

Artículo original

Psoraleno tópico de uso nocturno versus uso diurno para disminuir eventos adversos en pacientes con vitiligo

María Antonieta Domínguez-Gómez,* Fermín Jurado-Santa Cruz,*
Marina Martínez-Zavala,* María Luisa Peralta-Pedrero,* Martha Alejandra Morales-Sánchez*

RESUMEN

Introducción: El vitiligo es una alteración melanocitopénica adquirida que afecta a 2% de la población. El tratamiento con psoralenos tópicos favorece la repigmentación de la piel pero con riesgo de fototoxicidad. **Objetivo:** Determinar la seguridad y efectividad de la aplicación nocturna comparada con la diurna de 8-metoxipsoraleno en vitiligo. **Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, simple ciego en pacientes con vitiligo, los cuales recibieron 8-metoxipsoraleno vía tópica cada 24 horas durante 12 semanas. El grupo 1 lo aplicó por las noches, con exposición solar diurna previo aseo de la piel afectada; mientras que el grupo 2 lo aplicó por las mañanas y 30 minutos después se expuso a la luz solar entre las 10 y 16 horas durante un minuto, incrementando el tiempo y frecuencia a tolerancia. **Resultados:** Se incluyeron 37 pacientes con vitiligo. La fototoxicidad se presentó en un paciente del grupo 1 (5.3%) y en ocho pacientes (44.4%) del grupo 2. La repigmentación parcial fue similar en ambos grupos, ningún paciente logró una repigmentación total. **Conclusiones:** El presente estudio muestra que la aplicación nocturna de 8-metoxipsoraleno disminuye el riesgo de eventos adversos sin comprometer la eficacia del tratamiento.

Palabras clave: Vitiligo, psoraleno, repigmentación, fototoxicidad.

ABSTRACT

Introduction: Vitiligo is an acquired disorder of melanocytes that affects 2% of the population. The treatment with topical psoralens promotes the repigmentation of the skin but with the risk of phototoxicity. **Objective:** To determine the safety and effectiveness of the nocturnal compared with the diurnal application of 8-methoxypsoralen in vitiligo patients. **Material and methods:** A randomized, single-blind clinical trial was conducted in patients with vitiligo, who received 8-methoxypsoralen topically every 24 hours for 12 weeks. Group 1 applied it at night, with daytime solar exposure after cleaning the affected skin; while group 2 applied it in the morning and 30 minutes later the skin was exposed to sunlight between 10 and 16 hours for one minute, the exposure time was increased according to patients' tolerance. **Results:** 37 patients with vitiligo were included. Phototoxicity was seen in a patient of group 1 (5.3%) and in eight patients (44.4%) of group 2. Partial repigmentation was similar in both groups; no patient achieved total repigmentation. **Conclusions:** The present study shows that the nocturnal application of 8-methoxypsoralen decreases the risk of adverse events without compromising the efficacy of the treatment.

Key words: Vitiligo, psoralen, repigmentation, phototoxicity.

INTRODUCCIÓN

El vitiligo constituye una de las leucodermias más comunes que afectan a 1% de la población.¹ El uso de

psoralenos tópicos es una alternativa terapéutica para lograr la repigmentación de las manchas acrómicas en pacientes con vitiligo.² Sin embargo, su empleo conlleva el riesgo de desarrollar efectos secundarios de fototoxicidad caracterizados por eritema, edema, vesículas y ampollas acompañadas de prurito o dolor.³

El tratamiento convencional con psoralenos tópicos consiste en la aplicación del psoraleno en la piel afectada 30 minutos antes de la exposición solar, una o dos veces a la semana al principio del tratamiento,

* Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

en días no consecutivos, iniciando con un minuto y aumentando el tiempo y la frecuencia de exposición a tolerancia, entre las 10:00 y las 16:00 horas.⁴⁻⁶ Tras la aplicación tópica del psoraleno se produce su absorción y acumulación en la epidermis. Se ha determinado que el medicamento persiste en la misma de ocho a 12 horas, teniendo un máximo efecto de fotosensibilidad una a dos horas después de su aplicación.⁷ En presencia de vitiligo, los psoralenos estimulan la proliferación de melanocitos, los cuales incrementan su número de melanosomas y los transfieren a los queratinocitos; adicionalmente, inducen la activación de los linfocitos T reguladores que suprimen el proceso autoinmune de destrucción de melanocitos.⁸ La aplicación de psoralenos más radiación ultravioleta A induce la producción del factor de crecimiento de fibroblastos básico y del factor de crecimiento de hepatocitos, los cuales promueven la migración de los melanocitos foliculares a la capa basal de la epidermis.⁹

