

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR
PARA LA IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE
DESARROLLO DE VITILIGO Y SU RESPUESTA A
TRATAMIENTO”**

Por:

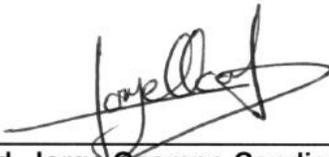
DRA. ANABELL ANDREA LIMA GALINDO

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

DICIEMBRE, 2024

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA, BIOQUÍMICA Y MOLECULAR PARA LA
IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES DE DESARROLLO DE VITILIGO Y
SU RESPUESTA A TRATAMIENTO”**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Jorge Ocampo Candiani
Director de la tesis y Jefe del Departamento de Dermatología
Coordinador de Investigación



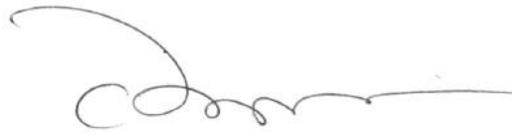
Dr. Mauricio Salinas Santander
Co-director de la tesis



Dr. Jorge Ocampo Garza
Co-director de la tesis



Dra. med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mi familia, que siempre estuvo presente en mi trayectoria profesional y que me apoyó e impulsó en cada paso del camino. Especialmente a mi mamá y papá que no escatimaron en sacrificios y que gracias a ellos estoy aquí hoy.

A mis profesores del Departamento de Dermatología, nunca terminaré de agradecerles por haber permitido formarme como especialista en algo que siempre me ha apasionado tanto. Agradezco la oportunidad de aprender cada día de ustedes, por todo su apoyo y por toda la inspiración que me dieron.

A mis compañeros de residencia que hicieron más ameno el camino, gracias por su amistad.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	7
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	8
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	9
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	18
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	27
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	31

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	32
9.1 Carta de Consentimiento Informado	32
9.2 Cuestionarios	41

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA	48
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	51
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tabla 1: Características demográficas de los pacientes.....	18
2. Tabla 2: Cuartiles de respuesta de los pacientes con vitiligo tratados con fototerapia UVB-nb después de 54 sesiones.....	19
3. Tabla 3: Parámetros antropométricos y bioquímicos de los pacientes con vitiligo incluidos en el estudio.....	20
4. Tabla 4: TSH y respuesta a tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio.....	21
5. Tabla 5: BSA y VitiQoL en los pacientes antes y después de tratamiento con fototerapia UVB-nb en ambos grupos de pacientes.....	22
6. Tabla 6: VASI, DLQI, VitiQoL y gravedad de la enfermedad en los pacientes incluidos en el estudio antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb.....	23
7. Tabla 7: Índice VIDA posterior al tratamiento con fototerapia UVB-nb en pacientes en ambos grupos de pacientes.....	23
8. Tabla 8: Relación entre polimorfismo rs7129973 del gen TYR y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.....	24
9. Tabla 9: Relación entre polimorfismo rs26722 del gen SCL45A y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.....	24
10. Tabla 10: Relación entre polimorfismo TaqI del gen VitD y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.....	24
11. Tabla 11: Relación entre polimorfismo Apa1 del gen VitD y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.....	25
12. Tabla 12: Asociación entre polimorfismo CYP2C9*3 y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.....	25

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Figura 1. Paciente con un porcentaje de repigmentación final del 72.7% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).....	25
2. Figura 2. Paciente con un porcentaje de repigmentación final del 60.48% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).....	26
3. Figura 3. Paciente con un porcentaje de repigmentación final del 0.27% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).....	26
4. Figura 4. Paciente con un aumento de la extensión de vitiligo de 8.27% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).....	26

LISTA DE ABREVIATURAS

IMC: Índice de masa corporal.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides

UVB: Ultravioleta tipo B

UVB-nb: Ultravioleta tipo B de banda estrecha

BUN: Blood Urea Nitrogen (Nitrógeno Ureico en Sangre)

Kg: kilogramos

Mg: miligramos

dl: decilitros

Q1: Cuartil 1

Q2: Cuartil 2

Q3: Cuartil 3

Q4: Cuartil 4

BSA: Body Surface Area (Área Corporal Total)

DLQI: Dermatology Life Quality Index (Cuestionario sobre la calidad de vida).

VASI: Vitiligo Area Scoring Index (Índice de gravedad y área del vitiligo).

VIDA: Vitiligo Disease Activity Index (Índice de actividad de la enfermedad de vitiligo).

VETF: Vitiligo European Task Force Assesment (Evaluación del Grupo de Trabajo Europeo sobre Vitiligo).

CAPÍTULO I

RESUMEN

El vitiligo es una enfermedad autoinmune crónica de la piel, caracterizada por la pérdida de pigmento debida a la destrucción de los melanocitos. Se estima que tiene una prevalencia mundial entre el 0.5% al 2 %.

Este estudio evaluó la respuesta en pacientes con vitiligo a fototerapia UVB-nb después de 54 sesiones. Se incluyó a 98 pacientes mexicanos con un porcentaje de área corporal afectada de 4-96%. Se analizaron factores clínicos y antropométricos como el peso y el IMC; marcadores bioquímicos, dentro de los cuales se encontró la TSH; y polimorfismos genéticos relacionados con la pigmentación y con la respuesta a tratamiento.

Los resultados mostraron que el 53.06% de los pacientes presentó una repigmentación baja (<25%) después de las sesiones de fototerapia, mientras que el 46.94% alcanzó una respuesta favorable ($\geq 25\%$). No se identificaron diferencias significativas en los parámetros clínicos o bioquímicos entre los grupos con respuesta baja y favorable. Sin embargo, en la biometría hemática (BH) se observó una correlación entre niveles elevados de hemoglobina corpuscular media (MCH) y mejores tasas de repigmentación ($P=0.008$). Además, se encontró que el alelo G del polimorfismo rs7129973 del gen TYR se asoció con una respuesta baja al tratamiento ($P < 0.05$).

Por otro lado, los polimorfismos del gen SCL45A2 y *TaqI* del receptor de la vitamina D (VDR), no mostraron asociación significativa con la respuesta a tratamiento. Sin embargo, una tendencia en la variante *ApaI* del VDR sugiere una posible relación con el desarrollo de la enfermedad. También se encontró que el alelo 3 heterocigoto del gen CYP2C9 tuvo una asociación significativa con el desarrollo del vitiligo ($P = 0.009$).

Estos hallazgos resaltan la necesidad de investigar más sobre marcadores genéticos y bioquímicos que puedan predecir la respuesta a tratamiento de los pacientes con vitiligo, que contribuiría a brindar tratamientos individualizados a cada uno de los pacientes. Por otra parte, nuestro estudio confirmó que la fototerapia UVB-nb es un tratamiento eficaz para la repigmentación en pacientes con vitiligo, como lo demuestra la reducción significativa en el porcentaje de área afectada según el índice VASI ($P=0.001$). A

diferencia de lo reportado previamente en la literatura, de acuerdo con el índice VIDA no se identificó una relación entre la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica a la fototerapia ($P=0.993$). Además, nuestros resultados destacan que este tratamiento, en combinación con atención médica especializada, mejora significativamente la calidad de vida y la percepción de la gravedad de la enfermedad, tal como se reflejó en los puntajes de DLQI y VitiQoL ($P=0.017$, $P=7.59E-8$, respectivamente).

Finalmente, con base en los resultados presentados, podemos concluir que el tratamiento de fototerapia UVB-nb no solo demuestra ser eficaz para la repigmentación en el tratamiento de vitiligo, sino que en conjunto con la atención médica especializada contribuye de manera significativa a mejorar la calidad de vida de los pacientes y su percepción sobre la gravedad de la enfermedad, como se reflejó en el DLQI y VitiQoL en nuestro estudio.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es una enfermedad crónica, adquirida de la piel de etiología desconocida, caracterizada por una disminución progresiva del pigmento, relacionada con pérdida de los melanocitos,¹ es una enfermedad compleja asociando factores genéticos y ambientales con alteraciones metabólicas y del sistema inmune.² Se caracteriza por máculas y parches hipocrómicos o acrómicos, asintomáticos.³

La teoría autoinmune es la más aceptada para explicar la causa del vitiligo,⁴ donde existen varios factores que sustentan esta teoría, como la alta prevalencia de autoanticuerpos contra los melanocitos y la presencia concomitante de otras enfermedades autoinmunes hasta en un 10% a 15% de los pacientes. Se ha demostrado que en las mujeres con vitiligo existe una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren, mientras que en los pacientes masculinos existe mayor relación con psoriasis. También la presencia de lupus eritematosos sistémico y Sjögren es más frecuente en paciente de edad avanzada, mientras que en los pacientes jóvenes es más común la miastenia gravis.⁵

En Nuevo León, las afecciones tiroideas son las que tienen mayor frecuencia en los pacientes con vitiligo estando presente en un 22.2%, siendo la más frecuente el hipotiroidismo, con 11.1%, seguido en frecuencia de hipertensión arterial, atopia, diabetes mellitus y alopecia areata, entre otras.⁶

Si bien la prevalencia exacta es difícil de calcular ya que existen diferencias por regiones geográficas y grupos étnicos, se ha estimado que la prevalencia estimada de vitiligo a nivel mundial es de 0.5% a 2%.⁷ Los países con una mayor prevalencia son Japón con 1.68%, México con 2.6% a 8% e India con 8.8%. En México, el vitiligo ocupa entre el 3° y 5° lugar entre todas las dermatosis, con un 3% a 5% del total de ellas.⁶ Están igualmente afectados los adultos como los niños de ambos sexos.⁵

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) se observó que el rango de edad de inicio de síntomas en los

pacientes es desde 7 meses hasta 74 años, con una edad media al momento de consultar de 41.5 años + 16.4 años.⁶

En la actualidad, la mayoría de los estudios se han enfocado a describir las características epidemiológicas y análisis de genes involucrados en el mecanismo de pigmentación de la piel, y no ha sido reportada la relación entre la condición clínica, metabólica, genética y cambios moleculares de la piel de los pacientes sometidos a tratamiento para esta enfermedad.⁸⁻¹⁰

Recientemente, en un estudio conducido en 45 sujetos afectados por vitiligo vulgar (22 con la forma estable de la enfermedad y 23 con la forma activa), fue posible identificar un grupo de marcadores clínicos, bioquímicos y nuevos perfiles de expresión, que pueden dar luz en la forma de caracterizar la respuesta experimentada ante tratamiento con luz UVB-nb (UVB banda estrecha), que actualmente es considerado el tratamiento estandar de esta enfermedad. Entre los marcadores clínicos y bioquímicos se identificó que sujetos con niveles elevados de TSH (Hormona estimulante de la tiroides), un elevado peso e índice de masa corporal (IMC) pueden presentar una pobre respuesta al tratamiento UVB-nb.¹⁰ De la misma forma el análisis de expresión identificó diferencias significativas en los perfiles de expresión de los genes Dopacromo Tautomerasa DCT (pigmentación) y CCBL2 (respuesta al estrés oxidativo) con posible utilidad pronóstica de tratamiento, debido a que estos genes se encuentran sub y sobre expresados, respectivamente, en sujetos cuya respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb fue baja.¹⁰

