínicamente significativa (F-VASI75) o completa/casi completa (F-VASI90) después de volver a recibir ruxolitinib. Entre los pacientes que recayeron después de suspender el tratamiento con ruxolitinib y que reiniciaron el tratamiento (n=16), el 75% recuperó F-VASI75 a las 12 semanas después de reiniciar tratamiento con ruxolitinib crema, y aproximadamente el 70% recuperó F-VASI90 a las 15 semanas.²⁵

La aplicación continuada de ruxolitinib se asoció con un menor riesgo de perder la respuesta F-VASI90 en comparación con el placebo (HR 0,32; IC95% 0,19 a 0,61). Después de suspender el tratamiento, la mediana de tiempo manteniendo la respuesta F-VASI90 fue de aproximadamente 6,5 meses.²⁵ El perfil de seguridad de ruxolitinib crema a las 104 semanas se mantuvo similar a lo observado previamente.

Además del ruxolitinib, existen otros inhibidores de JAK que están siendo estudiados para el tratamiento del vitíligo, entre los que destacan tofacitinib, baricitinib, ifidancitinib, ritlecitinib, povorcitinib, brepocitinib y cerdulatinib.⁶⁷⁻⁷³ En la **tabla 3** se muestra un resumen de todos ellos, su modo de acción y los principales resultados obtenidos hasta el momento de redacción de este artículo.

Salud mental y calidad de vida en los pacientes con vitíligo

El vitíligo es una enfermedad con una alta carga emocional.⁷⁴ La visibilidad de las lesiones, en particular cuando el vitíligo se manifiesta en la cara y las manos, e incluso en localizaciones especialmente comprometidas como puede ser el área genital, puede afectar a la autoimagen y autoestima a nivel personal y resultar estigmatizante a nivel social. Su curso impredecible y variable puede generar sentimientos de incertidumbre y falta de control entre los pacientes. Además, se le tiende a banalizar al considerarlo una enfermedad “estética” que solo consiste en manchas en la piel, sin tener en cuenta que es una enfermedad autoinmune que también se asocia a otras comorbilidades psicológicas (ansiedad, depresión) y psicosociales (estigmatización, disfunción sexual, trastornos de adaptación, tendencias suicidas, entre otras) con las que el paciente debe hacer frente.⁷⁴⁻⁸⁰

Salud mental

Las comorbilidades relacionadas con la salud mental más frecuentes en pacientes con vitíligo son la ansiedad y la depresión, cuya prevalencia es significativamente mayor que en individuos sanos. Varios metanálisis y revisiones sistemáticas han descrito que los pacientes con vitíligo tienen 5 veces más probabilidad de depresión.^{74,76} Incluso hasta un 25% han experimentado ideación suicida. También son frecuentes en pacientes con

vitíligo sentimientos de estigmatización, baja autoestima, trastornos adaptativos, dificultades en las relaciones (incluida la disfunción sexual), alteraciones del sueño, alexitimia, alteraciones cognitivas y conductuales, y abuso de alcohol y sustancias tóxicas.⁷⁴ Además, las comorbilidades psicológicas fueron más prevalentes en los pacientes con vitíligo que en aquellos con acné, alopecia areata, psoriasis, dermatitis atópica y urticaria.^{74,81}

Cabe destacar el estudio Global VALIANT, un estudio observacional y transversal llevado a cabo en 17 países que incluyó a 3.541 pacientes con vitíligo mayores de 18 años (con una media de 38 años), cuyo objetivo principal era evaluar la carga emocional y psicosocial del vitíligo.⁸² Estos pacientes fueron entrevistados de forma *online* y se les preguntó sobre su enfermedad y los tratamientos que habían recibido. Junto a estas preguntas se incluyó el cuestionario PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire–9 depression screener*) para evaluar la gravedad de la depresión y la escala VIPs (*Vitiligo Impact Patient scale*) para evaluar la calidad de vida. Hasta un tercio de los pacientes del estudio afirmó que su salud mental y psicosocial está afectada por el vitíligo.⁸² Se vio que el 58,7% de los pacientes tenían trastornos mentales (ansiedad en 28,8% y depresión en 24,5%) y que el 50% de estos trastornos eran graves. Los pacientes más afectados y con más riesgo de presentar sintomatología depresiva eran los más jóvenes, con fototipo de piel más oscuro, con una superficie corporal afectada >5%, afectación de manos/caras, y con una evolución de la enfermedad ≤ 2 años. Los síntomas depresivos de moderados a graves eran significativamente mayores entre pacientes con lesiones faciales (60,2% frente a 32,0% sin lesiones faciales). De todos los pacientes incluidos en este estudio, el 39,5% de los pacientes españoles (n=200) notificaron depresión medida por el cuestionario PHQ-9.⁸²

