



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

***Niveles de hemoglobina, hierro, vitamina B12, folatos,
vitamina D, homocisteína y anticuerpos antitiroideos en
pacientes con vitiligo y su relación a alteraciones de mucosa
oral comparado con sujetos sanos***

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. KAREN EUGENIA FÉREZ BLANDO

TUTORES DE TESIS

DRA. JUDITH DOMÍNGUEZ CHERIT

DRA. SILIVA MÉNDEZ FLORES

DRA. LILLY ESQUIVEL PEDRAZA

DR. IVÁN PÉREZ DÍAZ



CIUDAD DE MÉXICO

2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



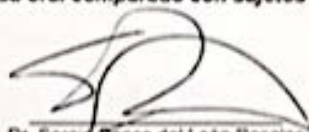
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Niveles de hemoglobina, hierro, vitamina B12, folatos, vitamina D, homocisteína y anticuerpos antitiroideos en pacientes con vitiligo y su relación a alteraciones de mucosa oral comparado con sujetos sanos




Dr. Sergio Ponce del León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
MEXICO, D.F.



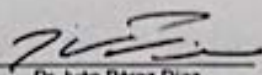
Dra. Judith Domínguez Chent
Jefa del servicio de Dermatología del INCMNSZ
Tutora de tesis



Dra. Silvia Méndez Flores
Profesora adscrita del servicio de Dermatología del INCMNSZ
Tutora de tesis



Dra. Lily Esquivel Pedraza
Profesora adscrita del servicio de Dermatología del INCMNSZ
Tutora de tesis



Dr. Iván Pérez Díaz
Profesor adscrito del servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Tutora de tesis



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



CIUDAD DE MÉXICO, A 20 DE MARZO DE 2018

No. Oficio MCONTROL-0343/2018

REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. SILVIA MENDEZ FLORES
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE DERMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

Por este medio, nos permitimos informarle que el *Comité de Investigación*, así como el *Comité de Ética en Investigación* del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ha revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"NIVELES DE HEMOGLOBINA, HIERRO, VITAMINA B12, FOLATOS, VITAMINA D, HOMOCISTEÍNA Y ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS EN PACIENTES CON VITÍLIGO Y SU RELACIÓN A ALTERACIONES DE MUCOSA ORAL"

VERSIÓN MARZO 2018

REF. 2532

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

→ Carta de consentimiento informado, fecha marzo 2018.

La vigencia de la aprobación termina el día 20 de marzo de 2019. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Por favor cuando termine el protocolo deberá enviar carta de aviso de cierre o terminación.

Sin más por el momento quedamos de usted.

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de Quiroga
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalviera
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52) 54670900
www.incmnsz.mx

Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación.
CIAS/AGI/MS

ATENTAMENTE,

DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE



ÍNDICE

Portada

Hoja de Firmas 2

Aceptación por el comité de ética 3

Índice 4

1. Introducción y marco teórico 5

2. Planteamiento del problema 14

3. Justificación 15

4. Objetivos 15

5. Material y métodos 16

6. Resultados 12

7. Discusión 25

8. Conclusiones 28

9. Tablas 29

10. Referencias 37

MARCO TEÓRICO

Introducción y definición

El vitiligo es una enfermedad pigmentaria adquirida que afecta pie, pelo y mucosas, caracterizada por manchas hipocrómicas y acrómicas bien circunscritas.(1) Es secundario a la destrucción selectiva de melanocitos, las células que producen melanina, el pigmento de la piel. Puede presentarse a cualquier edad, hay casos reportados desde los 6 meses de edad, sin embargo, la mitad de los pacientes lo presentan antes de los 20 años de edad.(2) Tiene una prevalencia de 1-2% en población general, no hay diferencia por sexo o raza.(3)

Clínicamente puede clasificarse en:

- a) Localizado o focal: manchas aisladas, pequeñas (10-15 cm) de distribución unilateral. Usualmente no progresa en 2 años. Puede afectar mucosas (sólo un sitio, oral o genital).
- b) Acrofacial: limitado a cabeza, manos y pies
- c) Segmentario: mancha unilateral de conformación lineal o en bloque, mal llamado “vitiligo en dermatoma” pues rara vez sigue el trayecto de el mismo. Correlaciona con desórdenes tipo mosaico, lo que sugiere la influencia de mutaciones somáticas en los melanocitos. Frecuentemente afecta cara, progresa rápidamente en 6 a 24 meses, acompañado de leucotriquia (decoloración del pelo, volviéndolo blanco), pero se estabiliza sin tratamiento. El 87% de los casos ocurre antes de los 30 años. Es la variante con menor respuesta a tratamiento, probablemente por la leucotriquia.
- d) Generalizado: cuando afecta más de 1 segmento. Usualmente se presenta de forma bilateral y con tendencia a la simetría. Las manchas son usualmente progresivas, aumentan en número y tamaño con el tiempo, y frecuentemente aparecen en sitios visibles como cara y extremidades.
- e) Universal afecta >80% de la superficie corporal, y puede incluir o no el pelo corporal.(4)

Las lesiones pueden ser pruriginosas, y son propensas a presentar quemaduras por sol; sin embargo, generalmente son asintomáticas. El fenómeno de Koebner, que consiste en la aparición de nuevas lesiones en el sitio de trauma, se presenta comúnmente en estos pacientes. A pesar de la escasa sintomatología de la enfermedad, los pacientes presentan efectos psicológicos importantes, como estrés, sentimientos de vergüenza y baja autoestima que perturban su vida diaria. Múltiples estudios han demostrado la afección a la calidad de vida, similar a los pacientes con dermatitis atópica o psoriasis. Por lo anterior, es incorrecto considerarla una enfermedad cosmética.(5) El efecto psicológico es tan importante como en otras enfermedades cutáneas, como psoriasis o dermatitis atópica. (4) El impacto psicológico de la enfermedad es diferente según el grupo cultural, siendo en algunas comunidades un estigma social. Esto se demostró con la escala de depresión DLQI, donde mayor puntaje se asocia a mayor depresión. Los pacientes de Bélgica obtuvieron un puntaje de 4.95, los de la India 7.06 en el grupo que respondió a tratamiento, pero 13.12 puntos en el que no respondió.(4) Lo anterior demuestra que la enfermedad afecta de forma diferente a los diversos grupos culturales. Esto refleja el estigma y las ramificaciones sociales a los que los pacientes con vitiligo están sometidos.

Fisiopatología

La etiología y fisiopatología exacta del vitiligo aún no se comprenden por completo. Históricamente se propusieron 5 hipótesis que incluían componentes genéticos, microbianos, autoinmunes, neuroendócrinos y psicosomáticos. Sin embargo, hoy se han descrito múltiples factores que actúan de forma independiente y hacen sinergia entre sí para inducir la desaparición de los melanocitos de la piel. Esto incluye trauma físico a la piel, metabolitos u hormonas que llevan a estrés oxidativo, secreción de proteínas de choque térmico y liberación de antígenos del melanocito, y posteriormente células dendríticas presentadoras de antígenos, activación y reclutamiento de linfocitos T citotóxicos autorreactivos en la piel.(6) Hasta el momento no se ha dilucidado el mecanismo pivote que lleva a la inducción de la destrucción de los melanocitos por las células T citotóxicas CD8+, así como la pérdida de tolerancia a los antígenos de los melanocitos. Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, se ha postulado que esta pérdida de la tolerancia involucra un defecto en la función de las células T reguladoras, un subgrupo de los linfocitos T CD4+ que suprime la activación y expansión de las células T

autoreactivas.(2) Estas células reguladoras inhiben la producción de citocinas de células T CD8+ citotóxicas. Mediante citometría de flujo se ha demostrado que las células T reguladoras están disminuidas en pacientes con vitiligo comparadas con controles sanos. Así mismo, se han encontrado en menor cantidad en: 1) pacientes con inicio temprano del vitiligo (1-20 años) comparadas con vitiligo de inicio tardío, 2) pacientes con enfermedad activa comparado con enfermedad estable, y 3) en el margen de la lesión hipocrómica en biopsias de piel.(2)

Aunque el papel de los anticuerpos antimelanocitos aún no está completamente descrito, se han encontrado altos niveles de autoanticuerpos en 10% de los pacientes, especialmente contra tirosinasa.(7) Adicionalmente, se han reportado anticuerpos antitiroideos en 97% de los pacientes, y se ha relacionado con la actividad y duración de la enfermedad. El rol patogénico de estos anticuerpos no ha sido determinado.(8)

Los pacientes con vitiligo y sus familiares en primer grado tienen una prevalencia incrementada en enfermedades autoinmunes, como enfermedad tiroidea autoinmune, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa, artritis reumatoide, enfermedad de Addison, lupus, y síndrome de Guillain-Barré, entre otras. Este sugiere una predisposición genética para autoinmunidad en general, más que específicamente para solo vitiligo. De todas las condiciones encontradas en pacientes con vitiligo, la enfermedad tiroidea es la más común, con una prevalencia de 19%. Por lo anterior se ha sugerido tamizar anualmente a estos pacientes para enfermedad tiroidea. Se estima que el riesgo de presentar enfermedad tiroidea en pacientes con vitiligo se duplica cada 5 años. A. Gey *et al* encontraron en un análisis de regresión lineal univariado que el sexo femenino está significativamente asociado a padecer enfermedad tiroidea autoinmune con una RM de 3.2. Los pacientes con superficie corporal afectada por vitiligo mayor a 9% tenían más probabilidad de desarrollar enfermedad tiroidea autoinmune, con RM 3.34, así como los pacientes con lesiones en tronco. (9)(10)

