



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México • La Ciudad de la Esperanza



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACION DE RECURSOS HUMANOS
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

NIVELES PLASMATICOS DE HORMONA LUTEINIZANTE (LH),
HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE (FSH),
TESTOSTERONA Y ESTRADIOL EN HOMBRES CON
MELASMA VS SANOS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ESTUDIO COMPARATIVO

PRESENTADO POR: DRA. PAULA PRISCILA CANTU CHAPA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

ASESORES DE TESIS: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DRA. RITA ANGELICA GÓMEZ DÍAZ

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIAS

A Dios

Por ser siempre mi fé y mi fuerza para seguir adelante.

A mis padres

Por confiar en mí desde el principio en la elección de mi carrera y por apoyarme en todo momento. Por darme ánimo y alegrarme en momentos difíciles.

A mi abuela

Por todos esos momentos que disfruto mucho a su lado. Por consentirme, ayudarme, ser una amiga y alguien en quien me inspiro.

A mis hermanos

Por sentirme afortunada de que sean mis hermanos, por contar siempre con ustedes, por darme muchas alegrías en mi vida.

A Mel, mi gemela

Una dedicatoria especial por ser mi compañera, mi mejor amiga, mi estímulo para seguir y esforzarme.

A Lyli

Por su compañía durante mis tres años de especialidad, por ayudarme a sentir confianza con su compañía y por otorgarme su amistad sincera.

A mis maestros

Por ser un ejemplo a seguir, por toda su ayuda y apoyo.

A mis compañeros

Por su amistad y todos los momentos que compartí con ellos y que quedaron en mis recuerdos.

A la Dra. Rita Gómez

Por su apoyo para realizar esta tesis, por su ayuda incondicional y su generosa amabilidad. Siempre me sentiré afortunada de haberla conocido y estaré agradecida por su apoyo, su amistad y por su ejemplar buen estado de humor en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Obdulia Rodríguez

Por darme la oportunidad de estudiar en este Centro y por sus enseñanzas invaluable y memorables.

Al Dr. Fermín Jurado

Por ayudarme en la presentación de mi tesis y por siempre impulsarme a estudiar.

Al Dr. Virgilio Santamaría

Por su ayuda y amistad y todas esas pláticas amenas.

A la Dra. Ma. Antonieta Domínguez

Por su apoyo, su buena disposición y enseñanza.

A las Q.B.P.s. Laura Peña y Lucila Hernández y a la Tec. laboratorista Rosa María Flores

Por su gran ayuda en el laboratorio y por su amabilidad.

A la Q.B.P. Guadalupe Matute

Por ayudarme a procesar mis muestras.

Al Ing. José Luis Angeles

Por ayudarme con la presentación de esta tesis y su paciencia.

INDICE

	Pág.
Antecedentes	3
I. Etimología	3
II. Etiología	4
III. Clasificación	4
IV. Melanogénesis	6
V. Factores endócrinos y pigmentación de la piel	8
VI. Respuesta de melanocitos a luz ultravioleta	9
VII. Metabolismo de las Hormonas Esteroideas	10
VIII. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada	13
IX. Efecto de hormonas esteroideas sobre melanocitos	15
X. Melasma y hormonas esteroideas	16
XI. Melasma y Herencia	18
XII. Estudios de laboratorio	18
XIII. Histopatología	19
XIV. Calidad de vida y Melasma	20
XV. Tratamiento	20
Protocolo de estudio	
I. Planteamiento del problema	29
II. Justificación	30
III. Hipótesis	31
IV. Objetivo general	31
V. Objetivos específicos	31

VI. Material y métodos	33
VII. Población de estudio	34
VIII. Variables en estudio	35
IX. Recursos Humanos.....	41
X. Recursos Materiales.....	41
XI. Recursos Físicos.....	42
XII. Consideraciones éticas	42
XIII. Plan de análisis estadístico	43
XIV. Descripción general del estudio	43
XV. Resultados	45
XVI. Discusión	71
XVII. Conclusiones	74
XVIII. Iconografía	75
XIX. Anexos	78
XX. Bibliografía	80

ANTECEDENTES

El melasma es una hiperpigmentación facial asintomática, de etiología desconocida, multifactorial y de evolución crónica, se desarrolla lenta y simétricamente en áreas expuestas al sol; se caracteriza por manchas hipercrómicas café claro a oscuro, las cuales pueden ser puntiformes o confluentes. Las mejillas, labio superior, mentón y frente son las localizaciones más comunes.

Predomina en las mujeres en un 90%, es motivo de consulta muy frecuente aunque la incidencia se desconoce.¹

Los estudios epidemiológicos muestran que es una dermatosis común en las razas de piel oscura, frecuente entre los latinos, afroamericanos, africanos, asiáticos y originarios de las islas del pacífico.²

De acuerdo con algunas publicaciones, el 50% al 60 % de las mujeres desarrollan melasma durante el embarazo³, disminuye 6 a 18 meses después del parto y puede desaparecer total o parcialmente.⁴ Se calcula que ocurre en el 10% de los hombres.

I. Etimología

El término Cloasma se utilizó para describir su presencia durante el embarazo e incluso se llegó a denominar “máscara del embarazo”, sin embargo es incorrecto ya que Cloasma deriva de la palabra griega *cholazein*, que quiere decir “ser verde”.

Actualmente prefiere emplearse la palabra melasma, que también proviene del griego *Melas*, que quiere decir “negro”.⁵

II. Etiología

La causa precisa del melasma se desconoce. Se han implicado múltiples factores en su etiopatogénesis, estas incluyen: Factores genéticos, exposición a rayos UV, embarazo, anticonceptivos orales, tratamientos con estrógenos y progestágenos, disfunción tiroidea, cosméticos y algunos medicamentos fototóxicos y anticonvulsivantes; de todos estos factores, parece ser que los más importantes son la exposición a rayos UV, influencia hormonal y genética.

III. Clasificación

Se reconocen clínicamente tres patrones de melasma:

- 1) centrofacial (64%)
- 2) malar (20%)
- 3) mandibular (16%)

La exploración bajo luz de Wood es útil para clasificar el tipo específico de melasma en correlación con los gránulos de pigmento (melanosomas) en la epidermis o dermis.⁶

La luz de Wood, desarrollada en 1903 por Robert W. Wood, es un sistema de luz ultravioleta filtrada, generada por radiación de mercurio de alta presión al pasar por un filtro de fósforo-óxido-níquel. Desde entonces se ha utilizado la Luz de Wood para múltiples dermatosis como: tiña capitis, eritrasma, porfiria cutánea tarda.

La luz de Wood (340-400 nm) se absorbe en la piel y el espectro visible (400-700 nm) se emite, de tal manera que la lesión fluoresce o acentúa su color. Este fenómeno se explica por las propiedades ópticas de la piel: en cualquier capa de ésta, la luz puede ser reflejada de nuevo hacia la superficie, diseminada (esparcida de su ruta original) o absorbida por los tejidos. La luz que no se refleja, esparce o absorbe, se transmite a los tejidos profundos. Mientras mayor sea la longitud de onda, mayor la penetración de los fotones en la piel. La luz visible por lo tanto, penetra más profundo que la luz ultravioleta (longitudes de onda 320-400 nm), la luz roja (700 nm) y la luz azul (400 nm).

La melanina absorbe ambas y constituye el mayor cromóforo en la piel⁷, por consiguiente, el color observado en el área melanizada está constituido por aquellas longitudes de onda que son reflejadas de nuevo al ojo, desde la profundidad a la superficie. Si la melanina se encuentra muy superficial, la mayoría de la luz se absorbe y solo una pequeña cantidad de luz regresa al ojo, de esta forma, el pigmento epidérmico es más aparente bajo la luz de Wood, que el pigmento dérmico.⁸

Se han descrito tres variedades de melasma en base a la exploración con luz de Wood. 1) Epidérmico, 2) Dérmico, y 3) Mixto

IV. Melanogénesis

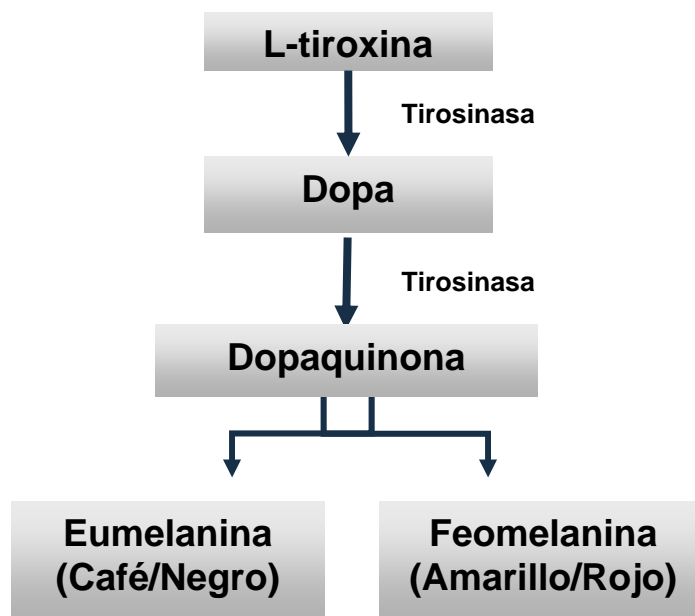
El sistema pigmentario humano empieza a desarrollarse durante los primeros dos meses de la embriogénesis. Las células del neuroectodermo se diferencian en melanoblastos que migran hacia la epidermis, ojos, tracto gastrointestinal y leptomeninges, entre las 8 a 10 semanas de gestación, las células pigmentarias han alcanzado la epidermis y han empezado a madurar hacia melanocitos capaces de producir melanosomas y sintetizar melanina.⁹

La unidad melano-epidérmica, se encarga de la síntesis y distribución de melanina, se compone de 1 melanocito por cada 36 queratinocitos. El melanocito produce melanina, este pigmento se sintetiza y almacena dentro de organelos especializados llamados melanosomas, los cuales la transportan desde el melanocito por medio de las dendritas hacia los queratinocitos.¹⁰

Una sola enzima, la tirosinasa, es responsable de iniciar la síntesis de melanina. La proenzima tirosinasa es activada cuando los melanocitos son incitados por la hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), producida en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria a partir de la Pro-opiomelanocortina, la cual también produce la hormona adrenocorticotropina (ACTH). Estas dos hormonas se unen a receptores específicos conocidos como receptores de melanocortina-1 (MC-1R), los cuales son inducidos en la piel por la radiación UV, con el consecuente aumento de la pigmentación cutánea. La α -MSH se localiza predominantemente en las capas superiores del estrato espinoso y estrato granuloso en la piel perilesional. La α -MSH estimula la actividad tirosinasa y la síntesis de melanina *in vivo*.¹¹

La tirosinasa cataliza la conversión de tirosina a dopa y de dopa a dopaquinona. La dopaquinona sobrelleva una serie de oxidaciones espontáneas a numerosos índoles que se polimerizan en melanina y depositan en la subestructura lamelar del melanosoma. Se han caracterizado 2 variedades de melanina químicamente: eumelanina, de color café a negro y feomelanina, de color amarillo a rojo. (Figura 1)

Fig 1. Síntesis de Melanina



Algunos agentes físicos y químicos pueden alterar la síntesis de melanina, por ejemplo la luz del sol o la inflamación aumentan su producción, mientras que la hidroquinona e hidrocortisona la disminuyen.

Se supone que las anomalías genéticas que llevan a la hiperpigmentación pueden ocurrir en todos los niveles de la melanogénesis, por mecanismos que son opuestos a aquellos que causan hipopigmentación.

V. Factores endócrinos y pigmentación de la piel

La piel humana es un órgano endócrino-competente capaz de producir, convertir y reaccionar a hormonas endócrinas. Las anomalías en las cantidades de hormonas pueden producir cambios anormales en la piel.¹²

La actividad y proliferación de melanocitos puede ser estimulada o inhibida por una gran variedad de factores; tanto los melanocitos epidérmicos como dérmicos responden a hormonas. La hormona melanogénica mejor descrita es la α -MSH (Hormona melanocito estimulante) derivada de la glándula pituitaria. Sin embargo, los efectos de otras hormonas, particularmente las esteroideas en la pigmentación cutánea se han conocido por décadas. La rara incidencia de melanoma en individuos prepuberes y los diferentes pronósticos de pacientes con melanoma multíparas y no menopáusicas versus nulíparas y menopáusicas apoyan aun más esta controversia, de que las células pigmentarias son blanco directo de varios factores endócrinos. Una variedad de hormonas tales como MSH, estrógeno, testosterona, glucocorticoides, vitamina D3 y prostaglandinas, se sabe que afectan la función de las células pigmentarias, su proliferación o ambas.

VI. Respuesta de melanocitos a luz ultravioleta

Un estimulante importante en la función del melanocito es la luz ultravioleta (UV);. Está bien documentado que la luz UV aumenta el número de células dopa-positivas con dendritas prominentes en la epidermis; el efecto es debido a la estimulación de la actividad melanogénica o a un ritmo mayor de proliferación melanocítica.

En la piel humana, el color y la habilidad de un individuo de “broncearse” se determinan genéticamente; exposiciones repetidas o prolongadas a luz UV resulta en la estimulación de la capacidad proliferativa de las células pigmentarias, con la activación de melanocitos “apagados”. La actividad de la tirosinasa, la principal enzima reguladora de la vía biosintética de melanina, se estimula, y se aumenta la transferencia de los melanosomas maduros hacia los queratinocitos.

La melanina responde a la luz UV de tres formas; oscurecimiento, migración y síntesis. Se sabe que la migración de la melanina ocurre varios días después de la exposición a una fuente de luz UV . La formación de melanina empieza de dos a tres días y alcanza un máximo después de 19 días, cesa después de un mes. La piel no regresa a su contenido de melanina inicial hasta después de 9 meses y medio.¹³

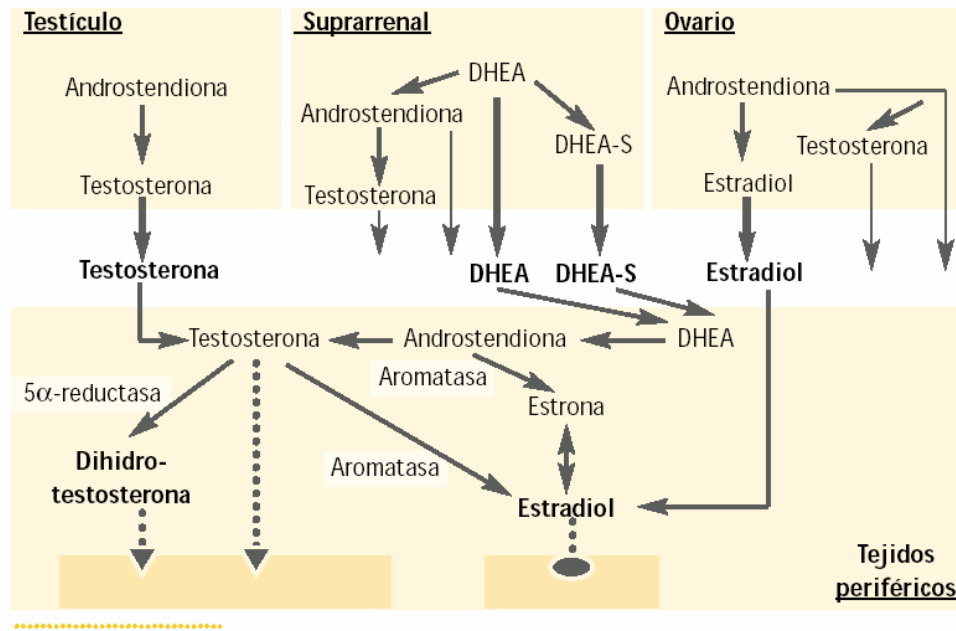
La luz UV por lo tanto, origina una compleja cadena de eventos resultando en la estimulación de la melanogénesis.

VII. Metabolismo de las Hormonas Esteroideas

Las hormonas esteroideas están relacionadas estructuralmente, provienen bioquímicamente del colesterol que es cedido fundamentalmente de las lipoproteínas circulantes (LDL-colesterol), aunque su procedencia se realiza en el interior celular a partir de acetil-CoA, o por hidrólisis de los ésteres del colesterol mediante la colesterol esterasa. Estas hormonas se producen en células específicas de los testículos, la corteza adrenal, ovarios y placenta. Los testículos serían los encargados de secretar principalmente testosterona (andrógenos), la corteza adrenal produce la aldosterona, cortisol y la DHEA (dehidroepiandrosterona), los ovarios sintetizan los estrógenos que engloban el estradiol, 4-androsteno-3, 17-diona y la progesterona, por último estaría la placenta que también secreta estradiol y progesterona, además de el estriol.

