

Artículo de revisión: Vitiligo. Piperina y otros tratamientos.

Jose Miguel Osorio Ríos¹, Marco Andrés Santos Zorro^{1}*

¹ Universidad CES, Química Farmacéutica, Medellín, Colombia.

* marco.santos@uces.edu.co

SUMMARY

Vitiligo is a pigmentary disorder that affects the skin and mucous membranes. Vitiligo patients show white spots on different body areas. This review describes the etiopathogenesis of vitiligo through various mechanisms proposed in the literature. Here we identify physical, chemical, and surgical treatments and therapies for this disorder. Also, we focus on piperine as a pharmacotherapeutic candidate to treat vitiligo. Finally, we present some extraction methods and formulations to obtain piperine.

Key words: Vitiligo, piperine, melanocytes, treatment.

RESUMEN

El vitiligo es una alteración pigmentaria que afecta la piel y mucosas, caracterizado por máculas blancas en distintas zonas del cuerpo. La presente revisión permite describir la etiopatogenia del vitiligo a través de diversos mecanismos planteados en la literatura. Se identifican los diversos tratamientos y terapias físicas, químicas y quirúrgicas utilizadas hasta el momento, con un enfoque importante hacia la piperina como candidato farmacoterapéutico. Además, se presentan algunos métodos de extracción empleados para la obtención de piperina, y algunas formulaciones ya realizadas.

Palabras clave: Vitiligo, piperina, melanocitos, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es un padecimiento cutáneo que se caracteriza por la despigmentación de la piel. Dicho trastorno pigmentario presenta una prevalencia del 0,5% al 1% de la población mundial sin un sesgo de género, además, se le asocia con un estigma social y una baja autoestima (12)(23). Existen varios tratamientos para el vitiligo que brindan sólo una eficacia modesta (1). En ese sentido, el desarrollo de nuevos tratamientos seguros y efectivos debe partir de una adecuada comprensión de la patogenia de la enfermedad para identificar nuevos objetivos terapéuticos.

La causa del vitiligo no es unifactorial, por el contrario, una interacción dinámica entre los riesgos genéticos y los ambientales conllevan a un ataque autoinmune a los melanocitos (1). También, se ha demostrado que las personas con dicha afección cutánea pueden presentar anomalías oculares y una mayor incidencia de enfermedades, tales como, la tiroides, diabetes mellitus, lupus eritematoso y anemia perniciosa (2)(23).

Para reconocer el vitiligo se describen dos tipos: El vitiligo no segmentario (el más común) y el segmentario. El primero se caracteriza por el desarrollo de áreas sin pigmento en ambos lados del cuerpo, mientras que el segundo, suele limitarse a un lado del cuerpo y se caracteriza por patrones de distribución típicos en la cara y el tronco que hacen más fácil su reconocimiento (3).

La evolución del vitiligo no es predecible, algunas personas denotan la aparición de nuevas máculas o el ensanchamiento de las ya existentes. En raras ocasiones, la piel puede recuperar el color perdido sin tratamiento (3).

Patogenia del vitiligo

La enfermedad se considera con origen y evolución multifactorial. Es difícil precisar en una patogenia definitiva e invariable, sin embargo, se han propuesto diferentes mecanismos a los que se les asocia la pérdida epidérmica de melanocitos. Entre los mecanismos se hacen referencia a cinco principalmente (4), descritos a continuación:

El **primero** de ellos es el mecanismo genético. La observación genética de que el vitiligo era más frecuente en los familiares inmediatos proporcionó evidencia temprana de su heredabilidad, aunque sin seguir las leyes mendelianas. Si bien el vitiligo afecta aproximadamente al 1% de la población general, el riesgo de que un hermano de un paciente con vitiligo desarrolle la enfermedad es del 6% y para un gemelo idéntico es del 23% (1). Rama Dey-Rao y col. demostraron que existen tres genes (TAP1, PSMB8 y PSMB9) con una baja expresión en sangre y piel de pacientes con vitiligo, dichas secuencias codifican para proteínas vinculadas a eventos coordinados de procesamiento y presentación de antígenos saludables, es por esto por lo que, según los autores, dichos procesos biológicos son deficientes en los pacientes que desarrollan vitiligo (23).