Asociación con vitaminas

La vitamina B12, también llamada cobalamina, y el folato, también llamado ácido fólico (nombre de su forma sintética) son vitaminas hidrosolubles requeridas para la formación

de células hematopoyéticas. La homocisteína es un metabolito intermedio que se acumula durante el reciclaje del folato. Se eleva en la deficiencia de vitamina B12 y folato. En el caso de sólo deficiencia de vitamina B12, no se eleva la homocisteína sino el ácido metilmalónico. La vitamina B12 se absorbe en el íleon distal. En la dieta se encuentra unida a proteínas. En el duodeno el medio alcalino permite la liberación de B12, uniéndose al factor intrínseco. Existe una absorción activa mediada por el factor intrínseco, y una pasiva independiente de este factor, que es no saturable. La vitamina B12 se almacena en el hígado (1,000-3,000 µg). Las manifestaciones de deficiencia se producen 3-6 años después de iniciada la deficiencia en personas con mecanismos de absorción normal. En personas con absorción menos eficiente por atrofia gástrica, se reduce a 2-4 años. Los signos de deficiencia aparecen cuando la reserva corporal se encuentra debajo de 300 µg. (11)

Los seres humanos no pueden sintetizar los folatos *de novo*, por lo que lo deben obtener de la dieta. Se encuentra en forma de 5-metilhidrofolato principalmente en vegetales verdes. Esta forma es biológicamente activa y participa en la conversión de homocisteína a metionina y 2'desoxiuridina-5'-fosfato a 2'-deoxitimidina-5'fosfato, un nucleótido componente del DNA.

El folato se absorbe en duodeno y yeyuno a través de un mecanismo de transporte activo, saturable y dependiente de pH. El almacenamiento de folatos en adultos bien nutridos es de 12-28 mg, el 50% se encuentra en el hígado. En caso de deficiencia, las reservas sólo satisfacen los requerimientos por unos meses. El ácido fólico, la forma sintética encontrada en los suplementos, debe ser reducido por la dihidrofolato reductasa en las células intestinales o del hígado a dihidrofolato y luego a tetrahidrofolato, para poder participar en las reacciones biosintéticas.

Tanto el folato como el ácido fólico se degradan *in vitro* cuando son sometidos a la exposición de los rayos UV. Esto fue descrito desde 1947. Sin embargo, existen resultados heterogéneos en los estudios que han buscado disminuciones significativas en los niveles de folato sérico en pacientes tratados con fototerapia NB-UVB. Aparentemente se relaciona a dosis acumulativas más altas (119000 mJ/cm²), pero no se controló la ingesta de folatos ni el fototipo de piel.(12)(13) La deficiencia de folatos es menos

frecuente que la deficiencia de B12 debido a la fortificación de los alimentos con ácido fólico.

La prevalencia de la deficiencia de estas vitaminas fue estudiado en 2016 en población holandesa con anemia, se estimó de 1.4% para vitamina B12 y 0.5% para folatos.(14)

Las condiciones asociadas a deficiencia de vitamina B12 incluyen: ingesta disminuida (dieta vegana estricta), absorción disminuida (gastrectomía, cirugía bariátrica, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano, infección por parásitos como *Diphyllobothrium latum*), anemia perniciosa, gastritis atrófica metaplásica autoinmune, medicamentos (neomicina, metformina, inhibidores de bomba de protones como omeprazol, antagonistas de receptor de histamina como cimetidina, óxido nítrico). Los factores relacionados a deficiencia de folatos incluyen deficiencia nutricional (abuso de sustancias, alcoholismo, ingesta disminuida, malabsorción (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, infiltración del intestino, síndrome de intestino corto), medicamentos (metotrexate, trimetoprim, etanol, fenitoína, sulfazalacina) y requerimientos aumentados (embarazo, hemólisis crónica, dermatitis exfoliativa).(12)

La vitamina B12 y el ácido fólico son los principales determinantes de los niveles de homocisteína, una deficiencia en cualquiera de estos resulta en hiperhomocisteinemia. La homocisteína es un amino ácido no protéico generado durante el metabolismo de la metionina. La hyperhomocisteinemia es una condición médica caracterizada por una concentración sérica de homocisteína mayor a 11.4 $\mu\text{mol/L}$ debido a la incapacidad de metabolizar propiamente a la homocisteína. Se ha relacionado con condiciones patológicas como aterosclerosis, hipertensión, disfunción vascular, infarto al miocardio, y obesidad, pues suprime la lipólisis primaria en adipocitos, que lleva a la acumulación de triglicéridos en tejido adiposo.(15) En relación al vitiligo, la homocisteína tiene acción inhibidora en la histidasa y en la actividad de la tirosinasa en la piel. Así mismo, puede mediar la destrucción de los melanocitos al incrementar el daño por estrés oxidativo, la producción de interleucina 6, y el factor de activación nuclear NF κ B. Por lo anterior, es posible que un aumento en la homocisteína local interfiera con la melanogénesis normal y esto juegue un papel en la patogénesis del vitiligo. Estudios previos han encontrado resultados poco concluyentes, Kim *et al* reportaron que no hay diferencia en la vitamina

B12 y ácido fólico de pacientes con vitiligo y grupo control, mientras Karadag *et al* encontraron deficiencia de vitamina B12 pero no de ácido fólico en pacientes con vitiligo.(16)

En cuanto a la medición de homocisteína en pacientes con vitiligo, hay 3 estudios en la literatura, el primero no reportó diferencia en los niveles de homocisteína comparado con grupo control, y el segundo y tercero encontraron niveles más altos en el grupo de vitiligo.(16) Silverberg *et al* asociaron los niveles de homocisteína séricos con la extensión de la afección del vitiligo, y sugirieron que la homocisteína podría ser un marcador de extensión.(17)

La vitamina D es un secosteroide que tiene múltiples efectos en las respuestas inmunológicas innatas y adaptativas. Esta vitamina regula el metabolismo óseo, controla la proliferación y diferenciación celular, y tiene acción inmunomoduladora. Los melanocitos expresan receptor de 1,25(OH)₂ D, y se ha sugerido que este se relaciona a la síntesis de melanina. (18) Tomita *et al* encontraron que después de cultivar melanocitos con vitamina D, estos incrementaron su tamaño, niveles de tirosinasa y el número y tamaño de sus dendritas. (19) Finamor *et al* reportaron repigmentación de 25-75% en 14 de 16 adultos con vitiligo que recibieron 35000 UI diarias de vitamina D. Karagúzel *et al* encontraron que el tratamiento con vitamina D oral más tacrolimus tópico es más eficiente que sólo tacrolimus tópico para lograr repigmentación en niños. (18) Silverberg *et al.*, midieron niveles de vitamina D en pacientes con vitiligo, encontraron que el 50% de los pacientes tenía deficiencia de la vitamina, y reportaron que los niveles muy bajos (<15 ng/ ml) estaban asociados a otras comorbilidades autoinmunes, como lupus eritematoso generalizado, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, alopecia areata, y enfermedad inflamatoria intestinal. (20)

Perez-Díaz *et al* evaluaron la prevalencia de la deficiencia de vitamina D hidroxilado-25 (25 (OH) D en 2930 pacientes de un hospital de tercer nivel en México. Encontraron una gran prevalencia de niveles bajos de 25 (OH) D, sin evidencia de que esto tuviera asociación negativa con las diferentes enfermedades, o mortalidad en los pacientes. El promedio de 25 (OH) D fue de 22.25 ng/ml, 82% de los pacientes tuvo niveles bajo (<30 ng/ ml), 39% tuvieron insuficiencia (21-29 ng/ml) y 43% con deficiencia (<20 ng/ml). (21)

Asociación con alteraciones tiroideas

La peroxidasa tiroidea (TPO) es una enzima clave en la formación de hormonas tiroideas. La presencia de anticuerpos antitiroideos está asociada fuertemente con falla tiroidea, y su medición se usa como tamizaje de enfermedad tiroidea. El medir los anticuerpos antiTPO en pacientes eutiroideos puede ayudar a identificar a los sujetos en riesgo de disfunción tiroidea. Se ha sugerido que la aparición de vitiligo segmentario puede preceder al involucro tiroideo, por lo que se ha recomendado realizar tamizaje con anticuerpos antitiroideos en pacientes con vitiligo.