Esta distribución no es estricta, ya que la corteza suprarrenal sintetiza también en pequeña medida esteroides gonadales, igual que el testículo lo hace con los estrógenos y el ovario con los andrógenos, todas las glándulas esteroidogénicas son capaces de producir progesterona, aunque no la segreguen por tratarse de una molécula precursora de otras hormonas esteroideas. (Figura 2.)

Fig 2. Síntesis de Hormonas esteroideas



Los esteroides biológicamente activos, concretamente los andrógenos y los estrógenos, también se forman en tejidos periféricos a partir de precursores esteroideos que circulan en la sangre, dichos tejidos incluyen la piel, hígado, cerebro, tejidos mamario y adiposo.

Los esteroides no se almacenan en cantidades apreciables, sino que una vez que son secretados, pasan a la circulación general, se distribuyen por todos los tejidos corporales, siendo posteriormente metabolizadas principalmente en el hígado.

La función principal de las hormonas sexuales esteroideas es el desarrollo, crecimiento, mantenimiento y regulación del sistema reproductor. Actúan en tejidos periféricos y sistema nervioso central (SNC).

Estrógeno

El estrógeno natural más potente en seres humanos es el 17 b-estradiol, seguido por la estrona y el estriol. Los ovarios constituyen la principal fuente de estrógenos circulantes en premenopáusicas. El principal producto secretor es el estradiol, sintetizado por células de la granulosa a partir de precursores androgénicos proporcionados por células de la teca. En varones y en posmenopáusicas, la principal fuente de estrógenos es el estroma del tejido adiposo, donde se sintetiza estrona a partir de deshidroepiandrosterona, secretada por la corteza suprarrenal. De este modo, la concentración de estrógenos está regulada en parte por la disponibilidad de precursores androgénicos.

Testosterona

La testosterona es secretada en los testículos, constituye el principal andrógeno en el plasma de los varones. En mujeres, tanto los ovarios como las suprarrenales sintetizan pequeñas cantidades de testosterona. En muchos tejidos blanco para los andrógenos, la testosterona se reduce en la posición 5a dihidrotestosterona, que sirve como el mediador intracelular de casi todos los efectos de la hormona y el cual tiene la mayor potencia androgénica. Hay otros andrógenos débiles, entre ellos androstenediona, precursora de testosterona, la deshidroepiandrosterona, y los metabolitos de la dihidrotestosterona: 5-androstano-3a, 17b-diol y androsterona. La unión de esos esteroides al receptor de andrógenos es tan débil, que es poco probable que puedan actuar de manera directa como hormonas a concentraciones fisiológicas. La testosterona (pero no la dihidrotestosterona) también se puede aromatizar hacia estradiol en diversos

tejidos extraglandulares, vía que explica la mayor parte de la síntesis de estrógenos en varones y posmenopáusicas.

Hormonas Gonadotropas. LH y FSH

Las hormonas hipofisarias llamadas hormona luteinizante (lutropina, LH) y hormona estimulante del folículo (felitropina, FSH), así como la hormona placentaria relacionada, gonadotropina coriónica (coriogonadotropina, CG), se denominan genéricamente hormonas gonadotrópicas, debido a sus efectos en las células gonadales esas tres hormonas muestran relación estructural entre sí y con la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Las hormonas LH y FSH juntas regulan el crecimiento testicular, la espermatogénesis y esteroidogénesis.

En hombres, la liberación de LH y FSH es muy concordante, aunque la magnitud de los impulsos de LH es mayor que la de los de FSH. Al contrario de lo que sucede en mujeres, este patrón paralelo de secreción de LH y FSH persiste durante todo el lapso de vida de los varones.¹⁴⁻¹⁶

VIII. Eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada

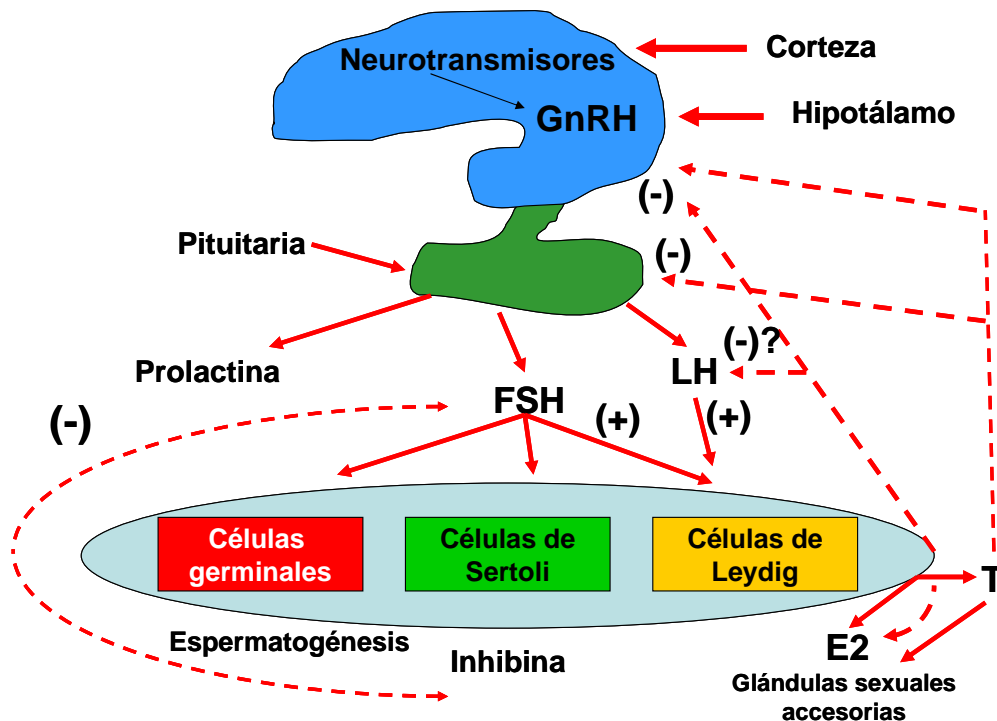
La regulación de la síntesis y secreción de las gonadotropinas se media por la acción que el sistema nervioso central ejerce sobre la hipófisis anterior. Un decapeptido es el directamente responsable de la estimulación del gonadotropo, denominándose desde entonces hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH.)¹⁷⁻
19.

La síntesis de la GnRH se efectúa en las neuronas especializadas del hipotálamo preóptico²⁰. Este péptido es secretado en forma pulsátil por las

terminales neuronales hacia una red capilar especializada que rodea a la eminencia media, una vez que alcanza la circulación porta-hipofisiaria es transportado hacia la hipófisis anterior, estimulándose la síntesis y secreción tanto de LH como de FSH²¹. Se ha demostrado que los pulsos de frecuencias altas (pulsos rápidos) favorecen la síntesis y secreción de LH, mientras que los pulsos de frecuencias bajas (pulsos lentos) favorecen la secreción de FSH^{22,23}

Ambas gonadotropinas hipofisiarias ejercen su acción sobre las gónadas (testículos u ovarios) al estimular la síntesis de esteroides sexuales, así como la maduración de los gametos²⁴. En los testículos, el sitio primario de acción de la FSH es el epitelio de los túbulos seminíferos, donde se une a la cara basal de las células de Sertoli con la consecuente estimulación de la espermatogénesis y del complejo enzimático de aromatasas que convierte a la testosterona en estradiol; en el ovario, la FSH se une a sus receptores en las células de la granulosa para estimular el desarrollo folicular. La LH induce la síntesis y secreción de andrógenos en las células de Leydig, siendo el principal de éstos la testosterona; en la mujer, la LH estimula la esteroidogénesis ovárica^{25,26}.

Fig. 3 Eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada



IX. Efecto de hormonas esteroideas sobre melanocitos

Las hormonas esteroideas, particularmente estrógenos y testosterona, aumentan la pigmentación en la piel de varias especies de mamíferos. Generalmente, la piel que rodea los genitales y areola responden a los efectos de las hormonas sexuales; en las mujeres, el embarazo aumenta el color en los pezones y areola, un efecto frecuentemente acompañado por aumento en la pigmentación de la piel de la cara. Se ha comunicado que la castración de los hombres resulta en disminución de la pigmentación cutánea, mientras que la inyección de andrógenos la aumenta. De entre estas hormonas, los estrógenos producen la mayor pigmentación a nivel de pezones y areola.

Existe evidencia clínica que sugiere que la función normal del melanocito está sujeta a influencias hormonales; se ha encontrado que los melanocitos contienen receptores de estrógeno tanto en el citoplasma como en el núcleo.^{27,28}

Sin embargo, las respuestas hormonales de estas células es variable. La incubación de los melanocitos con beta-estradiol resulta en una estimulación dosis-dependiente de la actividad de la tirosinasa. La síntesis de melanina, que se correlaciona con la actividad de la tirosinasa, aumenta de manera similar.^{29,30}

Se ha descrito que las hormonas pituitarias y ováricas inducen hiperpigmentación, posiblemente por estimular la melanogénesis de melanocitos epidérmicos, este mecanismo explicaría la patogénesis del melasma, el cual habitualmente se desarrolla en la etapa adulta temprana y la menopausia, periodos en los cuales se mantiene una concentración elevada de hormonas ováricas séricas.³¹

Esta influencia hormonal se ha documentado sobre todo en estudios sobre lesiones pigmentarias como el melanoma, donde se ha encontrado que tanto los melanocitos y las células del melanoma que presentan estos receptores estrogénicos, sufren cambios con las alteraciones de las hormonas vistas en la pubertad, menarquia y embarazo.³²

X. Melasma y hormonas esteroideas

Dentro de los factores hormonales, los estrógenos y progesterona han sido implicados en la patogénesis del melasma. Esto es por su frecuente asociación con el embarazo, anticonceptivos y administración de dietilbestrol para el tratamiento del cáncer prostático en hombres, así como por el uso de estrógenos

conjugados en mujeres postmenopáusicas.³³ En algunos casos de melasma en mujeres, se cree que puede representar un síntoma de disfunción ovárica leve subclínica.³⁴

Debido a que la exposición a la luz ultravioleta no siempre es directamente proporcional a la intensidad de luz solar recibida, se considera que hay factores adicionales del huésped para su presentación. Se han sugerido los cambios hormonales ya que el melasma está estrechamente relacionado con el embarazo.³⁵

En un estudio se encontró que niveles elevados de estrógeno por arriba de lo normal durante el ciclo menstrual, puede explicar la persistencia del melasma.³⁶

Otro estudio concluye que las pacientes embarazadas con melasma presentan niveles normales de MSH, lo que sugiere que esta hormona no está implicada en el desarrollo de melasma, sino que es por efecto directo de las hormonas esteroideas en clonas de melanocitos predispuestos.³⁷

Se ha observado que en pacientes masculinos que utilizan etilestilbesterol para el tratamiento del cáncer de próstata desarrollan melasma, lo que sugiere a los estrógenos como posible factor etiológico.

En una investigación realizada en hombres con melasma, comparado con grupo control, se encontró que los hombres afectados tenían niveles de LH significativamente mayores y la testosterona marcadamente menor, mientras que en la FSH no se encontraron cambios significativos entre los dos grupos. Los resultados encontrados sugieren una resistencia testicular sutil.³⁸

XI. Melasma y Herencia

Más del 30% de los pacientes tienen antecedentes familiares de melasma. Se ha comunicado el desarrollo de melasma en gemelos idénticos, mientras que otros hermanos bajo las mismas condiciones no lo desarrollan.

Se ha descrito que un número significativo de pacientes con melasma tienen una tendencia familiar para este padecimiento. En un grupo de 25 pacientes estudiados, 19 pacientes (70%) presentaron antecedentes familiares de melasma.³⁹

XII. Estudios de laboratorio y auxiliares del diagnóstico

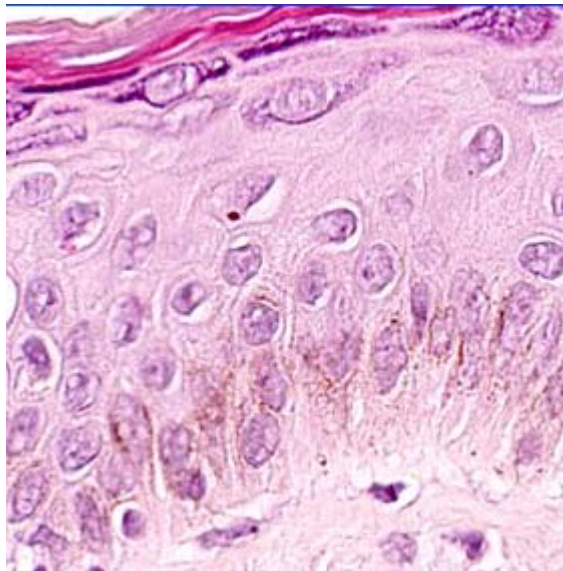
Generalmente no se requieren exámenes de laboratorio; se debe considerar revisar la función tiroidea.

La exploración con luz de Wood ayuda a localizar el pigmento que se encuentra en la epidermis o dermis; en muchos casos puede encontrarse en ambas localizaciones.

XIII. Histopatología

Las características histopatológicas del melasma son variadas. Generalmente presentan atrofia epidérmica leve a moderada y elastosis, cambios sugestivos de daño solar crónico. Se encuentra aumento de la melanina en toda la epidermis, incluyendo el estrato córneo, mientras que en la piel normal, la melanina se limita a la capa basal, lo que sugiere que existe una síntesis aumentada de melanosomas así como la transferencia de éstos a los queratinocitos.⁴⁰ (Figura 4.)

Fig. 4 Melasma, corte histopatológico. H & E 40x



Con la tinción de Fontana-Masson los melanocitos se observan altamente dendríticos, anastomosándose unos con otros, con arborización de las dendritas. En la dermis superficial y profunda se pueden encontrar aumento de melanófagos esparcidos sin datos de infiltrado inflamatorio.

XIV. Calidad de vida y Melasma

El melasma es una dermatosis fácilmente detectable, los pacientes , principalmente mujeres, usan numerosos cosméticos y tratamientos sin prescripción médica en un intento por esconder esta dermatosis.

Cuando existen lesiones faciales desfigurantes, el bienestar general emocional de un individuo puede afectarse significativamente, contribuyendo a un descenso en su funcionamiento social, productividad en el trabajo y baja autoestima. El melasma presenta distintivamente mayor impacto psicosocial que físico en la vida del paciente.⁴¹

Basados en un instrumento para analizar calidad de vida en mujeres con melasma, se encontró que esta afección tiene un impacto significativo en la calidad de vida. En una muestra de 102 mujeres, se observó que los principales aspectos afectados por el melasma fueron la vida social, recreación y bienestar emocional.⁴²

XV. Tratamiento

El tratamiento del melasma siempre ha sido un reto; la etiología multifactorial la hace una discromía difícil de tratar. Afortunadamente, el melasma de tipo epidérmico es el más común y también el mejor tratable. La variedad dérmica es muy difícil de tratar, ya que el pigmento se encuentra atrapado en la dermis en los gránulos de melanina dentro de los melanóforos.

El tratamiento del melasma depende de la intensidad del cuadro. Los principales factores que determinan el grado de afección en leve, moderado o

severo, incluyen la extensión de la superficie afectada, la intensidad de la pigmentación y la homogeneidad del área afectada.

Area de superficie—entre mayor el porcentaje de superficie afectada, más extensa la enfermedad. En una escala de 1 a 4, con 4 siendo la máxima afectación (ambas mejillas = 2, mentón =1, frente =1), el melasma que afecta toda la cara se considera severo; un paciente con melasma en ambas mejillas el mentón o frente será 3 (moderado); y un paciente con melasma sólo en el área maxilar (ambas mejillas) o sólo en el mentón o la frente será 2 (leve).

Intensidad de pigmentación relativa a piel normal adyacente—en una escala de 1 a 3, 1 tono de diferencia se considera leve, 2 tonos se considera moderado y 3 tonos se considera severo.

Homogeneidad de las lesiones—Se considera a las lesiones homogéneas más severas que las heterogéneas en una escala de 1 a 3.