El **segundo** mecanismo planteado hace referencia al estrés oxidativo presente en los melanocitos. Frente a la exposición frecuente a la radiación ultravioleta (UV), es previsible un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y a su vez la activación de procesos inflamatorios innatos. Si bien los melanocitos sanos son capaces de mitigar estos factores estresantes, en pacientes con vitiligo estas células de tipo pigmentario parecen ser más vulnerables (1). Además,

se ha demostrado que, en pacientes con dicha afección dérmica, los niveles de catalasas son muy bajos, esto deriva en una baja protección de las células frente al daño oxidativo.

El **tercer** mecanismo se asocia al entorno. La exposición a gran cantidad de compuestos químicos presentes en el ambiente juega un papel decisivo en la aparición de la enfermedad. Evidencias han demostrado que compuestos químicos, tales como, fenoles (actúan como análogos de tirosina), monobenzonas, polifenoles (tintes para cabello), resinas y hasta el cuero se han asociado a la aparición de vitiligo (1).

El **cuarto** mecanismo es la inmunidad innata. Se ha evidenciado que la proteína de choque térmico HSP70i desarrolla un papel importante en la patogénesis del vitiligo en un modelo de ratón a través de la inducción de células dendríticas inflamatorias (CD). Estas a su vez pueden ser citotóxicas o portar y presentar antígenos específicos de melanocitos a las células T en tejidos linfoides. Se ha propuesto que este es un paso clave de la diafonía entre la inmunidad innata y adaptativa que conduce a la destrucción autoinmune de los melanocitos mediada por células T (1).

El **quinto** mecanismo es la inmunidad adaptativa. En esta última instancia, las células T CD8⁺ citotóxicas son responsables de la destrucción de los melanocitos. Las citocinas secretadas dentro de la epidermis actúan como una señal temprana para ayudar a estas células T autorreactivas a localizar los melanocitos estresados (1).

El rol de la dieta y los suplementos en el manejo del tratamiento del vitiligo

Existen algunas recomendaciones dietarias generales basadas en la composición de antioxidantes, vitaminas y micronutrientes de los alimentos. Las elecciones dietarias son relevantes para evitar alimentos que podrían provocar reacciones alérgicas, irritación o aumento en la producción de ROS (especies reactivas de oxígeno) y citoquinas proinflamatorias que puedan desempeñar un papel en el vitiligo.

El déficit de vitaminas y minerales en el organismo generan un mayor estrés oxidativo, además de una baja activación del sistema inmunológico. La vitamina B12 desarrolla funciones a nivel hematológico y neurológico. Los folatos no son sintetizados por los humanos, es por esto por lo que, deben ser ingeridos en la dieta, ya que, se encuentran involucrados en la síntesis, metilación y reparación del DNA, procesos cruciales para el mantenimiento de la estructura celular. Se ha utilizado una combinación de ácido fólico y vitamina B12 con exposición solar, en búsqueda de inducir la repigmentación en pacientes con vitiligo (5). Por otro lado, una cantidad suficiente de ácido ascórbico al día (0,5g - 2,0g) permite una actividad antioxidante e inmunomoduladora importante en el cuerpo (5).

La vitamina D ejerce efectos inmunomoduladores al inhibir la expresión de citocinas proinflamatorias y proapoptóticas (5). Se ha demostrado que la suplementación es eficaz en varios modelos animales de enfermedades autoinmunes (5). Además, se cree que los melanocitos expresan receptores de 1-alfa-dihidroxitamina D3, que pueden tener un papel en la estimulación de la melanogénesis (5).

La vitamina E, desarrolla una potente actividad de captación de radicales libres (5). Sola o con fototerapia conduce a una repigmentación rápida con efectos fotoprotectores a pacientes con vitiligo (5).