La producción de melanina ocurre en melanosomas especializados e inicia con la conversión de tirosina en dopaquinona, catalizada por la tirosinasa. La tirosinasa es una enzima que se encuentra en los melanosomas de los melanocitos y que es activada a través de la vía cAMP por el receptor de melanocortina 1 (MC1R).¹¹ Los genes TYR y SCL45A2 están relacionados con la regulación de la melanogénesis. El gen TYR codifica la tirosinasa, la cual es un autoantígeno en el desarrollo de vitiligo. Variantes en este gen, como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) rs1847134 y rs1393350, han mostrado una asociación estadísticamente significativa en su asociación con el desarrollo de vitiligo.^{12,13}

Por otro lado, el gen SCL45A2 codifica a una proteína implicada en el transporte de melanina y función de los melanosomas. Algunos estudios señalan que las variantes

genéticas en SCL45A2 pueden contribuir a la disfunción de los melanocitos y se han asociado con hipopigmentación^{12,13} Tanto TYR como SCL45A están modulados por vías de señalización como la cAMP, lo que sugiere una interacción funcional en la producción de pigmento.^{12,13}

Factores metabólicos asociados al desarrollo de Vitiligo

En la actualidad ha cobrado importancia el estudio de la condición metabólica de los sujetos en dos vertientes importantes:

- 1.- En la regulación del estado nutricional
- 2.- La regulación de absorción, distribución y eliminación de los fármacos

Con respecto a la primera, se reportaba a México en el año 2015 en el segundo lugar de prevalencia en obesidad en adultos y el cuarto lugar de obesidad en niños,¹⁴ cobrando relevancia la identificación de características clínicas, metabólicas y genéticas involucradas en su desarrollo; ya se han descrito los parámetros clínicos y bioquímicos que se encuentran alterados en sujetos que presentan esta condición, y más de un centenar de genes involucrados en el riesgo a padecer obesidad y sus manifestaciones clínicas. Además, hoy en día se considera al tejido adiposo como un órgano con función endocrina, capaz de secretar diversas sustancias relacionadas directamente en el desarrollo de la obesidad.¹⁵

Dentro de las alteraciones metabólicas que han sido relacionadas con el desarrollo de vitiligo se describen las siguientes: resistencia a la insulina, niveles elevados de insulina y péptido C, niveles disminuidos de lipoproteínas de alta densidad (LDL) y presión arterial sistólica elevada.¹⁶ Por otra parte, mutaciones en los receptores de melanocortinas 1 y 4 (MC1R y MC4R), que participan en el mecanismo de regulación del pigmento, ya se han visto relacionados con el desarrollo de la obesidad,¹⁷ todos los factores antes mencionados hacen notar la importancia que tiene la regulación del estado nutricional en el vitiligo.

En lo que concierne la regulación, absorción, distribución y eliminación de fármacos, la identificación de marcadores farmacogenéticos y farmacogenómicos puede ser útil para

predicción clínica de la respuesta a tratamiento para lograr el desarrollo de tratamientos individualizados al paciente que puedan mejorar el costo beneficio y evitar la toxicidad al tratamiento. ¹⁸

El citocromo P450 es un conjunto de proteínas que se encuentran principalmente en el hígado. Un grupo de estas proteínas (familias 1 a 4) es responsable de la oxidación de drogas y otros xenobióticos, mientras que las familias 5, 7, 11, 17, 19, 21 y 27 se encarga de la síntesis de esteroides endógenos. Actualmente, la farmacogenética trata de identificar aquellos polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta terapéutica de los fármacos, centrándose principalmente en las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A por ser estas las que metabolizan la mayoría de estos. En modelos murinos de obesidad también se ha observado que se producen cambios en la expresión y actividad de citocromos hepáticos, ¹⁹indicando que la obesidad puede influenciar al metabolismo de los tratamientos administrados.

CAPÍTULO III
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe una correlación directa entre los parámetros clínicos como el peso, IMC y otras variables antropométricas; bioquímicos como los niveles de TSH; y polimorfismos genéticos de los genes TYR rs712997, SLC45A2 rs26722, receptor de Vitamina D *TaqI*, receptor de Vitamina D *Apa1*, CYP2C9*3) con la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb en pacientes con vitiligo?

HIPÓTESIS

Existe una correlación directa entre los parámetros clínicos como el peso, IMC y otras variables antropométricas, bioquímicas como los niveles de TSH; y polimorfismos genéticos (de los genes TYR rs7129973, SLC45A2 rs26722, receptor de Vitamina D *TaqI*, receptor de Vitamina D *Apa1*, CYP2C9*3) con la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb en pacientes con vitiligo.

HIPÓTESIS NULA

No existe una correlación directa entre los parámetros clínicos como el peso, IMC y otras variables antropométricas; bioquímicos como los niveles de TSH; y polimorfismos genéticos de los genes TYR rs712997, SLC45A2 rs26722, receptor de Vitamina D *TaqI*, receptor de Vitamina D *Apa1*, CYP2C9*3) con la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb en pacientes con vitiligo.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar marcadores clínicos, bioquímicos y polimorfismos genéticos relacionados con la respuesta a tratamiento (grado de repigmentación) con fototerapia UVB-nb en pacientes con vitiligo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las variables clínicas (como peso, IMC, porcentaje de grasa corporal), grupo de edad, antecedentes familiares, antecedentes personales, y estado actual del padecimiento de los pacientes con vitiligo incorporados en este trabajo de investigación.
2. Determinar biometría hemática, perfil bioquímico, pruebas de función tiroidea de cada paciente.
3. Identificar los polimorfismos genéticos de los genes TYR rs712997, SLC45A2 rs26722, receptor de Vitamina D *TaqI*, receptor de Vitamina D *Apa1*, CYP2C9*3 en los pacientes.
4. Evaluar y comparar los datos clínicos, antecedentes heredofamiliares, respuesta a tratamiento y resultados moleculares obtenidos con la finalidad de seleccionar un panel de marcadores con utilidad pronóstica que permitan sugerir una terapia adecuada previa al tratamiento de cada paciente con vitiligo.
5. Validar la participación de las variables clínicas y de hallazgos previos en la respuesta a tratamiento.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y características de la muestra

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado de tipo prospectivo, experimental, longitudinal, ciego con respecto al evaluador, en el que se incluyó a 98 pacientes mexicanos con el diagnóstico vitílico que fueran candidatos para recibir tratamiento con fototerapia UVB-nb con un grado de afección entre el 4-96% de la superficie corporal total. Los pacientes recibieron 54 sesiones de fototerapia UVB- nb (2 sesiones semanales durante 27 semanas), con una dosis inicial de 200 mJ/cm² y aumentando 50 mJ/cm² cada tercera sesión. Se realizó una consulta inicial, y seis consultas de seguimiento mensuales en donde se tomaron iconografías de cada una de las áreas corporales para determinar el porcentaje de repigmentación. Este estudio fue llevado a cabo en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, ubicado en Monterrey, Nuevo León, México.

Criterios de inclusión

Los sujetos fueron incluidos en el estudio solamente si cumplían todos los siguientes criterios:

- 1) Sujetos mexicanos o extranjeros con ambos padres mexicanos, con vitílico vulgar.
- 2) Tener mayoría de edad (≥ 18 años) al momento del protocolo.
- 3) Tener entre 4-96% de afección corporal total.
- 4) Estar dispuesto a otorgar el consentimiento informado por escrito
- 5) No estar participando en otro protocolo clínico.
- 6) No haber recibido tratamiento tópico o sistémico con esteroides durante por lo menos los últimos tres meses.
- 7) No haber recibido tratamiento con fototerapia los últimos tres meses.

Criterios de exclusión

Los sujetos que cumplieron alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de participar en el estudio:

- 1) Sujetos que no cumplieron los criterios de inclusión o que no aceptaran participar o no firmaran el consentimiento informado escrito.
- 2) Tener un involucro de <4% o > 96% de superficie corporal afectada.
- 3) Sujetos con otra enfermedad autoinmune confirmada (excluyendo enfermedades de la tiroides).
- 4) Sujetos con alguna otra enfermedad autoinmune o inflamatoria de la piel (como psoriasis).
- 5) Que se encontraran participando en otro protocolo clínico al mismo tiempo.
- 6) Estar en tratamiento tópico o sistémico con esteroides los últimos 3 meses.
- 7) Mujeres embarazadas o lactando.
- 8) Presentar o haber presentado cáncer de piel melanoma o no melanoma.
- 9) Usar medicamentos fotosensibles al momento del estudio.

Criterios de eliminación

Fueron retirados del estudio aquellos sujetos que cumplieron con cualquiera de los siguientes criterios en cualquier momento del estudio:

- 1) Pacientes que se embarazaron durante el estudio.
- 2) Pacientes que iniciaron tratamiento con esteroide tópico o sistémico o inmunomoduladores.
- 3) Pacientes que retiraron su consentimiento.
- 4) Pacientes que desarrollaron enfermedades autoinmunes durante el estudio.
- 5) Pacientes que no cumplieron con los requerimientos del estudio como acudir a las consultas clínicas y a las sesiones de fototerapia, etc.

Parámetros clínicos, antropométricos y heredofamiliares.

A cada paciente durante la historia clínica se le preguntó por antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos y personales patológicos. De cada uno se determinó peso, talla, IMC, porcentaje de grasa corporal, porcentaje de agua corporal total.

Muestra de Sangre

En la consulta inicial se obtuvieron mediante venopunción 4 tubos de sangre de cada paciente para realizar biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo básico y el análisis de polimorfismos genéticos.

Extracción de ADN desde muestras de sangre.