Calidad de vida

Además de estar asociado con comorbilidades psicológicas y psicosociales, el vitíligo también tiene efectos de moderados a graves en la calidad de vida, afectando al área personal (imagen, autoestima), sexual, familiar, social y laboral.^{74,80,83,84} De acuerdo al estudio Global VALIANT, más del 40% de los pacientes describieron que el vitíligo afectaba de forma moderada-grave a su vida cotidiana.⁸² Según otros estudios, los niños y los adolescentes perciben un sentimiento de estigmatización diaria (93,2%) y acoso (21,7%) debido a su vitíligo y recurren a ocultar su enfermedad.⁸⁵

Cuando se compara la calidad de vida de los pacientes con vitíligo con la que tienen otros pacientes con otras patologías utilizando el cuestionario SF-36 se observa que el vitíligo está al mismo nivel que la psoriasis, dermatitis, artritis o incluso el cáncer e insuficiencia cardiaca congestiva.⁸⁶

Aunque en las estrategias de salud mental a nivel nacional se habla del estigma de la salud mental, no hay planes específicos para evaluar el estigma provocado por una enfermedad médica como el vitíligo. Es decir, no se mencionan patologías de base que puedan impactar en la autopercepción de la persona y las referencias a la autoestima se relacionan, en su mayoría, al estigma que surge en la sociedad sobre las personas que padecen enfermedades o trastornos mentales.

Según un estudio llevado a cabo en condiciones de práctica clínica en España, se ha comprobado que la tendencia es a tratar cada vez menos el vitíligo a nivel dermatológico (desde un 33% de pacientes en 2015 a un 25,8% en 2021) a la vez que va aumentando el tratamiento para la salud mental en estos pacientes (de un 8,2% en 2015 a un 11,9% en 2021).⁸⁷

Es importante tener en cuenta que, mientras la calidad de vida se mide en un momento concreto de la vida del paciente, el impacto emocional en la calidad de vida resulta de la acumulación de eventos previos, que en este caso es cómo ha impactado el vitíligo a lo

largo de la vida del paciente.⁸⁷ Por ello, si una vez diagnosticada la enfermedad esta es tratada lo antes posible, la experiencia del paciente con ella será mejor que si no es tratado, y su impacto emocional será menor. De ahí la importancia de establecer tratamientos efectivos para cada persona y que controlen la enfermedad y, consecuentemente, disminuyan la carga emocional. Así mismo, también es importante la comprensión, empatía y respeto por parte del entorno y una ayuda psicológica para aprender a convivir con el vitíligo. Aunque la psicoterapia no mejora el vitíligo clínicamente hablando, puede ayudar a los pacientes a afrontar su enfermedad de una forma diferente, a no tener una actitud pasiva ante la enfermedad, sino a involucrarse en los tratamientos y tener una visión más holística de su situación.

Conclusiones

Gracias al mayor conocimiento de la inmunopatogenia del vitíligo, esta enfermedad en cierta forma desatendida o incluso infravalorada va a tener un futuro más optimista. Las nuevas alternativas terapéuticas, como ruxolitinib crema, un inhibidor de la vía JAK-STAT, han demostrado alcanzar unas tasas de repigmentación significativas a corto y medio plazo, lo que hará que el impacto emocional de la enfermedad sea menor y mejore la calidad de vida de los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Content Ed Net, Madrid (España), y a Fernando Sánchez Barbero su ayuda en la redacción y edición. Este apoyo ha sido fundado por Incyte.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por Incyte.

DECLARACIÓN DE LA IA GENERATIVA EN LA ESCRITURA CIENTÍFICA

Durante la preparación de este trabajo no se utilizó ninguna herramienta o servicio de inteligencia artificial.

CONFLICTOS DE INTERÉS

JLLE ha actuado como consultor, ha participado en ensayos clínicos y/o ha recibido honorarios por conferencias de Almirall, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Abbvie, Bioderma, Galderma, UCB, Novartis, Pierre-Fabre, Invasix, Isdin e Incyte.

GSM ha participado en estudios de investigación de Pfizer, Abbie, Incyte y/o ha recibido honorarios por conferencias de Incyte y Leo Pharma.