Dentro de los minerales se encuentra el zinc, el cual regula la expresión genética y actúa como cofactor de la enzima superóxido dismutasa, un antioxidante de la piel (5). Puede ofrecer un ligero beneficio de repigmentación cuando se combina con esteroides tópicos (5).

Por último, se ha demostrado que la piperina, el principal alcaloide de la pimienta negra, estimula la replicación de los melanocitos e induce la formación de dendritas melanocíticas in vitro. Por lo tanto, se ha sugerido la piperina como un posible tratamiento para el vitiligo en el contexto de la exposición a los rayos UV (ultravioleta) para inducir la pigmentación en los melanocitos recién formados (5).

Tratamientos utilizados frente al vitiligo

Aunque las opciones de tratamiento pueden parecer numerosas, rara vez son eficaces a largo plazo. En la mayoría de los casos, el vitiligo reaparece con el tiempo. Además, la particularidad de cada organismo hace que cada individuo responda de manera diferente e impredecible a los variados tratamientos (3).

Actualmente, el único tratamiento para el vitiligo aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) es el éter mono bencílico de hidroquinona (MBEH), un agente despigmentante (6). Sin embargo, el objetivo de cualquier otro tratamiento es conseguir una repigmentación cutánea completa en el área afectada. Se debe tener en cuenta que, en la actualidad ninguna de las terapias ideadas para el tratamiento del vitiligo o las diferentes leucodermias, son la panacea, pero la opinión de algunos expertos es que el vitiligo debe tratarse por lo menos al principio del proceso de despigmentación (7).

Entre los tratamientos disponibles se encuentran los esteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina, y las terapias sistémica, física y quirúrgica (8).

Los corticosteroides tópicos (CT) son el pilar del tratamiento de formas localizadas de vitiligo. La capacidad de repigmentación tras la aplicación tópica de corticoides ha sido demostrada y podría explicarse por la acción supresora sobre los linfocitos T y favorecer la mitosis y migración de los melanocitos (7)(8).

Los inhibidores de la calcineurina incluyen dos inmunosupresores tópicos, llamados tacrolimus y pimecrolimus. Un estudio controlado aleatorio doble ciego destacó que la pomada de tacrolimus al 0,1% era casi tan eficaz como la pomada de propionato de clobetasol al 0,05%. Además, informes recientes han demostrado que una aplicación dos veces por semana de ungüento de tacrolimus al 0,1% previene la despigmentación de los parches de vitiligo que han sido tratados previamente con éxito (8)(9).

En la terapia sistémica, los esteroides siguen siendo la principal alternativa. Sin embargo, un estudio reciente, realizado en seis pacientes, informó que el metotrexato oral era una terapia segura y eficaz para el vitiligo. Además, un estudio no comparativo informó que la administración de prednisolona vía intravenosa (0,3 mg/kg/día) garantiza el control de la progresión de la enfermedad y la repigmentación (8).

Frente a la terapia física hay tres tipos principales, la UVB de banda estrecha (NB-UVB), fototerapia con UVA y psoralenos (PUVA), y luz excimer monocromática (MEL). NB-UVB (311 nm) se considera ahora uno de los tipos de tratamiento más eficaces y más seguros para el vitiligo (8). De hecho, diversos artículos ratifican que es más seguro y eficaz que el tratamiento con

psoraleno UVA (PUVA) (8). Se ha informado ampliamente que NB-UVB alcanzó los mismos o mejores resultados en repigmentación en comparación con PUVA. Además, no se encontró que NB-UVB aumentara el riesgo de cánceres de piel melanoma y no melanoma, mientras que PUVA aumenta ligeramente el riesgo de cánceres de piel tanto melanoma como no melanoma (8). La NB-UVB sola alcanza tasas de repigmentación entre 41,6% y 100%. Por otro lado, la terapia PUVA requiere el uso de UVA (320- 400 nm) y de un fármaco fotosensibilizante, comúnmente metoxipsoraleno por vía oral. Debido a sus efectos secundarios, que incluyen un alto riesgo de carcinoma epidermoide de células de la piel, fototoxicidad cutánea y náuseas, ahora se prefiere la NB-UVB al tratamiento con PUVA. Sin embargo, algunos autores informaron buenos resultados con la terapia PUVA (8).