Para la extracción de ADN fueron obtenidas muestras sanguíneas en tubos vacutainer con EDTA. Se realizó centrifugación de la sangre a 4000 rpm por 5 minutos. De la interfaz de células blancas se recuperaron 500 microlitros los cuales fueron utilizados para la extracción de ADN. La lisis se realizó agregando 200 microlitros de buffer TSNT (2% Tritón, 1% SDS [dodecil sulfato de sodio], 100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl [pH 8.0]) y mezclando durante 30 segundos con agitación utilizando un vórtex. Se agregaron 500 microlitros de fenol saturado mezclando durante 30 segundos con agitación en vórtex. Se adicionaron 100 microlitros de SEVAG (cloroformo - alcohol isoamílico 24:1) y mezcló por agitación durante 5 minutos con vórtex. Se agregaron 200 microlitros de Tris-EDTA 1X pH 7.8 y se mezcló con vortex 30 segundos. Se centrifugó el tubo por 8 minutos a 13.000 rpm. La fase acuosa superior se transfirió a un microtubo de 1.5 microlitros donde el ADN genómico se precipitó con 2 volúmenes de etanol al 100%, mezclando por inversión hasta formar hebra de ADN compacta. Se centrifugó 5 minutos a 13,000 rpm y decantó el sobrenadante y se lavó la pastilla con 500 microlitros de etanol al 70% frío. Se centrifugó 8 minutos a 13.000 rpm. Se decantó el contenido y se dejó secar la pastilla de ADN 20 minutos a temperatura ambiente. La pastilla de ADN obtenida fue resuspendida en Tris-EDTA (pH 7.8) a una concentración final de 0.1–1.0 µg/µl. Se realizó una

cuantificación del ADN genómica con espectrofotometría de micro volumen utilizando Nanodrop ND-100, para obtener concentración y pureza del ADN.

Se realizó la preparación de diluciones para banco de muestras de 50 ng/uL. El stock de ADN fue almacenado a 4°C.

Análisis moleculares

Los polimorfismos genéticos se analizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con análisis de Fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP) para TYR rs7129973 A>G , SCL45A2 rs26722 G > A y receptor VitD *ApaI* rs7975232-*TaqI* rs731236, o PCR alelo específico para utilizando oligonucleótidos específicos y un termociclador MULTIGENE OPTIMAX TC9610 (Labnet International; NJ, EE. UU.).

Genotipificación de la variante TYR rs7129973 A>G

La frecuencia alélica y genotípica de TYR rs7129973 se caracterizó mediante PCR-RFLP utilizando los oligonucleótidos Forward 5'-AACGTTAGCTCCAATGCTAACATAC-3' y Reverso 5'-ACCTTGCTTCATCTTCTCTCTTGTA-3' (IDT, Coralville; IA, EE. UU.) siguiendo el protocolo previamente reportado por Zen y colaboradores en el 2012.²⁰ La reacción de PCR fue realizada en un volumen de 25 µL, utilizando 250ng de ADN genómico, 0.5µM de cada uno de los oligonucleótidos, 0.2mM de dNTPs, 1.5 mM de MgCl₂, 1U de Taq DNA Polimerasa (Green Taq DNA Polymerase, GenScript, NJ, USA), 1X Buffer de reacción. Las condiciones utilizadas para la amplificación fueron 35 ciclos a 94°C por 1 minuto, 58°C por 1 minuto y 72°C por 1 minuto. La caracterización fue realizada utilizando la enzima de restricción HpyCH4III (New England Biolabs; MA, EE. UU.). Los productos digeridos se analizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizaron en un transiluminador UV de alto rendimiento modelo 2 UVP (Upland; CA, EE. UU.).

Genotipificación de la variante SCL45A2 rs26722 G > A

La frecuencia alélica y genotípica de SCL45A2 rs26722 se caracterizó mediante PCR-RFLP utilizando los oligonucleótidos Forward 5'-CATTGGTGCTCACTTTGTGTTT-3' y Reverso 5'-TGCATCTTTACCTGTTCAGCAT-3' (IDT, Coralville; IA, EE. UU.) siguiendo el protocolo previamente reportado por Zen y colaboradores en el 2012.²⁰ La

reacción de PCR fue realizada en un volumen de 25 µL, utilizando 250ng de ADN genómico, 0.5µM de cada uno de los oligonucleótidos, 0.2mM de dNTPs, 1.5 mM de MgCl₂, 1U de Taq DNA Polimerasa (Green Taq DNA Polymerase, GenScript, NJ, USA), 1X Buffer de reacción. Las condiciones utilizadas para la amplificación fueron 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 58°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos. La caracterización fue realizada utilizando la enzima de restricción TaqI (New England Biolabs; MA, EE. UU.). Los productos digeridos se analizaron por electroforesis en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizaron en un transiluminador UV de alto rendimiento modelo 2 UVP (Upland; CA, EE. UU.).

Genotipificación de la variante receptor VitD *ApaI* rs7975232-*TaqI* rs731236

La frecuencia alélica y genotípica de las variantes VitD *ApaI* rs7975232-*TaqI* rs731236 se caracterizaron mediante PCR-RFLP utilizando los oligonucleótidos Forward 5'-CAGAGCATGGACAGGGAGCAA-3' y Reverso 5'-CACTTCGAGCACAAGGGGCGTTAGC-3', siguiendo el protocolo establecido por Li y colaboradores en el año 2012.²⁰ La reacción de PCR fue realizada en un volumen de 25 µL, utilizando 250ng de ADN genómico, 0.5µM de cada uno de los oligonucleótidos, 0.2mM de dNTPs, 1.5 mM de MgCl₂, 1U de Taq DNA Polimerasa (Green Taq DNA Polymerase, GenScript, NJ, USA), 1X Buffer de reacción. Las condiciones utilizadas para la amplificación fueron 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 62°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos. La caracterización fue realizada en dos pasos utilizando la enzima de restricción *ApaI*, y por separado utilizando la enzima de restricción *TaqI* (New England Biolabs; MA, EE. UU.). Los productos de ambas digestiones fueron analizaos por electroforesis en geles de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizaron en un transiluminador UV de alto rendimiento modelo 2 UVP (Upland; CA, EE. UU.).

Genotipificación de la variante CYP2C9 *3

La frecuencia alélica y genotípica de CYP2C9 *3 se caracterizó utilizando dos pares de oligonucleótidos: Forward primer 1 5'-TGCACGAGGTCCAGAGATACA-3', primer reverso 1 5'-TACAAACCTTTATAGCCCCAAAC-3'; Forward primer 2 (5'-TGAACGTGTGATTGGCAGAAAC-3', primer Reverso 2 5'-

CTGGTGGGGAGAAGGTCAAG-3', de acuerdo con lo previamente publicado por Suvichapanich y colaboradores en el 2015.²¹ Las reacciones de PCR fueron realizadas en un volumen de 25 µL, utilizando 250ng de ADN genómico, 0.5µM de cada uno de los oligonucleótidos, 0.2mM de dNTPs, 2.5 mM de MgCl₂, 1U de Taq DNA Polimerasa (Green Taq DNA Polymerase, GenScript, NJ, USA), 1X Buffer de reacción. Las condiciones utilizadas para la amplificación fueron 35 ciclos a 94°C por 30 segundos, 65°C por 30 segundos y 72°C por 30 segundos. Los productos obtenidos de las dos reacciones tienen longitudes diferentes, donde los oligonucleótidos 1 permiten identificar fragmento de 263 pb (negativo para alelo CYP2C9 *3), mientras que los oligonucleótidos 2 permiten detectar un producto de 114pb (positivo para alelo CYP2C9 *3), los cuales fueron analizados por electroforesis en un gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio y se visualizaron en un transiluminador UV de alto rendimiento modelo 2 UVP (Upland; CA, EE. UU.).

Fototerapia UVB-nb

Los pacientes recibieron 54 sesiones de fototerapia UVB-nb, con la cámara Spectra Model 311/350 nm (DAAVLIN) durante un periodo de 27 semanas (6 meses), la frecuencia fue de 2 sesiones semanales. La dosis inicial fue de 200 mJ/cm² y cada tercera sesión se aumentó 50 mJ/cm² hasta obtener un eritema salmón asintomático de máximo 24 horas de duración. Las sesiones se llevaron a cabo en una cabina de cuerpo completo.

El estudio se basó en las recomendaciones del Vitiligo Working Group del 2017²² para realizar ajustes de dosis cuando fue necesario. Si el paciente presentaba un eritema rojo brillante sintomático que incluyera prurito, ardor, dolor y/o ampollas, se suspendía la fototerapia hasta que la piel se presentara sin lesiones. Al reiniciar la fototerapia se disminuía a la última dosis tolerada por el paciente. Si el paciente por algún motivo no acudía a las sesiones de fototerapia, se ajustó la dosis como sigue: si pasaban 4-7 días de la última dosis la dosis se mantenía constante, si pasaban 8-14 días de la última dosis se disminuía la dosis un 25%, si los días transcurridos eran entre 15-21 días se hacía un decremento del 50% en la dosis, si pasaban más de 3 semanas a partir de la última sesión se reiniciaba el tratamiento a la dosis inicial.²²

La dosis máxima empleada en cara fue de 1,500 mJ/cm², mientras que para cuerpo fue de 3,000 mJ/cm² de acuerdo con las recomendaciones del Vitiligo Working Group.²²

Se solicitó a los pacientes durante las sesiones en las cabinas de fototerapia utilizar googles para proteger los ojos y concha protectora para genitales en caso de ser hombres.

Durante las consultas se solicitó a los pacientes realizar algunas medidas como no broncearse y aplicarse fotoprotector FPS 50+ en zonas expuestas al sol cada 4 horas durante el día.

Formato de evaluación de los pacientes

Durante la valoración de los pacientes se llenará un formato en donde se incluya ficha de identidad (se incluirán las iniciales del paciente en vez de su nombre para mantener su confidencialidad), antecedentes, hallazgos a la exploración física, así como escalas que se han utilizado ampliamente en el estudio del vitiligo, que incluirán: VASI (*Vitiligo Area Scoring Index, Índice de gravedad y área del vitiligo*),²³ un índice validado empleado para medir cuantitativamente la severidad de la enfermedad; VETF (*Vitiligo European Task Force Assesment, Evaluación del Grupo de Trabajo Europeo sobre Vitiligo*),⁷ también utilizado para medir la gravedad de la enfermedad; DLQI (*Dermatology Life Quality Index, Cuestionario sobre la calidad de vida*),²⁴ un cuestionario de 10 preguntas que se utilizará para evaluar qué tanto impacto tiene el vitiligo en la calidad de vida de los pacientes; VITiQoL (*Vitiligo-specific Quality of Life instrument, Instrumento de calidad de vida específico para vitiligo*),²⁵ una serie de 16 preguntas que permitirán evaluar qué tan afectado se ha sentido el paciente por el vitiligo durante el último mes, y finalmente se realizará la evaluación VIDA (*Vitiligo Disease Activity Index, Índice de actividad de la enfermedad de vitiligo*)²⁶ para registrar la actividad de la enfermedad. Se realizó nuevamente cada una de las escalas en las siguientes citas de seguimiento que fueron en total 6, una mensual durante 6 meses.