Basados en estos indicadores, un resultado de 3 a 5 de una escala de 10 se clasifica como melasma leve, 6 a 8 como melasma moderado y 9 a 10 es melasma severo. Esta escala provee un método objetivo para la evaluación clínica en pacientes con melasma.

Ya que el melasma es una discromía crónica, recurrente e inducida por la luz en una persona predispuesta genéticamente, el tratamiento requiere considerar los siguientes 3 principios: 1) Protección de la luz solar, 2) Inhibición de la actividad melanocítica, es necesaria para el tratamiento exitoso aun después de la remoción de la melanina, y 3) tratamiento crónico y adyuvante.

Protección solar

Además del tratamiento con protectores solares contra UVA y UVB, los pacientes deben de utilizar sombreros amplios durante sus actividades al aire libre y deben de evitar la exposición solar en las horas pico de luz UVB (10 am. a 3 pm.). Se deben evitar los baños de sol.

Agentes fenólicos hipopigmentantes

Hidroquinona

La Hidroquinona (HQ) es un compuesto fenólico que aclara el color de la piel, al disminuir la producción de pigmento melanocítico por medio de degradación y auto-oxidación, tirosinasa, y oxidasas de fenol en radicales de oxígeno altamente reactivos, semiquinonas y quinonas. Estas sustancias reactivas previenen la producción de melanina dentro de los melanosomas, con aumento de la degradación de melanosomas, al ser transferidos a queratinocitos adyacentes. La HQ por lo tanto, interrumpe la función y proliferación de melanocitos. De esta manera, la aplicación tópica de HQ produce una reducción gradual de la pigmentación por una regulación a la baja de melanocitos, desde prevención de la producción de melanosomas hasta su transferencia a los queratinocitos.

La HQ al 4% es la terapia estándar para el melasma y ha sido utilizada por más de 5 décadas. Las concentraciones más bajas son, por lo general, clínicamente efectivas para una forma más leve de la entidad. Las concentraciones altas (hasta 10%) han sido utilizadas efectivamente en el

tratamiento de melasma severo. Sin embargo, el uso crónico de HQ tópica, aun en concentraciones bajas (2%), puede asociarse con un riesgo alto de ocronosis exógena, una condición desfigurante que resulta, en general, por el uso prolongado de concentraciones altas de hidroquinona. Esto ocurre especialmente en personas de piel oscura. Las concentraciones altas de HQ también pueden inducir irritación, así como inducción de ocronosis exógena. La ocronosis se caracteriza por una pigmentación reticulada y oscura, comúnmente afectando las mejillas, frente y regiones periorbitarias.

La efectividad de HQ al 4% se observa hasta aproximadamente a las 20 semanas de uso, su eficacia parece estabilizarse después de 6 meses, al emplearse como monoterapia.

Los agentes exfoliantes, tales como los alfa-hidroxiácidos (ej. ácido glicólico), han aumentado la penetración y efectividad de la HQ como un agente despigmentante. Incluso la combinación de HQ 4% con tretinoína o retinol ha mostrado ser efectiva para fotodaño crónico de la cara, cuello y pecho.

La terapia combinada con HQ y tretinoína es una forma efectiva para discromias faciales. La sustitución de tretinoína por retinol lo ha hecho una terapia más tolerable para los individuos con piel sensible, sin disminuir su efectividad.

Compuestos no fenólicos

Ácido azelaico

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico natural (ácido 1,7-heptanedicarboxílico) que ha mostrado efectos terapéuticos beneficiosos en el

tratamiento del acné y alteraciones severas de hiperpigmentación, incluyendo el melasma y lentigo maligno. El ácido azelaico parece tener efectos selectivos en los melanocitos anormales e hiperactivos; sus efectos citotóxicos y antiproliferativos pueden ser mediados vía la inhibición de la actividad oxidoreductasa mitocondrial y la síntesis de DNA. La irrupción de la síntesis de tirosinasa por el ácido azelaico también puede influenciar sus efectos terapéuticos.

Las concentraciones del ácido azelaico del 15 al 20% parece ser bien tolerado en humanos y se ha visto en varios estudios su eficacia en el melasma. Puede haber reacciones de sensibilidad y reacciones fototóxicas pero son raras. El prurito, eritema transitorio, escama y ardor son algunos efectos que pueden aparecer, sin embargo disminuyen de 2 a 4 semanas.

Tretinoína

La eficacia de tretinoína 0.1% ha sido comunicada en el tratamiento de la hiperpigmentación postinflamatoria y melasma; puede presentar efectos colaterales moderados como eritema y descamación. Se ha asociado con hiperpigmentación por lo que debe administrarse junto con agentes aclaradores.

En los pacientes con melasma leve, el uso de las fórmulas que contienen HQ 4% y/o HQ 4% + retinol pueden recomendarse hasta por 6 meses dos veces al día. Posteriormente se puede seguir el tratamiento una vez al día. Después de un año sin recurrencias, el mantenimiento se reduce con la aplicación de tretinoína

en crema cada noche a tolerancia. Si recurre el melasma, se debe volver a los tratamientos con HQ.

En pacientes con melasma moderado es recomendable el uso de HQ 4% o una combinación HQ 4% + retinol puede usarse durante 3 meses para valorar efectividad. En caso de no haber mejoría después de 3 meses, una combinación triple de HQ 4%/tretinoína/corticoesteroide puede usarse diario durante 2 meses.

El tratamiento se continua con aplicación de HQ 4% una vez al día o combinación de HQ 4%+retinol, y tretinoína por las noches a tolerancia por 6 meses. Después de un año sin recurrencia, el mantenimiento se realiza con aplicación de tretinoína en crema por la noche. Si el melasma recurre, el paciente debe recurrir al régimen terapéutico inicial.

Para los pacientes con melasma severo, deben aplicarse la combinación triple por las noches por 2 meses y deben observarse cuidadosamente. Después de 8 semanas los efectos colaterales del esteroide, como telangiectasia y acné esteroideo pueden comenzar a aparecer. Si no se ha mejorado el melasma, la continuación de la triple combinación se recomienda por las noches, con una crema HQ 4%+retinol por las mañanas por 2 a 3 meses más. Después se debe continuar con crema HQ4%+retinol dos veces al día por otros 6 meses, seguidos de terapia de mantenimiento con tretinoína en crema por la noche a tolerancia. Si el melasma recurre, el paciente debe empezar el régimen terapéutico previo que mostró ser efectivo.

El tratamiento tópico para el melasma dérmico o resistente se inicia con la triple combinación de 2 a 3 meses, seguido por una combinación de HQ

4%+retinol por 12 semanas antes de iniciar con peelings químicos de profundidad media.

Al tratar las pieles morenas a oscuras, el médico debe anticipar la hiperpigmentación antes de que ocurra. Por esta razón, se debe instituir terapia aclaradora antes de que se desarrolle la hiperpigmentación.

Se puede utilizar la microdermoabrasión como tratamiento de mantenimiento en la mayoría de los pacientes.

Peelings

Se han utilizado peelings superficiales, medios y profundos para el tratamiento del melasma, sobre todo en pacientes con pieles claras. Los peelings con ácido tricloroacético, resorcinol, alfa-hidroxiácidos con resultados mixtos. Los peelings superficiales pueden provocar hiperpigmentación, mientras que los peelings medios a profundos pueden ocasionar formación de queloides o cicatrices hipertróficas. Otros efectos colaterales de los peelings incluyen atrofia, infecciones, telangiectasia, milia, dilatación de los poros. Los peelings de ácido glicólico (10% a 70%) se han vuelto populares en el tratamiento del melasma. En particular, los peelings de ácido salicílico (20-30%), peelings de ácido glicólico (10-70%) y la microdermoabrasión o peelings físicos, han mostrado tener eficacia en el tratamiento del melasma y otras formas de fotodaño. La microdermoabrasión tiene el menor potencial de complicaciones.

Los peelings no deben ser administrados sin el uso de tratamiento médico óptimo, ya que éste sigue siendo fundamental en el régimen terapéutico, como mantenimiento.

Otra consideración importante al aplicar los peelings químicos en pacientes con melasma es el evitar la inflamación, ya que en las pieles oscuras o en pacientes con tendencia a la hiperpigmentación se traduce como discromías las cuales son más difíciles de tratar. Lo mismo debe considerarse para los procedimientos ablativos; en estos casos es imperativo la fotoprotección pretratamiento y post tratamiento.

En resumen, se puede decir que los 3 pasos importantes para el manejo del melasma son:

Paso I—protección contra UVA y UVB . El paciente debe comprometerse con este tratamiento de por vida.

Paso II—inhibición de la síntesis de melanina y transporte de melanosomas a los queratinocitos. Esto se logra con el uso de agentes despigmentantes como la hidroquinona (HQ).

Paso III—Además del tratamiento médico para el melasma, existen terapias químicas y quirúrgicas que pueden ser utilizadas adjuntamente. Los peelings químicos y físicos pueden utilizarse concomitantemente y regularmente.

El tratamiento profiláctico se basa en el uso de sustancias fotoprotectoras y en la eliminación de sustancias fotosensibilizantes.

Se deben considerar algunas condiciones que pueden interferir con el tratamiento para que éste sea exitoso. Por ejemplo, los pacientes con melasma severo y acné tienen que tratarse diferente que aquellos que tienen melasma severo. El uso de triple combinación en estos pacientes puede agravar el acné,

contribuir a una hiperpigmentación postinflamatoria y a una discromía más severa.⁴³

El pronóstico varía dependiendo si la pigmentación es epidérmica, dérmica o mixta. Por esta razón, el examen con luz de Wood y en algunos casos con biopsia de piel es primordial.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melasma es poco común en hombres; de todos los casos, sólo el 10% corresponden a este género. Se ha visto que presenta las mismas características tanto clínicas como histológicas que en las mujeres. Entre los principales factores etiológicos se encuentran la exposición a rayos UV, influencia hormonal y antecedentes familiares. En diferentes estudios se han encontrado altos niveles de estrógenos y hormona luteinizante, implicados en la aparición del melasma en relación a mujeres sin melasma. Sin embargo este tipo de estudios no se han realizado en varones por lo que nos planteamos la siguiente pregunta.

¿Existen diferencias entre de los niveles de hormonas séricas LH, FSH, Testosterona y Estradiol (E2) en pacientes masculinos adultos con melasma en comparación con hombres adultos sin melasma?

II. JUSTIFICACIÓN

El melasma es una dermatosis muy frecuente que aunque no repercute en la salud física del individuo, puede tener importantes repercusiones a nivel psicosocial y calidad de vida del que lo padece. La causa precisa del melasma no se conoce, sin embargo se han implicado múltiples factores en su etiopatogénesis como influencias genéticas, exposición a radiaciones UV, embarazo, anticonceptivos hormonales, terapias con estrógenos y progesterona, disfunción tiroidea, etc. Ya que aparece principalmente con el embarazo o uso de anticonceptivos en la mujer, se ha asociado fuertemente a hormonas. Existe muy poca literatura acerca del melasma en hombres. Aunque no se han realizado estudios sobre el impacto psicológico en hombres con melasma, se presume que los resultados sean los mismos o incluso pueden verse mayormente afectados, ya que el melasma es un padecimiento casi exclusivo de las mujeres y esto puede contribuir aun mayor deterioro de la calidad de vida, y el desarrollo de una conducta antisocial en su entorno. Con este estudio se pretende encontrar un posible desbalance hormonal en el hombre como factor de la aparición de melasma, para poder apoyar la influencia hormonal como factor etiopatogénico importante en esta entidad y establecer un tratamiento adyuvante encaminado a corregirlo.

III. HIPÓTESIS

Los niveles de hormonas LH, FSH, estradiol y testosterona son mayores en pacientes masculinos adultos con melasma en comparación con hombres adultos sin melasma que acuden a consulta al CDP.

IV. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de niveles plasmáticos de hormonas LH, FSH, estradiol y testosterona con la presencia o no de melasma en pacientes masculinos.

V. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir la asociación de niveles de hormonas con la intensidad del melasma
2. Medir la asociación de niveles de hormonas con la variedad del melasma
3. Medir la asociación de niveles de hormonas con la topografía del melasma
4. Determinar la asociación de niveles de hormonas con la edad del paciente.
5. Identificar antecedentes familiares de pacientes con melasma.
6. Identificar los tipos de melasma más frecuentes en hombres
7. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes masculinos con melasma
8. Explorar asociaciones de condiciones de trabajo de los pacientes con variedad, topografía e intensidad del melasma
9. Determinar la asociación de la edad del paciente con variedad, topografía e intensidad del melasma.

10. Identificar si existe diferencia en la utilización de filtros solares y protección física con variedad, topografía e intensidad del melasma.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar y tiempo

-Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" del 1 de Diciembre del 2005 al 1 de Diciembre del 2006.

Diseño del estudio

Casos y Controles

Muestreo

No probabilística de casos consecutivos

Josep M Argimon Pallas, Josep Jimenez Villa. Métodos de Investigación. Clínica y Epidemiológica. 2a edición. Año 2000. Edit Harcourt.

Tamaño de Muestra

De acuerdo al diseño del estudio y en el cual la variable del resultado es cuantitativa, se utiliza una fórmula para comparación de dos grupos:

$$n = \frac{2(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 S^2}{d^2} \qquad n = \frac{2(7.849)(1.42)}{2.38} = 9.3$$

Si calculamos promedio ponderado de p_1 y p_2 :

$$p = \frac{p_2 + 1p_1}{1 + r} \qquad p = \frac{0.10 + 1(0.90)}{1 + 1} = \frac{1}{2} = 0.5$$

Si calculamos comparación de proporciones:

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 (p)(q)(r+1)}{(d)^2 (r)} \qquad n = \frac{(7.849)(0.5)(0.95)(1+1)}{(0.40)^2 (1)} = \frac{7.45}{0.16} = 46.5$$

VII. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión

Grupo de estudio:

-Pacientes masculinos mexicanos mayores de 18 años con presencia de melasma, con cualquier tipo o extensión de la misma.

Se incluyeron 20 hombres con melasma.

Grupo control:

-Pacientes masculinos mexicanos mayores de 18 años sin melasma

Se incluyeron 19 hombres sanos, sin melasma.

Criterios de exclusión

-Pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea, trastornos de la diferenciación sexual, obesidad, hígado, u otra alteración metabólica o endócrina, pacientes que utilicen sustancias o medicamentos fotosensibilizantes. (ej, tetraciclinas, retinoides)

VIII. VARIABLES DE ESTUDIO

Variables independientes

Estradiol

-Definición conceptual: Hormona esteroidea con numerosas funciones en las mujeres. Principal hormona secretada por el ovario. También es sintetizada y secretada en la placenta y corteza suprarrenal.

-Definición operacional: niveles de estradiol

-Escala de medición: intervalar

-Unidad de medida: pg/ml

Valores normales en hombres: 10- 40 pg/ml

Hormona Luteinizante (LH)

-Definición conceptual: hormona gonadotrópica secretada del lóbulo anterior de la glándula pituitaria. Tanto en hombres y mujeres estimula la producción de hormonas sexuales de las gónadas; las células de Leydig en el testículo responden a LH produciendo testosterona, mientras que en el ovario las células de la teca responden a LH produciendo estrógeno. En las mujeres, la LH surge a mitad del ciclo menstrual y desencadena la ovulación.

-Definición operacional: niveles de LH

-Escala de medición: intervalar

-Unidad de medida: UI/L

Valores normales en hombres: 0.5 a 10 UI/L

Testosterona

-Definición conceptual: hormona esteroidea que colabora en el desarrollo de los órganos genitales y en la aparición de caracteres sexuales secundarios. Se segrega especialmente en los testículos del hombre.

-Definición operacional: niveles de testosterona

-Escala de medición: intervalar

-Unidad de medida: nmol/l

Valores normales en hombres: 9 - 38 nmol/l

Hormona folículo estimulante (FSH)

-Definición conceptual: Hormona gonadotrópica secretada del lóbulo anterior de la glándula pituitaria responsable del desarrollo de los folículos en los ovarios.

-En los hombres, la FSH es vital para la producción de espermatozoides sanos.

-Definición operacional: niveles de FSH

-Escala de medición: intervalar

-Unidad de medida: UI/L

Valores normales en hombres: 1.3-11.5 UI/L

Variables dependientes

Melasma

-Definición conceptual: Hiperpigmentación facial de color café-claro a oscuro localizada en región frontal, malar o mandibular.