Junto con la NB-UVB se han utilizado una serie de medicamentos en algunos ensayos a pacientes con vitiligo, algunos de estos fármacos son: Afamelanotida, un análogo lineal sintético potente y duradero del α -MSH (alfa - hormona estimulante de melanocitos) de origen natural, dicha molécula activa la síntesis, proliferación y transporte de eumelanina dentro del melanosoma, actúa sobre los melanocitos y queratinocitos presentes en la epidermis, folículos pilosos y posiblemente MC1R, expresando células inflamatorias (neutrófilos y linfocitos), para restaurar un entorno de citocinas equilibrado (10). Su efecto es 1000 veces más potente que el del α -MSH y tiene una vida media de algo más de una hora. Un estudio describió las observaciones clínicas de 4 pacientes con vitiligo generalizado que desarrollaron repigmentación basada en la premisa científica de combinar un agonista de melanocitos (afamelanotida) con fototerapia NB-UVB en el tratamiento del vitiligo no segmentario. Todos los pacientes de esta serie de casos eran adultos con vitiligo generalizado de menos de 5 años de duración, con una afectación de la superficie corporal del 15% al 50%. Estos formaron parte de un ensayo clínico aleatorizado más grande que evaluó la eficacia y seguridad de la fototerapia afamelanotida y NB-UVB en comparación con la monoterapia NB-UVB en 56 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados 50:50 en los 2 grupos de tratamiento, tratados con fototerapia NB-UVB 2 a 3 veces por semana durante 1 mes, y a partir del segundo mes recibieron una serie de 4 implantes mensuales que contenían 16 mg de afamelanotida (10). Los implantes se administraron por vía subcutánea en la zona de la cresta suprailíaca mediante una técnica estéril. Los resultados de esta serie de casos sugieren que varias dosis del implante de afamelanotida de 16 mg administradas a intervalos de 4 semanas comenzando 28 a 30 días después de 1 mes de fototerapia NB-UVB trisemanal indujeron una repigmentación más rápida y profunda. Todos los pacientes experimentaron áreas foliculares o confluentes de repigmentación dentro de 1 a 4 semanas después del implante inicial. La repigmentación del vitiligo requiere la presencia de melanocitos que se originan en el folículo piloso, el borde de las áreas con vitiligo o melanocitos no afectados con lesiones residuales. Sin embargo, el método principal y mejor de repigmentación es el folículo piloso. Todos los pacientes experimentaron áreas foliculares mejoradas y confluentes de repigmentación después de los implantes de afamelanotida (10).

Otro medicamento que ha indicado alta efectividad fue el tofacitinib, un inhibidor de la Janus quinasa, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide (6). Un estudio reciente informó la eficacia de tofacitinib con la exposición concomitante a la luz, ya sea a la luz solar o a dosis bajas de UVB de banda estrecha, en pacientes con vitiligo; se trató a 2 pacientes con vitiligo con afectación facial significativa con una combinación de tofacitinib (tofacitinib, 5 mg, dos veces al día) y dosis bajas de UVB de banda estrecha (400-500 mJ) en todo el cuerpo condujo a una repigmentación rápida en ambos (evaluada tres meses después del tratamiento) (6). Se reportó en Brasil, una paciente de sexo femenino de 40 años con comorbilidad de artritis reumatoide y vitiligo.