Vitiligo Area Scoring Index²³

El VASI es una escala cuantitativa para valorar el grado de repigmentación de los pacientes. En ella se evalúan 5 regiones separadas: manos, extremidades superiores sin incluir manos, tronco, extremidades inferiores sin incluir pies y pies. Para medir la extensión de la enfermedad en cada una de estas áreas se utilizan como guía las unidades de la mano, que abarca la superficie de la palma y el área ventral de todos los dedos del paciente y que corresponde al 1% de la superficie corporal total.

En cada consulta de seguimiento se debe determinar el porcentaje de despigmentación residual dentro de cada uno de los parches afectados entre las siguientes opciones: 0%, 10%, 25%, 50%, 75%, 90% o 100%. La fórmula que se utiliza finalmente es:

$$\text{VASI} = \sum (\text{Unidades de mano}) \times (\text{despigmentación residual})$$
. El resultado va del 0-100%, siendo 100% el de mayor severidad.

VETF assessment⁷

El VETF assesment propone una escala para medir los resultados de los diferentes tratamientos que existen para el vitiligo, que considera la extensión de la enfermedad en porcentaje, el estadio y la progresión.

La extensión se calcula por medio de la regla de los 9. Mientras que la estadificación del se determina considerando la pigmentación de la piel y el cabello en las lesiones; se califica en estadios siendo: 0 pigmentación normal, 1 pigmentación incompleta, 2 despigmentación completa, 3 blanqueamiento parcial del pelo (<30%), 4 blanqueamiento total del pelo. Finalmente la evaluación de la propagación se hace determinando si las máculas son más grandes en cada área corporal y se sugiere utilizar Lámpara de Wood para su valoración.

VitiQoL²⁵

Es un cuestionario para medir la calidad de vida en pacientes con vitiligo, consta de 16 preguntas o ítems, que los pacientes califican en una escala del 0 al 6 según su percepción de la gravedad de la enfermedad y su impacto en su calidad de vida.

Se aplicó a todos los pacientes antes del tratamiento y después de las 54 sesiones de fototerapia UVB-nb con la finalidad de evaluar cómo el tratamiento influye en la calidad de vida percibida por los pacientes.

DLQI²⁴

El Dermatology Life Quality Index (DLQI) es un cuestionario diseñado para evaluar el impacto que tienen las enfermedades de la piel en la calidad de vida de los pacientes.

Consta de 10 preguntas, cada pregunta es contestada en una escala de 4 puntos:

Muchísimo = 3, Mucho = 2, Un poco = 1, Nada = 0, No relacionado = 0, Pregunta sin responder = 0.

El puntaje del DLQI es calculado al sumar el puntaje de cada respuesta. El rango va desde 0 (sin impacto en la calidad de vida) hasta un máximo de 30. Se considera que un puntaje superior a 10 indica que la enfermedad tiene un impacto severo en la vida del paciente.

Interpretación de los resultados:

0-1 = la enfermedad no tiene impacto en la calidad de vida del paciente; 2-5 = efecto leve en la calidad de vida del paciente; 6-10 = efecto moderado en la calidad de vida del paciente; 11-20 = gran impacto en la calidad de vida del paciente; 21-30 = efecto extremo en la vida del paciente

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software SPSS v21.0 para Windows (IBM, IL; EE. UU.) y el programa estadístico Epi-INFO™ 7 (CDC, EE. UU.). Se determinó si las frecuencias genotípicas estaban en equilibrio de Hardy-Weinberg mediante una prueba de bondad de ajuste, mientras que la dependencia genotípica entre el grado de respuesta a tratamiento se determinó con pruebas de χ^2 calculado a partir de tablas de contingencia, misma utilizada para el análisis de las restantes variables discretas. Por otra parte, las comparaciones de variables continuas entre grupos de genotipos se realizaron mediante la prueba T de Student y ANOVA unidireccional para distribuciones paramétricas. Se utilizaron las pruebas U de Mann Whitney y H de Kruskal-Wallis para distribuciones no paramétricas. Se consideró significativa una $P < 0.05$.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Un total de 96 pacientes completaron las 54 sesiones con fototerapia UVB-nb y acudieron a todas las citas de seguimiento.

El estudio incluyó a 82 mujeres (83.7%) y 16 hombres (16.3%) con fototipos III-IV. El rango de edad fue de 18 a 76 años con una media de 45.38 años (DE 11.33). Las características clínicas principales se resumen en la **Tabla 1**. La superficie corporal afectada (BSA) varió entre 4.1% a 95.4%, con una media de 24.78 % (DE 19.74). La edad promedio de inicio de vitiligo fue de 25.37 años (DE 14.16) y la duración media de la enfermedad fue de 20.05 años (DE 13.89). El 65.3% de los pacientes presentaron lesiones antes de los 30 años y el 48.98% tenía antecedentes heredofamiliares de vitiligo. El 69.39% de los pacientes tenía enfermedad tiroidea al momento del estudio, corroborado mediante perfil tiroideo básico (TSH, T4 libre).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

	N =98 (Media ± DE)
Edad (años)	45.38 ± 11.33
Sexo	
Mujeres	82 (83.7%)
Hombres	16 (16.3%)
Fototipo	
III	16 (16.3%)
IV	82 (83.67%)
Tipo de vitiligo	
Localizado	0 (0%)
Generalizado	100 (100%)
Porcentaje de superficie corporal afectada	24.78 ± 19.74 % Rango: 4.1% - 95.4%

Antecedentes heredofamiliares de vitiligo	48 (48.98%)
Edad media de inicio de vitiligo (años)	25.37 ± 14.16 Rango: 3- 58
Tiempo de evolución de vitiligo (años)	20.05 ± 13.89 Rango: 0.83-54
Enfermedad tiroidea	68 (69.39%)
Diabetes tipo 2	6 (6.12%)

Después de completar las 54 sesiones con fototerapia UVB-nb, el porcentaje de repigmentación se calculó utilizando el índice VASI. Los pacientes fueron categorizados en cuartiles (Q1-Q4) según el grado de respuesta: Q1 repigmentación menor al 25%, Q2 repigmentación mayor o igual a 25% y menor al 50%, Q3 repigmentación mayor o igual a 50% y menor a 75% y Q4 repigmentación mayor al 75%. En total, 52 (53.06%) pacientes presentaron una respuesta baja, es decir menor al 25% (Q1), mientras que 46 pacientes (46.94%) lograron una respuesta favorable ($\geq 25\%$, Q2-Q4). Los detalles de la distribución de los cuartiles se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Cuartiles de respuesta de los pacientes con vitiligo tratados con fototerapia UVB-nb después de 54 sesiones.

Cuartil	N =98 (100%)
Q1 (repigmentación 0- <25%)	52 (53.06%)
Q2 (repigmentación 25-<50%)	29 (29.59%)
Q3 (repigmentación 50- <75%)	14 (14.29%)
Q4 (repigmentación $\geq 75\%$)	3 (3.06%)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros antropométricos (peso, IMC, porcentaje de grasa corporal y agua corporal total) ni en los bioquímicos (glucosa, creatinina, colesterol, etc) entre los pacientes con respuesta $<30\%$ y los pacientes con respuesta favorable ($\geq 30\%$ de repigmentación) ($P>0.05$). Sin embargo,

la hemoglobina corpuscular media (MCH) fue significativamente mayor en el grupo con respuesta favorable (33.6 ± 1.33 vs. 32.75 ± 1.60 ; $P=0.008$). Los detalles de estos resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Parámetros antropométricos y bioquímicos de los pacientes con vitiligo incluidos en el estudio.

Parámetros antropométricos y bioquímicos	Respuesta al tratamiento		P
	<30% N= 52	≥30% N=46	
Peso (kg)	75.67 ± 16.16	75.57 ± 13.53	0.883 ^
IMC	29.40 ± 5.78	29.41 ± 4.88	0.905 ^
Talla (m)	1.60 ± 0.89	1.60 ± 0.11	0.888 ^
Porcentaje de grasa corporal total	37.44 ± 8.18	35.16 ± 8.43	0.256 ^
Porcentaje de agua corporal total	44.29 ± 5.26	45.44 ± 5.25	0.322 ^
Hb (g/dl)	13.55 ± 1.71	14.04 ± 1.45	0.498 ^
MCV	86.24 ± 11.16	87.61 ± 9.10	0.789 ^
MCH	32.75 ± 1.60	33.61 ± 1.33	0.008 ^
Leucocitos (miles/mm ³)	6.94 ± 1.75	6.91 ± 1.75	0.684 ^
Neutrófilos (miles/mm ³)	4.26 ± 1.35	4.10 ± 1.40	0.450 ^
Linfocitos (miles/mm ³)	2.01 ± 0.60	2.03 ± 0.46	0.838 *
Monocitos (miles/mm ³)	1.06 ± 4.66	0.49 ± 0.13	0.105 ^

Eosinófilos (miles/mm ³)	0.18 ± 0.20	0.20 ± 0.15	0.072 ^
Basófilos (miles/mm ³)	0.07 ± 0.02	0.16 ± 0.46	0.056 ^
Plaquetas (K/mcL)	273.07 ± 75.53	254.47 ± 64.95	0.526 ^
Glucosa (mg/dl)	94.42 ± 29.62	91.05 ± 21.07	0.840 ^
BUN (mg/dl)	10.79 ± 2.92	11.15 ± 2.92	0.638*
Creatinina	0.63 ± 0.13	0.65 ± 0.14	0.484 ^
Colesterol (mg/dl)	207.40 ± 39.82	209.41 ± 31.17	0.378 ^
Triglicéridos (mg/dl)	145.67 ± 102.42	128.39 ± 62.54	0.538 ^
Bilirrubina total (mg/dl)	0.68 ± 0.27	0.71 ± 0.21	0.405 ^

*t de Student

^ U de Mann-Whitney

El análisis del perfil tiroideo básico no mostró diferencias significativas en los niveles de TSH entre ambos grupos cuando se comparó a los pacientes que la tenían normal, alta o baja (P=0.761) (Tabla 4).

Tabla 4. TSH y respuesta a tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio

Respuesta a tratamiento

	<30% N= 52	≥30% N=46	P
TSH			
Normal	39	38	0.761 ⁰
Alta	8	6	
Baja	5	2	

⁰Chi2 de Pearson.

El área corporal total (BSA) afectada al inicio del tratamiento el grupo que presentó respuesta baja fue de 22.15 ± 19.99 , mientras que los que presentaron respuesta media a alta tuvieron un BSA en 27.74 ± 19.23 ; sin embargo, a pesar de que la diferencia entre los valores promedio no fue estadísticamente significativo, se puede observar una tendencia ($P=0.076$). El VitiQoL antes del tratamiento en el grupo con respuesta baja fue de 42.33 ± 27.52 y el del grupo con respuesta favorable de 48.65 ± 28.00 , sin diferencias entre los grupos ($P=0.239$). El VitQoL después de las 54 sesiones de fototerapia fue de 24.63 ± 25.36 en el Q1, y 26.24 ± 22.76 , también sin diferencia entre ambos grupos ($P=0.550$).