-Definición operacional: se hará exploración física para hacer diagnóstico clínico de melasma.

-Escala de medición: nominal

-Unidad de medida: positivo o negativo

Piel sana

-Definición conceptual: La piel sana es una piel lisa, fina, lubricada.

-Definición operacional: Piel de cara libre de patología, determinada por un dermatólogo

-Escala de medición: nominal

-Unidad de medida: positivo o negativo

Variables asociadas

Edad

-Definición conceptual: Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento

-Definición operacional: Edad en años en el momento del estudio

-Escala de medición: continua

-Unidad de medida: años

Condiciones de trabajo

-Definición conceptual: actividad laboral realizada durante el día protegido del sol o bajo el sol

-Definición operacional: se cuestionará al paciente y se registrará en el Anexo 1.

-Escala de medición: ordinal

-Unidad de medida: Protegido del sol (no expuesto a luz ultravioleta)

Bajo el sol (expuestos a luz ultravioleta)

Lugar de residencia

-Definición conceptual: lugar en donde vive actualmente la persona por lo menos 5 años.

-Definición operacional: se cuestionará al paciente y se registrará en el Anexo 1.

-Escala de medición: Ordinal

-Unidad de medida: Zona Urbana

Zona Rural

Evolución

-Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde que nota la presencia de melasma hasta la actualidad.

-Definición operacional: Se cuestionará al paciente y se registrará en el anexo 1

-Escala de medición: Intervalar

-Unidad de medida: Años

Horas de exposición al sol

-Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde que el paciente se pone en contacto con los rayos ultravioleta durante el día.

-Definición operacional: Se cuestionará al paciente y se registrará en el anexo 1

-Escala de medición: Intervalar

-Unidad de medida: Horas

Antecedentes familiares

-Definición conceptual: antecedentes en la familia de melasma

-Definición operacional: se cuestionará al paciente y se registrará en el Anexo 1.

-Escala de medición: nominal

-Unidad de medida: positivo o negativo

Variedad del Melasma

-Definición conceptual: clasificación de acuerdo al grado de pigmentación y capas afectadas de la piel

-Definición operacional: se observará con luz de Wood para notar los diferentes grados de pigmento.

-Escala de medición: ordinal

-Unidad de medida: epidérmico, dérmico, mixto.

Topografía del Melasma

- Definición conceptual: clasificación de acuerdo a los sitios afectados de la cara.
- Definición operacional: se determinará el área afectada por observación del dermatólogo
- Escala de medición: nominal
- Unidad de medida: centofacial, malar, mandibular.

Intensidad del Melasma

- Definición conceptual: clasificación de acuerdo a la extensión del melasma
- Definición operacional: se determinará por observación del dermatólogo utilizando la escala de Dra. Maritza Perez.⁴³
- Escala de medición: ordinal
- Unidad de medida: leve, moderado, severo.

Uso de filtros solares

- Definición conceptual: uso de agentes (cremas o geles) tópicos que bloqueen las radiaciones ultravioleta A y B.
- Definición operacional: se interrogará al paciente y se registrará en el Anexo 1.
- Escala de medición: nominal
- Unidad de medida: positivo o negativo

Protección física

Definición conceptual: Uso de prendas físicas para evitar la exposición a rayos ultravioleta.

Definición operacional: Se cuestionará al paciente y se registrará en el anexo 1

Escala de medición: Nominal

Unidad de medida: Positivo o negativo

IX. RECURSOS HUMANOS

Investigador principal

Investigador titular

Investigadores asociados

X. RECURSOS MATERIALES

Lámpara de luz de Wood

Tubos de ensayo

Criotubos

Torundas con benzal

Vacutainer

Ligadura

Centrífuga

Refrigerador

Kits de radioinmunoanálisis para la determinación de hormonas.

Computadora con programa SPSS para análisis estadístico

XI. RECURSOS FÍSICOS

Área de consulta del Centro Dermatológico Pascua

Laboratorio clínico del Centro Dermatológico Pascua

Laboratorio de la Unidad de Investigación en Nutrición del Centro Médico Nacional

Siglo XXI.

XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética Institucional. Se considera un estudio de riesgo mínimo porque sólo se efectuará venopunción para toma de sangre sin ninguna otra intervención. En algunos casos, la venopunción puede provocar en el sitio de la misma piel roja, inflamación, coloración violácea y dolor; en cuyo caso se dará tratamiento.

Se informará al paciente sobre el procedimiento y confidencialidad del estudio en forma verbal y escrita a través de una carta de consentimiento informado.

XIII. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión paramétrica y no paramétrica según la distribución del grupo en estudio.

Para valorar las diferencias entre los dos grupos se empleó prueba de t de student. Para las comparaciones entre todos los grupos de estudio se utilizó análisis de varianza en rangos de una vía, de Kruskal-Wallis.

Se comparó la proporción de pacientes con LH, FSH, Testosterona y E2 anormal y con melasma con los pacientes con LH, FSH, Testosterona y E2 normal y con melasma con razón de momios y X^2 .

XIV. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A los pacientes que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado (Anexo 1), que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron alguno de los de exclusión, se les realizó un cuestionario (Anexo 2) sobre condiciones sociodemográficas, edad, y antecedentes familiares, etc. Se exploró clínicamente anotando la topografía y se clasificó, en caso de padecerlo, la severidad del melasma. Se determinó el tipo de melasma utilizando la lámpara con luz de Wood que se encuentra en el Centro Dermatológico Pascua en el laboratorio de micología. Posteriormente se tomó muestra sanguínea previo ayuno de 12 horas, a todos los casos y controles para determinación de niveles hormonales de LH , E2, FSH y testosterona. Cada muestra sanguínea permaneció durante 30 minutos a temperatura ambiente con el fin de que se coagulase. Se centrifugaron las muestras y se procedió a hacer alícuotas para

almacenarse en criotubos en un refrigerador a -70°C hasta el procesamiento de las muestras. Se enviaron las muestras al laboratorio de la Unidad de Investigación en Nutrición del Centro Médico Siglo XXI donde se analizaron los niveles hormonales por duplicado con técnica de Radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo con reactivos de la marca DiaSorin s.r.l.

XV. RESULTADOS

Se realizó un estudio comparativo para conocer los niveles hormonales en pacientes con melasma y sujetos que no presentan esta dermatosis, se incluyeron 39 pacientes masculinos adultos de los cuales 20 eran casos de la consulta externa del CDP durante el período comprendido de abril 2006 a junio del 2006 y 19 controles que aceptaron participar en el estudio. A todos los sujetos se les realizaron pruebas de función hepática para descartar hepatopatía.

Características clínico epidemiológicas

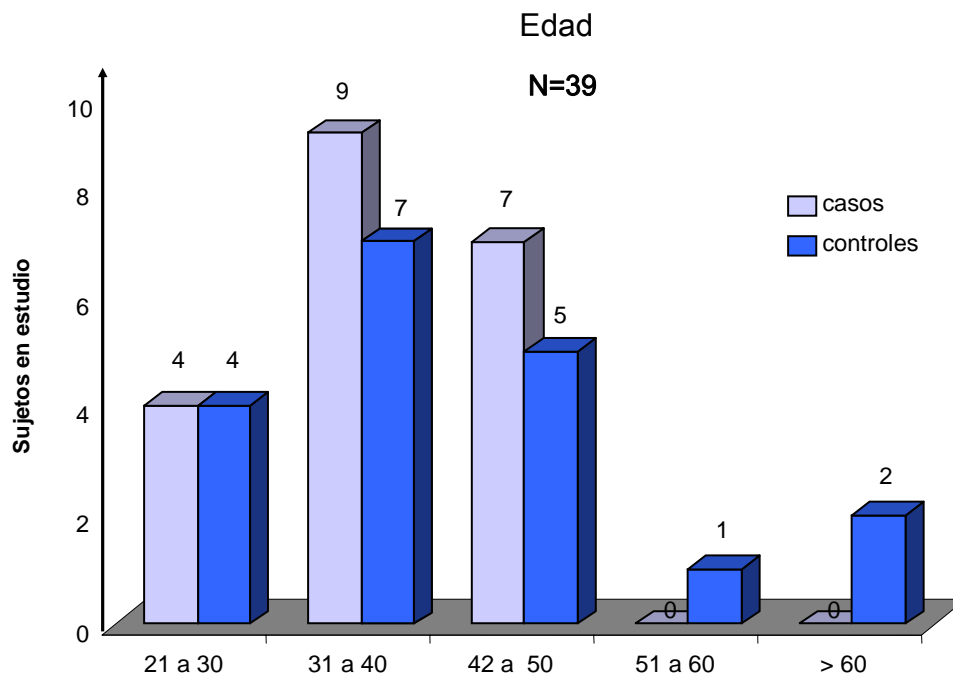
Las edades para los casos fueron de 30 a 49 años con un promedio de 37 ± 5.8 años. En el caso de los controles las edades abarcaron de 22 a 62 años con un promedio de 38.6 ± 11 años. (Tabla y Gráfica 1.)

Tabla 1.

Edad

grupo de edad	casos	controles	Total
21 a 30	4	4	8
31 a 40	9	7	16
42 a 50	7	5	12
51 a 60	0	1	1
> 60	0	2	2
Total	20	19	39
Mínimo	30	22	
Máximo	49	62	
Promedio	37	38,6	
Desviación estándar	5,8	11	

Gráfica 1.



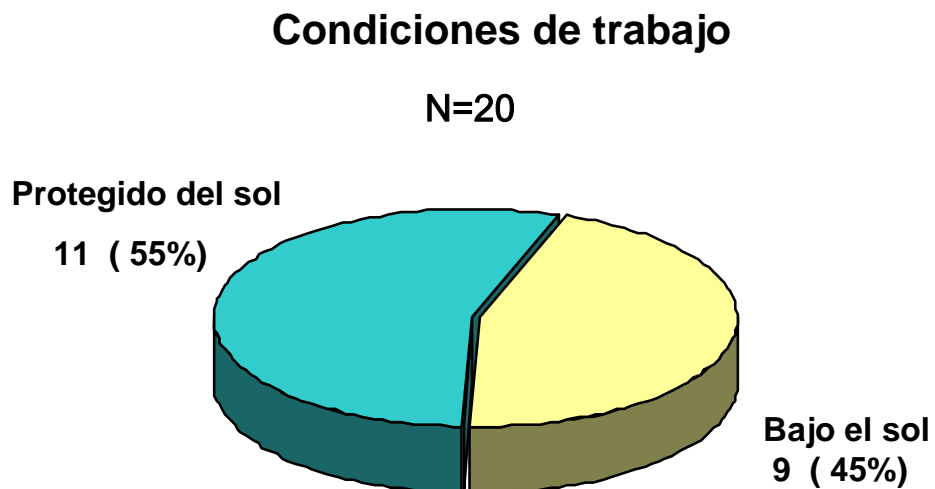
De los 20 casos, 9 pacientes refirieron trabajar en lugares protegidos del sol mientras que 11 pacientes al aire libre. (Tabla 2 y gráfica 2.)

Tabla 2.

Condiciones de trabajo

Condiciones de trabajo	casos	%
Bajo el sol	9	45
Protegido del sol	11	55
Total	20	

Gráfica 2.



En cuanto al lugar de residencia, la mayoría de los pacientes son residentes del Estado de México (10) y área metropolitana del D.F.(9). Sólo 1 paciente es residente del estado de Puebla. (Tabla 3 y Gráfica 3)

Tabla 3.

Lugar residencia

Residencia	casos	%
Edo de México	10	50
D. F.	9	45
Puebla	1	5
Total	20	100

Gráfica 3.



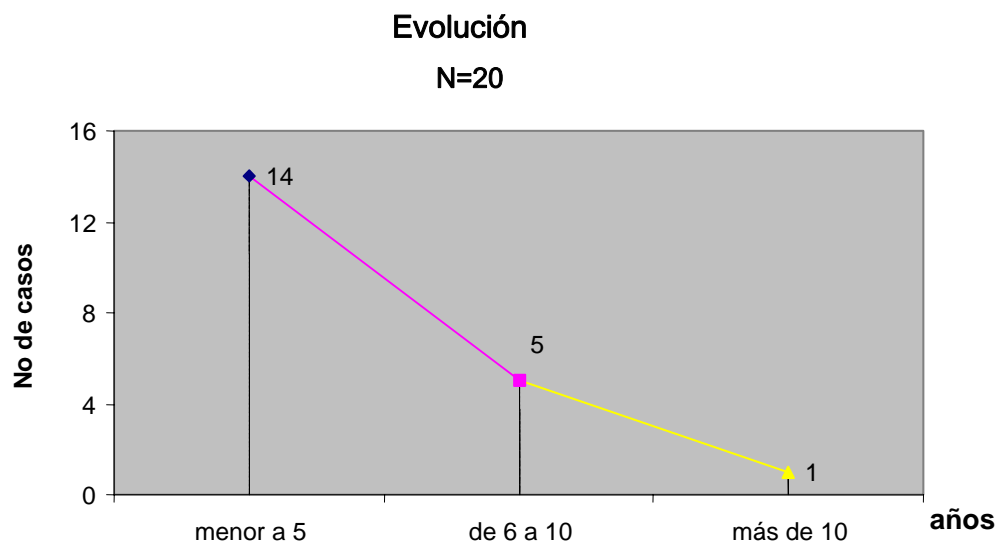
De acuerdo a los años de evolución del padecimiento, los años abarcaron de 5 meses a 15 años con un promedio de 4.4 años. Catorce pacientes refirieron una evolución menor a 5 años, cinco pacientes con evolución de 6 a 10 años y un paciente con más de 10 años de evolución. (Tabla 4 y Gráfica 4).

Tabla 4.

Evolución

Años de evolución	Casos	%
menor a 5	14	70%
de 6 a 10	5	25%
más de 10	1	5%
Total	20	1

Gráfica 4.



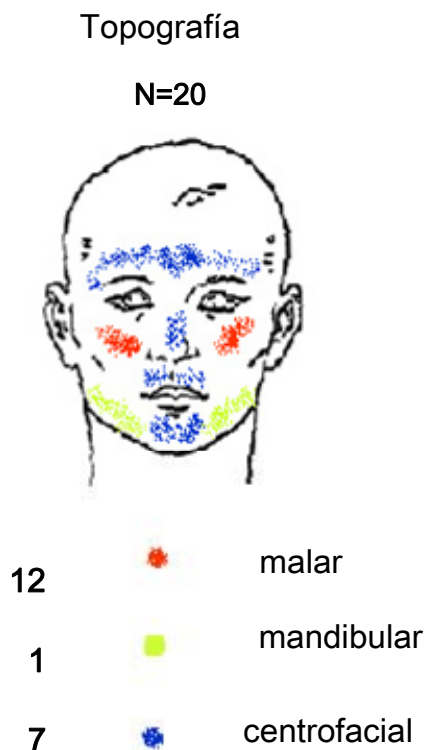
Fuente: Consulta externa del CDP

En cuando a la topografía, la mayoría de los casos fue malar (12 pacientes, 60%), seguido por centrofacial (7 pacientes, 35%) y por último mandibular (1 paciente, 5%) (Tabla 5 y Gráfica 5.)

Tabla 5.

Topografía del melasma	casos	%
Malar	12	60%
Centrofacial	7	35%
mandibular	1	5%
Total	20	100%

Gráfica 5.



En el interrogatorio, sólo 7 pacientes de los 20 casos refirieron tener algún familiar con melasma, lo que corresponde al 35%. Sólo 11 pacientes refirieron utilizar algún filtro solar (45%) y la mitad de los pacientes refirió utilizar protección física. (Tabla 6.)

Tabla 6.

