

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“PERFIL GENÉTICO Y BIOQUÍMICO DE SUJETOS CON MELASMA”

Por

DRA. MARÍA DOLORES GUERRERO PUTZ

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

DICIEMBRE 2022

"PERFIL GENÉTICO Y BIOQUÍMICO DE SUJETOS CON MELASMA"

Aprobación de la tesis:



Dra. Verónica Garza Rodríguez
Directora de la tesis



Dr. Mauricio Salinas Santander
Co-Director de la tesis



Dr. med. Jorge Ocampo Candiani
Profesor Titular del Programa, Coordinador de Investigación y
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 mis padres Luis Alberto y María Dolores, por su amor incondicional. Por estar presentes en los buenos y malos momentos y por impulsarme y apoyarme en todos mis logros académicos, rotaciones nacionales e internacionales y educación continúa. Sin ustedes yo no sería lo que soy ahora y son mi ejemplo a seguir.

Mis hermanas Caty y Ana Bárbara, por apoyarme y acompañarme en este largo camino.

A mi novio Mauricio, por su apoyo, por escucharme y aconsejarme. En tñi encontré la paz en momentos difíciles.

Agradecimientos

A mis maestros, Dra. Verónica Garza, Dr. Mauricio Sanilas y Dr.med. Jorge Ocampo, por ser mis mentores y un ejemplo a seguir. Gracias por su asesoría y apoyo durante la residencia y por transmitirme su pasión en la labor que hacen.

A la Dra. Ana Cristina Flores, por apoyarme en el proyecto durante su año de pasantía. Te deseo lo mejor en la residencia de pediatría.

A mis compañeros de generación por estos 4 años donde pasamos de ser compañeros a amigos y como los considero ahora, familia. Les deseo mucho éxito en esta nueva etapa.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	11
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	12
Capítulo III	
3. JUSTIFICACIÓN	38
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	40
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	41
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	54
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	68
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	74

Capítulo IX

9. BIBLIOGRAFÍA..... 75

Capítulo X

10.ANEXOS 81

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 92

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tratamiento para el melasma	35
2. Valores de los diferentes parámetros bioquímicos y metabólicos de las muestras sanguíneas.	50
3. Datos demográficos de los casos y controles.	55
4. Descripción de hábitos en el cuidado de la piel y uso de protector solar en el estudio.	57
5. Descripción de antecedentes personales no patológicos en grupo de casos y grupo control.	58
6. Antecedentes personales patológicos del estudio.	59
7. Cambios hormonales y exposición a hormonas de manera exógena.	60
8. Variables clínicas y serológicas de los casos y controles.	61
9. Correlación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma.	63
10. Correlación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma agrupados en leve y moderado/severo.	64
11. Polimorfismo en I/I ACE de casos y controles y su presentación con niveles de Vit-D y HDL.	65
12. Relación de mMASI con polimorfismos en el gen ACE.	66
13. Genotipos de APO5 y su asociación con niveles de Vit-D.	66
14. Genotipo de VDR Taq1 en relación a niveles de Vit-D.	67
15. Tabla 15. Relación de polimorfismo en gen TYRP1 en casos y controles.	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Melasma.	14
2. Patrones de distribución del Melasma.	15
3. Melasma extraoficial.	15
4. Escala modificada de la severidad del Melasma.	17
5. Vías moleculares que regulan la melanogénesis.	19
6. Mecanismos por el cual la radiación UV estimula la melanogénesis.	22
7. Escala de Fitzpatrick para clasificación de fototipos cutáneos.	23
8. Hoja de captura de información durante la visita de los sujetos participantes del estudio.	45
9. Fototipos Fitzpatrick de los sujetos del estudio.	56
10. Severidad del melasma.	62
11. Tiempo de evolución del melasma.	63

LISTA DE ABREVIATURAS

Vit-D: vitamina D.

UV: ultravioleta

MASI: índice de severidad del melasma

mMASI: índice de severidad del melasma modificado

TYR: tirosinasa

ACE: enzima convertidora de angiotensina

VDR: receptor de vitamina D

APO: apolipoproteína

APOA5: apolipoproteína A5

MSH: hormona estimulante de melanocitos

MC1-R: receptores de melanocortina-1

POMC: proopiomelanocortina

MITF: factor de transcripción asociado a microftalmia

VL: luz visible

SCF: factor de crecimiento de células madre

MMP: metaloproteinasas de la matriz

TEWL: pérdida transepidérmica de agua

ACOs: anticonceptivos orales

LH: hormona luteinizante

FSH: hormona estimulante de folículos

PRL: prolactina

IC: intervalo de confianza.

MELASQOL: cuestionario de calidad de vida en melasma

SNP: polimorfismos de nucleótido único

TGL: triglicéridos

HDL: lipoproteína de alta densidad

LDL: lipoproteína de baja densidad

VLDL: lipoproteína de muy baja densidad

INEGI: Instituto nacional de estadística, geografía e informática

SILV: Pmel17; gp100

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción: El melasma es una alteración en la pigmentación de la piel en el que ocurre un aumento en el depósito de melanina en la dermis y epidermis. Recientemente se han realizado estudios en búsqueda de la correlación entre parámetros bioquímicos y polimorfismos en diferentes genes que podrían estar involucrados en la patogénesis de este padecimiento.

Objetivo: Evaluar la relación entre el perfil genético, bioquímico y características clínicas del melasma en pacientes que acudan al servicio de dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Material y métodos: Se incluyeron 45 sujetos con melasma y 45 controles. Se documentaron las medidas antropométricas, características clínicas y se realizó toma de sangre periférica para análisis de perfil bioquímico y para extracción de ADN genómico para el análisis de polimorfismos mediante PCR-RFLP. Un valor de $P < 0.05$ se tomó como estadísticamente significativo.

Resultados: El promedio de edad de la población fue de 43 años y fototipo III-IV. Dentro de los hallazgos estadísticamente significativos, el grupo con melasma presentó antecedente familiar de dislipidemia y actividades al aire libre en comparación con el grupo control. En cuanto a Vit-D, ambos grupos mostraron niveles bajos, sin embargo el grupo melasma tuvo tendencia a mayores niveles. Los genotipos I/I de ACE, TT de Apo A5, TT_tt de VDR y Tt de VDR presentó niveles más altos de Vit-D en melasma que en controles. En el genotipo TT de ApoA5, I/I

de ACE y AA de TYR presentaron menor porcentaje de masa muscular en los casos con melasma y mayor diámetro del pliegue tricípital en el genotipo AG_GG de TYR en este mismo grupo. El genotipo AG + GG de TYR tuvo mayor prevalencia en el grupo melasma. Dentro del grupo con melasma se encontraron menores niveles de Vit-D en pacientes con afección leve y moderada en comparación con mMASI severo; así mismo en aquellas con el genotipo I/D + D/D de ACE se presentaron menores niveles en mMASI leve-moderado.