Tabla 5. BSA y VitiQoL en los pacientes antes y después de tratamiento con fototerapia UVB-nb en ambos grupos de pacientes.

	Respuesta al tratamiento		P
	<25% N= 52	≥25% N=46	
BSA	22.15 ± 19.99	27.74 ± 19.23	0.076
VitiQoL			
Inicial	42.33 ± 27.52	48.65 ± 28.00	0.239
Final	24.63 ± 25.36	26.24 ± 22.76	0.550

Por otra parte, al comparar VASI, DLQI, VitiQoL y la gravedad de la enfermedad de todos los pacientes al inicio y el final de la intervención, se pudo observar diferencias significativas entre ambos parámetros ($P<0.05$). En cuanto al VASI, el valor inicial fue de 23.79 ± 19.41 y el final de 16.09 ± 14.83 ($P=0.001$); mientras que para el DLQI al inicio presentó una media de 5.37 ± 5.11 y al después de las 27 semanas de tratamiento 3.70 ± 4.45 ($p=0.017$); el VitiQoL inicial fue de 45.84 ± 27.95 y el final de 25.33 ± 24.06 ($P=7.59E-8$) y finalmente, la gravedad de la enfermedad percibida por el paciente disminuyó de 3.44 ± 2.16 a 1.79 ± 1.68 ($P=3.28E-7$).

Tabla 6. VASI, DLQI, VitiQoL y gravedad de la enfermedad en los pacientes incluidos en el estudio antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb.

	N=98		P
	Inicial	Final (27 semanas)	
VASI	23.79 ± 19.41	16.09 ± 14.83	0.001
DLQI	5.37 ± 5.11	3.70 ± 4.45	0.017
VitiQoL	45.84 ± 27.95	25.33 ± 24.06	7.59E-8
Gravedad de la enfermedad (paciente)	3.44 ± 2.16	1.79 ± 1.68	3.28E-7

Se analizó la actividad de la enfermedad en pacientes con vitiligo utilizando el índice VIDA, categorizando los resultados en dos grupos: los pacientes que tuvieron actividad en los último 6 meses y los que no. De acuerdo con lo que obtuvimos, en nuestros pacientes no hubo diferencia en los pacientes con y sin actividad del vitiligo con la respuesta fototerapia UVB-nb (P=0.0993). (Tabla 7)

Tabla 7. Índice VIDA posterior al tratamiento con fototerapia UVB-nb en pacientes en ambos grupos de pacientes.

	Respuesta a tratamiento		
	<25% (Q1)	≥25% (Q2-4)	P
Actividad del vitiligo			
Activo	35	31	0.993 ⁰
Inactivo	17	15	

⁰Chi2 de Pearson.

El alelo G del polimorfismo rs7129973 del gen TYR estuvo relacionado con una menor respuesta a la fototerapia UVB-nb ($p < 0.05$) (Tabla 8).

Tabla 8. Relación entre polimorfismo rs7129973 del gen TYR y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.

	Genotipo	GG	GA+ AA	Chi ²	OR	IC 95%	P
Respuesta a tx	Q1	4	48	3.933	0.3037	0.077-1.026	0.047
	Q2-4	10	36				

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en los polimorfismos del gen SCL45A2 (rs26722) y el gen VDR (TaqI) ($p > 0.05$), mientras que se observa una tendencia a asociación entre el polimorfismo VDR *Apa1* y el desarrollo de vitiligo. (Tablas 9-11).

Tabla 9. Relación entre polimorfismo rs26722 del gen SCL45A y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.

	Genotipo	GG	GA+ AA	Chi ²	OR	IC 95%	P
Respuesta a tx	Q1	23	29	0.2609	1.231	0.5465-2.792	0.6095
	Q2-4	18	28				

Tabla 10. Relación entre polimorfismo *TaqI* del gen VitD y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.

	Genotipo	TT	Tt+tt	Chi ²	OR	IC 95%	P
Respuesta a tx	Q1	31	21	0.5489	1.349	0.6018-3.04	0.4588
	Q2-4	24	22				

Tabla 11. Relación entre polimorfismo *Apa1* del gen VitD y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.

	Genotipo	AA	Aa	Chi ²	OR	IC 95%	P
Respuesta a tx	Q1	5	47	3.652	0.3423	0.099-1.063	0.056
	Q2-4	11	35				

Finalmente, el alelo 3 heterocigoto del gen CYP2C9 se encontró en 5 pacientes, observándose una asociación entre esta variante y el desarrollo de vitíligo (P=0.009). (Tabla 12).

Tabla 12. Asociación entre polimorfismo CYP2C9*3 y la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb.

	Genotipo	No porta	Hetero alelo 3	Chi ²	OR	IC 95%	P
Respuesta a tx	Q1	79	2	6.685	8.179	1.125-74.02	0.0097
	Q2-4	14	3				

La dosis acumulada de fototerapia UVB-nb fue similar en ambos grupos: $31,200 \pm 4556.18$ mJ/cm² en los pacientes que tuvieron una baja respuesta (Q1) y $32,295 \pm 4728.87$ mJ/cm² en el grupo de los pacientes con respuesta favorable; sin embargo, la diferencia no fue significativa entre ambos grupos (p=0.356).



Fig1. Paciente con un porcentaje de repigmentación final del 72.7% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).

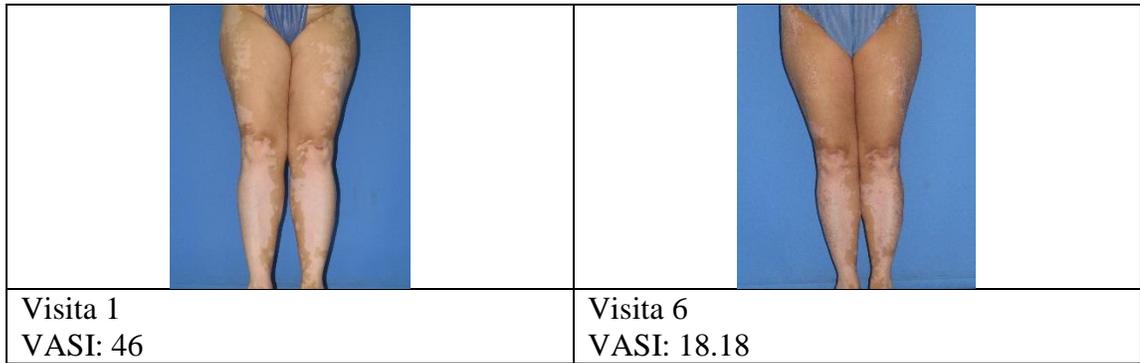


Fig2. Paciente con un porcentaje de repigmentación final del 60.48% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).

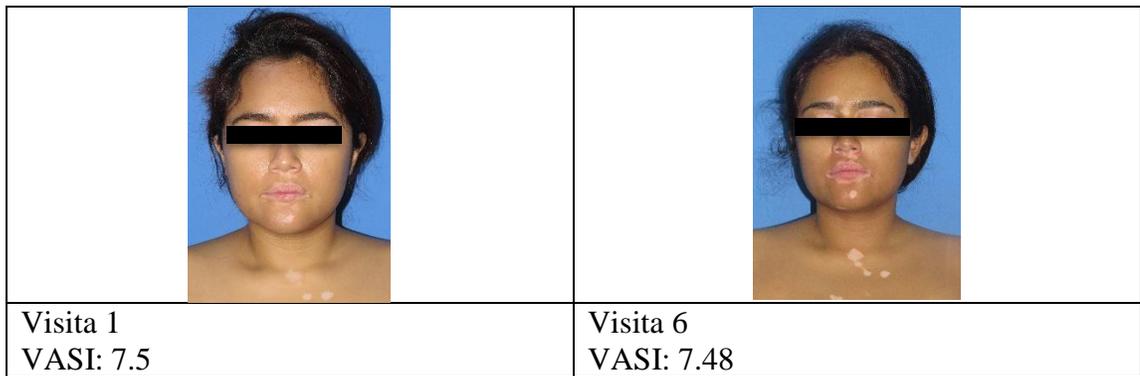


Fig3. Paciente con un porcentaje de repigmentación final del 0.27% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).

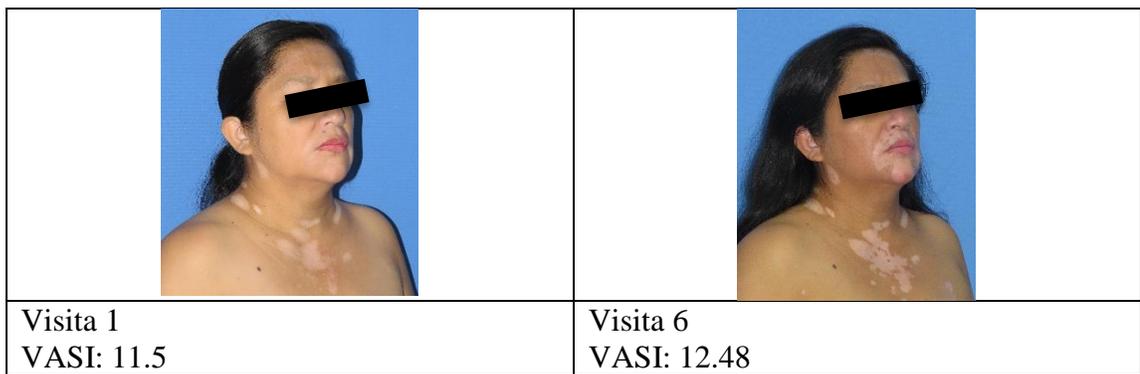


Fig4. Paciente con un aumento de la extensión de vitiligo de 8.27% antes y después del tratamiento con fototerapia UVB-nb (54 sesiones).

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El vitiligo es una enfermedad autoinmune de la piel caracterizada por pérdida de pigmento debido a la destrucción de los melanocitos. Tiene una prevalencia mundial alta estimada en 0.5 a 2%, mientras que en México se ha estimado más alta en 2.6-4%.²⁷ La fototerapia UVB-nb se considera actualmente el pilar del tratamiento para esta condición debido a su eficacia,²² por lo que ha sido seleccionada como modalidad terapéutica en numerosos estudios relacionados con el vitiligo.