Antecedentes

Antecedentes familiares	casos	%
No	13	65
Si	7	35
Total	20	

Uso de filtros solares	casos	
No	9	45
Si	11	55
Total	20	
Protección física	casos	
No	10	50
Si	10	50
Total	20	

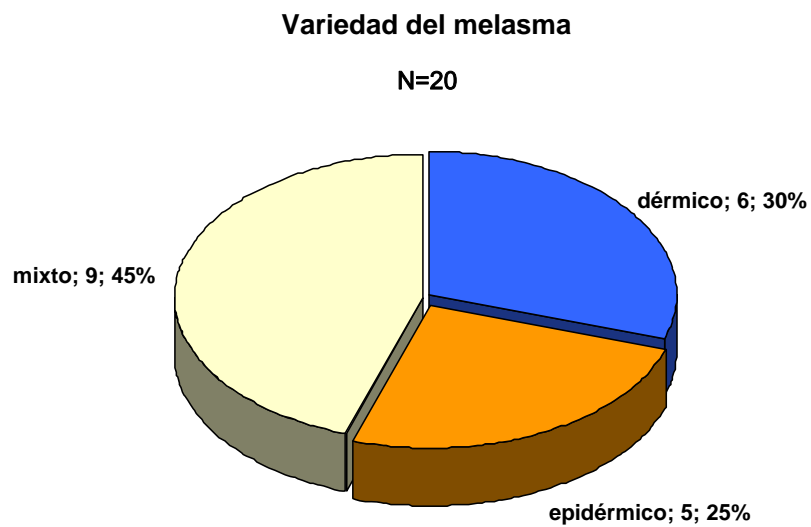
Determinando la variedad del melasma con la luz de Wood, 9 de los pacientes (45%) presentó un melasma mixto, 6 pacientes presentaron variedad dérmico (30%) y 5 pacientes epidérmico (25%). (Tabla 7 y Gráfica 7.)

Tabla 7.

Variedad de melasma

Variedad del melasma	casos	%
Mixto	9	45%
Dérmico	6	30%
Epidérmico	5	25%
Total	20	100%

Gráfica 7.



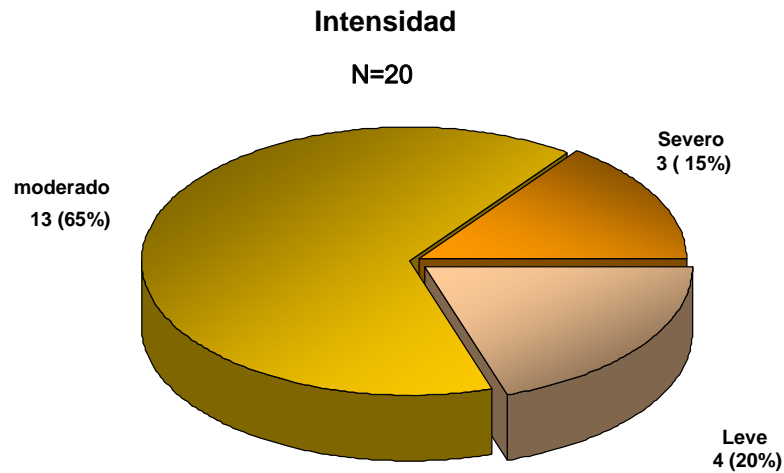
En base a la intensidad del melasma, la mayoría de los pacientes 13(65%) presentaron un melasma moderado, 4 con melasma leve (20%) y 3 pacientes con melasma severo (15%). (Tabla 8 y gráfica 8.)

Tabla 8.

Intensidad

Intensidad del melasma	Frecuencia	%
leve	4	20%
moderado	13	65%
severo	3	15%
Total	20	100%

Gráfica 8.



Fuente: consulta externa del CDP

Niveles hormonales.

Los niveles hormonales se determinaron con Radioinmunoanálisis, de los 39 hombres incluidos en el estudio, se encontraron niveles de LH en un rango de 1.56 a 5.39 UI/L para los casos con un promedio de 3.32 ± 1.16 y los controles presentaron rango de 1.37 a 8.34 UI/L con un promedio de 4.17 ± 1.78 . La FSH se encontró en rango de 1.59 a 6.69 UI/L para los casos con un promedio de 3.86 ± 1.72 . Los controles presentaron rango de 1.18 a 6.18 UI/L con promedio de 4.01 ± 1.36 . La Testosterona se encontró en un rango de 10.97 a 24.4 nmol/l para los casos con promedio de 15.94 ± 3.28 . En cuanto a los controles se encontró en rango de 9.6 a 19.8 nmol/l con promedio de 16.03 ± 2.89 . Para el Estradiol, los casos presentaron rango de 6.73 a 32.4 pg/ml con promedio de 15.12 ± 6.56 y los controles presentaron rango de 7.12 a 24.0 pg/ml y promedio de 13.95 ± 4.73 .

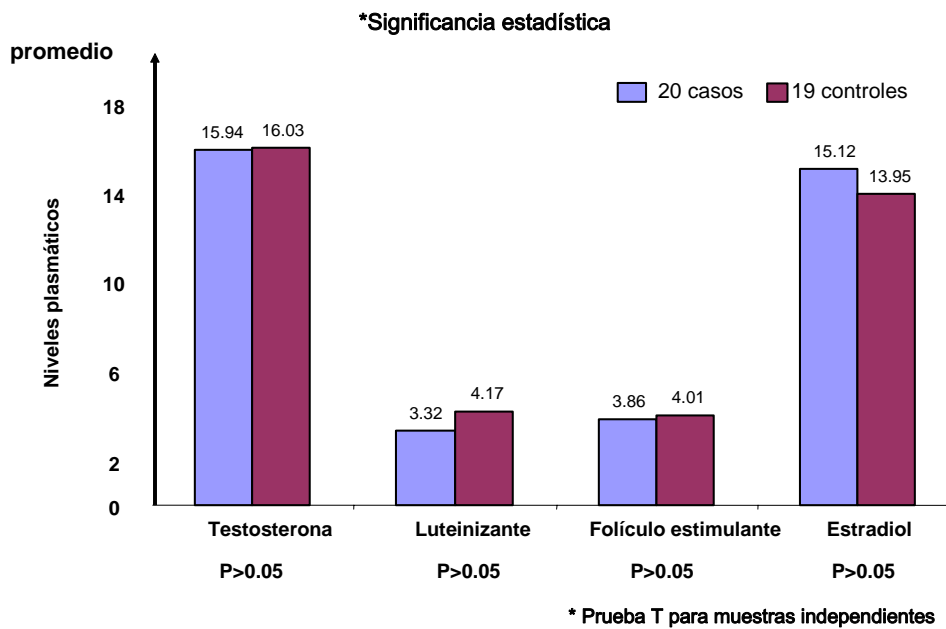
Al comparar los grupos en estudio mediante la prueba de t (student), para contrastar la hipótesis establecida, se determinó que los promedios de los niveles plasmáticos hormonales no difieren entre los pacientes y los sujetos masculinos adultos sin melasma. (Tablas 9 y Gráfica 9)

Tabla 9.

	Testosterona	Luteinizante	Folículo estimulante	Estradiol
	X*	X	X	X
Casos(20)	15.94±3.28	3.32±1.16	3.86±1.72	15.12±6.56
rango	10.97 a 24.4	1.56 a 5.39	1.59 a 6.69	6.73 a 32.4
Controles(19)	16.03±2.89	4.17±1.78	4.01±1.36	13.95±4.73
rango	9.6 a 19.8	1.37 a 8.34	1.18 a 6.18	7.12 a 24.0
T	-0.09	-1.77	-0.31	0.63
p	0.93	0.08	0.76	0.53

*X.- promedio, T índice calculado mediante la prueba t student para muestras independientes, P Probabilidad estadística (significancia)

Gráfica 9.



Referente a las asociaciones de los niveles plasmáticos con grupos de edad, no se encontraron variaciones entre los niveles de LH, FSH y Testosterona, mientras que en el caso del Estradiol, el grupo de edad entre los 21 y 30 años

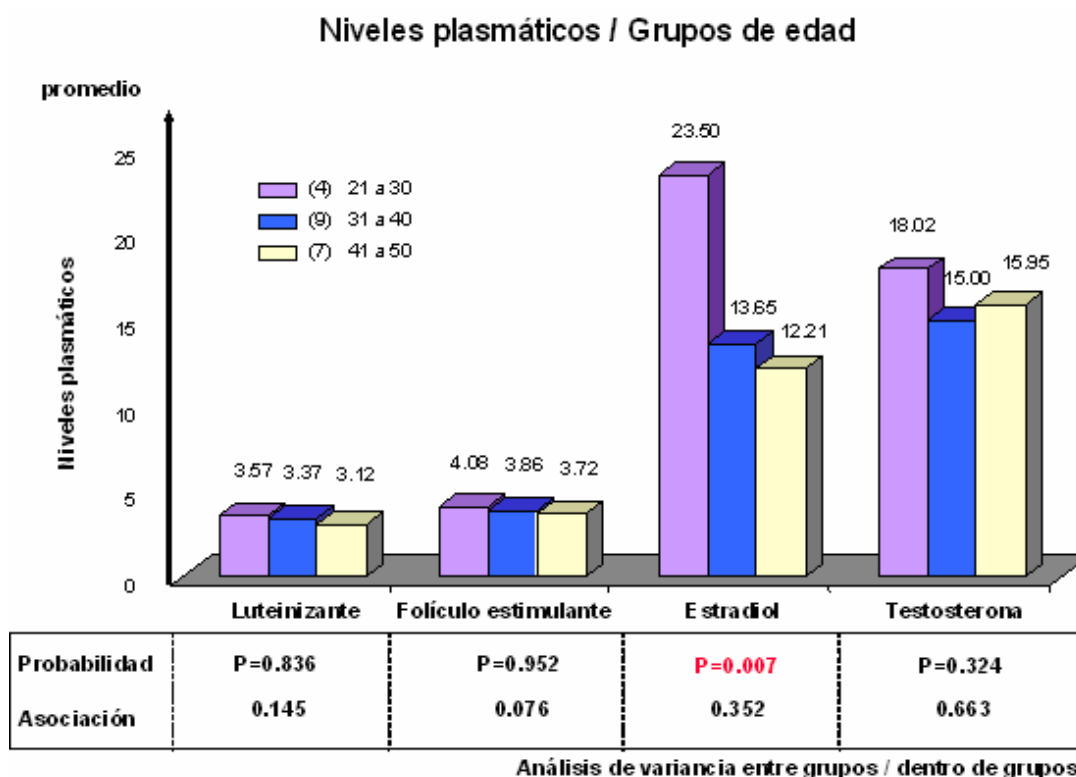
presentaron niveles mayores significativos $p= 0.007$. (Dentro de los niveles normales de referencia) (Tabla 10 y Gráfica 10.)

Tabla 10. **Niveles plasmáticos hormonales/ grupos de edad**

Grupos de edad	n	Luteinizante X	Folículo estimulante X	Estradiol X	Testosterona X
21 a 30	4	3.57±0.85	4.08±2.31	23.50±8.75	18.02±5.51
Rango		2.86 a 4.71	1.93 a 6.69	11.70 a 32.48	11.31 a 24.40
31 a 40	9	3.37±1.21	3.86±1.76	13.65±3.86	15.00±2.66
Rango		1.56 a 4.79	1.96 a 6.33	9.17 a 19.62	10.97 a 18.23
41 a 50	7	3.12±1.36	3.72±1.57	12.21±4.28	15.95±2.28
Rango		1.58 a 5.39	1.59 a 5.8	6.73 a 17.58	13.64 a 20.14

*X.- promedio, n.- número de casos

Gráfica 10.



En la asociación de los niveles hormonales con la topografía del melasma, no se encontraron diferencias significativas. Tabla 11 y Gráfica 11.

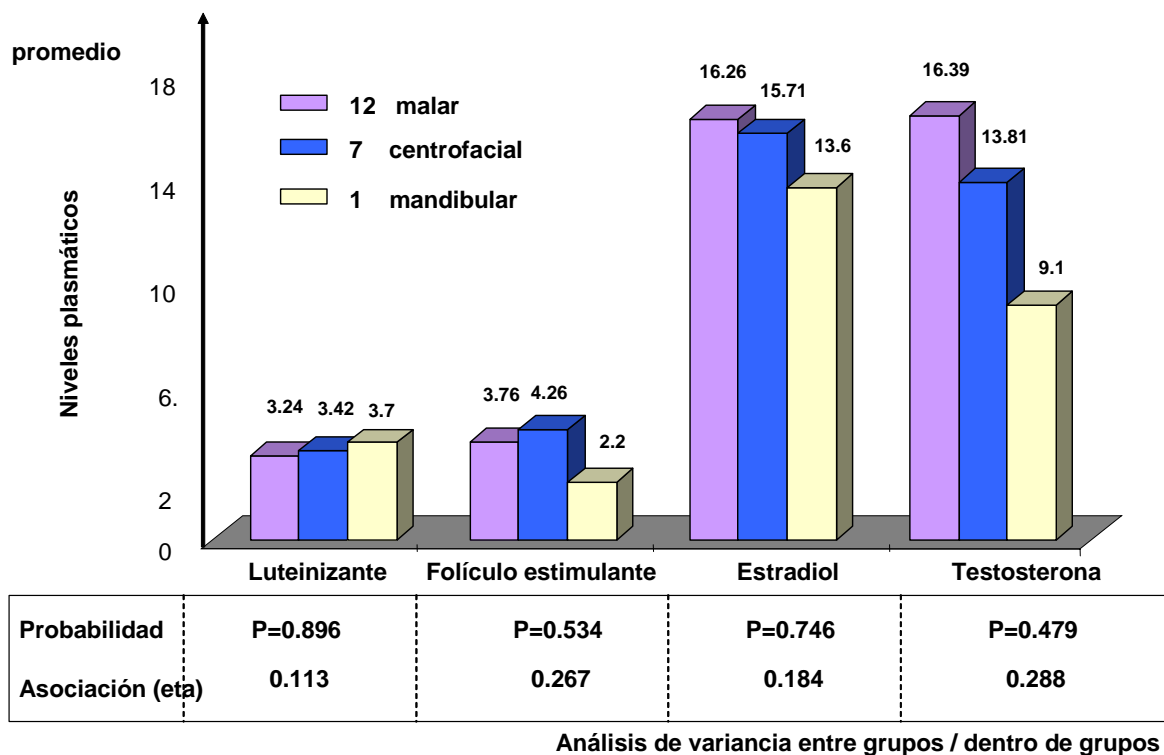
Tabla 11.

Niveles plasmáticos hormonales/ Topografía

Topografía	n	LH UI/L X	FSH UI/L X	Testosterona nmol/l X	Estradiol pg/ml X
Malar	12	3.24+1.18	3.76+1.82	16.26+3.68	16.39+7.60
Rango		1.58 a 5.39	1.59 a 6.69	11.31 a 24.40	6.73 a 32.48
Centrofacial	7	3.42+1.27	4.26+1.61	15.71+2.85	13.81+4.40
Rango		1.56 a 4.79	2.42 a 6.33	10.97 a 18.23	8.05 a 19.62
mandibular	1	3.7	2.2	13.6	9.1

Gráfica 11.

Niveles plasmáticos / Topografía del melasma



Así mismo, asociando los niveles hormonales de los casos y la intensidad del melasma se encontró que en el caso de la LH, los pacientes que presentaron

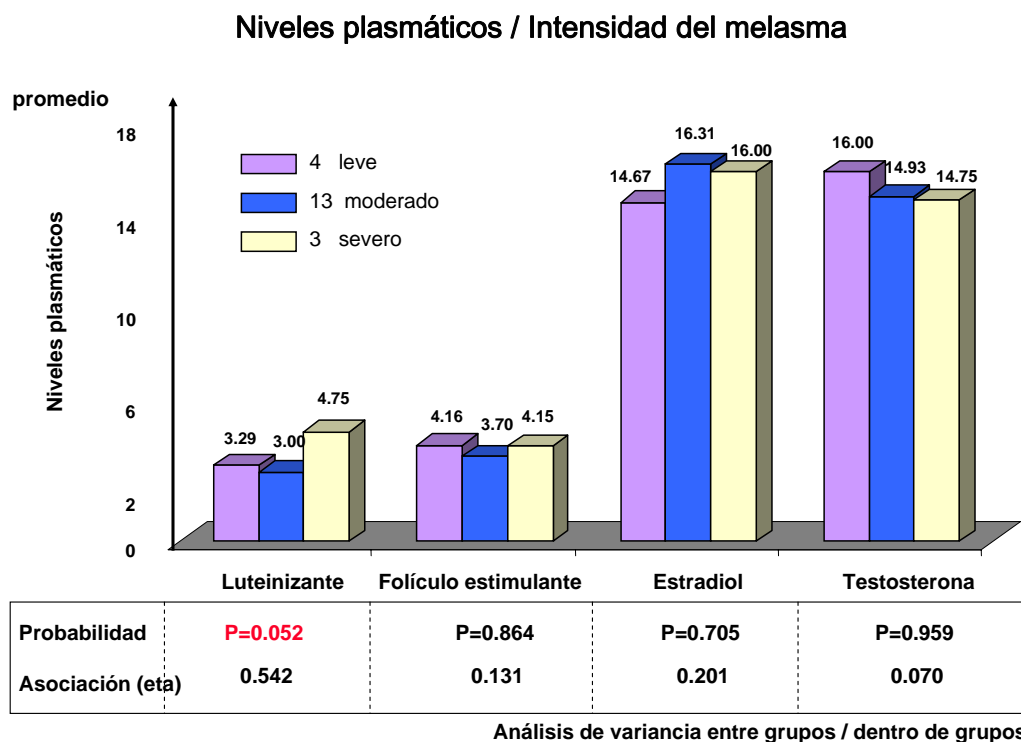
un melasma severo, presentaron mayores niveles de LH $p=0.052$. (Dentro de los valores normales de referencia) (Tabla 12 y Gráfica 12).