Con la finalidad de reducir el riesgo de fototoxicidad sin perder la eficacia del tratamiento, el objetivo de este estudio fue determinar la seguridad y eficacia de la aplicación nocturna del 8-metoxipsoraleno comparado con la aplicación diurna del mismo más la exposición solar en adultos con vitiligo.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y simple ciego en adultos con diagnóstico de vitiligo. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y todos los individuos reclutados firmaron una carta de consentimiento informado. Se incluyeron adultos de ambos sexos con vitiligo localizado de más de seis meses de evolución. Se excluyeron pacientes con otras formas de vitiligo, embarazadas, en periodo de lactancia, manchas en regiones foto-expuestas (cara, cuello y dorso de manos) o en genitales, además de pacientes con enfermedades inducidas por la exposición solar.

Los pacientes reclutados fueron asignados aleatoriamente a dos grupos y recibieron por escrito las indicaciones para la aplicación del fármaco en estudio. El grupo 1 realizó la aplicación nocturna del 8-metoxipsoraleno en tintura a una concentración de 1.0 gramos en 100 mililitros, mientras que el grupo 2 efectuó la aplicación diurna. Las intervenciones fueron realizadas durante 12 semanas. El 8-metoxipsoraleno fue aplicado en la mancha de vitiligo sin sobrepasar los límites de la misma con un hisopo de algodón cada 24 horas; 30 minutos antes de dormir en el grupo 1 y 30 minutos antes de la exposición solar

en el grupo 2. En el grupo 1 se les indicó que deberían bañarse por la mañana para retirar el 8-metoxipsoraleno y exponer la mancha de vitiligo en el transcurso del día a la luz visible durante una hora, evitando la exposición solar directa. Mientras que al grupo 2 se le indicó que 30 minutos posteriores a la aplicación del 8-metoxipsoraleno se expusieran al sol directamente entre las 10:00 y 16:00 horas durante un minuto, dos veces por semana durante la primera semana, en días no consecutivos. Posteriormente, si no presentaban datos de fototoxicidad como eritema, edema y ampollas en la mancha, se les aumentaba el tiempo y la frecuencia de exposición solar directa, hasta tres veces por semana, en días no consecutivos y con un tiempo máximo de cinco minutos. La intervención se suspendía si el paciente presentaba eritema, edema y ampollas en la mancha de vitiligo.

Todos los pacientes llenaron una bitácora de aplicación del 8-metoxipsoraleno, donde se indicaban la fecha, la hora y la forma de aplicación del mismo, el tiempo de exposición a la luz o sol directo, según el grupo al que pertenecían.

Las variables principales fueron: 1) para seguridad, la presencia de fototoxicidad y 2) para eficacia, la presencia de repigmentación en la mancha de vitiligo tratada con la intervención. Se tomaron fotografías de las manchas de vitiligo al inicio del tratamiento y a las 12 semanas, con una cámara fotográfica digital *Sony Cybershot* de 14.0 megapíxeles. La variable de seguridad fue evaluada durante las visitas de seguimiento a las cuatro, ocho y 12 semanas, por uno de los investigadores que desconocía la intervención que recibía el paciente. La repigmentación se evaluó a las 12 semanas por otro investigador, mediante las fotografías clínicas de las manchas.

El tamaño de muestra se calculó mediante la fórmula de comparación de proporciones, para observar una diferencia de al menos 50% en relación a la incidencia de eventos adversos de fototoxicidad. Los datos recolectados se analizaron con el programa SPSS Versión 15.0. Se utilizó estadística descriptiva para detallar las características de los grupos de tratamiento al inicio del estudio.

Para determinar la eficacia y seguridad de la intervención, se realizó un análisis por intención de tratamiento, determinando intervalos de confianza para reducción absoluta de riesgo (RAR), riesgo relativo (RR) y número necesario a tratar (NNT).

Para el análisis de intención de tratar se manejaron los siguientes criterios: 1) aquellos pacientes que abandonaron el estudio por razones diferentes a la incidencia de eventos adversos, no presentaron fototoxicidad y

2) todos los pacientes que abandonaron el estudio presentaron repigmentación, independientemente del grupo al que fueron asignados. La prueba estadística para comparar los datos de seguridad y eficacia entre grupos fue la χ^2 .