Investigaciones previas han identificado factores individuales que podrían dificultar la repigmentación en pacientes con vitiligo como la actividad de la enfermedad, el estado autoinmune, la superficie corporal afectada y la presencia de poliosis.^{28,29} En nuestro estudio, se evaluaron factores clínicos, bioquímicos y genéticos de 98 pacientes con vitiligo y su relación con la respuesta a tratamiento con fototerapia UVB-nb. Los análisis mostraron que los parámetros antropométricos incluyendo el peso, IMC, porcentaje de grasa corporal y porcentaje de agua corporal, no influyeron en la respuesta a tratamiento.

Consistente con otros estudios en donde no se encontró una diferencia en la eficacia de fototerapia UVB-nb entre pacientes con más de 10% de BSA y aquellos con menos del 10%,³⁰ en nuestro estudio el BSA tampoco tuvo impacto en la eficacia del tratamiento. Asimismo, los niveles de TSH no mostraron relación significativa con la respuesta al tratamiento, un hallazgo que ya ha sido reportado en investigaciones previas.³⁰ Sin embargo, identificamos una asociación significativa entre niveles más elevados de hemoglobina corpuscular media (MCH) y una mejor respuesta a tratamiento ($P=0.008$); este hallazgo carece de respaldo en la literatura actualmente y hasta el momento se desconoce su significancia clínica.

La producción de la melanina, el pigmento de la piel, está regulada por varias hormonas, receptores y otros factores. El gen TYR, ubicado en el cromosoma 11, codifica la enzima

tirosinasa que cataliza la síntesis de melanina dentro de los melanocitos y se considera como el principal autoantígeno en el vitiligo.^{11,31} Esta enzima es activada a través de la vía cAMP por el receptor de la melanortina 1, ubicado dentro de la membrana del melanocito.¹¹ Algunos polimorfismos en el gen TYR se han relacionado con trastornos del pigmento, uno de los que se han estudiado es el rs7129973.³² En un estudio realizado en mujeres embarazadas en Taiwan realizado por Zen y colaboradores identificaron que el genotipo rs7129973 del gen TYR era prevalente en su población, similar a otros estudios en población asiática.³² Existen pocos estudios que evalúen su significancia clínica; en nuestro estudio se identificó que el alelo G rs7129973 del gen TYR está asociado con una baja respuesta (<25% de repigmentación) a tratamiento con fototerapia UVB-nb. Hasta el momento este hallazgo no ha sido reportado.

El gen SCL45A2 está ubicado en el cromosoma 5p y codifica a una proteína implicada en el transporte de melanina y función de los melanosomas. Se ha identificado que este gen tiene un papel importante en la susceptibilidad al melanoma.³³ Algunos estudios señalan que las variantes genéticas en SCL45A2 pueden contribuir a la disfunción de los melanocitos y se han asociado con hipopigmentación^{12,13,33} El polimorfismo rs26722 está ubicado en el exón 3 del gen, y se ha asociado en población brasileña con el pigmento oscuro de pelo y ojos.³⁴ También se ha postulado que podría ser un potencial factor protector contra el melanoma en poblaciones de piel clara.³³ Sin embargo, de acuerdo con nuestros hallazgos, este polimorfismo no se encuentra asociado a la respuesta con fototerapia UVB-nb en pacientes con vitiligo. A nivel mundial, no se encuentran estudios al respecto.

En cuanto al receptor de la vitamina D (VDR) es un receptor que se encuentra en el núcleo y que participa ayudando a regular algunas funciones celulares como la diferenciación y la respuesta inmunitaria.^{35,36} En la piel se ha visto que influye en la proliferación de melanocitos, incrementa la actividad de la tirosinasa y estimula la melanogénesis. Asimismo, previene la apoptosis de los melanocitos. En vitiligo se ha visto que VDR estimula la producción de melanina y protege a los melanocitos de factores externos.^{35,36} El polimorfismo *ApaI* de este gen, se ha asociado con mayor riesgo de vitiligo en

poblaciones asiáticas; en un estudio en pacientes tratados con fototerapia UVB-nb, el genotipo AA se relacionó con una mejor respuesta a tratamiento; se hipotetizó que podría deberse a la influencia del alelo A en la estabilidad del VDR y la regulación de la vitamina D.³⁷ En cuanto a los resultados obtenidos en nuestro estudio, se pudo observar una tendencia a asociación entre este polimorfismo y la respuesta a tratamiento ($P= 0.056$), esto posiblemente al tamaño de muestra incluido en el presente trabajo. Por otra parte, el polimorfismo *TaqI* también ha sido estudiado en pacientes con vitiligo, sin embargo, similar a nuestros resultados, no se ha encontrado asociación significativa con la susceptibilidad a la enfermedad o la respuesta a la fototerapia UVB-nb.³⁵⁻³⁷

Algunos pacientes no responderán a fototerapia UVB-nb incluso tras 12 meses de tratamiento.²⁸ Se necesita más investigación para identificar los polimorfismos genéticos asociados con las respuestas al tratamiento, ya que el vitiligo es multifactorial. Esto podría ayudar a seleccionar tratamientos individualizados para cada paciente.

El citocromo P450, específicamente la isoforma CYP2C9, desempeña un papel importante en la metabolización de compuestos lipofílicos como fármacos, esteroides y vitaminas liposolubles. En el contexto del vitiligo se ha identificado que el polimorfismo CYP2C9*3 está asociado con una mayor susceptibilidad a la enfermedad en poblaciones saudíes. Este polimorfismo podría estar relacionado con un incremento del estrés oxidativo en los melanocitos, exacerbando el daño celular y la pérdida del pigmento de la piel.³⁸ También se ha estudiado este polimorfismo en otras patologías como cáncer, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. Nosotros encontramos una asociación entre esta variante y el desarrollo de vitiligo en población mexicana, similar a lo encontrado en otras poblaciones.³⁸

Existen algunos parámetros identificados que tienen un impacto directo sobre la calidad de vida de los pacientes como la severidad de la enfermedad, la localización de las lesiones, la duración de la enfermedad y los aspectos culturales y el fototipo de los pacientes.³⁹ Actualmente la escala validada para valorar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades de la piel es el DLQI,²⁴ y posteriormente fue necesario crear una específicamente para valorar la calidad de vida de los pacientes con vitiligo²⁵. Sin embargo, los estudios que evalúan la calidad de vida antes y después de los diferentes tratamientos son escasos. En el presente trabajo encontramos que los valores de VitiQoL

y DLQI disminuyeron después del tratamiento con fototerapia UVB-nb de forma significativa, independientemente de la respuesta a tratamiento ($P=3.28E-7$ y $P=0.017$, respectivamente). Es decir, que la calidad de vida de los pacientes con vitiligo mejora al recibir tratamiento y atención médica especializados independientemente de los resultados terapéuticos. Dentro del VitiQoL se considera cómo percibe el paciente la gravedad de su enfermedad, y eso se analizó por separado. Encontramos que disminuyó en todos los pacientes significativamente independientemente del porcentaje de repigmentación final. El índice VASI disminuyó de forma significativa ($P=0.001$), lo que es consistente con lo reportado en la literatura sobre la eficacia de la fototerapia UVB-nb, actualmente considerado el mejor tratamiento para el vitiligo y para detener la actividad de la enfermedad.²² Finalmente se vio en nuestros pacientes que la actividad de la enfermedad no influyó en la repigmentación lograda después de las 27 semanas de tratamiento con fototerapia UVB-nb ($P=0.993$), contrario a lo reportado en otros estudios.³⁹

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

Esta investigación ofrece una visión de los factores clínicos, bioquímicos y genéticos en población mexicana que intervienen en el vitiligo y su respuesta a fototerapia UVB-nb. Particularmente encontramos que el polimorfismo rs7129973 del gen TYR es un marcador potencial en pacientes con vitiligo asociado con respuesta a fototerapia con UVB-nb, siendo importante evaluar los marcadores polimorficos VDR *ApaI* rs7975232 y CYP2C9*3 requieren estudios adicionales para establecer su impacto clínico. Estos hallazgos subrayan la necesidad de continuar estudiando las bases moleculares del vitiligo y la implicación genética en la respuesta a tratamiento para identificar biomarcadores predictivos y diseñar estrategias terapéuticas individualizadas para los pacientes. Esto permitirá optimizar los tratamientos actuales y mejorar la calidad de vida de las personas con vitiligo. En nuestro estudio se corroboró utilizando el VASI que la fototerapia UVB-nb es un tratamiento efectivo para la repigmentación en vitiligo al disminuir el porcentaje de área afectada y contrario a lo reportado en la literatura, no se encontró que la actividad de la enfermedad tuviera relación con la respuesta terapéutica a la fototerapia en nuestros pacientes. Finalmente, con base en los resultados presentados, podemos concluir que el tratamiento de fototerapia UVB-nb no solo demuestra ser eficaz para la repigmentación en el tratamiento de vitiligo, sino que en conjunto con la atención médica especializada contribuye de manera significativa a mejorar la calidad de vida de los pacientes y su percepción sobre la gravedad de la enfermedad, como se reflejó en el DLQI y VitiQoL en nuestro estudio.

CAPITULO IX

Título del Estudio	Caracterización clínica, bioquímica y molecular para la identificación de biomarcadores de desarrollo de vitiligo y su respuesta a tratamiento.
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. Jorge Ocampo Candiani
Servicio / Departamento	Servicio de Dermatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
Teléfono de Contacto	83481465 ext 314
Persona de Contacto	Dra. Anabell Andrea Lima Galindo
Versión de Documento	5
Fecha de Documento	8 de marzo de 2023.

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El objetivo es identificar y validar características clínicas, bioquímicas y moleculares involucradas en el proceso de regulación y mantenimiento de la pigmentación de la piel del paciente con vitiligo que puedan ser útiles para realizar un diagnóstico temprano y definir el tratamiento.

Se le pide participar para reunir un grupo de pacientes con vitiligo, esta investigación es importante porque podrá ser un estudio que sea base para investigaciones futuras permitiendo identificar blancos terapéuticos más específicos.

¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

El estudio tendrá una duración de 5 años, a partir de marzo de 2023, esperando incluir a 114 pacientes con vitiligo que acudan a la consulta externa del servicio de Dermatología en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

Los criterios de inclusión son los siguientes: ser mexicano o extranjero con ambos padres mexicanos, contar con diagnóstico de vitiligo, contar con mayoría de edad, otorgar consentimiento informado escrito, no estar participando en otro protocolo clínico en el que sean suministrados fármacos de tipo esteroideo o en fase de prueba.

Los criterios de exclusión son los siguientes: no cumplir con los criterios de inclusión, que no acepte participar y no firme el consentimiento informado escrito; que se encuentre bajo tratamiento con fármacos de tipo esteroideo o en fase de prueba; la presencia alteraciones en los exámenes de laboratorio y que se confirme la presencia de otra patología autoinmune.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide participar en este estudio de investigación su tratamiento consistirá en fototerapia que consiste en la aplicación de luz ultravioleta B sobre las lesiones y tratamiento tópico (aplicado en forma de crema) o sistémico (tratamiento vía oral) que su médico tratante en el servicio de Dermatología considere necesario.

¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si Usted decide participar, primero se recabará información de sus antecedentes, medidas antropométricas (talla y peso), se tomarán fotografías iniciales y de seguimiento, se realizará una punción venosa para obtener 3 muestras de sangre de 5ml (1 cucharada) con el objetivo de procesar biometría hemática, perfil tiroideo, química sanguínea y análisis polimorfismos de genes, es decir una variación de la secuencia de un lugar determinado del ADN propia de cada individuo. Además, se tomarán 2 biopsias (muestra de tejido de piel de 5mm de diámetro) previo al inicio de fototerapia, una de piel sana y otra de una lesión de vitiligo. En las biopsias se buscará expresión de genes como dopacromo tautomerasa y receptor 1 de melanocortinas, entre otros.

¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le pedirá acudir a la consulta externa del servicio de Dermatología para el seguimiento de su enfermedad, según la frecuencia que indique su médico tratante, generalmente mensual, aceptar la toma de iconografías para documentar la evolución, consentir para la realización de las biopsias de piel ya descritas y extracción de las muestras de sangre.

Su responsabilidad será acudir a las citas de fototerapia 2 a 3 veces por semana al área de fototerapia del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio Gonzalez”, además de no faltar a sus citas de seguimiento clínico.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgo o molestias son los propios de cada uno de los procedimientos. Para la toma de sangre serán dolor durante la toma y probable hematoma en el sitio de punción. En el caso de las biopsias, dolor durante la aplicación del anestésico local, sangrado, cicatriz e infección. Para la fototerapia el principal riesgo es el fotodaño prematuro, es decir la aparición temprana de arrugas o manchas en la piel.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Es probable que Usted no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación, pero su participación permitirá a los médicos científicos comprender mejor los factores que intervienen en el desarrollo del vitiligo e identificar cuál de ellos puede predecir la respuesta al tratamiento. Este estudio podría ser base para otras investigaciones dirigidas a buscar blancos específicos de tratamiento, que permitan al paciente tener menos efectos adversos y una mejor respuesta al tratamiento.

¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea y su tratamiento en el servicio de Dermatología continuará independientemente de su decisión sin ningún cambio.

¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A usted no se le proporcionará ninguna compensación por sus gastos de transportación.

¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

Autoriza el almacenamiento de sus muestras de sangre y tejidos para futuras investigaciones de esta enfermedad, esto no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo con fines de investigación y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales. La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en el Laboratorio de Dermatología Molecular en Ave. Francisco I. Madero y Dr. Eduardo Aguirre Pequeño, s/n colonia Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León, por un lapso de 10 años.

¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico del estudio ha recomendado.

¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada bajo las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad,

incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. Med. Oscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic. Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.

CP 64460, Teléfonos: 83294000 ext. 2870 a 2874, Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mis materiales biológicos (sangre y tejidos) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha
Investigación

Relación con el Sujeto de

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha
Investigación

Relación con el Sujeto de

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

Formato de Evaluación



Fecha: _____

Ficha de identidad

Iniciales: _____ Edad: _____ Sexo: F M

Antecedentes

Antecedentes familiares de vitiligo: Sí NO _____

Antecedentes familiares de otras enfermedades autoinmunes: _____

APP: _____

Número de consulta: _____

Dosis acumulada de fototerapia UVB-nb (mJ/cm2): _____

Exploración dermatológica

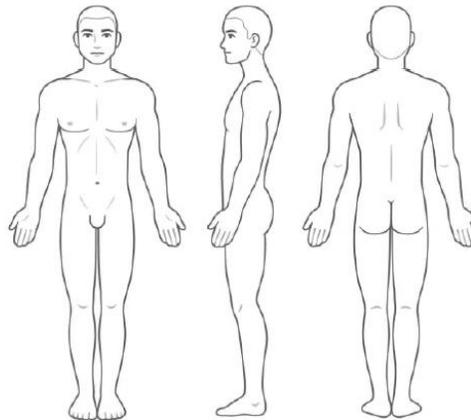
Fototipo: _____ Edad de inicio de vitiligo: _____ Años de evolución: _____

Patrón de distribución

- Generalizado
- Vulgar
 - Acrofacial
 - Universal

- Localizado
- Focal
 - Segmentario.

Estable No estable



Efectos adversos de la fototerapia:

- Hiperpigmentación
- Reactivación
- Ampollas
- Otros: _____

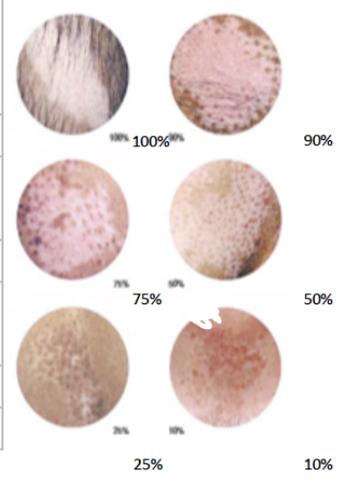


Somatometría

Peso: _____ Talla: _____
 IMC: _____ % grasa corporal: _____

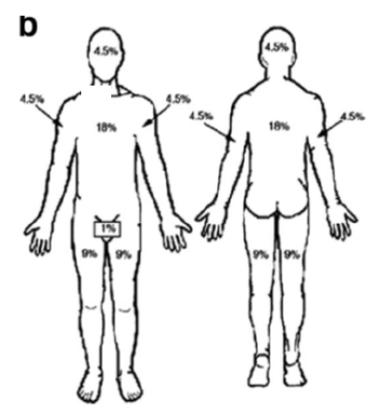
VASI: Vitiligo Area Scoring Index

Regiones	Área afectada (Unidad mano = 1%)		Despigmentación residual (%)		Sub total
Manos		X		=	
Extremidades superiores		X		=	
Tronco		X		=	
Extremidades inferiores		X		=	
Pies		X		=	
TOTAL (Puntuación de 0-100)					



VETF: Vitiligo European Task Force Assessment

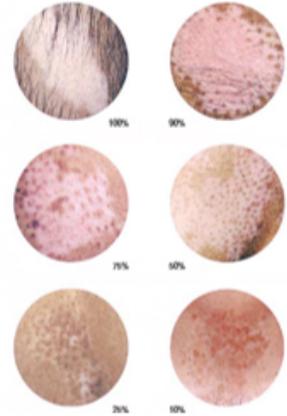
Área	% Área	Estadio (0-4)	Extensión (-1 +1)
Cabeza y cuello (0-9%)			
Tronco (0-36%)			
Brazo (0-18%)			
Muslo y pierna (0-36%)			
Manos y pies (0-36%)			
Total (0-100%)		0-20	(-5 +5)



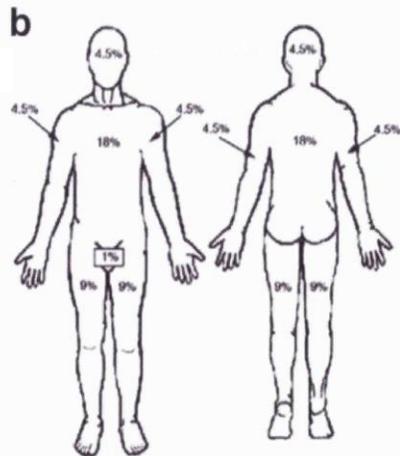
VASI: Vitiligo Area Scoring Index

VASI

Regiones	Área afectada (Unidad mano = 1%)	x	Despigmentación residual (%)	=	Sub total
Manos		x		=	
Extremidades superiores		x		=	
Tronco		x		=	
Extremidades inferiores		x		=	
Pies		x		=	
TOTAL [Puntuación de 0 - 100]					



VETF: Vitiligo European Task Force assessment



Área	% Área	Estadio (0-4)	Extensión (-1 +1)
Cabeza y cuello (0-9%)			
Tronco (0-36%)			
Brazos (0-18%)			
Muslo y pierna (0-36%)			
Manos y pies (0-36%)			
Total (0-100%)		0-20	(-5 +5)

DLQI: Dermatology Life Quality Index



DLQI Cuestionario sobre la calidad de vida

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar qué efecto ha tenido su problema de la piel en su vida durante la última semana. Marque con una "X" una casilla para cada pregunta.

- | | | | |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| 1. Durante la última semana, ¿ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel o la ha tenido dolorida ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 2. Durante la última semana, ¿se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 3. Durante la última semana, ¿le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 4. Durante la última semana, ¿ha influido su condición en la piel en la elección de la ropa que lleva? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 5. Durante la última semana, ¿ha influido su condición de la piel con alguna actividad social o recreativa ? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 6. Durante la última semana, ¿ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel? | Muchísimo
Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| 7. Durante la última semana, ¿le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar ? | Si
No | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Sin relación <input type="checkbox"/> |
| Si la respuesta es "No", durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios ? | Mucho
Un poco
Nada | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |

8. Durante la última semana, ¿su condición de la piel le ha ocasionado dificultades con su **pareja, amigos cercanos o familiares**?
- Muchísimo
 Mucho
 Un poco
 Nada Sin relación
9. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su **vida sexual**?
- Muchísimo
 Mucho
 Un poco
 Nada Sin relación
10. Durante la última semana, ¿cuánta dificultad le ha ocasionado su **tratamiento** de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?
- Muchísimo
 Mucho
 Un poco
 Nada Sin relación

© AY Finlay, GK Khan, April 1992. This must not be copied without permission of the authors.

VITiQoL: Cuestionario de calidad de vida para pacientes con Vitiligo



VITiQoL: Instrumento de calidad de vida específico para vitiligo

El objetivo de estas preguntas es medir qué tan afectado se ha sentido por su enfermedad de la piel en el último mes.

A continuación, encontrará una serie de preguntas, léalas cuidadosamente e indique con una "X" que tan de acuerdo está con cada una de ellas. Tomando en consideración que el cuadro más cercano es nada en absoluto y el cuadro más lejano es todo el tiempo.