Conclusión: En los sujetos con melasma se observa dislipidemia, más exposición solar y variación en niveles de Vit-D en comparación con los controles. Polimorfismos genéticos de APOA5, VDR y ACE están asociados a mayores niveles de Vit-D en melasma, que pudieran ser responsables de esta variación. Además, se observó que mayor severidad del melasma muestra mayores niveles de Vit-D. Por último, polimorfismos en el gen de TYR se relacionó al desarrollo del melasma.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El melasma es una alteración en la pigmentación de la piel por un aumento en el depósito de melanina en la dermis y epidermis. Esta entidad ocurre de forma predominante en mujeres en edad reproductiva y representa una de las 5 causas más frecuentes de consulta Dermatológica en México.¹ A pesar de que su mecanismo fisiopatológico aún no se encuentra bien dilucidado, este desorden es

multifactorial, incluyendo exposición a los rayos ultravioleta e influencia hormonal asociado en personas con predisposición genética.²

Epidemiología

La prevalencia exacta se desconoce; sin embargo, se ha descrito que la prevalencia de melasma en la población general es de alrededor del 1%, mientras que en ciertos grupos se ha reportado que ésta puede llegar a ser hasta del 50%.³ Esta entidad puede ocurrir en todos los grupos étnicos, existiendo una mayor prevalencia en los fototipos oscuros, Fitzpatrick III-VI, incluyendo la población del sudeste de Asia, India, Pakistan, el medio oriente y África.^{1,3} En personas latinoamericanas, la evidencia sugiere que se presenta entre 9-30% y en personas del sudeste y sur de Asia aproximadamente en el 40% de la población.⁴ En un estudio de inmigrantes latinoamericanos en España se demostró que el 6.7% presentaba cambios en la pigmentación de la piel comparado con la población española (3.2%).^{4,5} En el suroeste de Estados Unidos se encontró una prevalencia de melasma de 8.8% en un estudio vía telefónica en 500 sujetos de Texas, y adicionalmente, un 4% reportó haber presentado melasma en el pasado.⁶

En México, la prevalencia no es conocida, sin embargo es uno de los 5 motivos de consulta dermatológica más frecuentes.¹ De forma similar, esta entidad se encuentra dentro de las principales causas de consulta dermatológica en Brasil, India, Nepal y Arabia Saudita.^{4,7-9}

En cuanto a edad y sexo, el melasma afecta principalmente al sexo femenino, con una proporción mujer a hombre de 9:1.³ La edad promedio en la que este trastorno

se presenta es entre los 20 a 40 años, correlacionando con el estímulo hormonal de la edad reproductiva en este grupo de edad.^{1,4,9}

Presentación clínica

El melasma se presenta como parches y máculas hiperpigmentadas color café-marrón en áreas fotoexpuestas, principalmente en cara y de forma simétrica (figura 1).



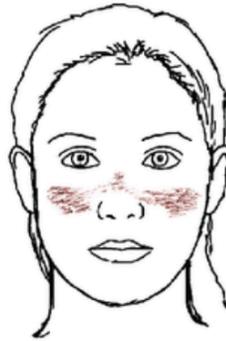
Figura 1. Melasma. Máculas y parches hiperpigmentados en cara, distribución bilateral y simétrica en frente, nariz, labio cutáneo y mejillas. Extraído de la biblioteca iconográfica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (2020).

Se han descrito 3 patrones de distribución del melasma facial, esquematizados en la figura 2:

1. Centrofacial pattern



2. Malar pattern



3. Mandibular pattern



Figura 2. Patrones de distribución del melasma. Imagen extraída de Damevska A (2014).¹⁰

- **Centrofacial:** Frente, mejillas, nariz, labio superior y mentón. Forma más común, representa 50-80% de los casos.³
- **Malar:** Área lateral de las mejillas
- **Mandibular:** Línea de la mandíbula. Afecta más a individuos de edad avanzada, por lo que se cree que está relacionado al fotodaño.³

Recientemente se describió un nuevo patrón clínico denominado “extrafacial” debido a que afecta áreas como cuello, esternón y extremidades superiores (figura 3).¹¹

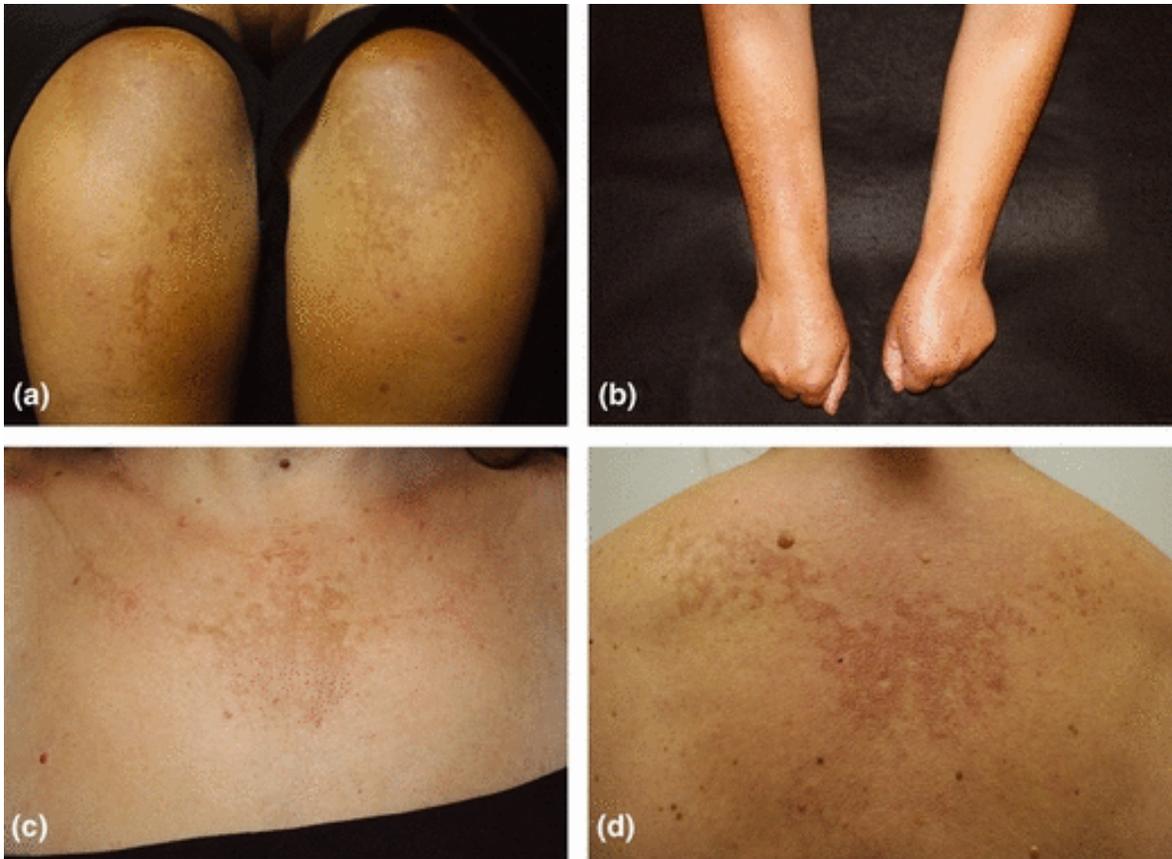


Figura 3. Melasma extrafacial. Máculas y parches hiperpigmentados en muslos (a), antebrazos (b), esternón (c) y tercio superior de espalda (d). Imagen extraída de Ritter y colaboradores (2013).¹¹

Esta entidad presenta un curso crónico y recurrente a pesar del tratamiento, además generalmente ocurren exacerbaciones tras la exposición solar intensa. En algunos casos asociados al embarazo o terapia hormonal, puede resolver de forma espontánea al concluir la exposición hormonal, aunque también puede persistir de forma indefinida.¹²

Para valorar el grado de afección el índice de severidad del melasma (MASI) y su versión modificada (mMASI) son las herramientas más utilizadas, el cual se representa de la siguiente manera (figura 4)¹³:

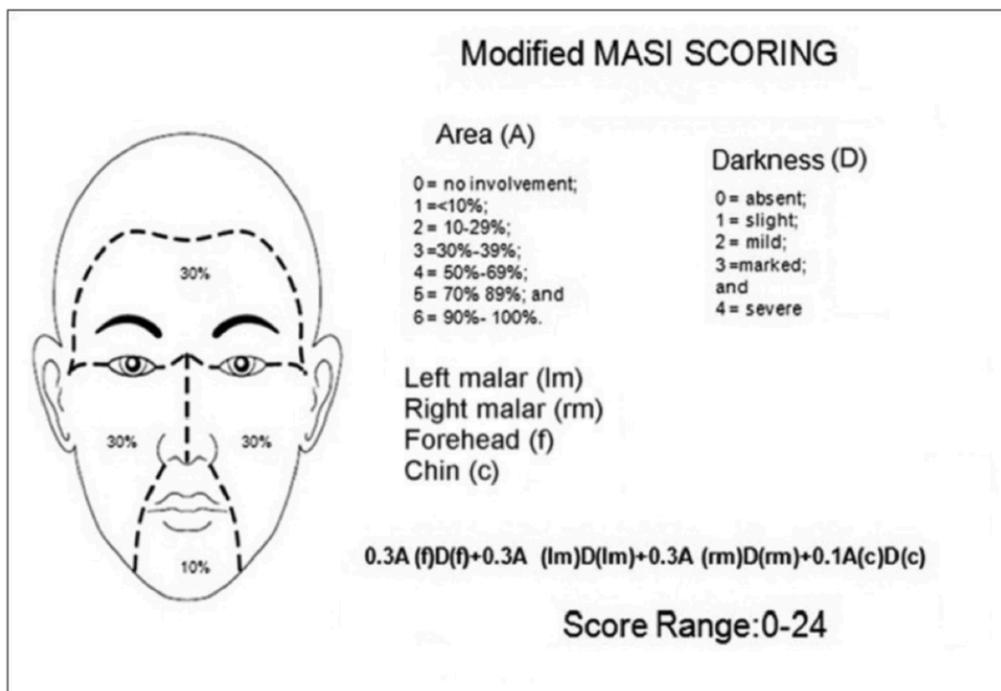


Figura 4. Escala modificada de la severidad del melasma. Imagen extraída de Pandya AG y colaboradores (2011).¹³

El mMASI se utiliza para valorar respuesta al tratamiento, evaluando la disminución de afección según el puntaje. Pandya y colaboradores clasificaron con un puntaje de 3.8 a 6.4: para un melasma leve; moderado de 6.5 a 8.8 y severo mayor o igual a 8.9.^{13,14}

Otra herramienta que se utiliza para evaluar a los sujetos con melasma es el cuestionario de calidad de vida en melasma (MELASQOL). El MELASQOL evalúa

el impacto del melasma en diferentes aspectos psicosociales de las personas que lo padecen mediante 10 preguntas.¹⁵

Fisiopatología

La melanogénesis es el proceso por el cual se produce el pigmento de la piel conocido como melanina. En este proceso intervienen una serie de tipos celulares: los melanocitos que derivan los melanoblastos de la cresta neural durante la embriogénesis, se encuentran rodeados de queratinocitos en la epidermis, a quienes les transfiere melanina por medio de dendritas que contienen melanosomas.¹⁶ Los melanocitos en la piel afectada por melasma muestran mayor tamaño, más dendritas y mayor número de melanosomas comparado con piel sana.¹⁷

En cuanto a la producción del pigmento, existen dos tipos de melanina que se encuentran en la piel, la eumelanina (café-negro) y la feomelanina (rojo-amarillo), siendo la eumelanina la melanina de interés para los trastornos de pigmentación, ya que se encuentra más prevalente en pacientes con piel y pelo oscuro y es la más eficiente en la fotoprotección; mientras que la feomelanina se encuentra en fototipos claros.^{18,19} La vía de la síntesis de ambos tipos de melanina inicia con la producción de DOPA y DOPA quinona a tirosina, reacción catalizada por la enzima tirosinasa (TYR), posteriormente, la síntesis de eumelanina se lleva a cabo mediante otras dos enzimas relacionadas a la tirosinasa; TYRP1 y TYRP2, esta última también conocida como dopacromo tautomerasa o DCT.¹⁸

En la figura 5 se esquematizan las diferentes vías por las que se lleva a cabo la melanogénesis.

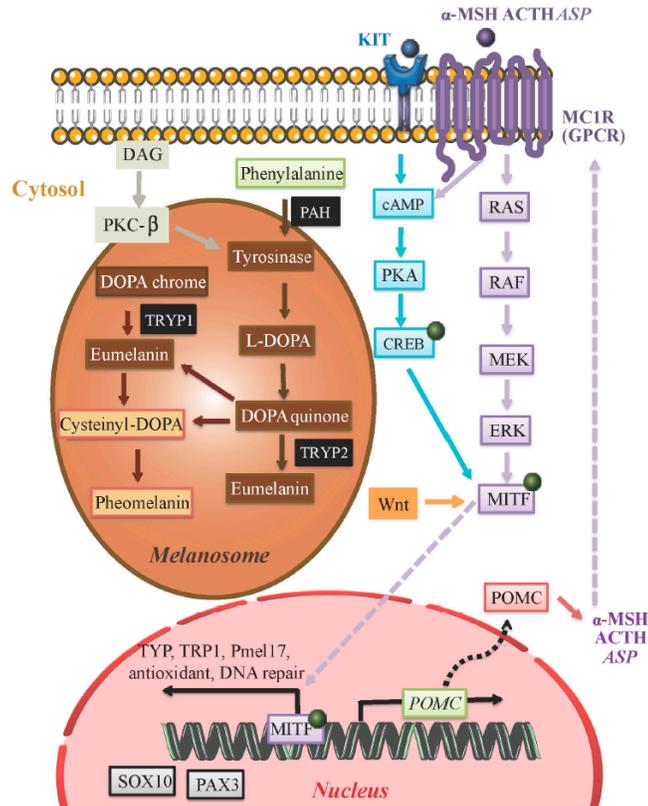


Figura 5. Vías moleculares que regulan la melanogénesis. Extraído de la fuente D`Mello y colaboradores (2016).¹⁶

A pesar de que no se conoce con exactitud el mecanismo fisiopatológico por el cual se desarrolla el melasma, las características histológicas pueden orientar a su origen.²⁰ La epidermis de piel afectada muestra melanocitos hiperactivos sin hiperplasia, a pesar de que no hay mayor número de melanocitos, estos presentan mayor tamaño, con dendritas largas y contienen más melanosomas.²¹ La membrana basal se encuentra alterada por la penetración de los melanocitos y melanina en la

dermis, así como aumento de metaloproteinasas, las cuales degradan el colágeno y permiten el paso de melanocitos en la dermis. Estos factores explican porque es melasma es un trastorno difícil de tratar.²²

Otro de los hallazgos característicos es la elastosis solar en dermis de especímenes de piel para análisis histológico, hallazgo directamente asociado a la exposición a la radiación UV prolongada.²² Además, la radiación UV causa que los queratinocitos promuevan proliferación y melanogénesis.

Por otra parte, la piel afectada con melasma presenta mayor número de vasos sanguíneos y mayor densidad comparado con piel perilesional. Otro componente que se encuentra aumentado los mastocitos, los cuales se estimulan por la histamina, la cual está sobrerregulada en respuesta a la radiación UV.²

Factores asociados al desarrollo de melasma

Se han identificado diferentes factores de riesgo asociados al desarrollo del melasma y su rol en la melanogénesis, los cuales se pueden dividir en endógenos y exógenos.¹ Los factores exógenos incluyen la radiación ultravioleta, trauma, fricción y sustancias químicas. Los factores endógenos son el sexo, fototipo, edad, genética e influencia hormonal.^{1,23}

Dado que el melasma es una hiperpigmentación adquirida, es importante conocer la vía de la melanogénesis y el rol de los diferentes factores de riesgo sobre la misma.

Radiación UV

La radiación UV es fundamental para ciertos procesos biológicos, como secreción de melatonina y producción de Vit-D; por otro lado sus efectos nocivos incluyen inflamación, envejecimiento y cáncer.²⁴

El espectro de la radiación UV se divide en UVC (100-280nm), UVB (290-320 nm) y UVA (320-400 nm), este último a su vez se subdivide en UVA cortos (320-340nm) y largos (340-400nm).²⁴ La penetración de la radiación UV a la piel depende de la longitud de onda, los rayos UVA de mayor longitud de onda penetran de forma profunda la dermis y la UVB sólo llega a la epidermis.^{18,24} La radiación UVC es la más nociva, sin embargo no llega a la atmósfera.²⁴

Al respecto, los rayos UV estimulan la pigmentación de la piel al inducir la melanogénesis mediante un aumento en la regulación de los receptores de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), los receptores de melanocortina-1 (MC1-R) activados por la hormona estimuladora de α -melanocito (α -MSH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), ambos productos de proopiomelanocortina (POMC) y queratinocitos de la epidermis. La activación de la vía α -MSH - MCR-1 produce la pigmentación vía activación del factor de transcripción asociado a microftalmia (MITF), cuyos genes regulan la pigmentación vía inducción de TYR.¹⁶

Además, la radiación UV también estimula la melanogénesis vía por la generación endógena de diacilgliceroles que estimulan TYR y vía la activación de p53, el cual aumenta la producción de POMC de los queratinocitos dañados por la radiación UV.^{19,24-26} Estas reacciones y respuestas de la piel causan un aumento de los melanosomas de los melanocitos con el fin de proteger a la piel frente al daño sobre

el ADN que puede causar los rayos UV.¹⁸ En la figura 6 se ejemplifica las vías por las cuales la radiación ultravioleta estimula la melanogénesis.