Los anticuerpos antitiroideos incluyen los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, antitiroglobulina, y anti receptores de TSH (hormona estimuladora de tiroides). Los anticuerpos antiperoxidasa se han asociado a tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, y es el marcador más sensible para la presencia de enfermedad tiroidea autoinmune, aunque su sensibilidad es baja, pues tiene una prevalencia de 11.5% en a población general. El anticuerpo antireceptor de TSH es sensible y específico para la enfermedad de Graves.(9)

Flores-Rebollar *et al* estudiaron la prevalencia de tiroiditis autoinmune y disfunción tiroidea en adultos mexicanos sanos. Encontraron una frecuencia de tiroiditis autoinmune de 8.5%, principalmente en mujeres. Se detectó hipotiroidismo clínico en 1.2%, subclínico en 5.6%; hipertiroidismo en 0.5% y subclínico en 1.9% de una muestra de 427 adultos sanos.(22) De este grupo 39 (9.1%) pacientes tuvieron anticuerpos antiTPO positivos, y 45 (10.5%) presentaron anticuerpos anti TPO positivos. La TSH se reportó en 2.0 (1.27-2.85) mIU/L.(22)

Está descrita la relación entre vitiligo y enfermedad tiroidea autoinmune, especialmente tiroiditis de Hashimoto, en adultos y en niños. La prevalencia de enfermedad de Graves en niños con vitiligo es de 4.6%, y de 2.0% de tiroiditis de Hashimoto, mientras que en adultos la prevalencia es de 15.1-20.8%.(23) El riesgo de presentar enfermedad tiroidea en pacientes con vitiligo es del doble comparado con la población general. El riesgo de

presentar anticuerpos antitiroideos positivos es 5 veces mayor en pacientes con vitiligo en comparación a la población general. (24)

M. W. Kroon *et al* encontraron que de 364 pacientes sin historia de enfermedad tiroidea con vitiligo, 3.6% tuvo niveles anormales de TSH o T4 libre. Tres pacientes (0.8%) fueron diagnosticados con hipotiroidismo *de novo*, todos fueron mujeres con anticuerpos antiTPO elevados. Además, 49 (13.5%) de los pacientes tuvieron anticuerpos antiTPO elevados sin disfunción tiroidea, 32 fuertemente positivos. No se encontró asociación significativa entre la extensión y la actividad del vitiligo con los títulos de anticuerpos. (25)

Yi-Ping Wang *et al* encontraron deficiencias significativas en niveles de hemoglobina, hierro ($86.4 \pm 32.3 \mu\text{g/l}$), y vitamina B12 ($665.5 \pm 286 \text{ pg/ml}$), y elevación anormal de homocisteína ($10.4 \pm 6.5 \mu\text{mol/L}$) en 24.2%, 6.3% y 13.2% respectivamente, de pacientes con anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa y antitiroglobulina) positivos. El 85% de ellos eutiroideos, 25% de ellos con anticuerpos anti-células parietales positivos. (26) Sugirieron que los niveles elevados de homocisteína se encontraban relacionados a la deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12.

Este grupo también describió anormalidades en la mucosa oral, como xerostomía (76.3%), candidiasis, varicosidad lingual (98.4%) y síntomas como ardor (96.8%), y disgeusia (26.8%), en el grupo de pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos. Sin embargo, sugirieron que la varicosidad lingual, al ser una pérdida del tejido conectivo de soporte de las venas consecuencia de la edad, estaba relacionada a la edad del grupo estudiado (60.1 años). De igual forma explicaron la xerostomía, y la candidiasis relacionada a ésta. (26)

Asociación con alteraciones en mucosa oral

La cavidad oral es uno de los primeros sitios donde se manifiestan los signos de enfermedad sistémica y deficiencias nutricionales. Esto se explica por el rápido recambio de células endoteliales, de 3 a 7 días, comparado con las de la piel, hasta 28 días.

Así mismo, el dolor, y la dificultad para la masticación puede resultar en deficiencias nutricionales. Se ha correlacionado la pérdida de piezas dentales con una pobre ingesta

nutricional. La necesidad de usar prótesis dentales se ha asociado de forma significativa al estado de salud general, fragilidad y dependencia socioeconómica.

Los signos mucocutáneos no son específicos para estados de malnutrición. Algunos signos pueden sugerir anormalidades nutricionales particulares, pero no son patognomónicos de ninguna deficiencia específica. Se puede encontrar una sobreposición de signos en la exploración física. Así mismo, la gravedad de las manifestaciones orales puede no ser proporcional a la alteración metabólica.

La cavidad oral está conformada por tres tipos de mucosa: masticatoria, de revestimiento (bucal y labial) y especializada (en el dorso de la lengua). La mucosa masticatoria tiene un epitelio escamoso estratificado localizado en el paladar duro y las encías. La mucosa suave y movable (yugal, paladar blando, labios) está compuesta por un epitelio escamoso no estratificado. La mucosa especializada tiene papilas linguales filiformes y fungiformes dispuestas en el dorso de la lengua.

Las deficiencias nutricionales afectan algunos o todos los tejidos de la cavidad oral, incluyendo dientes, tejido periodontal, glándulas salivales, membranas mucosas y piel perioral. Los signos de anemia, afectan múltiples áreas, produciendo palidez, glositis atrófica, estomatitis angular, estomatitis aftosa recurrente, candidiasis superimpuesta.

La glositis atrófica no es específica de algún subtipo particular de anemia, pues ocurre en varias deficiencias. Al igual que las úlceras orales pueden presentarse en varios tipos de anemia, y en enfermedades sistémicas como lupus eritematoso generalizado o pénfigo vulgar.

El sello distintivo de la deficiencia de complejo B es la glositis. El dorso de la lengua es muy sensible a los insultos por deficiencias del complejo B. La continuidad de la superficie, así como cambios en las papilas (color, tamaño y sensación) pueden ser alterados. Las papilas se hipertrofian y se vuelven opacas al inicio de la deficiencia. Posteriormente las papilas se acortan, aplanan y pierden su organización, y hay atrofia. Puede haber irritación local e infecciones que contribuyan a eritema lingual. Se acompaña de sensaciones anormales como hipogeusia, ardor y dolor. La mucosa denudada con

numerosos microorganismos puede formar una pseudomembrana en el aspecto dorsal de la lengua.

La deficiencia de folatos se asocia a queilitis angular, estomatitis difusa y glositis atrófica con úlceras de bordes “rojo como el fuego”. La queilitis y estomatitis angular son inflamación en las comisuras labiales. Se relacionan también debido a deficiencias de riboflavina, niacina, piridoxina, folatos, cobalamina, proteínas y hierro. Se puede observar eritema y maceración, y posteriormente fisuras. Es común encontrar infección secundaria y colonización por bacterias y levaduras.

Los pacientes con deficiencia de vitamina D no tienen manifestaciones orales, sin embargo, hay cambios permanentes en los dientes, como hipoplasia del esmalte y hoyelos.(27)

Las manifestaciones orales de deficiencia de hierro son similares a las de deficiencia de B12 y folatos. El hallazgo más común es la glositis. La atrofia de las papilas linguales se asocia a eritema y sensación de ardor. Se puede encontrar también estomatitis aftosa recurrente, estomatitis angular, y palidez de la mucosa.

No se han descrito alteraciones en mucosa oral en pacientes con vitiligo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

- Los estudios que han medido niveles de hierro, vitaminas y homocisteína en pacientes con vitiligo han tenido resultados contradictorios.
- Se ha relacionado la presencia de anticuerpos antitiroideos con deficiencias vitamínicas, pero no se ha estudiado esta deficiencia en pacientes con vitiligo y anticuerpos antitiroideos positivos.
- Se han descrito alteraciones de la mucosa oral en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos y deficiencias vitamínicas, pero no en pacientes con vitiligo

JUSTIFICACIÓN:

- Los pacientes con vitiligo pudieran tener deficiencias vitamínicas no detectadas.
- Determinar estas deficiencias ayudaría a establecer si necesario realizar un tamizaje en estos pacientes.
- Determinar los niveles de vitaminas en pacientes con vitiligo puede ayudar a entender la fisiopatología de la enfermedad.
- Si se demuestra que los pacientes con vitiligo tienen deficiencias vitamínicas, se podría plantear el suplementar a estos pacientes como coadyuvante en el tratamiento.
- Las deficiencias vitamínicas e incremento de la homocisteína se han observado en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos, pero no en pacientes con vitiligo y anticuerpos antitiroideos positivos
- La hiperhomocisteinemia puede ser un marcador de extensión y de actividad de la enfermedad.
- Anormalidades en la mucosa oral, como xerostomía, candidiasis, varicosidad lingual, y síntomas como ardor, pérdida del gusto, se han descrito en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos y deficiencias vitamínicas, como ácido fólico, vitamina B12 y hierro. Estos hallazgos no han sido descritos en pacientes con vitiligo.
- Ya a que la mucosa oral es uno de los primeros sitios donde se manifiestan las enfermedades sistémicas. Posteriormente correlacionarlas con los resultados de laboratorio, para buscar si las alteraciones vitamínicas tienen impacto clínico.

OBJETIVO PRIMARIO:

- Medir niveles de vitamina B12, D, folatos, hierro, y homocisteína, en pacientes con vitiligo y comparar con un grupo de sujetos sanos.
- Medir anticuerpos antitiroideos y TSH en pacientes con vitiligo y comparar con un grupo de sujetos sanos para describir nuestra población
- Evaluar alteraciones en mucosa oral y buscar su asociación con alteraciones en vitaminas séricas y la presencia de anticuerpos antitiroideos.

HIPÓTESIS:

Los pacientes con vitiligo tienen una mayor prevalencia de deficiencias vitamínicas (B12, folatos y vitamina D) y de hierro; así como en el incremento de homocisteína en comparación con controles sanos.

Existe una asociación entre las alteraciones en los niveles séricos de vitaminas (B12, folatos y vitamina D) y de hierro, y la presencia de anticuerpos antitiroideos con alteraciones en la mucosa oral.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo y analítico. Fue aceptado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de investigación del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán con el Código: DER-2532-18-18-1.