Se introdujo un nuevo tratamiento para tratar la afección reumatológica con solo tofacitinib 5 mg, dos veces al día, el cual obtuvo un resultado satisfactorio (6). Casualmente, luego de ocho meses de uso de la medicación, el paciente notó mejoría de las máculas y parches, con formación de varios islotes de repigmentación en las manos y rostro, sin estar expuesto a ninguna fuente de radiación ultravioleta, ya que, el paciente usaba fotoprotección intensa con filtros solares y rara vez se exponía al sol. Después de dos años, se observó repigmentación completa de la frente y máculas perilabiales, así como repigmentación parcial en la región posterior del cuello y parte superior del tórax mientras la paciente continuaba con el tratamiento con tofacitinib. Sin embargo, son necesarios estudios de poblaciones más grandes que usan tofacitinib y que están expuestas (o no) a la radiación ultravioleta, para demostrar la eficacia real de este medicamento (11).

Por último, la terapia quirúrgica podría ser útil en pacientes en los que la terapia médica ha fracasado, se suelen emplear varias técnicas quirúrgicas. La técnica del injerto de ampolla implica la creación de una ampolla subepidérmica a partir del sitio donante. El techo de la ampolla luego se coloca en la zona receptora, preparada para permitir la captación del injerto utilizando diferentes técnicas para obtener una superficie raspada. En la literatura se han descrito varios procedimientos para obtener la ampolla (8)(22). Se informó que este proceso determina una repigmentación completa en hasta el 90% de los pacientes. El injerto de piel de espesor parcial podría usarse para inducir la repigmentación en áreas grandes. Se necesita un dermatoma para obtener un injerto de piel uniforme. Dos aspectos limitantes podrían ser la incompatibilidad de colores en la zona receptora y la necesidad de un cirujano experto, pues el dermatoma no es sencillo de utilizar (8) (22).

Aunque se pueden lograr resultados favorables con cada una de las terapias mencionadas, ninguna es óptima. Por lo tanto, se necesitan con urgencia intervenciones terapéuticas novedosas y nuevas para el vitiligo (12).

Búsqueda de nuevos tratamientos

Piperina

La piperina está presente en la pimienta negra (*Piper nigrum*) en aproximadamente un 5-9% como componente químico activo (14). *Piper nigrum* fue incluida por la FDA como hierba, además es reconocida como uno de los agentes más seguros para su uso como especia. La piperina se puede administrar en una dosis de 15-20 mg/persona/día en dosis divididas, y es extremadamente menor que la LD50 de la dosis humana (514 mg/kg) (9).

Las principales características de la molécula de piperina son:

- Un grupo metilendioxfenilo.
- Una función amida de piperidina.
- Una cadena de enlace que consta de un resto de di-eno-trans conjugado.

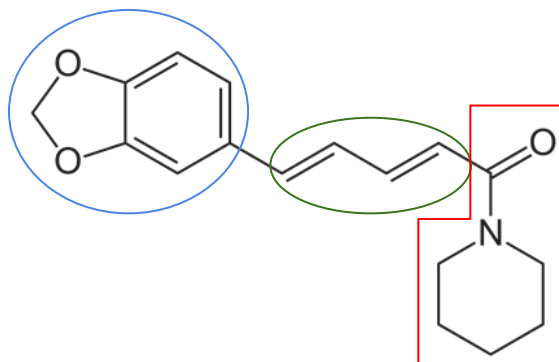


Figura 1. Molécula de piperina. En azul el grupo metilendioxifenil, en verde la cadena de enlace que consta de una región trans-conjugada, y en rojo la función amida de piperidina.

Por tanto, es racional proponer que la región metilendioxifenilo es esencial para la promoción del crecimiento de los melanocitos (3). Sin embargo, no está claro si este grupo es directamente responsable de la activación de PKC (Proteína Quinasa C) observada con piperina. El efecto de la piperina y sus análogos sobre la eumelanogénesis tiene importantes implicaciones clínicas, dado que la repigmentación de la piel depende de la cantidad y tipo de melanina producida.

Se han tenido resultados positivos de la piperina y algunos de sus análogos en una cepa de ratón animal escasamente pigmentada (13), demostrando así el potencial de este tipo de moléculas para estimular la repigmentación con o sin irradiación ultravioleta concurrente (14).