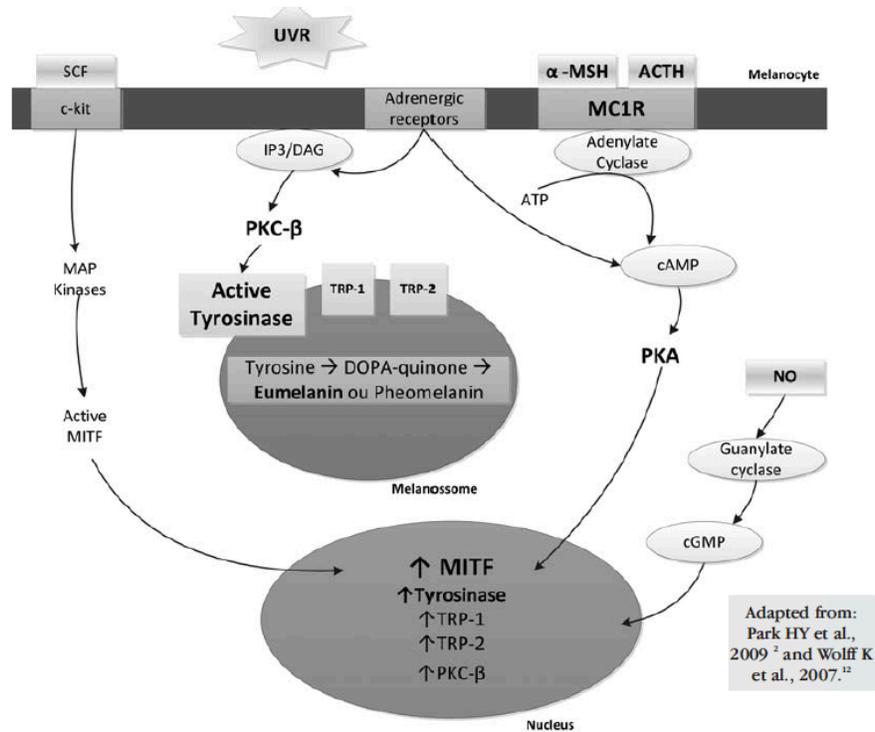


Figura 6. Mecanismos por el cual la radiación UV estimula la melanogénesis.

Extraído de la fuente Ferreira dos Santos Videira y colaboradores (2013).¹⁹

Otra de las principales vías por las que se induce la melanogénesis posterior a exposición de la luz UV es mediante la secreción del factor de crecimiento de células madre (SCF) al estimular la unión de c-kit al receptor de tirosin cinasa, que causa la proliferación de melanocitos.³

La respuesta a los rayos UV varía dependiendo de los fototipos Fitzpatrick, el tipo I-III son de piel blanca y IV- VI, oscura (figura 7) :



Figura 7. Escala de Fitzpatrick para clasificación de fototipos cutáneos. Extraída de de Asociación Española de Cosmetólogos y Cosmeátras (2021) ²⁷

Tipo I: siempre se quema y nunca se broncea.

Tipo II: siempre se quema y se broncea de forma mínima.

Tipo III: se quema de forma mínima, se broncea de forma moderada.

Tipo IV: se quema de forma mínima, se broncea bien.

Tipo V: raramente se quema, se broncea de forma profunda.

Tipo VI: nunca se quema, se broncea de forma profunda

Esta variación en cuanto al tipo de color de la piel representa el motivo por el cual la población que presenta melasma predomina en los fototipos III-IV.^{1,18}

Otro proceso por el que la radiación UV está implicada en la patogénesis del melasma es producto de la estimulación de la liberación de histamina de los mastocitos, la cual al unirse al receptor H2 activa TYR. Adicionalmente también aumenta la triplasa de los mastocitos, activando las metaloproteinasas de la matriz (MMP), las cuales degradan el colágeno y alteran a la membrana basal de la piel.²⁸

Además, los mastocitos aumentan la vascularogénesis, que clínicamente se observa en el melasma como áreas hipervascularizadas.²⁸ Tanto el aumento de mastocitos como el aumento de la vascularización se ha evidenciado en diversos estudios en donde se analiza el tejido de biopsias de piel con melasma comparado con piel sana.^{22,28-30}

La exposición crónica a la radiación UV causa estrés oxidativo e inflamación, ambos contribuyen en el aumento de la melanogénesis observada en el melasma.² Recientemente se ha investigado el rol del espectro de la luz visible (VL) que abarca de 400-780nm en la pigmentación cutánea, la cual forma hasta el 44% del componente de la luz solar.³¹ La VL induce la hiperpigmentación cutánea principalmente en personas de fototipos oscuros por un mecanismo similar a la radiación UVR y generación de especies reactivas de oxígeno así como la activación de SCF.

Trauma, fricción y sustancias químicas

El daño a la membrana basal es un factor clave en la patogénesis del melasma, ya que la piel afectada muestra alteraciones que interfieren con la función normal de la piel.² Esto se ha demostrado en diferentes estudios en donde se mide la pérdida transepidérmica de agua (TEWL) posterior a lesionar la piel de forma intencional mediante la colocación y remoción de cinta adhesiva, en la piel con melasma se observó un aumento de TEWL comparado con piel sana, así como retraso en la reparación de barrera y alteración de la integridad del estrato córneo.³²

El adelgazamiento del estrato córneo y daño de la membrana basal causa migración de melanina a la dermis, como se ha observado en especímenes histológicos, lo

cual puede explicar la pigmentación resistente al tratamiento en el melasma.³³ Los procedimientos abrasivos que induzcan fricción o trauma en la piel pueden dañar la barrera cutánea, lo cual explica porque estos también son factores de riesgo para la inducción del melasma.¹

Influencia hormonal

Como ya se describió en la epidemiología, el melasma se presenta de forma predominante en mujeres en edad reproductiva, debido en gran parte a la influencia hormonal en las diferentes etapas de la vida de la mujer, el uso de anticonceptivos orales (ACO) y terapia de reemplazo hormonal.³⁴ Se ha visto que esta entidad ocurre hasta en el 14.5%-56% de mujeres embarazadas y entre 11.3% - 46% en aquellas que toman ACO.^{9,34} En un estudio en el que se analizaron biopsias de piel de melasma por inmunohistoquímica, se encontró un aumento de los receptores de estrógeno y progesterona en piel afectada.²⁸

Se ha descrito que el estrógeno al unirse a sus receptores en los queratinocitos y melanocitos activan la producción de melanina mediante la vía TYR y MITF.^{28,35}

En India, un estudio de casos y controles demostró aumento sérico de los niveles de la hormona luteinizante (LH), hormona estimulante de folículos (FSH) y prolactina (PRL) en las fases iniciales del ciclo menstrual en pacientes con melasma.³⁶

Por otra parte, el embarazo es uno de los factores de riesgo mejor conocidos, en pacientes mexicanas se estima que hasta la mitad llegan a presentar melasma.¹ El embarazo estimula la producción de hormonas de la adenohipófisis como la LH, FSH y MSH, principalmente en el tercer trimestre, las cuales están involucradas en la transcripción de TYR y DCT, y con ello la estimulación de melanogénesis y

melasma.² Al respecto, se le atribuye al estrógeno y progesterona el desarrollo del melasma debido a que sus efectos son mediados por receptores nucleares; se ha visto una expresión aumentada del receptor de estrógeno ER2 en dermis superior y en los fibroblastos que al estimula la expresión MC1R.²