La población estudiada fueron pacientes con expediente del Instituto con diagnóstico de vitiligo (realizado por la valoración de al menos dos dermatólogos y/o estudio histopatológico), mayores de 18 años y que firmaran el consentimiento informado

Los criterios de exclusión fueron:

- Condiciones que alteren los niveles de Vitamina B12 :
 - Ingesta disminuida (dieta vegana estricta), absorción disminuida (gastrectomía, cirugía bariátrica, enfermedad inflamatoria intestinal, , enfermedad celiaca, insuficiencia pancreática, sobrecrecimiento bacteriano, infección por parásitos- *Diphyllobothrium latum*), anemia perniciosa, gastritis atrófica metaplásica autoinmune, medicamentos (neomicina, metformina, omeprazol, cimetidina, óxido nítrico).
- Condiciones que alteren los niveles de folatos:
 - Deficiencia nutricional (abuso de sustancias, alcoholismo, ingesta disminuida, comida sobrecocida), malabsorción (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, infiltración del intestino, síndrome de intestino corto), medicamentos (metotrexate, trimetoprim, etanol, fenitoína) y requerimientos aumentados (embarazo, hemólisis crónica, dermatitis exfoliativa)

- Ingesta actual o en los últimos 3 meses de suplementos alimenticios o vitamínicos con folatos, hierro, vitamina B12, vitamina D.
- Enfermedad renal crónica – relacionada a deficiencia de vitamina D, y elevación de homocisteína
- Embarazo – aumento de requerimientos de folatos, disminuye niveles de homocisteína

Los criterios de eliminación fueron: Que el paciente retire su consentimiento informado para participar en el estudio

Búsqueda de los controles: Los controles fueron voluntarios sanos, (incluyendo al acompañante del paciente, estudiantes y otros médicos) que no tuvieran criterios de exclusión (embarazo, enfermedad renal crónica, uso de suplementos vitamínicos, medicamentos que afecten la absorción, diagnóstico previo de alteraciones tiroideas, alteraciones en absorción intestinal).

Se determinaron los niveles séricos de vitaminas (B12, folatos y vitamina D), homocisteína anticuerpos anti-tiroideos, TSH y hemoglobina y concentraciones séricas de hierro en pacientes con vitiligo y en controles sanos mediante la toma de una muestra sanguínea periférica. Los valores normales utilizados fueron los establecidos por el laboratorio. Los resultados de laboratorio se obtuvieron del programa Labsis y se capturaron directamente en una base de datos. La valoración de mucosa oral se realizó por una especialista en el mismo día de la toma de muestra. Se evaluaron las características clínicas del vitiligo (porcentaje de superficie corporal afectado, tratamiento actual, evolución de la enfermedad) por un especialista en dermatología.

Posteriormente se compararon los niveles séricos de los pacientes con vitiligo vs controles sanos, así como sus alteraciones en mucosa oral y su correlación con los resultados de laboratorio.

Para la evaluación de higiene oral se utilizó el Índice de Higiene Oral Simplificado. Se consideró arbitrariamente un índice menor a 1 a aquellos con buena higiene bucal, y un

índice mayor a uno se consideró mala higiene. Los factores locales en boca como el uso de prótesis dentales, bordes cortantes, uso diario de colutorios, consumo de tabaco u alcohol fueron documentados. Se valoró la presencia de síntomas orales con la escala de mucositis y la Escala Análoga del Dolor.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 21. Se utilizaron medianas, porcentajes, desviación estándar y rangos intercuartiles. Las variables numéricas se compararon mediante prueba de U de Mann Whitney. Para variables categóricas se realizaron pruebas de χ^2 o prueba exacta de Fisher (cuando las frecuencias esperadas fueron <5) para la comparación entre los casos de vitiligo y los controles.

Para simplificar el análisis algunas variables fueron agrupadas en grupos dicotómicos. El hábito tabáquico se consideró positivo para fumadores actuales, y negativo el resto. De igual forma, el consumo de alcohol se agrupó en consumo actual positivo y negativo.

Las candidosis orales incluyeron cándida eritematosa, pseudomembranosa y quelitis angular. Las melanosias orales fueron analizadas por grupo, compuesto por melanosias racial e hiperpigmentación post-inflamatoria.

Con base a las mediciones de las medianas, se categorizó a los casos y controles por grupos de edad (24 a 44 años, 45 a 54 años y 55 y mayores). Los valores de laboratorio fueron establecidos como normales, bajos y altos por el laboratorio, de la siguiente forma: Ferritina 23-336 ng/mL, hierro 50-212 μ g/dL, ácido fólico 5.9-28.8 ng/ml, vitamina B12 180-914 pg/mL, vitamina D normal > 30, insuficiente 21-29, deficiente <20 ng/mL, hemoglobina 14.5-17.4 mg/dl), homocisteína >11.4 μ mol/L, T4 libre 0.8-1.34 ng/dl, TSH 0.3-5 mUI/L, anticuerpos antitiroglobulina positivo >70 U/ml, anticuerpos antiperoxidasa positivo > 70 U/mL.

Justificación del tamaño de muestra:

- **Vitamina B12:** en sujetos sanos se reporta la concentración sérica de vitamina B12 de 348 ± 121 pg/ml; se espera encontrar una diferencia clínicamente

significativa a en concentraciones desde 100 pg/ml, pues a partir de la misma se observan cambios clínicos en mucosas. Se realizó cálculo de tamaño de muestra por medio de la fórmula de diferencia de medias con nivel de confianza del 95%, poder estadístico del 80% el tamaño de muestra considerando 15% de pérdidas fue de 21 pacientes en cada grupo.

- **Vitamina D:** se estima que en 70% de la población las concentraciones sean normales (>30 ng/ml) mientras que en sujetos con vitiligo se espera normalidad solo en el 30% de los sujetos por lo que se realizó una cálculo de muestra para comparación de proporciones con nivel de confianza del 95%, poder estadístico del 80%: el tamaño de muestra fue de 21 pacientes en cada grupo.
- **Homocisteína:** Los niveles séricos en sujetos sanos se reportan en 9.4 (varianza 17.0) mmol/L y en sujetos con vitiligo 11.4 (varianza 55) por lo que el cálculo del tamaño de muestra de comparación de medianas con nivel de confianza del 95%, poder estadístico del 80% fue de 10 pacientes en cada grupo.
- **Ácido fólico:** los niveles séricos en sujetos sanos se reportan en 7 (varianza 2.2) ng/ml y en sujetos con vitiligo 7.5 (varianza 3.1) por lo que el cálculo de tamaño de muestra de comparación de medianas con nivel de confianza del 95%, poder estadístico del 80% fue de 18 pacientes en cada grupo.
- **Anticuerpos antitiroideos:** Se estima que alrededor de un 10% de la población tiene anticuerpos antitiroideos (TGO yTGP) positivos. En sujetos con vitiligo sin historia de alteraciones tiroideas son positivos en 13.5% por lo que se realiza un cálculo de tamaño de muestra de comparación de medianas con nivel de confianza del 95%, poder estadístico del 80% el tamaño de muestra fue de 30 pacientes en cada grupo.
- **TSH:** el porcentaje de pacientes con alteraciones en los niveles de TSH sanos es de 2%. Se espera una proporción en pacientes con vitiligo de 30% por lo que se realiza un cálculo de tamaño de muestra de comparación de porcentajes con nivel de confianza del 95%, poder estadístico del 80%, el tamaño de muestra fue de 24 pacientes en cada grupo.
- Debido a los cálculos de tamaño de muestra para los diferentes parámetros se decidió incluir la muestra con mayor número que es de 30 sujetos en cada grupo.

Equipo y técnica para la medición de las variables:

- **Homocisteína:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas para la detección cuantitativa de L-homocisteína total en suero o plasma humano (ensayo ARCHITECT)
- **Vitamina D (25-OH):** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas para la detección cuantitativa de 25-hidroxivitamina D en suero y plasma humanos (ensayo ARCHITECT)
- **Vitamina B12:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas de factor intrínseco para la determinación cuantitativa de vitamina B12 en suero y plasma humanos (ensayo ARCHITECT)
- **Folatos:** inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas para la detección de folatos en suero, plasma y eritrocitos humana (ensayo ARCHITECT)
- **Hierro:** medición por espectrofotometría
- **Pruebas de función tiroidea:** medición por quimioinmunoluminiscencia
- **Anticuerpos anti-tiroideos:** medición por radioinmunoanálisis

RESULTADOS

El total de los casos con vitiligo se constituyó por 31 pacientes (64.5% mujeres); y 32 controles (59.4% de sexo femenino). El promedio de edad y desviación estándar de los pacientes con vitiligo fue de 51.81 ± 11.49 años, y del grupo control 34.06 ± 13.63 años. No hubo diferencia significativa en los índices de masa corporal de ambos grupos. La descripción demográfica de la muestra puede observarse en la Tabla 1.

Las características clínicas a los pacientes con vitiligo se describen en la Tabla 2. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 1, hipertiroidismo, e hiperparatiroidismo. Once pacientes se encontraban en tratamiento con levotiroxina por diagnóstico previo de alteraciones tiroideas (postparatiroidectomía, bocio nodular e hipertiroidismo tratado con I^{131}). Tres de esos pacientes tuvieron anticuerpos antitiroideos positivos. Una contaba con el diagnóstico de hipotiroidismo iatrógeno, y dos hipotiroidismo no especificado. Durante nuestro estudio se detectó a un paciente con hipotiroidismo clínico y por laboratorios no previamente conocido, y se le inició tratamiento. Cinco pacientes mencionaron haber tomado vitamina D3 en el último año, y dos pacientes vitamina B12.