RESULTADOS

Se reclutaron 19 pacientes en el grupo 1 (aplicación nocturna) y 18 en el grupo 2 (aplicación diurna). Del grupo 1, fueron 10 hombres y nueve mujeres, mientras que en el grupo 2 se reclutaron cinco hombres y 13 mujeres, con un promedio de edad de 44 (DE = 7 años) y 41 años (DE 9.5 años), respectivamente. El 68.4% y 72.2% de los pacientes del grupo 1 y 2 eran casados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para las variables antes mencionadas. El tiempo promedio de evolución del vitiligo fue de cinco años (DE = 9 años) y 4.5 años (DE = 4.25 años) en el grupo 1 y 2, respectivamente, $p = 0.83$. La proporción de pacientes con actividades laborales en exteriores fue de 42.2% en el grupo 1 y de 77.8% en el grupo 2, $p = 0.03$.

En el grupo 1, 17 de 19 pacientes (89%) completaron el tratamiento; un paciente lo suspendió porque su actividad laboral le dificultaba la exposición a la luz y en

otro paciente se suspendió por la presencia de fototoxicidad. Del grupo 2, sólo seis de los 18 pacientes (33%) completaron el tratamiento. De los 12 pacientes que lo interrumpieron, en ocho fue por presentar fototoxicidad, dos porque interfería con sus actividades y dos porque no contaban con un lugar adecuado para exponerse al sol en su domicilio.

El paciente del grupo 1 que presentó fototoxicidad, la manifestó a la tercera semana de procedimiento, el día que se le olvidó realizar el aseo de la mancha tratada (**Figura 1**). De los pacientes del grupo 2 que presentaron fototoxicidad, cinco la desarrollaron a pesar de haber realizado la aplicación de forma adecuada y tres refirieron una aplicación por más tiempo del 8-metoxipsoraleno previo a la exposición solar. Los ocho pacientes presentaron eritema, edema y ampollas después de la segunda aplicación del 8-metoxipsoraleno durante la primera semana de tratamiento (**Figura 2**). Mediante el análisis de intención de tratar, el riesgo relativo calculado para la incidencia de fototoxicidad fue de 0.12 (IC95% 0.016-0.85) y el número necesario a tratar de 2.552 (IC95% 1.57-6.86). La reducción absoluta de riesgo calculada fue de 0.39; es decir, por cada 100 pacientes tratados con psoralenos en aplicación nocturna se evitaron 39 reacciones de fototoxicidad, en contraste con la aplicación diurna.



Figura 1. Fototoxicidad en paciente con aplicación nocturna de 8-metoxipsoraleno.



Figura 2. Fototoxicidad en paciente con aplicación diurna de 8-metoxipsoraleno.

En relación a la repigmentación de la piel, en el grupo 1, 15 de los 17 pacientes que completaron el estudio presentaron repigmentación parcial de la mancha de vitiligo (**Figuras 3 y 4**), mientras que en el grupo 2 cinco

de los seis pacientes que completaron el tratamiento mostraron repigmentación (**Figuras 5 y 6**). Para el análisis por intención de tratar, se consideró que 17 de los 19 pacientes del grupo 1 y 17 de los 18 del grupo 2 lograron repigmentación parcial a la semana 12.



Figura 3. Mancha acrómica de vitiligo antes de tratamiento en paciente del grupo 1.



Figura 5. Mancha acrómica de vitiligo antes de tratamiento en paciente del grupo 2.



Figura 4. Mancha acrómica de vitiligo después de 12 semanas de tratamiento en paciente del grupo 1.



Figura 6. Mancha acrómica de vitiligo después de 12 semanas de tratamiento en paciente del grupo 2.

Bajo este supuesto, el riesgo relativo calculado para la incidencia de repigmentación fue de 0.95 (IC95% 0.78-1.15) y el número necesario a tratar de 20.12 (IC95% 4.45-7.97). Se evaluó si la incidencia de fototoxicidad y repigmentación tuvo relación con la edad, sexo, nivel de escolaridad y lugar de trabajo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

La aplicación de psoraleno tópico con exposición a la luz solar es un método de tratamiento para el vitiligo que se ha usado desde la antigüedad con buena respuesta; sin embargo, no está exento del riesgo de fototoxicidad por la falta de apego a las indicaciones médicas.¹⁰ El procedimiento mediante la aplicación de psoralenos tópicos combinado con la exposición solar es una modalidad para pacientes con vitiligo que no pueden asistir a sesiones de fototerapia en el hospital o centro dermatológico.¹¹ La aplicación nocturna de psoralenos tópicos más la exposición solar que se probó en este estudio es un tratamiento que se utiliza en nuestra institución con la finalidad de evitar las reacciones de fototoxicidad en nuestros pacientes. Se basa en la evidencia que demuestra que, posterior a su aplicación, los psoralenos permanecen en la piel hasta 12 horas, lo cual nos permite lograr un efecto del fármaco con la exposición solar horas después de haberlo aplicado.^{6,7}