Faas L. y col. presentaron un informe que sugiere que la piperina puede ser un potente agente terapéutico en el tratamiento del vitiligo. Los resultados de dicho informe sugieren que la combinación de piperina y sus derivados sintéticos aumentaba significativamente la respuesta a la pigmentación con la posible reducción del cáncer de piel. Además, la piperina inducía a una estimulación de casi el 300% de la proliferación de melanocitos en modelos murinos (ratón melana) después de 8 días de tratamiento in vitro (15).

En otro estudio se evaluó la eficacia de la piperina tópica combinada con NB-UVB para el tratamiento del vitiligo facial (16). Se trató de un ensayo clínico doble ciego, el cual contó con 63 pacientes los cuales padecían vitiligo facial. Los pacientes se dividieron al azar en 2 grupos, así:

- Tratados con piperina (concentración del 1% (casos)).
- Placebo (control).
- Además, ambos grupos recibieron fototerapia NB - UVB en días alternos durante tres meses.

En el grupo de casos, 10 pacientes tuvieron sensación de ardor en las áreas de la piel. Además, se observó enrojecimiento de las áreas tratadas en 6 pacientes. Ambos efectos secundarios fueron temporales. Con respecto a la repigmentación a intervalos de tiempo de 1, 2 y 3 meses después del tratamiento, su nivel en el grupo de casos fue significativamente mayor que en el grupo de control (valor de $p < 0,001$). En el estudio se concluye que la terapia de combinación con NB-UVB / piperina tópica tiene más influencia sobre el vitiligo facial que la de NB-UVB sola.

En general, el uso de piperina tiene efectos secundarios adversos provisionales debido a sus propiedades inherentes que conducen a un ligero enrojecimiento e irritación en la superficie de la piel, pero, en definitiva, se recomienda encarecidamente utilizar piperina como extracto de hierbas

además de la fototerapia UVB como método estándar de tratamiento del vitiligo en seres humanos (16).

En otro estudio, Zhixiu Lin y col. indican que el extracto de *Piper nigrum* y la piperina pueden promover el crecimiento de melanocitos en cultivos celulares, además de estimular el crecimiento de los melanocitos de la vaina de la raíz del cabello, un efecto de valor potencial en el tratamiento del vitiligo (17).

Frente a la toxicidad generada por la piperina, Surachai UNCHERN y col. realizaron un estudio que reveló que la piperina, es citotóxica en cultivos de neuronas cerebrales. La exposición con piperina (12,5-100 μM) por 72 horas causó una reducción en la concentración de neuronas cultivadas de varias regiones del cerebro de rata (18). Mientras tanto, Seon A LEE y col. sugieren que la piperina posee potentes propiedades similares a los antidepresivos que están mediadas en parte por la inhibición de la actividad MAO y, por lo tanto, representan un candidato farmacoterapéutico prometedor como agente antidepresivo (19).

Bianca Mihăilă y col. proponen que la piperina pudiera representar una alternativa de tratamiento menos agresiva para el vitiligo que las que se utilizan actualmente. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer ciertos detalles, por ejemplo, cuánto tarda la repigmentación, qué ocurre una vez se interrumpe la aplicación o de qué manera podría influir el tipo de piel o el color en los resultados (3).

Métodos de extracción de la piperina

Tabla 1. Métodos más efectivos de extracción para la piperina, tiempo, rendimiento, pros y contras (20).

Método de extracción	Tiempo de extracción	Rendimiento	Pros	Contras
Extracción asistida por ultrasonidos basada en líquido iónico (IL).	30 min	1.96%	Técnica rentable, sensible, eficiente y ecológica.	Procesos de transferencia tecnológica (escalado industrial) complejos (24).
Extracción asistida por microondas	2 min	92 +/- 1%	Buena reproducibilidad, mínima manipulación de muestras.	Un conjunto de filtración adicional para separar el residuo.
Extracción de fluidos súper críticos (SFE)	2-5 h	81-98%	Tiempo de procesamiento corto, residuos sólidos mínimos.	Se requiere alta presión.
Extracción por ultrasonido	5 h	3.9%	Económico.	Falta de uniformidad en la distribución de la energía de sonicación.