SRA ha actuado como consultor, ha participado en ensayos clínicos y/o ha recibido honorarios por conferencias Abbvie, Almirall, Amgen, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly, Novartis, MSD-Schering-Plough, Incyte, Pfizer y UCB.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. Lancet. 2015;**386**(9988):74-84. [https://10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](https://10.1016/S0140-6736(14)60763-7)
2. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et al. Vitiligo. Nat Rev Dis Primers. 2015;**1**:15011. <https://10.1038/nrdp.2015.11>
3. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. Dermatology. 2020;**236**(6):571-92. <https://10.1159/000506103>
4. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working G. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2017;**77**(1):1-13. <https://10.1016/j.jaad.2016.10.048>
5. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, 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://10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>
6. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. J Dermatol. 2021;**48**(3):252-70. <https://10.1111/1346-8138.15743>
7. Kruger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. Int J Dermatol. 2012;**51**(10):1206-12. <https://10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x>
8. Bibeau K, Pandya AG, Ezzedine K, Jones H, Gao J, Lindley A, et al. Vitiligo prevalence and quality of life among adults in Europe, Japan and the USA. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;**36**(10):1831-44. <https://10.1111/jdv.18257>
9. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. Dermatol Clin. 2017;**35**(2):257-65. <https://10.1016/j.det.2016.11.014>
10. Papadopoulos L, Bor R, Legg C, Hawk JL. Impact of life events on the onset of vitiligo in adults: preliminary evidence for a psychological dimension in aetiology. Clin Exp Dermatol. 1998;**23**(6):243-8. <https://10.1046/j.1365-2230.1998.00384.x>

11. Kundu RV, Mhlaba JM, Rangel SM, Le Poole IC. The convergence theory for vitiligo: A reappraisal. *Exp Dermatol.* 2019;**28**(6):647-55. <https://10.1111/exd.13677>
12. Diotallevi F, Gioacchini H, De Simoni E, Marani A, Candelora M, Paolinelli M, et al. Vitiligo, from Pathogenesis to Therapeutic Advances: State of the Art. *Int J Mol Sci.* 2023;**24**(5). <https://10.3390/ijms24054910>
13. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2021;**141**(2):265-73. <https://10.1016/j.jid.2020.06.004>
14. Spritz RA, Andersen GH. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;**35**(2):245-55. <https://10.1016/j.det.2016.11.013>
15. Gauthier Y, Lepreux S, Cario-Andre M, Rambert J, Dakdaki A, Lafon ME, et al. Varicella-zoster virus in actively spreading segmental vitiligo skin: Pathological, immunochemical, and ultrastructural findings (a first and preliminary study). *Pigment Cell Melanoma Res.* 2023;**36**(1):78-85. <https://10.1111/pcmr.13064>
16. van Geel N, Speeckaert R, Taieb A, Ezzedine K, Lim HW, Pandya AG, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;**37**(11):2173-84. <https://10.1111/jdv.19451>
17. Kubelis-Lopez DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernandez SL, Sanchez-Dominguez CN, Salinas-Santander MA, Martinez-Rodriguez HG, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med.* 2021;**22**(2):797. <https://10.3892/etm.2021.10229>
18. Niu C, Xie H, Aisa HA. Janus kinase inhibitors: A review of their application in the vitiligo. *Mini Rev Med Chem.* 2021;**21**(20):3203-18. <https://10.2174/1389557521666210325120233>

19. Howell MD, Fitzsimons C, Smith PA. JAK/STAT inhibitors and other small molecule cytokine antagonists for the treatment of allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;**120**(4):367-75. <https://10.1016/j.anai.2018.02.012>
20. Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus Kinase Family in Autoimmune Skin Diseases. *Front Immunol.* 2019;**10**:2342. <https://10.3389/fimmu.2019.02342>
21. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, et al. Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials of Ruxolitinib Cream for Vitiligo. *N Engl J Med.* 2022;**387**(16):1445-55. <https://10.1056/NEJMoa2118828>
22. Seneschal J, Wolkerstorfer A, Desai SR, Grimes P, Ezzedine K, Kornacki D, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo by patient demographics and baseline clinical characteristics: Week 52 pooled subgroup analysis from two randomized phase 3 studies. *Br J Dermatol.* 2023;**188**(Suppl 1):ljac106.006. <https://10.1093/bjd/ljac106.006>
23. Rosmarin D, Sebastian M, Amster M, Alam MS, Nuara A, Kornacki D, et al., editors. Facial and total vitiligo area scoring index response shift during 104 weeks of ruxolitinib cream treatment for vitiligo: results from the open-label arm of the TRuE-V long-term extension phase 3 study (Abstract 46163). American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 2023 March 17–21; New Orleans, LA.
24. Pandya AG, Harris JE, Lebwohl M, Hamzavi IH, Butler K, Kuo FI, et al. Addition of Narrow-Band UVB Phototherapy to Ruxolitinib Cream in Patients With Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2022;**142**(12):3352-5 e4. <https://10.1016/j.jid.2022.05.1093>
25. Harris J, Papp K, Forman SB, Zdybski J, Pandya AG, Seneschal J, et al., editors. Relapse and maintenance of clinical response in the randomized withdrawal arm of the TRuE-V long-term extension phase 3 study of ruxolitinib cream in vitiligo (Abstract 46159). American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 2023 March 17-21; New Orleans, LA.