Genética

Existen más de 100 genes y receptores involucrados en la pigmentación cutánea.¹⁸ En Brasil se ha demostrado la presencia del melasma entre familiares de primer grado en 41-61% de pacientes, incluyendo gemelas idénticas, en una región en la que la prevalencia se estima entre 16-28%.² Barbieri D'Elia y colaboradores encontraron que los sujetos con ascendencia africana en Brasil presentan mayor riesgo para el desarrollo de melasma comparado con aquellos con ascendencia europea.³⁷ Holmo y colaboradores realizaron un análisis de segregación compleja, en la que se estudia si existe un componente genético (gen "mayor") que cause la distribución de un fenotipo en poblaciones para enfermedades multifactoriales en sujetos brasileños con melasma.³⁸ Dicho estudio evaluó 67 familias, con un total de 686 personas, en la que se evidenció una prevalencia de melasma del 37.8%, concluyendo que el melasma facial se ajusta mejor a un modelo de herencia con patrón dominante que junto con los factores de riesgo conduce al desarrollo de la enfermedad.³⁸

En un estudio conducido por Kang y colaboradores se encontró un aumento en los niveles de TYR, TYRP1, DCT y SILV en piel con melasma, indicando un aumento de la expresión de genes que participan en la actividad de la melanogénesis.¹⁷

Vit-D

La Vit-D es una vitamina liposoluble producida en la piel al exponerse a los rayos ultravioleta del sol, la que es posteriormente hidroxilada a 25-hidroxivitamina D en el hígado y luego en el riñón a 1,25-dihidroxivitamina D. La vitamina D2 se produce en plantas y se puede obtener también en algunos suplementos alimenticios; mientras que la vitamina D3 se puede encontrar en algunas fuentes animales como pescado y en suplementos alimenticios como su forma adicionada en lácteos y cereales.³⁹

La longitud de onda óptima para la producción de Vit-D es entre 295 a 300 nm; sin embargo, ya que la melanina bloquea la absorción de la radiación UV, las personas de fototipos altos necesitan mayor exposición a la radiación UV para la síntesis de Vit-D.^{39,40}

La forma activa de la Vit-D está involucrada en múltiples vías, incluyendo aumento de la actividad de tirosinasa y melanogénesis.⁴¹ Estudios de diferentes grupos étnicos han reportado que personas con fototipos más altos presentan menores niveles de Vit-D, ya que la mayor cantidad de melanina en la piel causa menor penetración de los rayos ultravioleta. Su deficiencia es muy común y ha sido parte de estudios en los que se investiga su rol en diversas enfermedades, incluido el melasma.³⁹⁻⁴⁶ En un estudio conducido por Abdalla y colaboradores en el que se evaluaron los niveles séricos de Vit-D en 45 pacientes con melasma y 45 controles se encontraron niveles más bajos de Vit-D tanto en hombres con mujeres con melasma.⁴⁰ En otro estudio realizado por Nallan y colaboradores en el que se evaluó la correlación entre niveles anormales de Vit-D, periodontitis y anemia en 96

pacientes con melasma y 96 controles, se detectaron niveles de Vit-D inferiores en pacientes con melasma..⁴⁴

Además, la Vit-D juega un papel en el metabolismo lipídico, ya que presenta una correlación positiva entre niveles séricos de Vit-D con HDL y correlación negativa con LDL. Se ha visto que sujetos con deficiencia de Vit-D presentan niveles más altos de LDL y TGL comparado con sujetos con niveles normales de Vit-D, quienes presentan niveles más altos de HDL.⁴⁷

VDR

El gen de VDR se localiza en el cromosoma 12q13.11 y codifica para el receptor de vitamina D3.⁴⁶ Es miembro de la superfamilia de los receptores nucleares y funciona como factor de transcripción que está involucrado en el metabolismo de calcio, hueso, células del sistema inmune, queratinocitos, melanocitos, fibroblastos entre otros.⁴¹ El VDR actúa al unirse a secuencias específicas de ADN como heterodímero con el receptor X retinoico así como de manera independiente y dependiente de ligando a la maquinaria de transcripción basal.⁴² Polimorfismos de nucleótido único (SNP) de VDR interfieren en la función de Vit-D; de éstos los SNPs más analizados son ApaI, BsmI, FokI y TaqI.⁴⁶

En melasma, Seleit y colaboradores evaluaron el polimorfismo *TaqI* del VDR, en el que se encontró que el genotipo (tt) se asoció de forma significativa en pacientes con melasma comparado con controles, determinando que su presencia aumenta el riesgo de padecer melasma 5.44 veces y el alelo (t) aumentó el riesgo de padecer melasma 3.37 veces,⁴¹ sin embargo no se observó asociación con otras variables como el nivel de severidad del melasma.⁴¹

En otros trastornos de la pigmentación cutánea como el vitiligo, también se ha investigado el rol de la Vit-D y VDR en la patogénesis. Birlea y colaboradores encontraron una asociación entre el polimorfismo *VDR-Apal* en el genotipo aa y vitiligo; además encontraron que la variante *BsmI-B*, el *Apal-A* y el *TaqI-t* se asociaron con menor riesgo de vitiligo.⁴³

Polimorfismo en la enzima convertidora de angiotensina (ACE)

El gen ACE se encuentra localizado en el cromosoma 17q23 y codifica una enzima implicada en la regulación de la presión arterial y el equilibrio electrolítico. Cataliza la conversión de angiotensina I en un péptido fisiológicamente activo, angiotensina II.⁴⁸ La angiotensina II es un vasopresor potente y un péptido estimulante de la aldosterona que controla la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico.⁴⁸ La ACE también inactiva la bradicinina, proteína vasodilatadora.⁴⁸ En consecuencia, la enzima codificada aumenta la presión arterial y es un objetivo farmacológico de los inhibidores de la ACE, que a menudo se recetan para reducir la presión arterial.⁴⁸ Esta enzima también juega un papel en la fertilidad a través de su capacidad para escindir y liberar proteínas de membrana ancladas a GPI en los espermatozoides. Muchos estudios han asociado la presencia o ausencia (inserción y delección respectivamente) de un elemento repetido Alu de 287 pb en este gen con los niveles de enzima circulante. Este polimorfismo, así como las mutaciones en este gen, se han implicado en una amplia variedad de enfermedades que incluyen fisiopatologías cardiovasculares, enfermedad renal, accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer.⁴⁸

El rol de ACE en el desarrollo de dislipidemia y síndrome metabólico se ha estudiado desde hace un par de décadas. Al respecto, Lee y colaboradores encontraron que individuos con el polimorfismo D/D ACE presentan niveles más altos de TGL comparado con el genotipo II y mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el polimorfismo I/D ACE.⁴⁹ Estudios recientes han encontrado una asociación entre el polimorfismo ACE I/D y dislipidemia en pacientes con nefropatía diabética.⁵⁰

En dermatología, los polimorfismos de ACE se han estudiado en enfermedades como: vitiligo, dermatitis por contacto, psoriasis, acné y alopecia androgenética. ACE ha sido identificado en varios componentes de piel humana, incluidos fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos.⁵¹ El sistema de calicreína – cinina se activa en respuesta a inflamación y alteración en dermis, con la subsecuente formación de polipéptidos, incluyendo la bradicina. ACE al formar angiotensina II inhibe la bradicina; por lo que se ha visto exacerbación de psoriasis secundario a inhibidores de ACE, ya que estos aumentan los niveles de cinina en la piel.⁵¹ Esto también se ha representado en estudios moleculares, ya que el alelo I de ACE se asoció a menores niveles de actividad de esta enzima y de la degradación de cinina.⁵² Esto se demostró en pacientes con psoriasis que presentaron exceso del genotipo II de ACE y del alelo I.⁵¹ En vitiligo, la presencia del genotipo D/D en ACE y el alelo D se asocian con mayor riesgo de padecer esta entidad, lo cuál atribuyen a el rol que tiene este gen en enfermedades autoinmunes.⁵³ En melasma no hay estudios que evalúen SNPs en ACE.