Formulaciones con piperina

Jain y col. informaron de la preparación de un parche nanofibroso polimérico biodegradable de liberación controlada usando poli (ϵ -caprolactona) (PCL) y gelatina (GEL) mezcladas usando el método de electrohilado para el tratamiento del cáncer. La caracterización del parche nanofibroso de piperina se elaboró utilizando diferentes métodos instrumentales, a saber, SEM (microscopio electrónico de escaneado) y FTIR (Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier), y tamaño de partícula. Posteriormente se llevó a cabo la cinética de liberación in vitro de la formulación preparada, mostrando la liberación sostenida del parche PCL/GEL cargado de piperina que libera el 50% de piperina en 72 h (20).

Por otro lado, Vinod KR et al. desarrollaron el transporte vesicular ultradeformable por transferosomas de la piperina en la búsqueda de la terapia para el vitiligo. La cinética, la eficiencia y el transporte mediado por transferosomas se pueden adaptar para trans epidérmicos, tejidos profundos y sistémicos, dependiendo de la composición, dosis y forma vesicular. Por lo tanto, ofrecieron una administración exitosa de piperina dirigida a la epidermis profunda (21).

CONCLUSIONES

El vitiligo como trastorno dérmico aqueja alrededor del 0,5 al 1% de la población mundial. La mayoría de los autores coinciden en darle un origen a la patología por causas autoinmunes. Debido a su complejidad, en la actualidad se dispone de varias terapias para obtener una repigmentación. Sin embargo, la terapia tópica y NB-UVB son las opciones de tratamiento más seguras y efectivas en la mayoría de los casos de vitiligo.

La piperina podría representar una alternativa de tratamiento menos agresiva para el vitiligo que las utilizadas actualmente. En general, el uso de piperina tiene efectos secundarios adversos provisionales debido a sus propiedades inherentes que conducen a un ligero enrojecimiento e irritación en la superficie de la piel. Se ha recomendado que la terapia de combinación con piperina y NB-UVB podría acelerar predominantemente el tratamiento del vitiligo. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer ciertos detalles, tales como, el tiempo necesario para lograr la repigmentación melanocítica, consecuencias que trae consigo la interrupción del tratamiento o la manera en la que podría influir el tipo de piel o el color en los resultados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Erick Alejandro Meneses Ramírez, docente de la universidad CES, quien con su conocimiento nos asesoró para realizar el presente artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin.* abril de 2017;35(2):257-65.
2. Abu Tahir M, Pramod K, Ansari SH, Ali J. Current remedies for vitiligo. *Autoimmun Rev.* mayo de 2010;9(7):516-20.
3. Mihăilă B, Dinică R, Tatu A, Buzia O. New insights in vitiligo treatments using bioactive compounds from *Piper nigrum*. *Exp Ther Med [Internet]*. 16 de noviembre de 2018 [citado 19 de marzo de 2019]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2018.6977>
4. Lim HW, Hexsel CL. Vitiligo: To Treat or Not to Treat. *Arch Dermatol [Internet]*. 1 de mayo de 2007 [citado 14 de noviembre de 2020];143(5). Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.5.643>
5. Grimes PE, Nashawati R. The Role of Diet and Supplements in Vitiligo Management. *Dermatol Clin.* abril de 2017;35(2):235-43.
6. Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid Repigmentation of Vitiligo Using Tofacitinib Plus Low-Dose, Narrowband UV-B Phototherapy. *JAMA Dermatol.* 1 de marzo de 2018;154(3):370.
7. Lucía Pimentel C, Puig L, Alomar A. Vitiligo. Despigmentación cutánea. *Farm Prof.* 1 de abril de 2002;16(4):61-8.
8. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* abril de 2016;15(4):335-43.
9. 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.* 1 de agosto de 2019;155(8):929.
10. Grimes PE, Hamzavi I, Lebwohl M, Ortonne JP, Lim HW. The Efficacy of Afamelanotide and Narrowband UV-B Phototherapy for Repigmentation of Vitiligo. *JAMA Dermatol.* 1 de enero de 2013;149(1):68.
11. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol.* julio de 2020;95(4):473-6.
12. Lotti T, Gianfaldoni S, Valle Y, Rovesti M, Feliciano C, Satolli F. Controversial issues in vitiligo patients: a review of old and recent treatments. *Dermatol Ther.* enero de 2019;32(1):e12745.