26. Hussein AFA, Shams AS, Hosny N, Elrosasy A, Kobtan M, Shafik YA, et al. A meta-analysis of therapeutic trials of topical ruxolitinib cream for the treatment of vitiligo: therapeutic efficacy, safety, and implications for therapeutic practice. Arch Dermatol Res. 2024;**316**(8):518. <https://10.1007/s00403-024-03267-8>
27. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. Curr Opin Immunol. 2016;**43**:81-8. <https://10.1016/j.coi.2016.09.008>
28. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. Curr Opin Immunol. 2013;**25**(6):676-82. <https://10.1016/j.coi.2013.10.010>
29. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. Annu Rev Immunol. 2020;**38**:621-48. <https://10.1146/annurev-immunol-100919-023531>
30. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020;**396**(10244):110-20. [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30609-7](https://10.1016/S0140-6736(20)30609-7)
31. Martins C, Migayron L, Drullion C, Jacquemin C, Lucchese F, Rambert J, et al. Vitiligo Skin T Cells Are Prone to Produce Type 1 and Type 2 Cytokines to Induce Melanocyte Dysfunction and Epidermal Inflammatory Response Through Jak Signaling. J Invest Dermatol. 2022;**142**(4):1194-205 e7. <https://10.1016/j.jid.2021.09.015>
32. Chen X, Guo W, Chang Y, Chen J, Kang P, Yi X, et al. Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8(+) T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo. Free Radic Biol Med. 2019;**139**:80-91. <https://10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.011>
33. Richmond JM, Strassner JP, Zapata L, Jr., Garg M, Riding RL, Refat MA, et al. Antibody blockade of IL-15 signaling has the potential to durably reverse vitiligo.

Sci Transl Med. 2018;**10**(450):eaam7710.
<https://10.1126/scitranslmed.aam7710>

34. Atwa MA, Ali SMM, Youssef N, Mahmoud Marie RE. Elevated serum level of interleukin-15 in vitiligo patients and its correlation with disease severity but not activity. J Cosmet Dermatol. 2021;**20**(8):2640-4. <https://10.1111/jocd.13908>
35. Nolz JC, Richer MJ. Control of memory CD8(+) T cell longevity and effector functions by IL-15. Mol Immunol. 2020;**117**:180-8. <https://10.1016/j.molimm.2019.11.011>
36. Riding RL, Harris JE. The Role of Memory CD8(+) T Cells in Vitiligo. J Immunol. 2019;**203**(1):11-9. <https://10.4049/jimmunol.1900027>
37. Qi F, Liu F, Gao L. Janus Kinase Inhibitors in the Treatment of Vitiligo: A Review. Front Immunol. 2021;**12**:790125. <https://10.3389/fimmu.2021.790125>
38. 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. 2018;**138**(2):355-64. <https://10.1016/j.jid.2017.08.038>
39. Boukhedouni N, Martins C, Darrigade AS, Drullion C, Rambert J, Barrault C, et al. Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo. JCI Insight. 2020;**5**(11). <https://10.1172/jci.insight.133772>
40. Bziouche H, Boniface K, Drullion C, Marchetti S, Chignon-Sicard B, Sormani L, et al. Impact of house dust mite in vitiligo skin: environmental contribution to increased cutaneous immunity and melanocyte detachment. Br J Dermatol. 2023;**189**(3):312-27. <https://10.1093/bjd/ljad148>
41. Tulic MK, Cavazza E, Cheli Y, Jacquel 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**(1):2178. <https://10.1038/s41467-019-09963-8>