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la aplicación nocturna disminuye la incidencia de fototoxicidad en comparación con la aplicación diurna, ya que la incidencia fue de 5.3% versus 44.4%, respectivamente. De acuerdo al riesgo relativo calculado, la aplicación nocturna de 8-metoxipsoraleno tópico más la exposición solar disminuye en 88% la incidencia de fototoxicidad cuando se compara con la aplicación diurna del mismo fármaco. Dicho beneficio no compromete la eficacia del tratamiento, ya que la proporción de pacientes que lograron repigmentación parcial fue similar en los dos grupos, de 89.5% en el grupo de aplicación nocturna comparado con 94.4% del grupo de aplicación diurna del psoraleno. Estadísticamente, los valores del riesgo relativo con sus intervalos de confianza no demuestran una diferencia en repigmentación entre los grupos. Sin embargo, es importante señalar que en ninguno de los pacientes se observó repigmentación completa de la mancha de vitiligo a las 12 semanas, lo cual coincide con la evidencia de que este tratamiento no supera a la fototerapia con radiación ultravioleta de banda estrecha y al tratamiento combinado con psoralenos vía oral en vitiligo.¹²

Es necesario señalar que en la más reciente revisión sistemática Cochrane sobre las intervenciones en vitiligo sólo se encontraron dos ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de los psoralenos tópicos más la exposición solar.² Uno de los estudios es el de Khalid, en donde sólo dos de los 23 pacientes reclutados en el grupo de PUVA-sol alcanzaron repigmentación mayor a 75% a los seis meses, 8.7% logró repigmentación de 51 a 75%, 17.4% de 26 a 50%, 34.8% de 1 a 25% y 30.4% no obtuvieron respuesta. Este estudio difiere del nuestro en el tipo de población estudiada, ya que en el de Khalid se reclutaron niños menores de 12 años. Adicionalmente, sólo dos de sus pacientes presentaron reacciones de fototoxicidad que requirieron la suspensión temporal del tratamiento.¹³ En el estudio de Farah, de 18 pacientes tratados con psoralenos tópicos durante 18 meses, sólo dos presentaron repigmentación, ocho no repigmentaron y ocho abandonaron el estudio.¹⁴ Este último dato es similar al de nuestro estudio, en donde sólo 33.3% de los pacientes del grupo 2 completó el seguimiento. Tanto en el estudio de Khalid como en el de Farah se observó que los psoralenos vía oral son más eficaces en el tratamiento del vitiligo que los tópicos y que con estos últimos no se logra repigmentación completa, aunque se prolongue el tratamiento más de un año. Sin embargo, existe muy poca evidencia al respecto y una de las limitaciones para el uso de psoralenos tópicos es el riesgo de fototoxicidad cuando el paciente tiene que regular su exposición solar, a diferencia de la dosis controlada que pudiera recibir en una unidad de fototerapia.¹⁵

Dentro de las causas de abandono del tratamiento en nuestro estudio encontramos la fototoxicidad como la primera, seguida de la falta de tiempo para aplicar el psoraleno y no contar con un lugar adecuado para realizarlo, ya que se requiere de la exposición directa a los rayos solares, por lo que es indispensable un lugar abierto que en ocasiones podría afectar la intimidad del paciente. Estas causas de abandono de tratamiento disminuyen con la aplicación nocturna, ya que no requiere un horario específico ni la exposición a los rayos solares de forma directa y se puede efectuar dentro del hogar.

Entre las ventajas de la terapia tópica en relación con los tratamientos sistémicos encontramos que es un procedimiento de fácil acceso por su costo y no requiere visitas continuas al hospital o centro de fototerapia, además de disminuir el riesgo de fototoxicidad y limitarlo a la piel afectada con vitiligo, contrario al tratamiento con psoralenos orales.¹⁵ De hecho, la aplicación nocturna del medicamento es fácil de realizar, ya que no requiere de una metodología estricta; y la exposición

a la luz solar puede llevarse a cabo en el horario que el paciente disponga dentro de una habitación cerrada a través de una ventana. Al respecto, el estudio de Tien Guan demostró que la adherencia al tratamiento mejora hasta 92% cuando se utiliza la fototerapia en casa, en comparación con la hospitalaria, la cual es de 70%, y que la superioridad en eficacia se debe a esta adherencia y no al tratamiento por sí mismo.¹⁶ En este estudio, después de seis meses, la repigmentación completa sólo se logró en un paciente de cada grupo, pero fue buena en 72% de los pacientes que utilizaron una lámpara UVB de banda estrecha en casa y de 54% en aquéllos que acudían a las sesiones en el hospital.