Del grupo de pacientes con vitiligo, 27 (87%) tenían vitiligo generalizado (que afectaba más de 1 segmento) y 4 (13%) pacientes con vitiligo localizado o segmentario. El promedio de años de evolución de la enfermedad fue de 16 años (intervalo 0-56 años). La frecuencia y sitio de afección corporal por vitiligo en los pacientes se describe en la Tabla 2. La mayoría de los pacientes (42%) presentaron afección del 2-10% de la superficie corporal, siendo las extremidades superiores el segmento corporal más afectado (84%)

En cuanto a la evolución del vitiligo, la mayoría (48.4%) de los pacientes describió crecimiento o expansión progresiva de las manchas hipocrómicas y acrómicas. El 48.4% se reportó estable, es decir, que el tamaño y número de las manchas no había cambiado. Tres pacientes (9.7%) reportaron regresión o repigmentación. Uno de ellos estaba en tratamiento con fototerapia NB UVB en manos (dosis acumulada 111100 mJ/cm²), y dos no estaban recibiendo tratamiento. Ocho pacientes con respuesta favorable a tratamiento (25.8%) estaban recibiendo esteroides tópicos +/- inhibidores de calcineurina. Los otros pacientes en tratamiento con fototerapia (3) reportaron enfermedad estable.

Sólo 17 pacientes estaban recibiendo tratamiento para el vitiligo, la mayoría con esteroides tópicos e inhibidores de la calcineurina (12.9%). (Tabla 2) Cuatro pacientes estaban en tratamiento con fototerapia tipo UVB de banda estrecha, dos de ellos sólo de manos, dos de ellos corporal total. La dosis acumulada promedio fue de 8516 mJ/cm².

Respecto a las características clínicas relevantes en relación al análisis de boca, los sujetos control tuvieron mayor consumo de alcohol que los pacientes con vitiligo (81.3% vs 29% p<0.0001). Los casos tuvieron mayor número de prótesis orales (48.4% vs 18.8%, p = 0.01), y más obturación (76.7% vs 46.9%, p = 0.01) y piezas perdidas. No hubo diferencia significativa entre casos y controles respecto al uso de colutorios, tabaquismo activo, higiene y número de caries dentales.

Al comparar las características generales de los sujetos de estudio y estratificada por casos de vitiligo y controles, se encontró una diferencia significativa en las siguientes variables (Tabla 4):

- Edad (mediana): Casos 51.81±11.49 vs controles 34.06±13.63 (p<0.0001)

- Vitamina B12: niveles normales (180-914 pg/ml) casos 81.25% vs controles 87.1%, niveles bajo (<180 pg/ml) 12.5% vs 0.68%, niveles altos (>914 pg/ml) 6.25% vs 3.23% (p=0.03)
- T4 libre: casos 225.9±511.15 ng/dL vs controles 3.13±4.6 ng/dL (p=0.046)
- Anticuerpos antiperoxidasa: casos 10 positivos, controles 0 positivos (p<0.0001)

Al comparar por sexo en el grupo de vitiligo se encontró diferencia significativa en las siguientes características (Tabla 5):

- Consumo de alcohol: 100% de las mujeres reportaron no tomar alcohol, contra el que 63.6% de los hombres que reportaron no tomarlo (p=0.01)
- Hemoglobina: 90% de los hombres tuvieron niveles normales (14.5-17.7 mg/dl) vs 50% de las mujeres (p<0.001)
- TSH: 20% de las mujeres tuvieron niveles bajos (<0.3 mIU/L), y 18.18% de los hombres niveles altos (>5 mIU/L)
- Se realizaron correlaciones entre alteraciones en estudios de laboratorio y las características clínicas de los pacientes. Se encontró significativa la correlación entre los niveles de homocisteína y el número de segmentos afectados (coeficiente de correlación de Spearman 0.408, p=0.023)

En cuanto a las lesiones en boca (Tabla 75, las lesiones más frecuentes fueron: lengua fisurada, candidosis eritematosa y lengua saburral. No se encontró diferencia significativa entre casos y controles en ninguna de la lesiones, excepto manchas acrómias e hipocrómias en labio bermellón en los pacientes con vitiligo. No hubo diferencia en la sintomatología reportada (índice de mucositis y escala análoga del dolor).

Con la prueba exacta de Fisher se buscó asociación significativa entre niveles de vitaminas, las características clínicas y las alteraciones en mucosa oral. Para el análisis

se agruparon todas las candidosis (cándida eritematosa, candidosis subprótesis y queilitis angular asociada a cándida), y las lesiones pigmentadas (pigmento melánico racial e hipermelanosis). Las siguientes fueron las asociaciones significativas:

- Ácido fólico deficiente (<15 ng/ml) con Candidosis oral (p= 0.010)
- Hemoglobina <15 ml/dl con úlceras y erosiones (p= 0.047)
- Tabaquismo activo con lesiones pigmentadas (p= 0.015)
- Uso de colutorios con lesiones pigmentadas (p= 0.014)
- Género con palidez (p=0.001)
- Vitiligo vulgar con palidez (p=0.043)
- Ferritina <40 ng/ml con palidez: (p=0.002)

La presencia de anticuerpos antitiroideos y los niveles de TSH no se asociaron a alteraciones en la mucosa oral, así como los niveles de vitamina D y homocisteína.

DISCUSIÓN

En este estudio, no se encontró diferencia en los niveles de hierro, hemoglobina y vitaminas B12, D y homocisteína entre los pacientes con vitiligo y los controles sanos. La homocisteína no correlacionó con actividad de la enfermedad, pero sí con el número de segmentos afectados. La presencia de anticuerpos antitiroideos no se asociaron a alteraciones de mucosa oral.

Este es el primer estudio (hasta donde tenemos conocimiento) que busca alteraciones en mucosa oral en pacientes con vitiligo y lo compara con controles sanos y sus estudios de laboratorio en una población mestizo-mexicana en un centro de referencia de tercer nivel en la Ciudad de México. La literatura es escasa y los resultados previos han sido heterogéneos.

Coincidimos con la epidemiología descrita en otras publicaciones, en cuanto a la alta prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa en pacientes con vitiligo. M. W. Kroon *et al* encontraron una prevalencia de 13.5% de anticuerpos antiperoxidasa positivos en pacientes con vitiligo. En nuestro estudio, 10 pacientes (33.3%) de pacientes con vitiligo tuvieron anticuerpos antiperoxidasa positivos. Sin embargo, nuestros pacientes fueron seleccionados en un hospital de tercer nivel que cuenta con servicio de Endocrinología, por lo que 9 pacientes ya contaban con diagnóstico y tratamiento para enfermedad tiroidea, y sólo 1 fue detectado *de novo*. La mayoría de los pacientes ya diagnosticados tuvo enfermedad de Graves o bocio nodular, y habían sido ya tratados con yodo radioactivo o cirugía. Esto es también por el sesgo del centro, pues son enfermedades tratadas en nuestro hospital. No se encontró asociación significativa entre la extensión y la actividad del vitiligo con los títulos de anticuerpos.

Documentamos una alta prevalencia (68.25%) de alta deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) tanto en sujetos sanos como en pacientes con vitiligo (23 pacientes y 20 controles). Este porcentaje es mayor al descrito por Pérez-Díaz *et al* en la misma población del mismo hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. La diferencia entre casos y controles no fue significativa.

Si bien no se encontró diferencia en los niveles de vitaminas entre casos y controles, sí se relacionó con alteraciones en mucosa oral. La hemoglobina baja se asoció a úlceras y erosiones, el género con palidez (las mujeres tienen niveles más bajos de hemoglobina), y niveles de ferritina <40 ng/ml con palidez. Estas asociaciones eran esperadas y están reportadas en la literatura. Encontramos dos asociaciones significativas no reportadas previamente: ácido fólico deficiente (<15 ng/ml) con candidosis oral, y vitiligo vulgar con palidez.

Como esperábamos, durante la exploración de la cavidad oral encontramos manchas hipo- y acrómicas en el grupo de pacientes con vitiligo (ausentes en los controles). Estas se observaron sólo peribucalmente en borde bermellón, no en la mucosa intrabucal. Está descrita la afección de vitiligo a mucosas. Sin embargo, al realizar una revisión de la cavidad oral por una patóloga experta, no se encontró afección de la mucosa oral en ninguno de los pacientes, sólo en el labio bermellón. Tampoco encontramos literatura que describa manchas dentro de la cavidad oral.

Las limitaciones del estudio son las siguientes: el número de casos y controles es pequeño. Los resultados de algunas vitaminas son marginales y muestran una tendencia, por lo que es necesario realizar estudios posteriores con mayor número de pacientes. Es posible que al aumentar la n encontremos diferencia en las variables como hierro, hemoglobina y ferritina.

La mayoría de nuestros controles fueron personal médico, significativamente más jóvenes que los pacientes. Se detectó deficiencia importante de hierro en dos de los controles. En algunos estudios de laboratorio, más casos estuvieron dentro de los valores normales que los controles sanos (por ejemplo, 7 pacientes tuvieron ferritina baja, contra 10 controles). Si bien fue criterio de exclusión estar tomando suplementos vitamínicos, es posible que los pacientes con vitiligo hayan tomado alguno meses atrás y que no lo hubieran recordado para reportarlo.

Además llama la atención que los controles reportaron mayor consumo de alcohol (estadísticamente significativo) que los casos, y que tuvieron una alta incidencia de candida eritematosa oral y fisuras en dorso de lengua, lengua saburral y lengua atrófica.

Los pacientes con vitiligo tuvieron mayor número de pérdidas dentales, obturaciones y prótesis orales. Sin embargo, al controlarlo por la edad, se perdió la diferencia estadística.