42. El-Domyati M, El-Din WH, Rezk AF, Chervoneva I, Lee JB, Farber M, et al. Systemic CXCL10 is a predictive biomarker of vitiligo lesional skin infiltration, PUVA, NB-UVB and corticosteroid treatment response and outcome. Arch Dermatol Res. 2022;**314**(3):275-84. <https://10.1007/s00403-021-02228-9>
43. Shah F, Patel S, Begum R, Dwivedi M. Emerging role of Tissue Resident Memory T cells in vitiligo: From pathogenesis to therapeutics. Autoimmun Rev. 2021;**20**(8):102868. <https://10.1016/j.autrev.2021.102868>
44. van Geel N, Grine L, De Wispelaere P, Mertens D, Prinsen CAC, Speeckaert R. Clinical visible signs of disease activity in vitiligo: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;**33**(9):1667-75. <https://10.1111/jdv.15604>
45. Bibeau K, Harris J, et al, editors. Diagnosis and Management of Vitiligo From the Perspectives of Patients and Healthcare Professionals: Findings From the Global VALIANT Study. Maui Derm for Dermatologists; 2022 Fanuary 24; Grand Wailea, Maui, HI.
46. Passeron T. First step in a new era for treatment of patients with vitiligo. Lancet. 2020;**396**(10244):74-5. [https://10.1016/S0140-6736\(20\)30747-9](https://10.1016/S0140-6736(20)30747-9)
47. Passeron T. Medical and Maintenance Treatments for Vitiligo. Dermatol Clin. 2017;**35**(2):163-70. <https://10.1016/j.det.2016.11.007>
48. Jin Y, Roberts GHL, Ferrara TM, Ben S, van Geel N, Wolkerstorfer A, et al. Early-onset autoimmune vitiligo associated with an enhancer variant haplotype that upregulates class II HLA expression. Nat Commun. 2019;**10**(1):391. <https://10.1038/s41467-019-08337-4>
49. Jin Y, Santorico SA, Spritz RA. Pediatric to Adult Shift in Vitiligo Onset Suggests Altered Environmental Triggering. J Invest Dermatol. 2020;**140**(1):241-3 e4. <https://10.1016/j.jid.2019.06.131>
50. Ezzedine K, Le Thuaut A, Jouary T, Ballanger F, Taieb A, Bastuji-Garin S. Latent class analysis of a series of 717 patients with vitiligo allows the identification of

- two clinical subtypes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;**27**(1):134-9.
<https://10.1111/pcmr.12186>
51. Hamzavi IH, Bibeau K, Grimes P, Harris JE, van Geel N, Parsad D, et al. Exploring the natural and treatment history of vitiligo: perceptions of patients and healthcare professionals from the global VALIANT study. *Br J Dermatol.* 2023;**189**(5):569-77. <https://10.1093/bjd/ljad245>
52. Laberge G, Mailloux CM, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2005;**18**(4):300-5. <https://10.1111/j.1600-0749.2005.00242.x>
53. Aboul-Fettouh N, Hinojosa J, Tovar-Garza A, Pandya AG. The majority of patients presenting with vitiligo have a clinical sign of activity. *J Am Acad Dermatol.* 2017;**77**(4):774-5. <https://10.1016/j.jaad.2017.05.027>
54. Tovar-Garza A, Hinojosa JA, Hynan LS, Pandya AG. Addition of oral minipulse dexamethasone to narrowband ultraviolet B phototherapy and topical steroids helps arrest disease activity in patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2019;**180**(1):193-4. <https://10.1111/bjd.17150>
55. Lee J, Chu H, Lee H, Kim M, Kim DS, Oh SH. A Retrospective Study of Methylprednisolone Mini-Pulse Therapy Combined with Narrow-Band UVB in Non-Segmental Vitiligo. *Dermatology.* 2016;**232**(2):224-9.
<https://10.1159/000439563>
56. Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Bohm M, et al. Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2017;**30**(1):28-40.
<https://10.1111/pcmr.12561>
57. Birlea SA, Goldstein NB, Norris DA. Repigmentation through Melanocyte Regeneration in Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;**35**(2):205-18.
<https://10.1016/j.det.2016.11.015>

58. Taieb A, Alomar A, Bohm M, Dell'anna ML, De Pase A, Eleftheriadou V, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;**168**(1):5-19. <https://10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x>
59. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE, Vitiligo Working G. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;**77**(1):17-29. <https://10.1016/j.jaad.2016.11.010>
60. Lee JH, Kwon HS, Jung HM, Lee H, Kim GM, Yim HW, 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://10.1001/jamadermatol.2019.0696>
61. Cavalie M, Ezzedine K, Fontas E, Montaudie 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://10.1038/jid.2014.527>
62. Lee H, Ryu WI, Kim HJ, Bae HC, Ryu HJ, Shin JJ, et al. TSLP Down-Regulates S100A7 and ss-Defensin 2 Via the JAK2/STAT3-Dependent Mechanism. *J Invest Dermatol*. 2016;**136**(12):2427-35. <https://10.1016/j.jid.2016.07.027>
63. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME, et al. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;**145**(2):572-82. <https://10.1016/j.jaci.2019.08.042>
64. Covington M, He X, Scuron M, Li J, Collins R, Juvekar A, et al. Preclinical characterization of itacitinib (INCB039110), a novel selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol*. 2020;**885**:173505. <https://10.1016/j.ejphar.2020.173505>