Polimorfismo en el gen de tirosinasa TYRP1

La síntesis de melanina requiere de la función de 3 enzimas clave: TYR y las proteínas relacionadas a tirosinasa TYRP1 y TYRP2.⁵⁴ Las mutaciones en TYR causan albinismo oculocutáneo (OCA 1) y TYRP1 albinismo oculocutáneo tipo 2 (OCA3). Asimismo, alteraciones en estos genes se han relacionado al desarrollo de melanoma en el alelo TYR p.Arg402Gln.^{54,55}

En vitiligo generalizado, los SNP de TYR que se han visto asociados a esta enfermedad incluyen TYR rs1393350 y rs1847134.⁵⁶

La tirosinasa cataliza uno de los puntos clave en la síntesis de melanina, al convertir L-tirosinasa a L-3,4-Dihidrofenilalanina (DOPA) por un proceso de hidroxilación (ver figura 5).⁵⁷ La producción aumentada de melanogénesis se encuentra involucrada en diversos trastornos de hiperpigmentación incluyendo melasma.

Kang y colaboradores reportaron aumento de los factores asociados a la melanogénesis (TYR, TYRP1, DCT y SILV) en muestras de piel de pacientes con melasma, comprobando que hay mayor actividad de melanina en esta zona.¹⁷

A pesar de que la tirosinasa participa de manera importante en la pigmentación, no hay estudios hasta la fecha que analicen las variantes del gen TYRP1 de muestras séricas de pacientes con melasma comparado con un grupo control.

Al respecto, Zen y colaboradores realizaron un estudio de 56 mujeres embarazadas de Taiwan para análisis de ADN en muestras de sangre periférica para el análisis de diferentes genes y su relación con la presencia de melanina en cara. En dicho estudio, el genotipo rs7129973 de TYR se encontró prevalente en esta población de manera similar con otros estudios del mismo genotipo en población Japonesa y China, pero no se asoció a aumento de la pigmentación. Además, los autores

concluyen que el aumento de la expresión de este gen es similar a otras poblaciones asiáticas difiere en estudios de población europea, sugiriendo su presencia en fototipos más oscuros.⁵⁸

Polimorfismo en APOA5

Las alipoproteínas (APO) son proteínas encargadas de ensamblar, mantener la estructura y regular la actividad de las lipoproteínas. Las lipoproteínas se clasifican de acuerdo a su densidad en VLDL, LDL y HDL, cuya función es distribuir los TGL en diferentes tejidos y además actúa como reservorio de colesterol, para su transporte o almacenamiento.⁵⁹

La alipoproteína A5 (APOA5) se localiza en el gen 11q23 junto con APOA1, APOC3 y APOA4 y juega un papel importante la homeostasis de TGL, mediante la hidrólisis de lipoproteínas ricas en TGL mediante la lipoproteína lipasa, por lo que su expresión se encuentra inversamente asociada a los niveles de TGL y además promueve la eliminación hepática de las lipoproteínas.⁶⁰ APOA5 se localiza en hígado y en el plasma se encuentra en quilomicrones, VLDL y HDL.⁶⁰

Estudios en ratones han demostrado que cuando se sobreexpresa APOA5 se presentan niveles de TGL disminuídos y cuando éste es deficiente se encuentran niveles elevados.⁶¹ Los niveles plasmáticos post-prandiales de APOA5 se encuentran en quilomicrones y VLDL, mientras que posterior a la hidrólisis de TGL los niveles de APOA5 se encuentran en HDL como reservorio.⁶¹ Estudios han demostrado que SNPs en APOA5 se correlacionan con niveles plasmáticos alterados de TGL. La expresión homocigota del alelo T/T de APOA5 rs2075291

presenta niveles extremadamente altos de TGL mientras que el alelo G/T presentó niveles de TGL doblemente elevados en una población china; además este mismo SNP de APOA5 se ha asociado a hipertrigliceridemia en población de Taiwán.^{62,63} De la misma forma, como se mencionó previamente, la Vit-D influye en los niveles lipídicos y estudios de APOA5 y su relación con la Vit-D, donde se ha visto que el SNP rs 12272004 y rs 3135506 presentan efecto funcional sobre la proteína APOA5 al interactuar con la Vit-D y contribuya a la variación en los niveles de colesterol HDL.^{64,65}

Hasta el momento no hay reportados estudios que analicen polimorfismos de APOA5 en sujetos con melasma.

ADIPOQ

La adiponectina es una hormona que se encuentra en los adipocitos y está involucrada en el metabolismo lipídico y de glucosa. Sus niveles se encuentran elevados en estados de restricción calórica, se ha encontrado correlación inversa con el IMC.⁶⁶ Tiene relación directa con PPAR- γ , involucrado en la vía de melanogénesis.⁶⁷ Además, la adiponectina recientemente se ha visto relacionada con la reparación de heridas cutáneas, sus niveles séricos se encuentran disminuidos en pacientes con psoriasis y en piel de pacientes con dermatitis atópica y psoriasis.⁶⁸ Kang y colaboradores reportaron una sobre-regulación de los genes involucrados en la melanogénesis y señalización de Wnt y regulación a la baja de la vía de metabolismo lipídico en muestras de piel con melasma comparadas con piel sana perilesional.¹⁷ Sin embargo, Chung y colaboradores encontraron una

disminución de hasta dos veces la expresión de ADIPOQ en piel con melasma comparada con piel sana, así como AdipoR1 y AdipoR2.⁶⁷

Tratamiento y pronóstico

Las terapias actuales pueden ser tópicas o sistémicas, así como procedimientos como peelings químicos y terapias con láser. Dentro de los tratamientos tópicos se encuentra la hidroquinona al 2% o 4% en crema, retinoides y corticoesteroides; siendo la formulación combinada de estas 3 cremas mencionadas el tratamiento de elección, conocido como la fórmula de Kligman.⁶⁹ También se utilizan otros despigmentantes como el ácido azelaico, vitamina C tópica y ácido tranexámico tópico.⁶⁹

Los tratamientos exfoliativos y peelings utilizados principalmente son a base de ácido salicílico y ácido glicólico. Las terapias lumínicas y láser incluyen la luz pulsada intensa (400-1200 nm) , el láser QS- Neodimio:YAG (1064 nm), el láser de colorantes pulsados (585-600 nm), el láser de CO2 fraccionado (1064 nm) y otros. Finalmente el tratamiento sistémico mas efectivo es vía ácido tranexámico vía oral, sin embargo también se pueden utilizar fotoprotectores vía oral como polipodium leucotomos.⁶⁹ Cabe resaltar que independientemente del tratamiento utilizado se debe pautar uso de protector solar con factor de protección de 30 o más durante el día, con reaplicación cada 2 horas.

Al ser una enfermedad crónica y recurrente presenta recidivas, sobretodo tras la exposición solar y al suspender tratamiento.⁶⁹ En la tabla 1 se presentan las principales modalidades de tratamiento.

Tabla 1: Tratamiento para el melasma

Modalidad de tratamiento	Tratamiento	Mecanismo de acción	Modo de empleo	Efectos adversos
Tópico ^{3,28,70}	Tretinoína	Aumenta el recambio de queratinocitos	Cada 24 horas por la noche. Sólo o en combinación con hidroquinona y/o esteroide tópico.	Eritema, descamación, prurito, ardor.
	Ácido azelaico	Inhibidor de tirosinasa	Cada 12 o 24 horas	Ardor, irritación.
	Hidroquinona	Inhibidor de tirosinasa, previniendo la conversión de DOPA a melanina.	Cada 24 horas por la noche *Suspender a los 4-6 meses de uso. Sólo o en combinación con retinoide y esteroide tópico.	Ocronosis exógena, irritación, ardor.
	Niacinamida	Forma activa de niacina o vitamina B3. Inhibe la transferencia de melanosomas a los queratinocitos. Aumenta la síntesis de ceramidas y mejora la barrera cutánea.	Cada 12 o 24 horas	Irritación.