Al no haber encontrado asociación entre los niveles de vitaminas y la actividad de la enfermedad y área de superficie corporal afectada en pacientes con vitiligo, como algunos estudios previos, sugerimos: en caso de encontrar a un paciente con deficiencias vitamínicas y vitiligo, ampliar el abordaje diagnóstico. La asociación con otras enfermedades autoinmunes que alteran la absorción ya ha sido descrito en la literatura (como anemia perniciosa y enfermedad celiaca) y no debe asumirse que es “sólo por el vitiligo”. Además, proponemos enfocar la atención, energía y recursos de los pacientes hacia otros tratamientos y no suplementos alimenticios y multivitamínicos.

CONCLUSIÓN:

Los niveles de hemoglobina, hierro, vitamina B12, folatos, vitamina D y homocisteína no son diferentes en pacientes con vitiligo comparados con sujetos sanos. Los pacientes con vitiligo tienen mayor prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa positivos comparados con sujetos sanos. La muestra estudiada (casos y controles) mostraron deficiencia de vitamina D importante. La homocisteína no correlacionó con actividad o extensión del vitiligo. La presencia de anticuerpos antitiroideos y los niveles de TSH no se asociaron a alteraciones en la mucosa oral. Así como los niveles de vitamina D y homocisteína.

La alteración en mucosa oral más importante fue la presencia de manchas acrómicas e hipocrómicas en labio bermellón en pacientes con vitiligo, pero no en mucosa de cavidad oral.

Tabla 1: Características generales de los sujetos de estudio, estratificada por casos de vitiligo y controles.

| Característica | Vitiligo (n=31) | Controles (n=32) | Total (n=63) | p* |
|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
| | Media ± DE ó N(%) | | | |
| Sexo | | | | 0.67 |
| Mujer | 20(64.52%) | 19(59.38%) | 39(61.9%) | |
| Hombre | 11(35.48%) | 13(40.62%) | 24(38.1%) | |
| Edad (años) | 51.81±11.49 | 34.06±13.63 | 42.79±15.39 | <0.0001 |
| Mediana (RIC)‡ | 51(45,63) | 30(25.5,35) | 41(29,55) | |
| Grupos de edad | | | | <0.0001 |
| 24 a 44 años | 7(22.58%) | 28(87.5%) | 35(55.56%) | |
| 45 a 54 años | 10(32.26%) | 2(6.25%) | 12(19.05%) | |
| 55 y más | 14(45.16%) | 2(6.25%) | 16(25.4%) | |
| Consumo activo de tabaco | 3(9.7%) | 5 8(15.6%) | 8(12.69%) | 0.481 |
| Consumo de alcohol | 9 (29%) | 26(81.3) | 35(55.55%) | <0.0001 |
| Uso de colutorios | 12(38.5%) | 8(25%) | 20(31.74%) | 0.242 |
| Prótesis oral | 15(48.4%) | 6(18.8%) | 21(33.33%) | 0.010 |
| Bordes cortantes | 9(29%) | 3 (9.3%) | 12(19.04%) | 0.060 |
| Índice de higiene >1 | 8 (25.8%) | 3 (9.7%) | 11(17.4%) | 0.182 |
| Caries >2 | 9 (29%) | 13 (40.6%) | 22(34.92%) | 0.343 |
| Piezas perdidas >1 | 15 (48.4%) | 4 (12.5%) | 19(30.15%) | <0.010 |
| Obturación >5 piezas | 23 (76.7) | 15 (46.9) | 26(41.26%) | 0.010 |

‡ RIC= Rango intercuartil

*Las variables numéricas se compararon mediante prueba de U de Mann Whitney. Para variables categóricas se realizaron pruebas de ji cuadrada o test exacto de Fisher(si las frecuencias esperadas fueron <5) para comparación entre casos de vitiligo y controles .

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes con vitiligo

| | Casos n=31 (%) |
|--|----------------|
| Vitiligo vulgar | 27 (87.1%) |
| Vitiligo segmentario | 4 (12.9%) |
| Comorbilidad autoinmune | 7 (22.6%) |
| Diabetes tipo 1 | 2 (6.5%) |
| Hipertiroidismo | 2 (6.5%) |
| Hiperparatiroidismo | 2 (6.5%) |
| Cirrosis biliar primaria | 1 (3.2%) |
| Síndrome poliglandular autoinmune tipo 2 | 1 (3.2%) |
| Evolución del vitiligo | |
| Crecimiento progresivo | 15 (48.4%) |
| Estable | 5 (16.1%) |
| Regresión | 3 (9.7%) |
| Respuesta favorable a tratamiento | 8 (25.8%) |
| % Superficie corporal afectado | 19.39± 27.28 |
| 1% | 8 (26%) |
| 2-10% | 13 (42%) |
| 11.59% | 5 (16%) |
| 60-79% | 4 (13%) |
| >80 | 1 (3%) |
| Frecuencia de afección en topografías específicas | |
| Cabeza | 24 (80%) |
| Tronco | 21 (68%) |
| Extremidades superiores | 26 (84%) |
| Extremidades inferiores | 22 (71%) |
| Genitales | 14 (45%) |
| Tratamiento actual del vitiligo | |
| Esteroide tópico | 3 (9.7%) |
| Inhibidores de calcineurina | 10 (12.9%) |
| Fototerapia | 4 (12.9%) |
| Otros tratamientos | |
| Omeprazol | 5 (16.1%) |
| Levotiroxina | 11 (34.5%) |
| Vitamina D | 5 (16.1%) |
| Vitamina B 12 | 2 (6.5%) |

Los resultados están expresados como n(%) o media aritmética + Desviación estándar.

Tabla 3: Resultados de laboratorio de los sujetos de estudio, estratificada por casos de vitiligo y controles.

| Característica | Vitiligo (n=31) | Controles (n=32) | Total (n=63) | p* |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|-------|
| | | | | |
| Ferritina (ng/ml) | 68.75±86.04 | 79.13±73.82 | 74.02±79.59 | 0.309 |
| Mediana (RIC) | 40(14.9,78) | 42.05(23.35,132.8) | 40.1(21.1,109.5) | |
| Categorías de ferritina | | | | 0.325 |
| Niveles normales (23-336 ng/ml) | 25(78.12%) | 20(64.52%) | 45(71.43%) | |
| Niveles Bajos | 7(21.88%) | 10(32.26%) | 17(26.98%) | |
| Niveles Altos | 0 | 1(3.23%) | 1(1.59%) | |
| Hierro (µg/dL) | 92.1±51.68 | 111.97±52.53 | 102.19±52.65 | 0.055 |
| Mediana (RIC) | 84(59,119) | 107.5(80.5,136.5) | 94(60,130) | |
| Categorías de hierro | | | | 0.787 |
| Niveles normales (50-212 µg/dL) | 26(81.25%) | 27(87.1%) | 53(84.13%) | |
| Niveles Bajos | 4(12.5%) | 3(9.68%) | 7(11.11%) | |
| Niveles Altos | 2(6.25%) | 1(3.23%) | 3(4.76%) | |
| Ácido fólico (ng/ml) | 1.59±2.76 | 0.91±0.13 | 1.24±1.95 | 0.065 |
| Mediana (RIC) | 0.96(0.89,1.09) | 0.91(0.81,0.99) | 0.95(0.87,1.01) | |
| Categorías de ácido fólico | | | | 0.355 |
| Niveles normales (5.9-28.8 ng/ml) | 31(96.88%) | 28(90.32%) | 59(93.65%) | |
| Niveles Bajos | 0 | 0 | 0 | |
| Niveles Altos | 1(3.12%) | 3(9.68%) | 4(6.35%) | |
| Vitamina B12 (pg/ml) | 2.58±2.57 | 2.31±1.44 | 2.44±2.06 | 0.256 |
| Mediana (RIC) | 2.16(1.08,3.67) | 1.98(1.385,2.69) | 2.1(1.21,3.1) | |
| Categorías de vitamina B12 | | | | 0.03 |
| Niveles normales (180-914 pg/ml) | 27(84.38%) | 20(64.52%) | 47(74.6%) | |
| Niveles bajos | 5(15.62%) | 5(16.13%) | 10(15.87%) | |
| Niveles altos | 0 | 6(19.35%) | 6(9.52%) | |
| Vitamina D (ng/mL) | 83.67±262.07 | 8.84±21.86 | 45.64±186.7 | 0.253 |
| Mediana (RIC) | 2(1,16) | 2(1,3) | 2(1,4) | |
| Categorías de vitamina D | | | | 0.749 |
| Normal: >30 ng/mL | 1(3.12%) | 2(6.45%) | 3(4.76%) | |
| Insuficiente: 21-29 ng/mL | 8(25%) | 9(29.03%) | 17(26.98%) | |
| Deficiente: <20 ng/mL | 23(71.88%) | 20(64.52%) | 43(68.25%) | |