65. Smith P, Yao W, Shepard S, Covington M, Lee J, Lofland J, et al. Developing a JAK Inhibitor for Targeted Local Delivery: Ruxolitinib Cream. *Pharmaceutics*. 2021;**13**(7):1044. <https://10.3390/pharmaceutics13071044>
66. Passeron T, Harris J, Pandya AG, Seneschal J, Grimes P, Kornacki D, et al. Effect of ruxolitinib cream on achievement of VASI50 by body region: Week 52 pooled analysis of the TRuE-V phase 3 studies. *Br J Dermatol*. 2023;**188**(Suppl 1):ljac106.005. <https://10.1093/bjd/ljac106.005>
67. Feng Y, Lu Y. Advances in vitiligo: Update on therapeutic targets. *Front Immunol*. 2022;**13**:986918. <https://10.3389/fimmu.2022.986918>
68. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;**77**(4):675-82 e1. <https://10.1016/j.jaad.2017.05.043>
69. Vu M, Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, Ross G. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2017;**42**(8):942-4. <https://10.1111/ced.13290>
70. Dong J, Huang X, Ma LP, Qi F, Wang SN, Zhang ZQ, et al. Baricitinib is effective in treating progressing vitiligo in vivo and in vitro. *Dose Response*. 2022;**20**(2):15593258221105370. <https://10.1177/15593258221105370>
71. Ezzedine K, Peeva E, Yamaguchi Y, Cox LA, Banerjee A, Han G, et al. Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: A randomized phase 2b clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;**88**(2):395-403. <https://10.1016/j.jaad.2022.11.005>
72. Pandya AG, Ezzedine K, Passeron T, van Geel N, Brown K, Santos L, et al., editors. Efficacy and safety of povorcitinib for extensive vitiligo: Results from a double-blinded, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b study. *American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting*; 2023 March 17–21; New Orleans, LA.

73. Pandya AG, Passeron T, Blauvelt A, van Geel N, Brown K, Erskine L, et al., editors. Efficacy of povorcitinib for the treatment of vitiligo by patient demographics and baseline clinical characteristics: Week 52 subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled, phase 2b clinical trial. American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 2024 March 8-12; San Diego, CA.
74. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Jones H, Bibeau K, Kuo FI, Sturm D, et al. Psychosocial Effects of Vitiligo: A Systematic Literature Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;**22**(6):757-74. <https://10.1007/s40257-021-00631-6>
75. Patel KR, Singam V, Rastogi S, Lee HH, Silverberg NB, Silverberg JI. Association of vitiligo with hospitalization for mental health disorders in US adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;**33**(1):191-7. <https://10.1111/jdv.15255>
76. Wang G, Qiu D, Yang H, Liu W. The prevalence and odds of depression in patients with vitiligo: a meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;**32**(8):1343-51. <https://10.1111/jdv.14739>
77. Kruger C, Schallreuter KU. Stigmatisation, Avoidance Behaviour and Difficulties in Coping are Common Among Adult Patients with Vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015;**95**(5):553-8. <https://10.2340/00015555-1981>
78. Ramakrishna P, Rajni T. Psychiatric morbidity and quality of life in vitiligo patients. *Indian J Psychol Med*. 2014;**36**(3):302-3. <https://10.4103/0253-7176.135385>
79. Firooz A, Bouzari N, Fallah N, Ghazisaidi B, Firoozabadi MR, Dowlati Y. What patients with vitiligo believe about their condition. *Int J Dermatol*. 2004;**43**(11):811-4. <https://10.1111/j.1365-4632.2004.02059.x>
80. Picardo M, Huggins RH, Jones H, Marino R, Ogunsola M, Seneschal J. The humanistic burden of vitiligo: a systematic literature review of quality-of-life outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;**36**(9):1507-23. <https://10.1111/jdv.18129>