	Corticosteroides tópicos	Antiinflamatorio, inhibe melanogénesis	Cada 24 horas por la noche, en combinación con hidroquinona y tretinoína *Suspender a los 4 meses	Estrías, telangiectasias, atrofia cutánea, acné, hipopigmentación.
	Ácido tranexámico	Análogo de lisina con acción antiplasmina. Inhibe melanogénesis y disminuye proliferación vascular.	Cada 12 o 24 horas	Irritación.
	Cisteamina	Inhibidor de tirosinasa y peroxidasa involucrados en melanogénesis.	Cada 24 horas por la noche	Mal olor, irritación, eritema.
Oral ^{3,28,57,71}	Polipodium leucotomos	Antioxidante e inmunomodulador. Disminuye fotodaño inducido por radiación UV. Disminuye	480 a 1200 mg al día en dosis divididas (usualmente 240mg cada 8 horas)	No reportados

		respuesta de células T que causan inflamación e hiperpigmentación subsecuente.		
	Glutación	Antioxidante e inmunomodulador. Inhibe tirosinasa. Promueve conversión de eumelanina a feomelanina		No reportados
	Ácido tranexámico	Análogo de lisina con acción antiplasmina. Disminuye la producción de ácido aráquidónico con reducción de MSH y disminución de pigmento. Disminuye VEGF y endotelina 1, disminuyendo componente vascular.	250 mg cada 12 horas.	Sangrados, irregularidades menstruales, trombosis venosa profunda, cefalea, malestar abdominal.
Procedimientos³ <i>,12,28</i>	Peeling químicos (ácido glicólico, ácido salicílico)	Queratolítico	5 a 6 sesiones con intervalo de 2 a 4 semanas.	Descamación, ardor, eritema, hiperpigmentación
	Micropunciones / mesoterapia	Crea canales para posterior aplicación de medicamento, promueve generación de colágeno.	Sesiones espaciadas con intervalos de 4 semanas.	Costras, hiperpigmentación, eritema.
	Luz pulsada intensa	Extrusión de melanocitos. Longitud de onda de 500-1200 nm.	Sesiones espaciadas con intervalos de 4 semanas.	Quemadura, eritema, hiperpigmentación, hipopigmentación.

	Radiofrecuencia	Bioestimulación celular	Sesiones espaciadas, intervalos de 4 semanas.	Quemadura
	Láser Q-switch	Destrucción de melanocitos. 1064nm destrucción selectiva de melanocitos.	Sesiones espaciadas de 4-6 semanas.	Quemadura, costra, hiperpigmentación, hipopigmentación.
	Láser fraccionado.	Fototermólisis y extrusión de melanocitos. Longitud de onda de 1440, 1540 y 1550 nm.	Sesiones espaciadas, 3-6 meses.	Quemadura, costras, eritema, reactivación virus del herpes, hiperpigmentación, hipopigmentación.

CAPÍTULO III

JUSTIFICACIÓN

El melasma representa uno de los motivos principales de la consulta dermatológica y a pesar de que no es una entidad que repercuta en la salud interna, impacta de forma importante la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Aunque actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento, ninguna es curativa y los pacientes deben estar de forma continua bajo algún tratamiento para mantener la mejoría y evitar recidivas. Debido a que no se encuentra completamente dilucidada la patogénesis del melasma y existe evidencia reciente de vías metabólicas y polimorfismos genéticos asociados al desarrollo de esta condición, consideramos relevante evaluar si dichas alteraciones se encuentran presentes en

nuestra población y si existe correlación entre la severidad del melasma y variables metabólicas de las pacientes para identificar si existen factores de riesgo prevenibles y alternativas de tratamiento.

Hasta el momento no hay estudios en los que se evalúen las medidas antropométricas, el perfil de lípidos y niveles de Vit-D con la presencia del melasma o el grado de severidad. Además no hay evidencia en la literatura del comportamiento genético de esta enfermedad en la población latina, uno de los principales grupos afectados por el melasma.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las diferencias entre el perfil bioquímico (perfil de lípidos, química sanguínea, Vit-D) y genético (polimorfismos en receptor de Vit-D, APO A5, ACE, TyrP1) en sujetos con melasma comparado con sujetos sin melasma?

Hipótesis Nula

El perfil genético y bioquímico de sujetos con melasma no presenta diferencias comparado con sujetos sanos.

Hipótesis Alternativa

El perfil genético y bioquímico de sujetos con melasma presenta diferencias comparado con sujetos sanos.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

- Comparar el perfil clínico, genético y bioquímico de sujetos con melasma y controles para determinar si existen diferencias entre polimorfismos genéticos de las vías involucradas en la melanogénesis y metabolismo lipídico, dislipidemia y niveles disminuídos de vitamina D.

Objetivos Específicos

1. Describir la demografía de la población en estudio.
2. Describir el índice de severidad (mMASI) de los pacientes con melasma.
3. Describir las medidas antropométricas de los pacientes con melasma y grupo control.
4. Determinar los niveles séricos de Vit-D de los pacientes con melasma y grupo control.
5. Determinar los niveles séricos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y colesterol VLDL de los pacientes con melasma y grupo control.
6. Determinar si existen polimorfismos en genes potencialmente involucrados en la patogénesis del melasma (VDR, TYRP1, ACE, APO A5).
7. Correlacionar los hallazgos demográficos, clínicos, perfil bioquímico y genético de los pacientes con melasma comparado con el grupo control.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio observacional, descriptivo y transversal.

Universo del Estudio

Población objetivo: Pacientes con diagnóstico de melasma.

Población elegible: Pacientes con diagnóstico de melasma que acudan a consulta de Dermatología en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo de la muestra se utilizó la siguiente fórmula para la estimación de una proporción en una población:

$$n = \frac{Z^2 PQ}{d^2}$$

En donde: n es el tamaño de la muestra a determinar, Z desviación estándar normal, p proporción en la población que se estima presente la enfermedad, q la proporción de la población que no padece la enfermedad y d el grado de veracidad.

Con un objetivo principal de evaluar la prevalencia de melasma en una población hispana, esperando una proporción del 3% de melasma en este grupo, con una confianza Z de 95%, una significancia del 0.05 y una potencia de 80% con un valor delta de 0.05 se requieren al menos **45 sujetos** de estudio.

Selección de pacientes

Criterios de Inclusión

Casos:

1. Mexicanos.
2. Mayor o igual de 18 años.
3. Diagnóstico clínico de melasma.
4. No haber recibido tratamiento para melasma durante los últimos 6 meses.
5. Firmar consentimiento informado.

Controles:

1. Mexicanos.
2. Mayor o igual a 18 años.
3. Sin melasma.
4. Firmar consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Casos:

1. Sujetos extranjeros.
2. Menores de edad.
3. Que hayan recibido tratamiento para melasma en los últimos 6 meses.
4. Tratamiento hormonal, embarazadas o que se encuentren cursando su primer año post-parto.
5. No firmar el consentimiento informado.
6. Que no completen los estudios.
7. Suplementación exógena de Vit-D.

Controles:

1. Menores de edad.
2. Diagnóstico de melasma.
3. No dispuestos a firmar el consentimiento informado.

Criterios de Eliminación

1. Pacientes que no puedan completar el protocolo (que no acudan a la toma de muestra sanguínea).

Captura de información clínica y demográfica

Durante la primera visita se realizó una evaluación clínica al paciente, resaltando el mMASI para determinar el grado de severidad. En caso de cumplir con los criterios de inclusión, se invitó al paciente a participar en el protocolo. Si el paciente accedió a participar, se explicó el objetivo de la investigación y proporcionó el consentimiento informado. Para mantener la confidencialidad de los participantes en el estudio, no se incluyeron datos sensibles dentro de las hojas de recolección de datos; únicamente se incluyeron las siglas del nombre del paciente. Durante la primera evaluación clínica, además de la determinación del índice mMASI¹³ se recopilaron datos demográficos, antropométricos (incluyendo talla y porcentajes de grasa, músculo y agua determinados con FitScan Body Composition Monitor BC-585F y la talla con báscula médica con estadímetro Nuevo León 218. En la figura 8 se

presenta el cuestionario que se aplicó durante la visita de los sujetos de investigación para la captura de la información.