| | | | | |
|---|-------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| Hemoglobina (mg/dl) | 18.06±4.84 | 15.6±4.72 | 16.81±4.9 | 0.053 |
| Mediana (RIC) | 18.31(14.8,21.05) | 15.515(12,18.86) | 16.19(13,20.34) | |
| Categorías de hemoglobina | | | | 0.232 |
| Niveles normales (14.5-17.4 mg/dL) | 25(78.12%) | 20(64.52%) | 45(71.43%) | |
| Niveles bajos | 7(21.88%) | 11(35.48%) | 18(28.57%) | |
| Homocisteína (μmol/L) | 829±1449.38 | 342.75±146.16 | 582.02±1042.69 | 0.325 |
| Mediana (RIC) | 348(216,736) | 311.5(235.5,434.5) | 345(230,515) | |
| Categorías de homocisteína | | | | 0.509 |
| Niveles normales (<11.4 μmol/L) | 28(87.5%) | 25(80.65%) | 53(84.13%) | |
| Niveles altos | 4(12.5%) | 6(19.35%) | 10(15.87%) | |
| T4 libre (ng/dL) | 225.9±511.15 | 3.13±4.6 | 112.69±372.7 | 0.046 |
| Mediana (RIC) | 2.5(1,150) | 1(1,3) | 1(1,6) | |
| Categorías de T4 libre) | | | | 0.081 |
| Niveles normales (0.6-1.34 ng/dl) | 31(96.88%) | 27(87.1%) | 58(92.06%) | |
| Niveles bajos | 1(3.12%) | 0 | 1(1.59%) | |
| Niveles altos | 0 | 4(12.9%) | 4(6.35%) | |
| TSH (mIU/L) | 18.27±6.4 | 16.8±5.98 | 17.52±6.19 | 0.879 |
| | 17.2(14.8,22.2) | 15.8(12.75,21) | 16.6(13.6,21.6) | |
| Categorías de TSH | | | | 0.139 |
| Niveles normales (0.3-5 mIU/L) | 29(90.62%) | 25(80.65%) | 54(85.71%) | |
| Niveles bajos | 0 | 4(12.9%) | 4(6.35%) | |
| Niveles altos | 3(9.38%) | 2(6.45%) | 5(7.94%) | |
| Anticuerpos-Antitiroglobulina (u/mL) | 14.87±1.38 | 15.58±1.44 | 15.23±1.44 | 0.234 |
| Mediana (RIC) | 14.6(14.1,16.1) | 15.65(14.7,16.65) | 15.2(14.4,16.3) | |
| Categorías de antitiroglobulina | | | | 0.707 |
| Negativo | 29(93.55%) | 26(86.66%) | 55(87.26%) | |
| Positivo>70 U/mL | 2(6.45%) | 4(13.33%) | 6(9.84%) | |
| Anticuerpos Antiperoxidasa (U/mL) | 10.65±7.61 | 8.54±2.26 | 9.58±5.63 | 0.048 |
| Mediana (RIC) | 9.27(7.55,10.05) | 8.235(6.565,10.135) | 8.45(6.73,10.05) | |
| Categorías de antiperoxidasa | | | | <0.0001 |
| Negativo | 20(66.67%) | 31(100%) | 51(83.61%) | |
| Positivo>70 U/mL | 10(33.33%) | 0 | 10(16.39%) | |

¥ RIC= Rango intercuartil*Las variables numéricas se compararon mediante prueba de U de Mann Whitney. Para variables categóricas se realizaron pruebas de ji cuadrada o test exacto de Fisher

Tabla 4. Características generales de los pacientes CON VITILIGO, estratificada por sexo.

| Característica | Mujeres | Hombres (n=11) | Total (n=31) | p* |
|-------------------------------------|-------------------|----------------|--------------|-------------|
| | (n=20) | | | |
| | Media ± DE ó N(%) | | | |
| Edad (años) | 51.35±12.2 | 52.64±10.59 | 51.81±11.49 | 0.884 |
| Mediana (RIC)¥ | 53(43,62.5) | 51(46,63) | 51(45,63) | |
| Grupos de edad | | | | 0.117 |
| 24 a 44 años | 6(30%) | 1(9.09%) | 7(22.58%) | |
| 45 a 54 años | 4(20%) | 6(54.55%) | 10(32.26%) | |
| 55 y más | 10(50%) | 4(36.36%) | 14(45.16%) | |
| Alcoholismo | | | | 0.01 |
| No | 20(100%) | 7(63.64%) | 27(87.1%) | |
| Sí | 0 | 4(36.36%) | 4(12.9%) | |
| Tabaquismo | | | | 0.676 |
| No | 16(80%) | 8(72.73%) | 24(77.42%) | |
| Sí | 4(20%) | 3(27.27%) | 7(22.58%) | |
| Tipo de vitiligo | | | | 0.639 |
| Segmentario | 3(15%) | 1(9.09%) | 4(12.9%) | |
| Vulgar | 17(85%) | 10(90.91%) | 27(87.1%) | |
| No. De segmentos | 3.25±1.62 | 3.64±1.63 | 3.39±1.61 | 0.482 |
| Mediana (RIC) | 3(2,5) | 5(2,5) | 3(2,5) | |
| Superficie corporal afectada | | | | 0.718 |
| <10% | 11(55%) | 7(63.64%) | 18(58.06%) | |
| ≥10% | 9(45%) | 4(36.36%) | 13(41.94%) | |
| Ferritina (ng/ml) | 39.21±29.22 | 122.45±125.18 | 68.75±86.04 | 0.075 |
| Mediana (RIC) | 28(18,66.9) | 84.9(9.2,230) | 40(14.9,78) | |
| Categorías de ferritina | | | | 0.514 |
| Niveles normales (23-336 ng/ml) | 13(65%) | 7(63.64%) | 20(64.52%) | |
| Niveles Bajos | 7(35%) | 3(27.27%) | 10(32.26%) | |
| Niveles Altos | 0 | 1(9.09%) | 1(3.23%) | |
| Hierro (µg/dL) | 87.75±39.25 | 100±70.56 | 92.1±51.68 | 0.934 |
| Mediana (RIC) | 77(57.5,126) | 89(59,107) | 84(59,119) | |
| Categorías de hierro | | | | 0.701 |
| Niveles normales(50-212 µg/dL) | 18(90%) | 9(81.82%) | 27(87.1%) | |
| Niveles Bajos | 2(10%) | 1(9.09%) | 3(9.68%) | |
| Niveles Altos | 0 | 1(9.09%) | 1(3.23%) | |
| Ácido fólico (ng/ml) | 18±4.76 | 18.18±5.21 | 18.06±4.84 | 0.772 |

| | | | | |
|------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------|
| Mediana (RIC) | 18.78(14.97,20.725) | 15.56(14.72,21.33) | 18.31(14.83,21.05) | |
| Categorías de ácido fólico | | | | 0.281 |
| Niveles normales (5.9-28.8 ng/ml) | 19(95%) | 9(81.82%) | 28(90.32%) | |
| Niveles altos | 1(5%) | 2(18.18%) | 3(9.68%) | |
| Vitamina B12 (pg/ml) | 1082.7±1756.0 | | | |
| Mediana (RIC) | 3 473.5(275,837.5) | 367.73±283.51 234(183,430) | 829±1449.38 348(216,736) | 0.116 |
| Categorías de vitamina B12 | | | | 0.568 |
| Niveles normales (180-914 pg/ml) | 12(60%) | 8(72.73%) | 20(64.52%) | |
| Niveles bajos | 3(15%) | 2(18.18%) | 5(16.13%) | |
| Niveles altos | 5(25%) | 1(9.09%) | 6(19.35%) | |
| Vitamina D (ng/mL) | 17.88±5.59 | 18.99±7.92 | 18.27±6.4 | 0.82 |
| Mediana (RIC) | 17.4(15.45,20.8) | 17.2(13.1,23) | 17.2(14.8,22.2) | |
| Categorías de vitamina D | | | | 0.721 |
| Normal: >30 ng/mL | 1(5%) | 1(9.09%) | 2(6.45%) | |
| Insuficiente: 21-29 ng/mL | 5(25%) | 4(36.36%) | 9(29.03%) | |
| Deficiente: <20 ng/mL | 14(70%) | 6(54.55%) | 20(64.52%) | |
| Hemoglobina (mg/dl) | 14.24±1.02 | 16.04±1.18 | 14.87±1.38 | <0.001 |
| Mediana (RIC) | 14.45(13.6,14.7) | 16.2(15.7,16.8) | 14.6(14.1,16.1) | |
| Categorías de hemoglobina | | | | 0.023 |
| Niveles normales (14.5-17.4 mg/dL) | 10(50%) | 10(90.91%) | 20(64.52%) | |
| Niveles bajos | 10(50%) | 1(9.09%) | 11(35.48%) | |
| Homocisteína (μmol/L) | 10.86±9.44 | 10.26±2.05 | 10.65±7.61 | 0.031 |
| Mediana (RIC) | 7.98(6.47,9.56) | 9.7(9.34,12.35) | 9.27(7.55,10.05) | |
| Categorías de homocisteína | | | | 0.638 |
| Niveles normales(<11.4 μmol/L) | 17(85%) | 8(72.73%) | 25(80.65%) | |
| Niveles altos | 3(15%) | 3(27.27%) | 6(19.35%) | |
| T4 libre (ng/dL) | 1.19±0.75 | 2.32±4.57 | 1.59±2.76 | 0.591 |
| Mediana (RIC) | 0.975(0.895,1.1) | 0.95(0.89,1.05) | 0.96(0.89,1.09) | |
| Categorías de T4 libre | | | | 0.553 |
| Niveles normales (0.6-1.34 ng/dl) | 17(85%) | 10(90.91%) | 27(87.1%) | |
| Niveles altos | 3(15%) | 1(9.09%) | 4(12.9%) | |

| | | | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------|
| TSH (mUI/L) | 1.79±1.36 1.8(0.655,2.91) | 4.03±3.58 3.67(1.6,4.78) | 2.58±2.57 2.16(1.08,3.67) | 0.02 |
| Categorías de TSH | | | | 0.043 |
| Niveles normales (0.3-5 mUI/L) | 16(80%) | 9(81.82%) | 25(80.65%) | |
| Niveles bajos | 4(20%) | 0 | 4(12.9%) | |
| Niveles altos | 0 | 2(18.18%) | 2(6.45%) | |
| Anticuerpos | | | | |
| Antitiroglobulina (U/mL) | 86.16±274.35 | 79.36±252.31 | 83.67±262.07 | 0.608 |
| Mediana (RIC) | 3(1,28) | 2(1,5) | 2(1,16) | |
| Categorías de antitiroglobulina | | | | 0.627 |
| Negativo | 17(85%) | 10(90.91%) | 27(87.11%) | |
| Positivo>70 U/mL | 3(15%) | 1(9.09%) | 4(12.9%) | |
| Anticuerpos Antiperoxidasa (U/mL) | 283.89±601.38 | 125.73±298.81 | 225.9±511.15 | 0.601 |
| Mediana (RIC) | 3(1,340) | 1(1,150) | 2.5(1,150) | |
| Categorías de antiperoxidasa | | | | 0.702 |
| Negativo | 13(65%) | 8(72.73%) | 21(67.75%) | |
| Positivo>70U/mL | 7(35%) | 3(27.27%) | 10(32.26%) | |
| Tratamiento con levotiroxina | | | | 0.698 |
| No | 12(60%) | 8(72.73%) | 20(64.52%) | |
| Sí | 8(40%) | 3(27.27%) | 11(35.48%) | |
| Tratamiento con vitamina B12 | | | | 0.591 |
| No | 19(95%) | 10(90.91%) | 29(93.55%) | |
| Sí | 1(5%) | 1(9.09%) | 2(6.45%) | |
| Tratamiento con vitamina D | | | | 0.595 |
| No | 17(85%) | 9(81.82%) | 26(83.87%) | |
| Sí | 3(15%) | 2(18.18%) | 5(16.13%) | |
| Tratamiento con omeprazol | | | | 0.317 |
| No | 18(90%) | 8(72.73%) | 26(83.87%) | |
| Sí | 2(10%) | 3(27.27%) | 5(16.13%) | |

¥ RIC= Rango intercuartil

*Las variables numéricas se compararon mediante prueba de U de Mann Whitney. Para variables categóricas se realizaron pruebas de ji cuadrada o test exacto de Fisher(si las frecuencias esperadas fueron <5) para comparación por sexo entre los casos de vitiligo .

Tabla 5: Frecuencia de lesiones en boca de los sujetos de estudio, estratificada por casos de vitiligo y controles

| | Vitiligo (%) | Controles (%) | Totales | p |
|--|--------------|---------------|---------|-------------------|
| Lengua fisurada | 27 (87.1) | 26 (81.3) | 53 | 0.73 |
| Cándida eritematosa | 21 (67.7) | 18 (56.3) | 39 | 0.35 |
| Lengua saburral | 21 (67.7) | 18 (56.3) | 39 | 0.35 |
| Lengua atrófica | 16 (51.6) | 17 (53.1) | 33 | 0.90 |
| Palidez | 16 (51.6) | 13 (40.6) | 29 | 0.38 |
| Xerostomía objetiva | 11 (35.5) | 16 (50) | 27 | 0.24 |
| Indentación | 13 (41.9) | 14 (43.8) | 27 | 0.88 |
| Queilitis descamativa | 8 (25.8) | 14 (43.8) | 22 | 0.14 |
| Vitiligo | 12 (38.7) | 0 | 12 | <0.0001 |
| Erosión | 7 (22.6) | 3 (9.4) | 10 | 0.18 |
| Condición de Fordyce | 3 (9.7) | 5 (15.6) | 8 | 0.71 |
| Pigmento melánico racial | 3 (9.7) | 4 (12.5) | 7 | 0.72 |
| Lengua geográfica | 3 (9.7) | 4(12.5) | 7 | 0.72 |
| Queilitis angular | 5 (16.1) | 1 (3.1) | 6 | 0.10 |
| Hiperpigmentación melánica | 3 (9.7) | 3 (9.4) | 6 | 0.96 |
| Descamación | 4(12.9) | 2 (6.3) | 6 | 0.43 |
| Leucoedema | 2 (6.5) | 3 (9.4) | 5 | 0.67 |
| Cicatriz | 2 (6.5) | 3 (9.4) | 5 | 0.67 |
| Telangiectasias | 4 (12.9) | 0 | 4 | 0.05 |
| Línea alba oclusal | 2 (6.5) | 2 (6.3) | 4 | 0.97 |
| Úlcera traumática | 1(3.2) | 2 (6.3) | 3 | 0.57 |
| Queratosis friccional | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 2 | 0.37 |
| Tatuaje metálico | 0 | 2 (6.3) | 2 | 0.50 |
| Infección de mucosa de origen dental con fístula | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 2 | 0.99 |
| Aumento tisular con causa aparente | 1 (3.2) | 1 (3.1) | 2 | 0.99 |
| Candidosis subplaca | 1 (3.2) | 0 | 1 | 0.49 |
| Liquen plano | 1 (3.2) | 0 | 1 | 0.49 |
| Lengua vellosa | 1 (3.2) | 0 | 1 | 0.49 |
| Úlcera mayor | 0 | 1 (3.1) | 1 | 0.99 |
| Úlcera menor herpetiforme | 1 (3.2) | 0 | 1 | 0.49 |
| Várices | 0 | 1 (3.1) | 1 | 0.99 |

Los resultados están expresados como n(%) o media aritmética + Desviación estándar.

Referencias:

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84.
2. Dwivedi M, Helen Kemp E, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: Implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(1):49–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.002>
3. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview: Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2011;65(3):473–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.061>
4. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;77(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>
5. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, Eleftheriadou V, Harris JE, Hamzavi IH, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;73(5):883–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.039>
6. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009;60(2):256–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.048>
7. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):335–43.
8. Speeckaert R, Speeckaert MM, van Geel N. Why treatments do(n't) work in vitiligo: An autoinflammatory perspective. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):332–40.
9. Liu M, Murphy E, Amerson EH. Rethinking screening for thyroid autoimmunity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016;75(6):1278–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.04.029>
10. Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: Multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):756–61.
11. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, et al. [Folate, vitamin B12 and human health]. *Rev médica Chile* [Internet]. 2012;140(11):1464–75. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012001100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es
12. Brito A, Mujica-Coopman MF, López de Romaña D, Cori H, Allen LH. Folate and Vitamin B12 Status in Latin America and the Caribbean: An Update. *Food Nutr Bull*. 2015;36(Supplement 2):S109–18.
13. Zhang M, Goyert G, Lim HW. Folate and phototherapy: What should we inform our patients? *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017;77(5):958–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.016>
14. Stouten K, Riedl JA, Droogendijk J, Castel R, Van Rosmalen J, Van Houten RJ, et al. Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2016;17(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12875-016-0514-z>
15. Anwasha Laha, Avishek Majumder, Mahavir Singh SCT. Connecting homocysteine and obesity through pyroptosis, gut microbiome, epigenetics, peroxisome proliferator-activator receptor γ (PPAR γ) and zinc finger protein 407 (Zfp407). *Can J Physiol Pharmacol*.

- 2018;407:1–18.
16. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamine, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(1):62–4.
 17. Silverberg JI, Silverberg NB. Serum homocysteine as a biomarker of vitiligo vulgaris severity: A pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(2):445–7.
 18. Karag zel G, Sakarya NP, Bahad r S, Yaman S,  kten A. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN.* 2016;15:28–31.
 19. Tomita Y, Torinuki W, Tagami H. Stimulation of human melanocytes by vitamin D3 possibly mediates skin pigmentation after sun exposure. Vol. 90, *The Journal of investigative dermatology.* 1988. p. 882–4.
 20. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2010;62(6):937–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.11.024>
 21. Perez-Diaz I, Sebastian-Barajas G, Hernandez-Flores ZG, Rivera-Moscoco R, Osorio-Landa HK, Flores-Rebollar A. The impact of Vitamin D levels on glycemic control and bone mineral density in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1365–72.
 22. Flores-Rebollar A, Moreno-Casta eda L, Vega-Serv n NS, L pez-Carrasco G, Ruiz-Juvera A. Prevalencia de tiroiditis autoinmune y disfunci n tiroidea en adultos Mexicanos sanos, con una ingesti n de yodo levemente excesiva. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):918–24.
 23. Prindaville B, Rivkees SA. Incidence of vitiligo in children with Graves’ disease and Hashimoto’s thyroiditis. *Int J Pediatr Endocrinol [Internet].* 2011;2011(1):18. Available from: <http://www.ijpeonline.com/content/2011/1/18>
 24. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeflang MMG, Luiten RM, Van Der Veen JPW, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: A systematic review. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1224–35.
 25. Kroon MW, Joore ICKW, Wind BS, Leloup MAC, Wolkerstorfer A, Luiten RM, et al. Low yield of routine screening for thyroid dysfunction in asymptomatic patients with vitiligo. *Br J Dermatol.* 2012;166(3):532–8.
 26. Wang YP, Lin HP, Chen HM, Kuo YS, Lang MJ, Sun A. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies. *J Formos Med Assoc [Internet].* 2014;113(3):155–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2012.04.003>
 27. Tolkachjov SN, Bruce AJ. Oral manifestations of nutritional disorders. *Clin Dermatol [Internet].* 2017;35(5):441–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.009>