81. Elbuluk N, Ezzedine K. Quality of Life, Burden of Disease, Co-morbidities, and Systemic Effects in Vitiligo Patients. *Dermatol Clin.* 2017;**35**(2):117-28. <https://10.1016/j.det.2016.11.002>
82. Bibeau K, Ezzedine K, Harris JE, van Geel N, Grimes P, Parsad D, et al. Mental Health and Psychosocial Quality-of-Life Burden Among Patients With Vitiligo: Findings From the Global VALIANT Study. *JAMA Dermatol.* 2023;**159**(10):1124-8. <https://10.1001/jamadermatol.2023.2787>
83. Teasdale E, Muller I, Abdullah Sani A, Thomas KS, Stuart B, Santer M. Views and experiences of seeking information and help for vitiligo: a qualitative study of written accounts. *BMJ Open.* 2018;**8**(1):e018652. <https://10.1136/bmjopen-2017-018652>
84. Bae JM, Jeong KH, Choi CW, Park JH, Lee HJ, Kim HJ, et al. Development of evidence-based consensus on critical issues in the management of patients with vitiligo: A modified Delphi study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2021;**37**(1):3-11. <https://10.1111/phpp.12598>
85. Kruger C, Panske A, Schallreuter KU. Disease-related behavioral patterns and experiences affect quality of life in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2014;**53**(1):43-50. <https://10.1111/j.1365-4632.2012.05656.x>
86. Yang Y, Zapata L, Rodgers C, Hernandez K, Iyer M, Jia G, et al. Quality of life in patients with vitiligo using the Short Form-36. *Br J Dermatol.* 2017;**177**(6):1764-6. <https://10.1111/bjd.15936>
87. Estebaranz JLL, Gonzalez-Montagut CM, Gonzalez J, Miguel I, Garcia-Recio V, Callejo D, et al. Real-world evidence for vitiligo using an electronic medical records database in Spain: the REVEAL-ES study. *Eur J Dermatol.* 2024;**34**(3):251-9. <https://10.1684/ejd.2024.4676>
88. Roy P, Saha SK, Paul PC, Reza AK, Nandi AK, Sultana S, et al. Effectiveness of topical corticosteroid, topical calcineurin inhibitors and combination of them in the treatment of vitiligo. *Mymensingh Med J.* 2016;**25**(4):620-7.

89. Sarkar R, Dogra S, Vinay K, Sinha S, Narayan VR, Kumaran MS, et al. Topical tacrolimus in vitiligo: Consensus paper from the pigmentary disorders society. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2024;**17**:2875-86. <https://10.2147/CCID.S455602>
90. Duplaine A, Tannous J, Seneschal J, Ezzedine K, Passeron T, Dupin N, et al. Value of tacrolimus 0.1% in the treatment of vitiligo in the era of targeted therapy. Ann Dermatol Venereol. 2025;**152**(2):103352. <https://10.1016/j.annder.2025.103352>
91. Batchelor JM, Thomas KS, Akram P, Azad J, Bewley A, Chalmers JR, et al. Home-based narrowband UVB, topical corticosteroid or combination for children and adults with vitiligo: HI-Light Vitiligo three-arm RCT. Health Technol Assess. 2020;**24**(64):1-128. <https://10.3310/hta24640>
92. Thomas KS, Batchelor JM, Akram P, Chalmers JR, Haines RH, Meakin GD, et al. Randomized controlled trial of topical corticosteroid and home-based narrowband ultraviolet B for active and limited vitiligo: results of the HI-Light Vitiligo Trial. Br J Dermatol. 2021;**184**(5):828-39. <https://10.1111/bjd.19592>

Tabla 1. Comparación de los principales tratamientos **tópicos** para el vitíligo

Características	Ruxolitinib crema ²¹⁻²⁶	Tacrolimus ⁸⁸⁻⁹⁰	Corticoides tópicos ^{88,91,92}
Mecanismo de acción	Inhibidor selectivo de JAK1/JAK2	Inhibidor de calcineurina (reduce IL-2 y otras citocinas)	Inmunosupresión no selectiva (antiinflamatorio)
Eficacia (repigmentación)	Alta, especialmente en combinación con Nb-UVB	Moderada-alta, especialmente en cara y cuello	Alta a corto plazo, pero con riesgo de recaída
Aprobación específica para vitíligo	Sí	No (uso fuera de indicación)	No (uso fuera de indicación)
Tolerancia en áreas sensibles (cara/pliegues)	Muy buena, con riesgo bajo de efectos adversos locales	Buena, aunque puede causar irritación inicial	Limitada, con riesgo de atrofia y telangiectasias
Efectos secundarios locales	Eritema leve, prurito ocasional	Quemazón o escozor inicial	Atrofia cutánea, estrías, telangiectasias
Efectos secundarios sistémicos	Riesgo muy bajo (absorción mínima)	Riesgo bajo	Riesgo de supresión del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal si se abusa
Uso prolongado (> 6 meses)	Seguro y bien tolerado	Relativamente seguro, pero puede causar irritación	Desaconsejado por efectos adversos a largo plazo
Combinación frecuente con fototerapia (Nb-UVB)	Sí, mejora la eficacia sin aumentar los efectos adversos	Sí, común en la práctica clínica	Sí, pero con precaución por efectos locales

Nb-UVB: rayos ultravioleta B de banda estrecha.