13. Soumyanath A, Venkatasamy R, Joshi M, Faas L, Adejuyigbe B, Drake AF, et al. UV irradiation affects melanocyte stimulatory activity and protein binding of piperine. *Photochem Photobiol.* diciembre de 2006;82(6):1541-8.
14. Lin Z, Liao Y, Venkatasamy R, Hider RC, Soumyanath A. Amides from *Piper nigrum* L. with dissimilar effects on melanocyte proliferation in-vitro. *J Pharm Pharmacol.* abril de 2007;59(4):529-36.
15. Faas L, Venkatasamy R, Hider RC, Young AR, Soumyanath A. In vivo evaluation of piperine and synthetic analogues as potential treatments for vitiligo using a sparsely pigmented mouse model. *Br J Dermatol.* mayo de 2008;158(5):941-50.
16. Shafiee A, Hoormand M, Shahidi-Dadras M, Abadi A. The effect of topical piperine combined with narrowband UVB on vitiligo treatment: A clinical trial study: The effect of topical piperine/NB-UVB on vitiligo treatment. *Phytother Res.* septiembre de 2018;32(9):1812-7.
17. Lin Z, Hoult JR, Bennett DC, Raman A. Stimulation of mouse melanocyte proliferation by *Piper nigrum* fruit extract and its main alkaloid, piperine. *Planta Med.* octubre de 1999;65(7):600-3.
18. Piperine, a Pungent Alkaloid, Is Cytotoxic to Culture Neurons from the Embryonic Rat Brain [Internet]. [citado 14 de noviembre de 2020]. Disponible en: https://www.jstage-jst-go-jp.ces.idm.oclc.org/article/bpb1993/17/3/17_3_403/_pdf/-char/en
19. Lee SA, Hong SS, Han XH, Hwang JS, Oh GJ, Lee KS, et al. Piperine from the Fruits of *Piper longum* with Inhibitory Effect on Monoamine Oxidase and Antidepressant-Like Activity. 2005;53(7):4.
20. Tiwari A, Mahadik KR, Gabhe SY. Piperine: A comprehensive review of methods of isolation, purification, and biological properties. *Med Drug Discov.* septiembre de 2020;7:100027.
21. Vinod K, Anbazhagan S, Kumar MS, Sandhya S, Banji D, Rani AP. Developing ultra deformable vesicular transportation of a bioactive alkaloid in pursuit of vitiligo therapy. *Asian Pac J Trop Dis.* agosto de 2012;2(4):301-6.
22. Liliana Guerra, MD; Grazia Primavera, MD; Desanka Raskovic, MD; et al. Erbium:YAG Laser and Cultured Epidermis in the Surgical Therapy of Stable Vitiligo. *Arch Dermatol.* 2003;139(10):1303-1310.
23. Rama Dey-Rao and Animesh A. Sinha. Vitiligo blood transcriptomics provides new insights into disease mechanisms and identifies potential novel therapeutic targets. *BMC Genomics.* 2017; 18: 109.

24. Corona-Jiménez E, Martínez-Navarrete N, Ruiz-Espinosa H, Carranza-Concha J, Corona-Jiménez E, Martínez-Navarrete N, et al. Extracción asistida por ultrasonido de compuestos fenólicos de semillas de chia (*Salvia hispanica* L.) y su actividad antioxidante. *Agrociencia*. junio de 2016;50(4):403-12.