En el último mes	Nada en absoluto						Todo el tiempo							
	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6
1. ¿Se ha sentido incómodo por el aspecto de la enfermedad de su piel?	<input type="checkbox"/>													
2. ¿Se ha sentido frustrado por la enfermedad de su piel?	<input type="checkbox"/>													
3. ¿La enfermedad de su piel le ha dificultado mostrar afecto?	<input type="checkbox"/>													
4. ¿La enfermedad de su piel le ha afectado en sus vidas diarias?	<input type="checkbox"/>													
5. ¿Cuándo habla con alguien, le ha preocupado lo que los otros puedan pensar de usted?	<input type="checkbox"/>													
6. ¿Ha tenido miedo que las personas lo critiquen?	<input type="checkbox"/>													
7. ¿Se ha sentido avergonzado o acomplexado debido a la enfermedad de su piel?	<input type="checkbox"/>													
8. ¿La enfermedad de su piel ha influido en la ropa que usa?	<input type="checkbox"/>													
9. ¿La enfermedad de su piel ha afectado sus actividades sociales o recreativas?	<input type="checkbox"/>													
10. ¿La enfermedad de su piel ha afectado su bienestar emocional?	<input type="checkbox"/>													
11. ¿La enfermedad de su piel ha afectado su salud física general?	<input type="checkbox"/>													
12. ¿La enfermedad de su piel ha afectado su arreglo personal (es decir, corte de cabello, uso de cosméticos)?	<input type="checkbox"/>													
13. ¿La enfermedad de su piel ha afectado el cuidado que usted tiene para protegerse del sol durante sus actividades recreativas (es decir, limita el tiempo de exposición durante las horas máximas de sol, busca la sombra, usa sombrero, manga larga o pantalón)?	<input type="checkbox"/>													
14. ¿La enfermedad de su piel ha evitado que haga nuevos amigos?	<input type="checkbox"/>													
15. ¿Se ha preocupado de la progresión o diseminación de su enfermedad a otras áreas del cuerpo?	<input type="checkbox"/>													

Favor de marcar que tan grave siente que es la enfermedad de su piel actualmente

16. Gravedad de su enfermedad de la piel

¿Respondió a todas las preguntas? Sí No

VIDA: Índice de actividad de la enfermedad de vitiligo



VIDA: Índice de actividad de la enfermedad de vitiligo

Actividad de la enfermedad	Puntaje
Actividad en las últimas seis semanas	+4
Actividad en los últimos tres meses	+3
Actividad en los últimos seis meses	+2
Actividad en el último año	+1
Estable por al menos el último año	0
Estable por al menos el último año y con repigmentación espontánea	-1

Última consulta

Respuesta a tratamiento en porcentaje: _____ (Baja, Media, Alta)

VIDA: Índice de actividad de la enfermedad de vitiligo, versión 1.0 fecha 02may2023

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Kundu R V., Mhlaba JM, Rangel SM, Le Poole IC. The convergence theory for vitiligo: A reappraisal. *Exp Dermatol.* 2019;28(6):647-655. doi:10.1111/exd.13677
2. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54(1):52-67. doi:10.1007/s12016-017-8622-7
3. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE. Current and emerging treatments for vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):17-29. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.010
4. Poojary SA. Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39(6):356-361. doi:10.1016/j.aller.2010.12.007
5. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol.* 2018;57(10):1157-1164. doi:10.1111/ijd.14055
6. Salinas-Santander M, Sanchez-Dominguez C, Cantú-Salinas C, et al. Vitiligo: Factores asociados con su aparición en pacientes del Noreste de México. 2014;58(3):232-238.
7. Taïeb A, Picardo M. The definition and assessment of vitiligo: A consensus report of the Vitiligo European Task Force. In: *Pigment Cell Research.* Vol 20. ; 2007:27-35. doi:10.1111/j.1600-0749.2006.00355.x
8. Spritz RA, Santorico SA. The Genetic Basis of Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology.* 2021;141(2):265-273. doi:10.1016/j.jid.2020.06.004
9. Spritz RA, Andersen GHL. Genetics of Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):245-255. doi:10.1016/j.det.2016.11.013
10. Ocampo-Candiani J, Salinas-Santander M, Trevino V, Ortiz-López R, Ocampo-Garza J, Sanchez-Dominguez CN. Evaluation of skin expression profiles of patients with vitiligo treated with narrow-band UVB therapy by targeted RNA-seq. *An Bras Dermatol.* 2018;93(6):843-851. doi:10.1590/abd1806-4841.20187589
11. Saternus R, Pilz S, Gräber S, et al. A closer look at evolution: Variants (SNPs) of genes involved in skin pigmentation, including *exoc2*, *tyr*, *tyrp1*, and *dct*, are associated with 25(oh)d serum concentration. *Endocrinology.* 2015;156(1):39-47. doi:10.1210/en.2014-1238
12. Shen C, Gao J, Sheng Y, et al. Genetic susceptibility to vitiligo: GWAS approaches for identifying vitiligo susceptibility genes and loci. *Front Genet.* 2016;7(FEB). doi:10.3389/fgene.2016.00003
13. Xie J, Ruan S, Zhu Z, et al. Database mining analysis revealed the role of the putative H⁺/sugar transporter solute carrier family 45 in skin cutaneous melanoma. *Channels.* 2021;15(1):496-506. doi:10.1080/19336950.2021.1956226
14. Dávila-Torres J, De Jesús González-Izquierdo J, Barrera-Cruz A. *Medicina Social Panorama de La Obesidad En México.* Vol 53.; 2015.

15. Venezolana De Endocrinología S, Metabolismo V, Marcano Y;, et al. FUNCIONES ENDOCRINAS DEL TEJIDO ADIPOSO. Revisión. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*. 2006;4(1):15-21. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375540296003>
16. Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(5):541-544. doi:10.2340/00015555-1141
17. Neocleous V, Shammas C, Phelan MM, et al. A Novel MC4R Deletion Coexisting with FTO and MC1R Gene Variants, Causes Severe Early Onset Obesity.
18. Ryan C, Menter A, Warren RB. *The Latest Advances in Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in the Treatment of Psoriasis*.
19. Ahmad N, Mukhtar H. *Cytochrome P450: A Target for Drug Development for Skin Diseases*. Vol 123.; 2004. <http://drnelson.utmem.edu/human.genecount.html>
20. Zen YH, Wu HJ, Hsu CL, Chang JY, Chung FY. Distribution of melanogenesis-related single nucleotide polymorphisms in pregnant Taiwanese women. *Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences*. 2012;4(3):90-93. doi:10.1016/j.gmbhs.2012.10.003
21. Suvichapanich S, Jittikoon J, Wichukchinda N, et al. Association analysis of CYP2C9*3 and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in Thai epilepsy children. *J Hum Genet*. 2015;60(8):413-417. doi:10.1038/jhg.2015.47
22. Mohammad TF, Al-Jamal M, Hamzavi IH, et al. The Vitiligo Working Group recommendations for narrowband ultraviolet B light phototherapy treatment of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):879-888. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.041
23. Hamzavi I, Jain H, Mclean D, Shapiro J, Zeng H, Lui H. *Parametric Modeling of Narrowband UV-B Phototherapy for Vitiligo Using a Novel Quantitative Tool The Vitiligo Area Scoring Index*. <http://archderm.jamanetwork.com/>
24. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a Simple Practical Measure for Routine Clinical Use*. Vol 19.; 1994.
25. Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, et al. Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL). In: *Journal of the American Academy of Dermatology*. Vol 69. ; 2013. doi:10.1016/j.jaad.2012.01.038
26. Njoo MD, Das ; P K, Bos ; J D, Westerhof ; W. *Association of the Kö Bner Phenomenon With Disease Activity and Therapeutic Responsiveness in Vitiligo Vulgaris*. Vol 135.; 1999. <http://archderm.jamanetwork.com/>
27. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, Van Geel N. Vitiligo. In: *The Lancet*. Vol 386. Lancet Publishing Group; 2015:74-84. doi:10.1016/S0140-6736(14)60763-7
28. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):666-674. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0002
29. Esmat S, Hegazy RA, Shalaby S, Chu-Sung Hu S, Lan CCE. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):171-192. doi:10.1016/j.det.2016.11.008
30. Nicolaidou E, Antoniou C, Stratigos AJ, Stefanaki C, Katsambas AD. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated

- with narrowband UVB phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):274-278. doi:10.1016/j.jaad.2006.09.004
31. Męcińska-Jundziłł K, Tadrowski T, Jundziłł A, Witmanowski H, Czajkowski R. Evaluation of polymorphisms and expression of PTPN22, NLRP1 and TYR genes in vitiligo patients. *Postepy Dermatol Alergol*. 2023;40(2):225-233. doi:10.5114/ada.2023.126314
 32. Zen YH, Wu HJ, Hsu CL, Chang JY, Chung FY. Distribution of melanogenesis-related single nucleotide polymorphisms in pregnant Taiwanese women. *Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences*. 2012;4(3):90-93. doi:10.1016/j.gmbhs.2012.10.003
 33. Ibarrola-Villava M, Hu HH, Guedj M, et al. MC1R, SLC45A2 and TYR genetic variants involved in melanoma susceptibility in Southern European populations: Results from a Meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2183-2191. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.006
 34. Fracasso NCA, Andrade ES, Andrade CCF, et al. Association of SNPs from the SLC45A2 gene with human pigmentation traits in Brazil. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser*. 2013;4(1). doi:10.1016/j.fsigss.2013.10.174
 35. Seleit I, Bakry O, Masoud E, Nabil S. Identification of genotypes and allelic frequencies of vitamin D receptor gene polymorphism (TaqI) in egyptian melasma patients. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(6):443. doi:10.4103/idoj.idoj_363_16
 36. Youssef YE, Eldeglia HEA, Elmekawy RSM, Gaballah MA. Evaluation of vitamin D receptor gene polymorphisms (ApaI and TaqI) as risk factors of vitiligo and predictors of response to narrowband UVB phototherapy. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(3):379-386. doi:10.1007/s00403-022-02348-w
 37. Lee YH, Song GG. Association between vitamin D receptor polymorphisms and vitiligo susceptibility: An updated meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2023;22(3):969-979. doi:10.1111/jocd.15474
 38. Alzolibani AA, Al Robaee A, Al-Shobaili H, Al-Saif F, Al-Mekhadab E, Settin AA. Association of CYP2C9 genetic variants with vitiligo. *Ann Dermatol*. 2014;26(3):343-348. doi:10.5021/ad.2014.26.3.343
 39. Yang TT, Lee CH, Lan CCE. Impact of Vitiligo on Life Quality of Patients: Assessment of Currently Available Tools. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(22). doi:10.3390/ijerph192214943

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Anabell Andrea Lima Galindo

Candidata para el Grado de Especialidad en Dermatología

Tesis

Campo de estudio

Ciencia de la Salud

Biografía

Nacida el 18 de enero de 1993 en Puebla, Puebla, México. Actualmente residente de Monterrey, Nuevo León. Hija de Ruth Anabell Galindo Gurrola y Lauro Lima Villado. Un hermano, Alonso Lima Galindo.

Educación

Primaria, secundaria y bachillerado cursadas en el Instituto García de Cisneros en San Pedro Cholula, Puebla. Egresada de la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero por la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (2013-2020).