Las limitaciones de nuestro estudio son las atribuibles al tamaño de muestra, ya que aunque se reclutaron los pacientes necesarios para probar la diferencia en eventos adversos, las pérdidas en el seguimiento fueron superiores a lo esperado. Adicionalmente, se presentó una diferencia entre la proporción de pacientes con actividad laboral en exteriores en los grupos, ya que más pacientes del grupo de aplicación diurna trabajaban en exteriores. Lo anterior pudo influir en la incidencia de fototoxicidad y en la alta tasa de abandono por parte de este grupo. No obstante, al identificar este sesgo de selección decidimos realizar un análisis estadístico por intención de tratamiento y no por protocolo, bajo el supuesto de que todos los pacientes que abandonaron el ensayo clínico, independientemente del grupo al que fueron asignados, presentaron repigmentación parcial y ninguno presentó fototoxicidad.

Finalmente, el presente estudio sugiere que la aplicación nocturna del 8-metoxipsoraleno en adultos con vitiligo focal es seguro como alternativa terapéutica y que no difiere en su eficacia con la aplicación convencional diurna; también, que es una alternativa terapéutica cuando no se cuenta con cabinas de fototerapia o cuando el paciente no puede acudir a las sesiones de fototerapia en la institución. Sin embargo, se requieren más estudios para comprobar la eficacia del uso de psoralenos tóxicos en adultos con vitiligo focal y su diferencia con otros tratamientos tóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matin R. Vitiligo in adults and children. *BMJ Clin Evid.* 2011; 2011: 1717.
2. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Leonardi-Bee J, González U, Jiyad Z et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 24: CD003263.
3. Herr H, Cho HJ, Yu S. Burns caused by accidental overdose of photochemotherapy (PUVA). *Burns.* 2007; 33: 372-375.
4. Poletti ED, Muñoz-Sandoval R, Escobedo-Terrones GS, Alcalá-Dávila EI. PUVASOL: ¿la fuerza de la costumbre? Reflexiones y propuestas en consideración a tres casos iatrógenos. *Dermatol Rev Mex.* 2010; 54: 222-227.
5. Grimes PE. Psoralen photochemotherapy for vitiligo. *Clin Dermatol.* 1997; 15: 921-926.
6. Grundmann-Kollmann M, Tegeder I, Ochsendorf FR, Zollner TM, Ludwig R, Kaufmann R et al. Kinetics and dose-response of photosensitivity in cream psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy: comparative *in vivo* studies after topical application of three standard preparations. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 991-995.
7. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Bräutigam L, Hardt-Weinelt K, Ludwig RJ, Geisslinger G et al. Spatial distribution of 8-methoxypsoralen penetration into human skin after systemic or topical administration. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 535-539.
8. Falabella R, Barona MI. Update on skin repigmentation therapies in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2008; 22: 42-65.
9. Wu CS, Lan CC, Wang LF, Chen GS, Wu CS, Yu HS. Effects of psoralen plus ultraviolet A irradiation on cultured epidermal cells *in vitro* and patients with vitiligo *in vivo*. *Br J Dermatol.* 2007; 156: 122-129.
10. Stüttgen G. The risk of photochemotherapy. *Int J Dermatol.* 1982; 21: 198-202.
11. Balasaraswathy P, Kumar U, Srinivas CR, Nair S. UVA and UVB in sunlight. Optimal utilization of UV rays in sunlight for phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002; 68: 198-201.
12. Ezzedine K, Whitton M, Pinart M. Interventions for vitiligo. *JAMA.* 2016; 316: 1708-1709.
13. Khalid M, Mujtaba G, Haroon TS. Comparison of 0.05% clobetasol propionate cream and topical Puvasol in childhood vitiligo. *Int J Dermatol.* 1995; 34: 203-205.
14. Farah FS, Kurban AK, Chaglassian HT. The treatment of vitiligo with psoralens and triamcinolone by mouth. *Br J Dermatol.* 1967; 79: 89-91.
15. Taieb A, Alomar A, Böhm 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: 5-19.
16. Tien Guan ST, Theng C, Chang A. Randomized, parallel group trial comparing home-based phototherapy with institution-based 308 excimer lamp for the treatment of focal vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 733-735.

Correspondencia:

María Antonieta Domínguez-Gómez
 Dr. Vértiz Núm. 464,
 Col. Buenos Aires,
 Del. Cuauhtémoc, 06780, Ciudad de México.
 E-mail: dominguez035@yahoo.com.mx