Tabla 2. Eventos que tienen lugar durante los procesos de iniciación, progresión y persistencia del vitíligo

INICIACIÓN
1. Estrés de los melanocitos y activación de la respuesta inmune innata.^{6,27-29} 2. Estimulación de linfocitos T CD8+ específicos de melanocitos y liberación de IFN-γ.²⁷⁻²⁹
PROGRESIÓN
3. Inicio de la vía inflamatoria IFN-γ - JAK1/2 – STAT1 – CXCL9/10.^{6,9,20,29-31} 4. Reclutamiento de linfocitos T CD8+ a la epidermis a través del receptor CXCR3.^{6,9,20,29,30} 5. Pérdida progresiva de melanocitos.^{6,9,20,29,30} 6. Bucle de retroalimentación positiva (a través de los T CD8+ paso 3).^{6,9,20,29,30}
PERSISTENCIA O RECURRENCIA
7. Persistencia de la enfermedad causada por la señalización de la vía IL-15 – JAK1/3 – STAT5 en las células memoria residentes en el tejido.^{6,29,32-36} 8. Pérdida persistente de melanocitos.^{6,29,32-36}

Tabla 3. Inhibidores de la vía JAK que están siendo estudiados para el tratamiento del vitíligo

Fármaco	Mecanismo de inhibición	Principales resultados
Ruxolitinib (tópico)	JAK1/2	<u>Ruxolitinib 1,5% crema BID 24 semanas</u> - F-VASI75: 29,8-30,9%²¹ - La fototerapia mejora los resultados: F-VASI75 y T-VASI: 42% sin fototerapia, 68% con fototerapia²⁴
Tofacitinib (oral)	JAK1/3	<u>Tofacitinib 5-10 mg QD/BID</u> - Mejora del 5,4% de BSA en 5/10 pacientes con áreas expuestas al sol o tratadas solo con fototerapia tras 3 meses⁶⁸ - Reducción de puntuación VASI de 4,68 a 3,95 tras 5 meses⁶⁹
Baricitinib (oral)	JAK1/2	<u>Baricitinib 4 mg/día 4 semanas</u> Mejora de la puntuación VASI de 61,25% en tronco y del 59,26-74,17% en cara/cuello⁷⁰
Ifidancitinib (oral)	JAK1/3	<u>Ifidancitinib 24 semanas</u> NCT03468855: resultados aún no disponibles
Ritlecitinib (oral)	JAK3	<u>Ritlecitinib QD 24 semanas</u> 100 mg 4 semanas + 50 mg 20 semanas: F-VASI75 12,1%⁷¹ 200 mg 4 semanas + 50 mg 20 semanas: F-VASI75 8,5%⁷¹ 50 mg 24 semanas: F-VASI75 7,7%⁷¹ 30 mg 24 semanas: F-VASI75 2,7%⁷¹ 10 mg 24 semanas: F-VASI75 2,3%⁷¹
Povorocitinib (oral)	JAK1	<u>Povorocitinib 24 semanas</u> 15 mg 24 semanas: T-VASI50 10,5%, F-VASI50 18,4%, F-VASI75 13,2%⁷² 45 mg 24 semanas: T-VASI50 15,2%, F-VASI50 45,5%, F-VASI75 18,2%⁷² 75 mg 24 semanas: T-VASI50 5,6%, F-VASI50 27,8%, F-VASI75 13,9%⁷² 15/45/75 mg 52 semanas: T-VASI50 34,0%, F-VASI75 45,6%⁷³
Brepocitinib (oral)	TYK2/JAK1	<u>Brepocitinib 24 semanas</u> NCT03715829: resultados aún no disponibles
Cerdulatinib (oral)	SYK/JAK	<u>Cerdulatinib 0,37% gel</u> Resultados aún no disponibles.

BID: dos veces al día; BSA: área de superficie corporal; F-VASI50: repigmentación del 50% de la cara; F-VASI75: repigmentación del 75% de la cara; QD: una vez al día; T-VASI50: repigmentación del 50% de todo el cuerpo.

Figura 1. Principales vías moleculares y celulares que conducen al desprendimiento de los melanocitos y mecanismo de acción de varios inhibidores de JAK.

CXCR3/CXCR3B: receptores de CXCL9/10; IFN- γ : interferón gamma; IFN- γ R: receptor de interferón gamma; MMP9: metaloproteínasa de matriz 9; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