Tabla 12.

Niveles plasmáticos de hormonas/ Intensidad del melasma

Severidad	n	Luteinizante	Folículo estimulante	Estradiol	Testosterona
Leve	4	3.29+1.47	4.16+1.76	16.00+8.89	14.67+2.84
		1.87-4.71	1.96-5.8	6.73-26.64	11.31-18.21
Moderado	13	3.00+0.94	3.70+1.87	14.93+6.91	16.31+3.71
		1.56-4.57	1.59-6.69	8.05-32.48	10.97-24.40
Severo	3	4.75+0.66	4.15+1.38	14.75+1.64	16.00+1.87
		4.08-5.39	2.62-5.29	13.07-16.35	14.05-17.79

Gráfica 12.

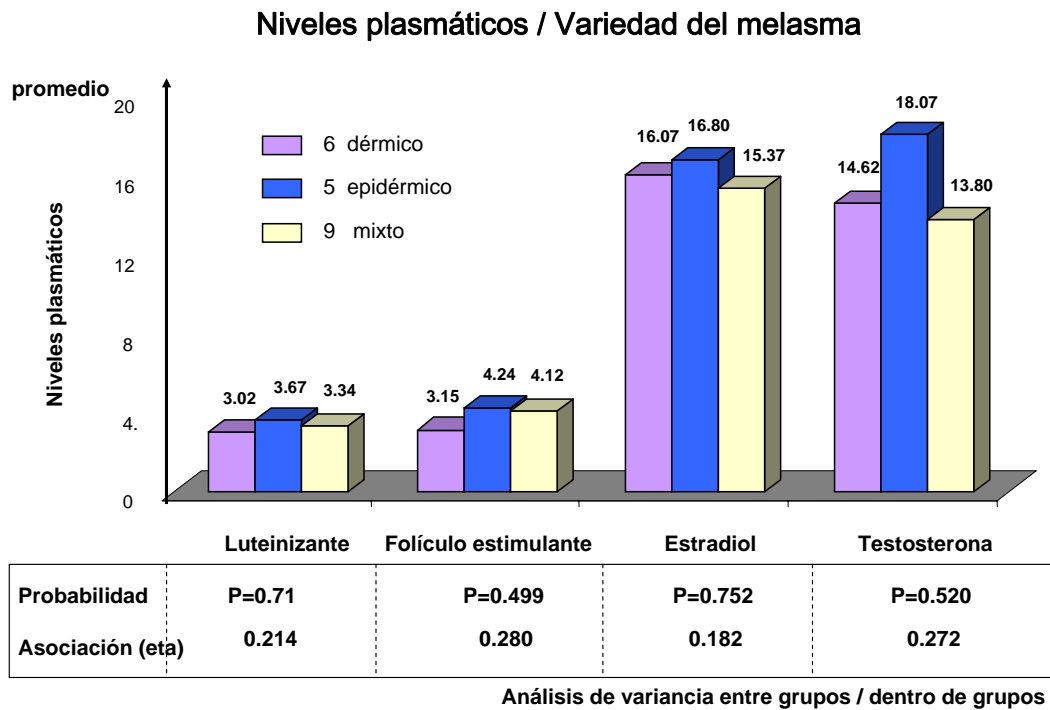


La asociación de los niveles plasmáticos con la variedad de melasma no determinó significancia estadística. (Tabla 13 y Gráfica 13.)

Tabla 13. **Niveles plasmáticos hormonales/ variedad del melasma**

Variedad	n	Luteinizante	Folículo estimulante	Estradiol	Testosterona
Dérmico	6	3.0+0.7	3.1+1.5	14.6+9.1	16.1+4.4
		2.17-3.74	1.96-6.04	8.05-32.48	11.97-24.40
Epidérmico	5	3.7+1.4	4.2+1.7	18.1+5.6	16.8+3.3
		1.58-4.79	2.62-6.69	11.7-26.6	11.3-20.1
Mixto	9	3.3+1.3	4.1+1.9	13.8+5.2	15.4+2.6
		1.56-5.39	1.59-6.33	6.7-23.1	10.9-19.8

Gráfica 13.

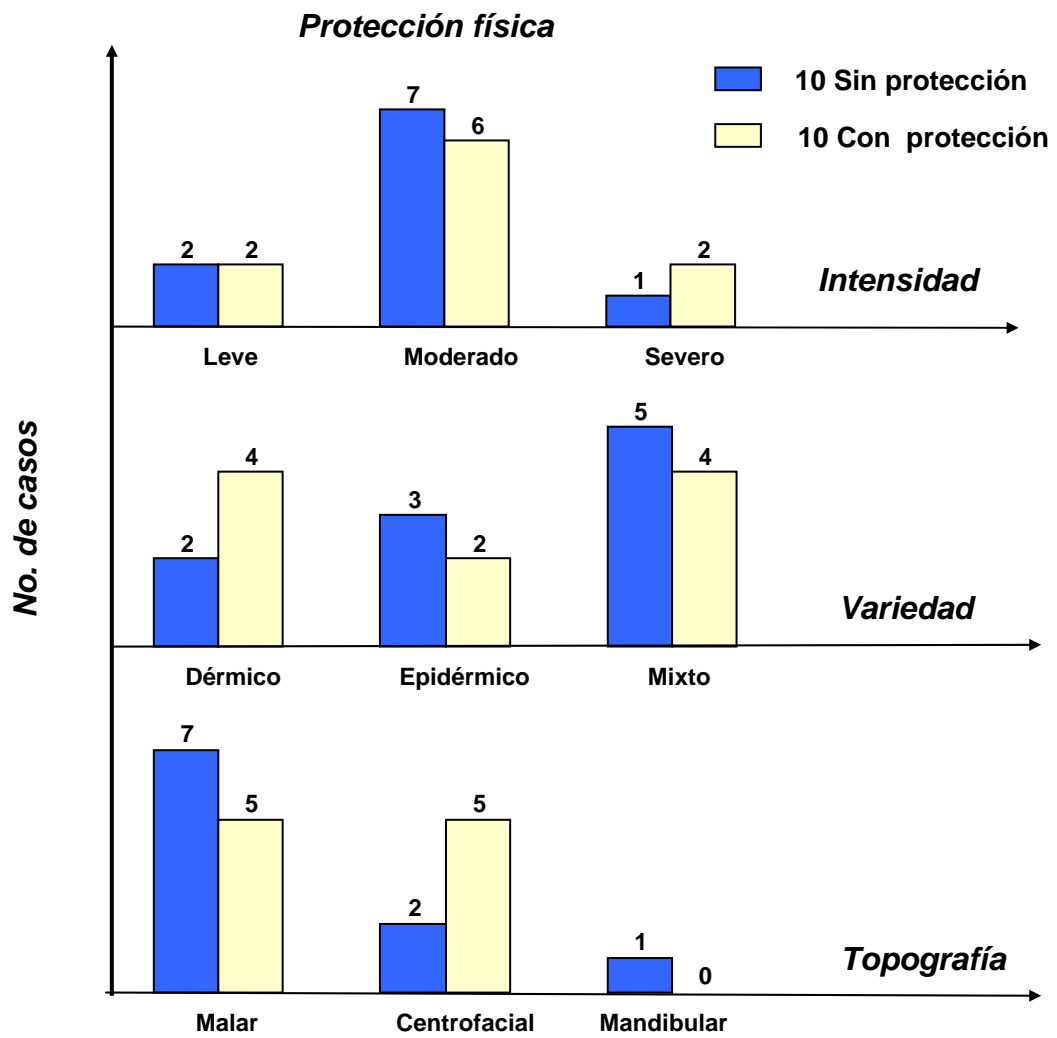


La relación de las condiciones de trabajo con protección física o no con la variedad, intensidad y topografía de melasma tampoco determinó significancia estadística. (Tabla 14 y Gráfica 14)

Tabla 14. **Protección física / Intensidad / Variedad / Topografía del melasma**

Intensidad del melasma	Sin protección	Con protección	Total
Leve	2	2	4
moderado	7	6	13
Severo	1	2	3
			P=0.815
Variedad del melasma			
Dérmico	2	4	6
epidérmico	3	2	5
Mixto	5	4	9
			P=0.613
Topografía			
Malar	7	5	12
centrofacial	2	5	7
mandibular	1		1
	10	10	P=0.270

Gráfica 14.



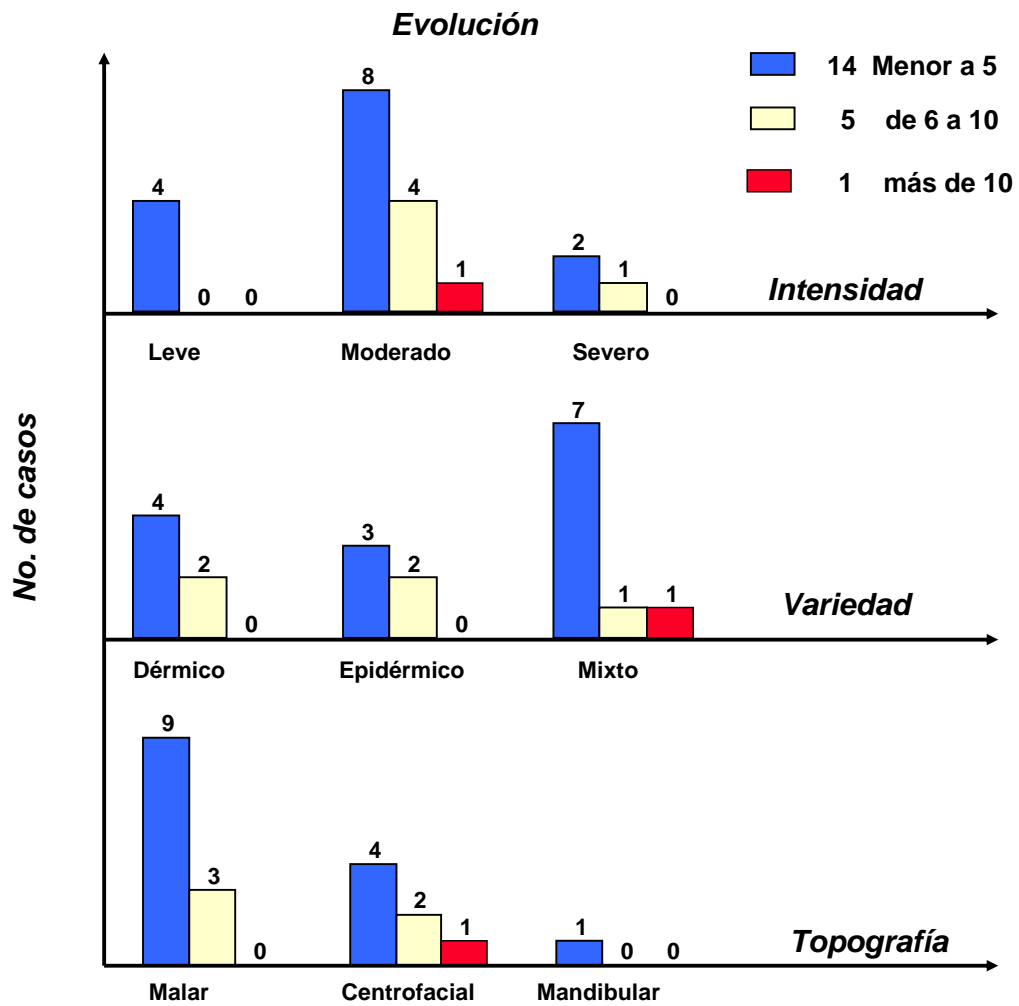
Los años de evolución asociados con la intensidad, variedad y topografía del melasma no demostraron significancia estadística. (Tabla 15 y Gráfica 15.)

Tabla 15.

Evolución / Intensidad / Variedad / Topografía del melasma

Intensidad	menor a 5	6 a 10	más de 10	Total
Leve	4	0	0	4
moderado	8	4	1	13
Severo	2	1	0	3
				P=0.654
Variedad				
Dérmico	4	2	0	6
epidérmico	3	2	0	5
Mixto	7	1	1	9
				P=0.611
Topografía				
Malar	9	3	0	12
centrofacial	4	2	1	7
mandibular	1	0	0	1
	14	5	1	P=0.648

Gráfica 15.



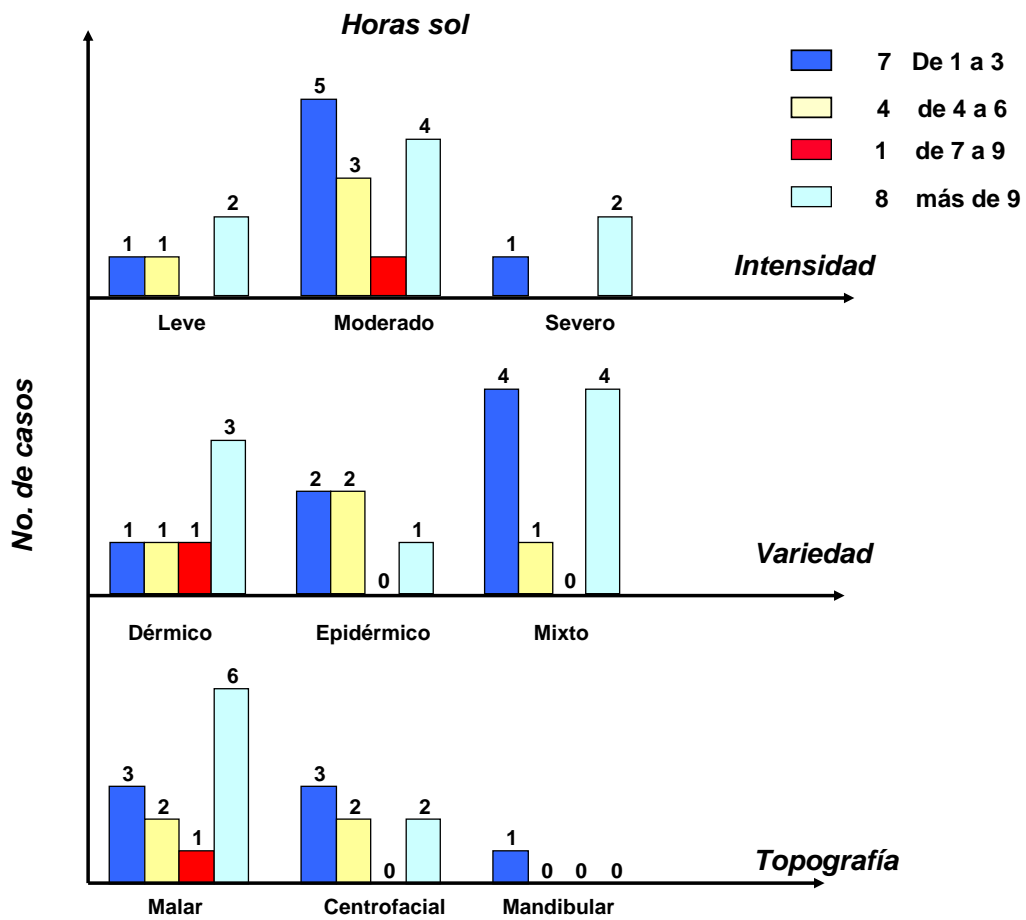
Las horas de exposición al sol asociados con variedad, topografía e intensidad del melasma tampoco contribuyeron a encontrar diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 16 y Gráfica 16).

Tabla 16.

Horas sol / *Intensidad / Variedad / Topografía del melasma*

Intensidad	1 a 3	4 a 6	7 a 9	mas 9	Total
Leve	1	1		2	4
moderado	5	3	1	4	13
Severo	1			2	3
					P=0.888
Variedad					
dérmico	1	1	1	3	6
epidérmico	2	2	0	1	5
mixto	4	1	0	4	9
					P=0.511
Topografía					
malar	3	2	1	6	12
centrofacial	3	2	0	2	7
mandibular	1	0	0	0	1
	7	4	1	8	P=0.705

Gráfica 16.



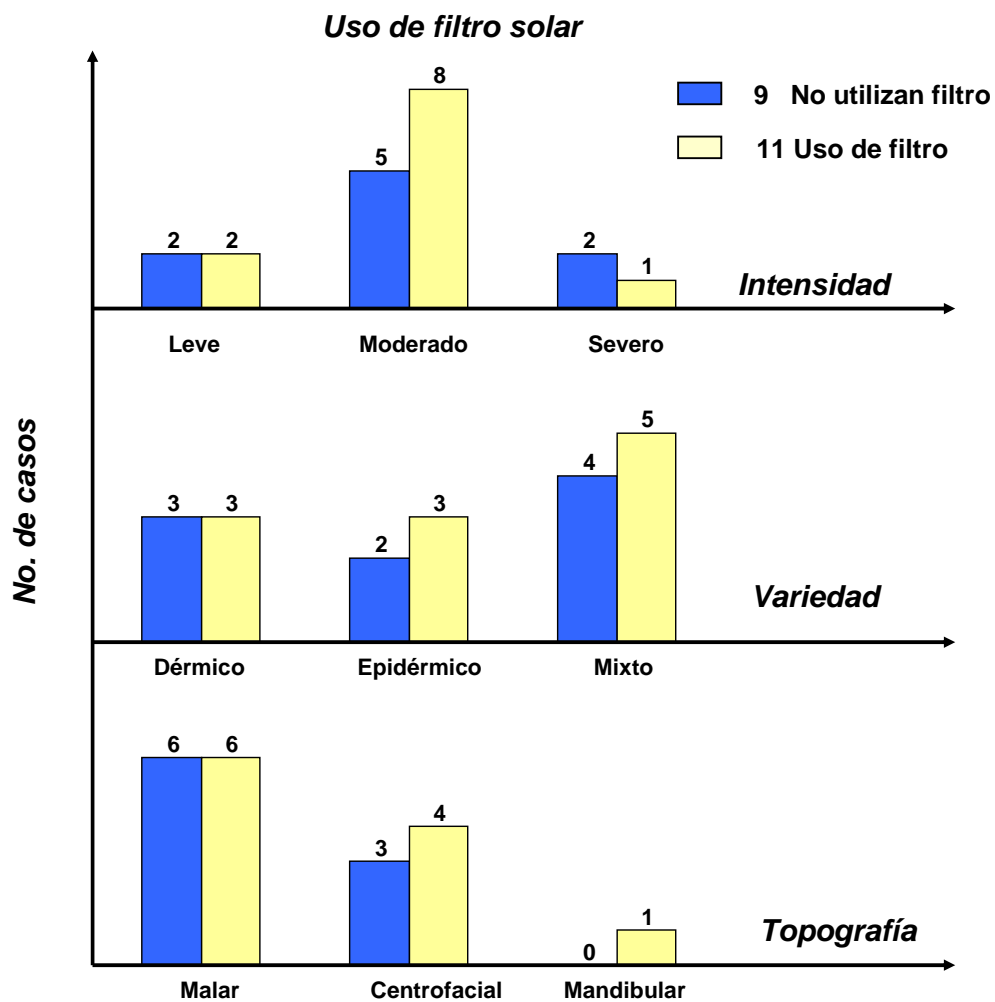
El uso de filtro solar con variedad, topografía e intensidad del melasma no concluyó en diferencias significativas. (Tabla 17 y Gráfica 17).

Tabla 17.

Uso de filtro solar / *Intensidad / Variedad / Topografía del melasma*

Intensidad	No uso de filtro	Uso de filtro	Total
Leve	2	2	4
moderado	5	8	13
Severo	2	1	3
			P=0.659
Variedad			
dérmico	3	3	6
epidérmico	2	3	5
mixto	4	5	9
			P=0.945
Topografía			
malar	6	6	12
centrofacial	3	4	7
mandibular	0	1	1
	9	11	P=0.621

Gráfica 17.



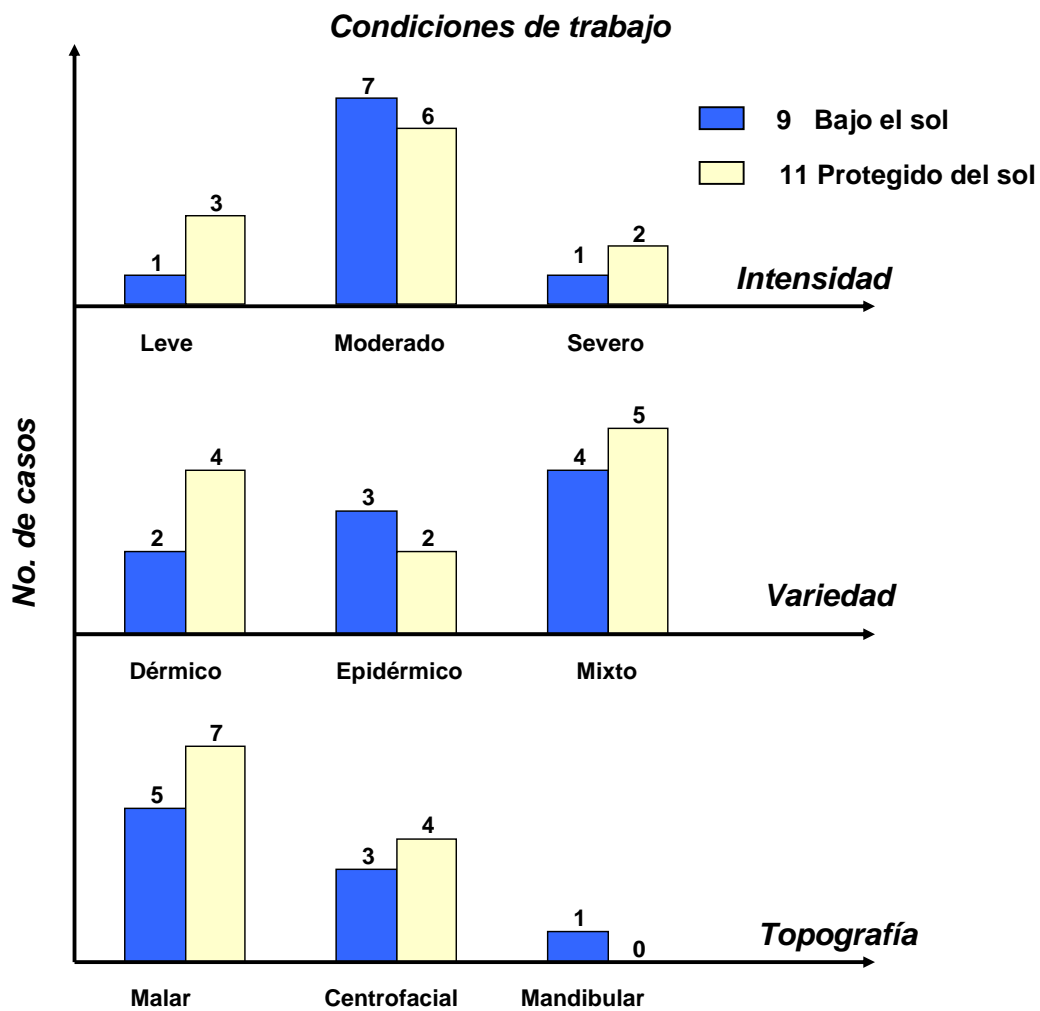
Las condiciones de trabajo ya sea protegido o no del sol no determinó en este estudio diferencia significativa. (Tabla 18 y Gráfica 18.)

Tabla 18.

Ocupación / *Intensidad / Variedad / Topografía del melasma*

Intensidad	Bajo el sol	protegido del sol	Total
Leve	1	3	4
Moderado	7	6	13
Severo	1	2	3
			P=0.543
Variedad			
Dérmico	2	4	6
Epidérmico	3	2	5
Mixto	4	5	9
			P=0.675
Topografía			
Malar	5	7	12
centrofacial	3	4	7
mandibular	1	0	1
	9	11	P=0.525

Gráfica 18.



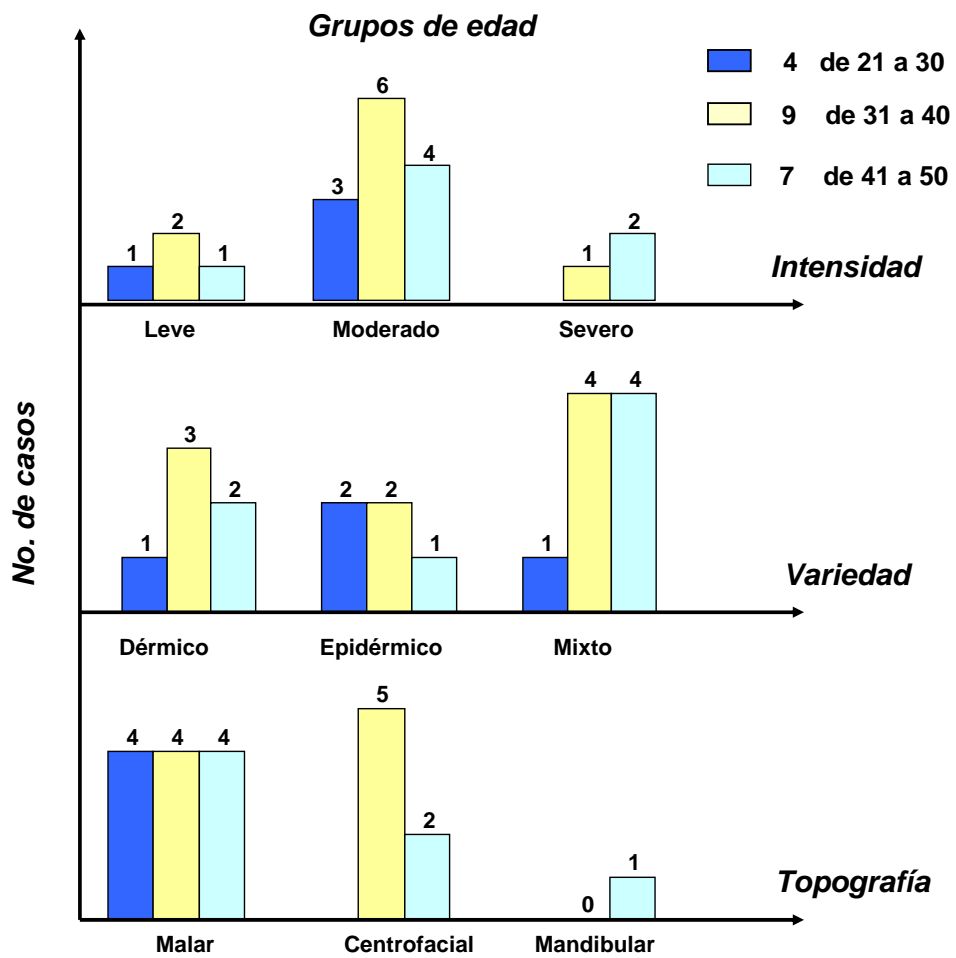
La edad del paciente asociado a la variedad, topografía e intensidad del melasma no determinó diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 19 y Gráfica 19)

Tabla 19.

Grupos de edad / **Intensidad** / **Variedad** / **Topografía del melasma**

Intensidad	21 a 30	31 a 40	41 a 50	Total
Leve	1	2	1	4
Moderado	3	6	4	13
Severo		1	2	3
				P=0.760
Variedad				
Dérmico	1	3	2	6
epidérmico	2	2	1	5
Mixto	1	4	4	9
				P=0.735
Topografía				
Malar	4	4	4	12
centrofacial	0	5	2	7
mandibular	0	0	1	1
	4	9	7	P=0.209

Gráfica 19.



XVI. DISCUSION

En esta investigación, se demuestra que el perfil hormonal (LH, FSH, estradiol y testosterona) en los hombres con melasma es altamente heterogéneo, independientemente de si el varón presenta o no melasma la tendencia del perfil hormonal en relación a las cifras promedio de FSH, estradiol y testosterona es similar; sin embargo, el nivel promedio de la LH mostró ser menor en los casos cuando se compara con el grupo control ($p = 0.08$). La no significancia entre los pacientes y los controles puede explicarse por la dispersión existente y el número de sujetos estudiados. Estos resultados contrastan con lo encontrado por Sialy y cols.³⁸ quienes reportan cifras mayores de LH en los casos de hombres con melasma, mientras que la FSH fue normal, y la testosterona baja, lo que sugiere una resistencia testicular sutil. Pérez y cols.³⁴, también observaron cifras mayores de LH en los casos de mujeres con melasma idiopático comparada con los controles. Sin embargo, Moncada y cols.³⁵ demostraron en su estudio, que la LH hipofisiaria encontrada en los casos de mujeres con melasma fue más baja que los controles. La divergencia entre estos estudios demuestra que los niveles hormonales en el melasma son muy variables, además de las diferencias en el perfil hormonal entre ambos sexos que pueden deberse a la secreción hormonal con patrón cíclico en las mujeres en comparación con la secreción más estable del varón.

Creemos que este es el primer trabajo de cifras de estradiol asociado con melasma en hombres. Al encontrarse cifras menores de LH y mayores de estradiol en hombres con melasma, (estos resultados se obtienen al comparar los valores

entre el grupo de estudio, estos valores se encuentran dentro del rango normal de referencia) (promedio de hormona estradiol para los casos 15.12 ± 6.56 y para los controles 13.95 ± 4.73 , mientras que promedio de LH para casos 3.32 ± 1.16 y para controles 4.17 ± 1.78) hallazgo ya ampliamente reportado en el caso de mujeres con melasma, sugiere que la etiología del melasma independientemente del sexo pudiera corresponder a alteraciones que se presentan probablemente a nivel de receptores en el órgano blanco (piel) y/o mayor conversión de estradiol que inhibe a la LH; por lo que es necesario evaluar factores de tipo genético que ante un factor ambiental como la exposición solar e hipersensibilidad de los receptores estrogénicos sea lo que permite que se manifieste el cambio de coloración en piel.

Es importante resaltar que cuando los pacientes con melasma se separan por grupos de edad, independientemente de las características clínicas del melasma, las cifras promedio de estradiol son significativamente mayores en los pacientes más jóvenes (21-30 años).

Las diferencias entre los niveles hormonales podrían ser promovidas por el ambiente endocrinológico existente en las diferentes décadas de la vida; se sabe que un tejido blanco en particular puede requerir mayor o menor hormona para evocar una respuesta determinada dependiendo de la temporada o la etapa de desarrollo del individuo.

En cuanto a la clínica, a diferencia de lo reportado en la literatura en donde la topografía centrofacial es la más frecuente, en el presente estudio la topografía malar constituyó la más frecuente (60%), Así mismo, el tipo de melasma predominante lo constituyó el mixto en 45%, en la literatura el epidérmico es el más frecuente.

Dentro de las asociaciones de las características clínicas (tipo, topografía y severidad) con las condiciones sociodemográficas de los pacientes no se

encontraron diferencias significativas que pudieran considerar a estos factores ambientales como causantes de las características del melasma.

Sin embargo, como dato interesante, cuando se asociaron los niveles de LH entre los casos con la severidad del melasma, la LH mostró una tendencia a estar más elevada en aquellos casos con melasma más severo. Esto también da más sustento al papel que juegan los receptores de estrógeno y la sensibilidad de éstos a la hormona. Autores como Sungbin y cols⁴⁴, enfatizan que la expresión melanocítica via receptores estrogénicos ha sido controversial, como lo demuestran en su estudio en donde encuentran que a pesar de la presencia de los receptores para estrógeno como para progesterona en el citoplasma y núcleo de melanocitos cultivados, los niveles fisiológicos de estrógeno y progesterona administrados demostraron efectos inconsistentes en la actividad de la tirosinasa, lo que sugiere una dinámica marcada de especificidad para la acción de estas hormonas en diferentes tejidos. Kelner y cols⁴⁵, por su parte, sugieren que la diferente sensibilidad en la respuesta de los órganos blanco a los estrógenos es debida a translocaciones diferentes del receptor a nivel de tejidos periféricos.

Hay que reconocer que una debilidad de este estudio es el pequeño tamaño de muestra. Los hallazgos sugieren que con un mayor número de pacientes se podría demostrar la existencia de diferencias en la síntesis y secreción hormonal entre los individuos de acuerdo a la edad y maduración sexual. Parecería que la secreción de las hormonas en el adulto joven es el resultado de una mayor síntesis promovida por el ambiente endócrino existente en dicha etapa de la vida. Por otro lado las concentraciones periféricas de LH y FSH se elevan paulatinamente conforme avanza la edad. Diversos estudios han sugerido que además de los cambios cuantitativos, existen cambios cualitativos tanto de LH como de FSH a lo largo de la vida, ya que ha sido ampliamente demostrado que dichas glicoproteínas no son hormonas de estructura única sino que están constituidas por un grupo de isoformas. Cada isoforma posee características biológicas particulares como son su capacidad de unión al receptor, vida media plasmática y bioactividades in vitro e in vivo, características que se encuentran íntimamente relacionadas con sus propiedades fisicoquímicas

particulares²⁵, por lo tanto habrá que investigar en estudios futuros las isoformas de LH en pacientes con melasma. Además de que la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis a las bajas concentraciones de esteroides gonadales se presenta conforme se progresa en edad (década de los 20s, 30s, 50s, 60s), vida adulta y la vejez en relación a la síntesis o las bajas concentraciones de testosterona y estradiol, esto pudiese ser la explicación del perfil hormonal observado en los sujetos con melasma.

XVII. CONCLUSIONES

Para atribuir un significado fisiológico a la regulación hormonal, es necesario demostrar que las hormonas que son secretadas a la circulación, alcanzan la célula blanco a nivel de receptores específicos en la piel, en donde puede haber diferencias en relación a la sensibilidad para responder al estradiol y LH y así poder atribuir que los melanocitos se encuentran regulados por estas hormonas y que sus niveles alterados favorecen la expresión del melasma.

También quedaría por demostrar en una etapa siguiente, la intervención de otras hormonas como α -MSH y 1α -25 Dihidroxitamin D₃, aunadas a las hormonas sexuales sobre receptores periféricos en la piel que tengan un impacto fisiopatológico.

En resumen, podemos concluir que en este trabajo no se pudo demostrar variaciones en los niveles hormonales en hombres con melasma, comparados con hombres sanos.

Al encontrar dentro de los límites de referencia normales, cifras menores de LH y mayores de estradiol en los casos, es posible inferir que el efecto patogénico no sea cuantitativo, sino cualitativo, con efecto a nivel de receptores.

Desde luego es deseable aumentar el tamaño de la muestra con el fin de poder confirmar las diferencias estadísticas existentes entre el grupo control, lo cual permitirá definir con mayor precisión este delicado y fino proceso hormonal que interviene en la fisiopatogenia del melasma en el hombre.

XVIII. ICONOGRAFIA



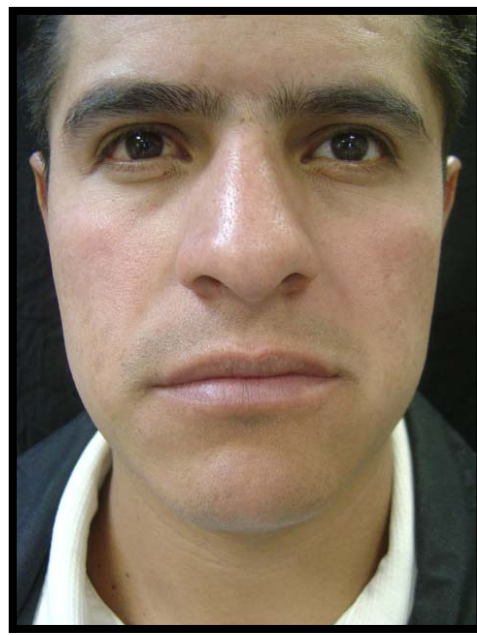
Melasma moderado.
Topografía Malar y Centrofacial



Melasma leve. Topografía Malar.



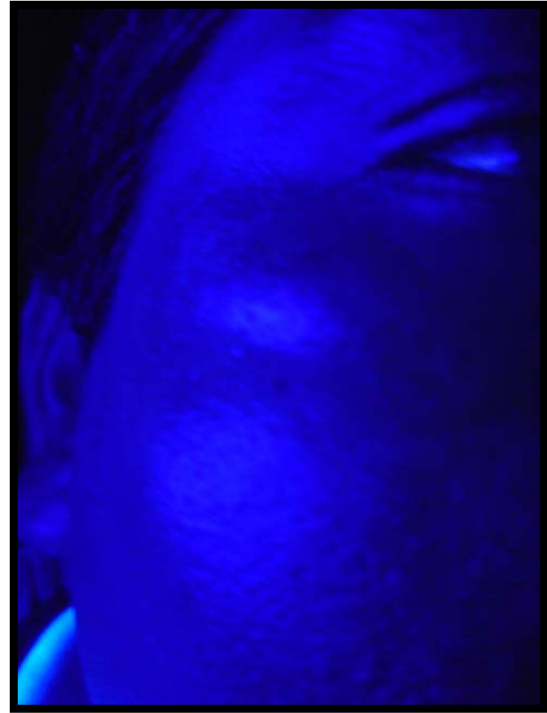
Melasma severo. Topografía
Malar, centrofacial y mandibular.



Melasma leve. Topografía malar.



Melasma topografía Malar y Centrofacial



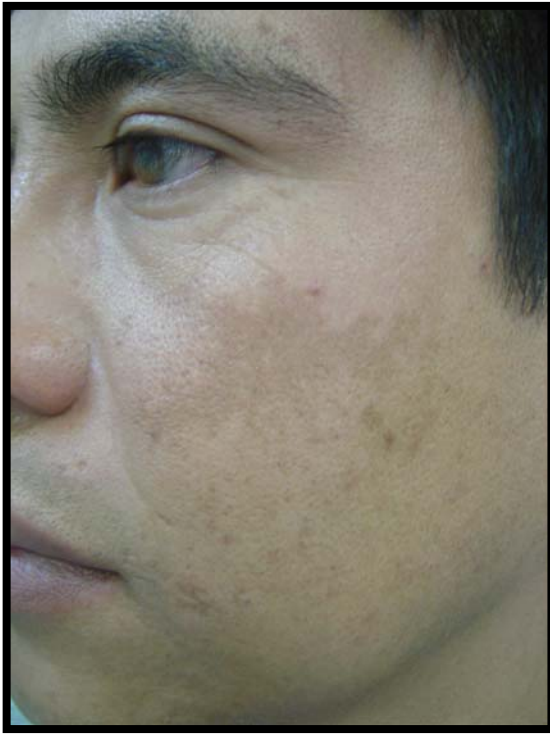
Melasma Epidérmico



Melasma Malar, Centrofacial y Mandibular



Melasma Dérmico



Melasma topografía malar



Melasma Mixto (Epidérmico y dérmico)

XIX. BIBLIOGRAFÍA

1. Grimes P. Melasma Etiologic and Therapeutic Considerations. Arch Dermatol 1995; 131: 1447-1452
2. Halder R. Pigmentary Disorders in Ethnic Skin. Dermatol Clin 2003;21: 617-628
3. Sánchez M.R. Cutaneous Diseases in Latinos. Dermatol Clin 2003; 21: 689-697
4. Roger D. Boudrie JL. Piel y Embarazo. EMC 98-858-A-10 Edición 2002
5. Montemarano A. Melasma. EMedicine <http://www.emedicine.com/derm/topic260.htm>
6. Fitzpatrick T.B, Sanchez M.P. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol 1981;4:698-710
7. Paraskevas L, Halpern A.C. Utility of the Wood's Light: Five Cases from a Pigmented Lesion Clinic. Br J Dermatol 2005; 152: 1039-1044
8. Gilchrest B, Fitzpatrick T, Anderson R. Localization of Melanin Pigmentation in the Skin with Wood's Lamp. Br J Dermatol 1977; 96: 245-248
9. Khin L, Nordlund J. Genetic Basis of Pigmentation and Its Disorders. Int J Dermatol 1981; 20: 621-631
10. Abdel-Malek Z. Endocrine Factors as Effectors of Integumental Pigmentation. Dermatol Clin 1988; 6:175-183
11. S. I, J. Kim, W.Y. O. Increased expression of α -melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. Br J Dermatol 2002; 146: 155-174
12. Grando S. Physiology of endocrine skin interrelations. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 981-988
13. Snell R.S. The Effect of Ultraviolet Irradiation on Melanogenesis. J Invest Dermatol 1963; 40: 127-132
14. Herrera, E. Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas. (Vols. I y II) (2ª edición). Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1991.
15. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la conducta. (9ª edición) (Vols. I y II). McGraw-Hill-Interamericana. México, 1996.

16. Griffin, J.E., Ojeda, S.R. Textbook of Endocrine Physiology. Oxford University Press, New York 1988.
17. Everet JW, Sawyer CH, Markee JE. A neurogenic timing factor in control of the ovulatory discharge of luteinizing hormone in the cyclic rat. *Endocrinology* 1949; 44:234.
18. Matsuo H, Baba Y, Mair RMV, *et al.* Structure of the porcine LH and FSH-releasing hormone. 1. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43:393
19. Schally A, Arimura A, Baba Y, *et al.* Isolation and properties of the FSH and LH releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971 ; 43:1334
20. Marshall LA, Monroe SE, Jaffe RB. Physiologic and therapeutic aspects of GnRH and its analogs. En: Martin L, Ganong WF. *Frontiers in Neuroendocrinology*. Raven Press, p.p. 239, 1988.
21. Bergland RM, Page RB. Can the pituitary secrete directly to the brain? (affirmative anatomical evidence). *Endocrinology* 1978; 102:1325
22. Turgeon JL, Waring DW. Differential changes in the rate and pattern of follicle-stimulating hormone secretion from pituitaries of cyclic rats superfused in vitro. *Endocrinology* 1982;111:66
23. Dalkin AC, Haisenleder DJ, Ortolano GA, *et al.* The frequency of gonadotropin-releasing-hormone stimulation differentially regulates gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid expression. *Endocrinology* 1989;125:917
24. Chappel SC, Ulloa-Aguirre A, Ramaley J. Sexual maturation in female rats: time-related changes in the isoelectric focusing pattern of anterior pituitary follicle-stimulating hormone. *Biol Reprod* 1983b; 28:196
25. Ulloa-Aguirre A, Méndez JP, Díaz-Sánchez V, *et al.* Self-priming effect of luteinizing hormone-human chorionic gonadotropin (hCG) upon the biphasic testicular response to exogenous hCG. I. Serum testosterone profile. *J Clin Endocr Metab* 1985; 61:926
26. Veldhuis JD: Dynamics of the hypothalamic pituitary-testicular axis. En: Yen SSC, Jaffe RB (Eds): *Reproductive Endocrinology*, ed 3. Philadelphia, WB Saunders.p.p.409, 1991.

27. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;199:1407-12.
28. Im S, Lee ES, Kim W, On W, Kim J, Lee M, Kang WH. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. *J Korean Med Sci.* 2002;17:58-64
29. Marie Ranson, B.Sc. Solomon Posen, Rebecca S. Mason. Human Melanocytes as a Target Tissue for Hormones : In Vitro Studies with 1α -25, Dihydroxyvitamin D₃, α -melanocyte Stimulating Hormone, and Beta-estradiol *J Invest Dermatol* 1988; 91:593-598
30. McLeod SD, Ranson M, Mason RS. Effects of estrogens on human melanocytes in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994; 49:9-14
31. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tamita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 1996; 9: 204-212
32. Eva-María Jojoschka, Jurgen Spona, Robert Knobler. Sext steroid hormona receptor análisis in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1982;107: Suppl 23 54-59
33. Vafma S, Roberts D.S. Melasma of the Arms Associated with Hormone Replacement Therapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 573
34. Pérez M, Sánchez J, Aguilo F. Endocrinologic Profile of Patients with Idiopathic Melasma. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 545-549
35. Moncada B, Delgado C, Grimado I. Alteraciones hormonales en melasma idiopático. *Dermatología Rev Mex* 1994;38:174-177
36. Hassan I, Kaur I, Sialy R. Hormonal Milieu in the Maintenance of Melasma in Fertile Women. *J Dermatol* 1998; 25: 510-512
37. Smith A.G, Shuster S, Thody A. Chloasma, Oral Contraceptives, and Plasma Immunoreactive B-Melanocyte-Stimulating Hormone. *J Invest Dermatol* 1977; 68: 169-170
38. Sialy R, Hassan I, Kaur I, Dash R. Melasma in men: A Hormonal Profile. *J Dermatol* 2000; 27: 64-65

39. Vázquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sánchez J. Melasma in Men A Clinical and Histologic Study. *Int J Dermatol* 1988; 27: 25-27
40. Kang W.H, Yoon K.H, Lee, E.S. Melasma: Histopathological characteristics in 56 Korean Patients. *Br J Dermatol* 2002; 146:228-237
41. Torok H, Kwak M. Clinical and Psychological Perspectives on the Impact of Melasma and the Efficacy of Available Treatment Options. *J Am Acad Dermatol* 2005; P167
42. Balkrishnan R ,McMichael A.J, Camacho F.T. Development and Validation of a Health-Related Quality of Life Instrument for Women with Melasma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 572-577
43. Perez M. The Stepwise Approach to the Treatment of Melasma. *Cutis* 2005; 75: 217-222
44. Sungbin Im, Eun-So Lee, Wankee Kim et cols. Donor Specific Response of Estrogen and Progesterone on Cultured Human Melanocytes. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 58-64
45. Kelner K. L., Kirchick H. J. Peck E. J. Differential Sensitivity of Estrogen Target Tissues: The Role of the Receptor: *Endocrinology*; 1982: 111: 1986-1995

Anexo 1

Carta de Consentimiento informado

México, D.F. _____ de _____ de 200__

Por medio de la presente acepto participar en el Protocolo de estudio “NIVELES HORMONALES DE FSH, LH, TESTOSTERONA Y ESTRADIOL EN PACIENTES MASCULINOS CON MELASMA VS SANOS”, que se llevará a cabo en el Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Me doy por enterado que este estudio se realiza para beneficio de los pacientes con Melasma y que requerirá la toma de muestra sanguínea venosa (lo cual sólo causará ligera molestia durante la punción), para la determinación de niveles de estas hormonas, los cuales podré conocer una vez que se concluya el estudio.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del investigador

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. Registro _____

No. de Expediente _____

Nombre _____ Edad _____ Tel _____

Sexo _____

Domicilio _____

Ocupación _____

Lugar de origen _____

Lugar de residencia _____

Fecha de ingreso al estudio _____

Tiempo de evolución del padecimiento _____

1. ¿Cuántas horas al día se expone al sol? _____
2. ¿Presenta algún familiar con melasma? _____ ¿Quién(es)? _____
3. ¿Utiliza filtros solares? _____
4. ¿Ha utilizado algún tratamiento previo? _____ ¿Cuál (es)? _____
5. Utiliza protección física contra el sol como gorra, sombrero o sombrilla? _____
6. ¿Toma algún medicamento? _____ ¿Cuál(es)? _____
7. ¿ Tiene hijos?
8. ¿Tiene erecciones matutinas?

Presencia de comorbilidad (otro padecimiento, enfermedad): si () no ()

Tiroides _____ Hígado _____

Otro especifique _____

Topografía de Melasma

Frente _____ Mentón _____ Malares _____ Mandíbula _____

Tipo de Melasma

Epidérmico _____ Dérmico _____ Mixto _____

Severidad del Melasma

Leve _____ Moderado _____ Severo _____

Escala:

<i>Area de superficie</i> (1-4)	Intensidad de pigmentación (1-3)	Homogeneidad de lesiones (1-3)
Ambas mejillas: 2	Un tono de diferencia: 1	Heterogéneas: 1
Mentón: 1	Dos tonos de diferencia: 2	Moderadamente homogéneas: 2
Frente: 1	Tres o más tonos de diferencia: 3	Homogéneas: 3

3 a 5 puntos: leve, 6 a 8 puntos: moderado, >8: severo