"Perfil Genético y Bioquímico de Sujetos con Melasma"

Fecha _____

Circular: Control / Melasma

Nombre: _____

Peso: _____

Edad: _____

Talla: _____

Fecha de nacimiento: _____

IMC: _____

Lugar de nacimiento: _____

Cintura: _____

Lugar de residencia: _____

Cadera: _____

1. Antecedentes heredo-familiares

- Diabetes mellitus
- Hipertensión
- Cáncer
- Enfermedades cardiovasculares
- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades autoinmunes
- Hiperlipidemia
- Melasma (paño)
- Otros

2. Antecedentes personales no patológicos

- Tabaquismo
- Alcoholismo
- Toxicomanías
- Alergias
- Biomasa
- Combe
- Tipo de alimentación (Ej.: general, alta en grasas, carbohidratos, vegetariana, vegana etc.)
- Actividad física

3. Antecedentes personales patológicos

- Diabetes mellitus
- Hipertensión
- Cáncer
- Enfermedades cardiovasculares
- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades autoinmunes
- Hiperlipidemia
- Cirugías
- Traumatismos
- Hospitalizaciones

4. Antecedentes ginecológicos

- Menarca
- FUM
- Menopausia (si aplica)
- G_P_C_A
- Fecha de último embarazo
- Lactancia (si/no)
- Uso métodos anticonceptivos / cuál
- Terapia hormonal

5. Medicamentos actuales (último año)

6. Enfermedades Dermatológicas

7. Tratamientos dermatológicos previos

- Tópicos
- Orales
- Procedimientos (láser, fototerapia, peelings, micropunciones, etc.).
- Otros

8. ¿Uso de protector solar? Desde cuándo, cuál y modo de empleo:

Modified MASI SCORING



Area (A)

0 = no involvement;
1 = 1-10%;
2 = 11-29%;
3 = 30%-39%;
4 = 40%-49%;
5 = 50%-69%;
6 = 70% 89%; and
6 = 90% - 100%.

Darkness (D)

0 = absent;
1 = slight;
2 = mid;
3 = marked;
and
4 = severe

Left malar (lm)
Right malar (rm)
Forehead (f)
Chin (c)

$0.3A (f)(D) + 0.3A (lm)(D)(lm) + 0.3A (rm)(D)(rm) + 0.1A(c)(D)(c)$

Score Range: 0-24

Figura 8. Hoja de captura de información durante la visita de los sujetos participantes del estudio.

Análisis Bioquímicos

La toma de muestra sanguínea para el análisis del perfil bioquímico y para el análisis de ADN se realizó previo ayuno de 8 horas. El procesamiento de la química sanguínea y perfil de lípidos se llevó a cabo en el laboratorio central del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". El procesamiento de los niveles de Vit-

D se llevó a cabo en el Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. La vitamina D3 será cuantificada por un test inmunológico (Elecsys Vitamin D3 (25-OH) in vitro siguiendo las instrucciones del fabricante. De acuerdo con ello, el ensayo tiene una duración total de 18 minutos. Primera incubación: la 25-OH vitamina D3 de la muestra (35µL) compete con la vitamina D marcada con biotina en el complejo contenido en el reactivo R2 (vitamina D-biotina/anticuerpo monoclonal específico anti-25-OH vitamina D3 marcado con rutenio). La cantidad restante del complejo (vitamina D biotinilada/anticuerpo monoclonal específico anti-vitamina D3 marcado con rutenio) depende de la concentración de analito en la muestra. Segunda incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

Glucosa

La muestra empleada es suero (preferible), plasma (heparina sódica/litio, oxalato de potasio, fluoruro de sodio). siendo 0.3 ml el volumen mínimo óptimo de muestra.

La determinación de la concentración de la glucosa se realiza mediante el método de tasa de oxígeno en equipo Beckman CoulterUniCelDxC 800 synchron:

- a) Se añaden 10 microlitros de la muestra a una copa de reacción.
- b) Se añade 765 microlitros de reactivo (el cual contiene glucosa oxidasa 150 U/mL, etanol desnaturalizado 5%, ioduro de potasio 0.04mol/L v molibdato de amonio 0.03mol/L).
- c) Se mide el consumo de oxígeno mediante electrodo de oxígeno) y la tasa pico de oxígeno es directamente proporcional a la concentración de glucosa en la muestra.

Creatinina

La muestra empleada es suero (preferible), o plasma (heparina sodica/itio. oxalato de potasio, fluoruro de sodio), siendo 0.3 ml el volumen mínimo óptimo de muestra.

La determinación de la concentración de la creatinina se realiza por método de Jatte (picrato alcalino) en equipo Beckman CoulterUniCelDxC 800 synchron:

- a) Se añaden 16.5 microlitros de muestra en una copa de reacción.
- b) Se añaden 570 microlitros de reactivo (el cual contiene hidróxido de sodio 0.188 mol/L, ácido pícrico 0.05 mol/L).
- c) La reacción genera un complejo de picrato-creatinina. Se lee la absorbancia a 520 nm (espectrofotómetro) la cual es directamente proporcional a la creatinina en la muestra.

Urea/ nitrógeno ureico en sangre (BUN).

La muestra empleada es suero (preferible), plasma (heparina sódica/litio, oxalato de potasio, fluoruro de sodio), siendo 0.3 ml el volumen mínimo óptimo de muestra

La determinación de la concentración de la urea/BUN se realiza por método enzimático (ureasa) en equipo Beckman Coulter UniCelDxC800 synchron:

- a) Se añaden 3 microlitros de muestra en copa de reacción.
 - b) Se añaden 300 microlitros de reactivo (alfa-cetoglutarato 2.9mmol/L, NADH 0.35mmol/L, ureasa 24KIU/L, glutamato deshidrogenasa 1.3KIU/L).
 - c) Se monitorea el cambio de la absorbancia (espectrofotometro) a 340 nm.
- El cambio en la absorbancia es directamente proporcional a la concentración de la urea.

La conversión de la urea a BUN es de la siguiente manera: Urea (mmol/L)=BUN (mg/dL) x 0.357

Triglicéridos.

La muestra empleada es suero (preferible), plasma (heparina sódica/litio), siendo 0.3 ml el volumen mínimo óptimo de muestra.

La determinación se realiza por medio de método de punto final en equipo Beckman Coulter UniCelDxC800 synchron:

- a) Se añaden 3 microlitros de muestra en copa de reacción.
- b) Se añaden 300 microlitros de reactivo (el cual contiene lipasa 68 U/L, adenosin trifosfato 2.56mmol/L, glicerol cinasa 4KIU/L, glicerofosfato oxidasa 1.1KIU/L, 4-aminoantipirina 0.71mmol/L, DHBS 1.56 mmol/L, peroxidasa de rábano picante 9KIU/L).

- c) La reacción genera tinte de quinonemina (rojo). Se monitorea el cambio de absorbancia a 520 nm (espectrofotómetro), el cual es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos.

Colesterol total

La muestra empleada es suero (preferible), plasma (heparina sódica/litio), siendo 0.3 ml el volumen mínimo óptimo de muestra

La determinación se realiza por medio de método de punto final en equipo Beckman Coulter UniCel Dx C800 synchron:

- a) Se añaden 3 microlitros de muestra en copa de reacción.
- b) Se añaden 300 microlitros de reactivo (4-aminoantipirina 0.28 mmol/L, fenol 8.06 mmol/L, colesterol esterasa 211 IU/L, colesterol oxidasa 216 IU/L, peroxidasa 66671 IU/L).
- c) La reacción genera tinte de quinonemina (rojo). Se monitorea el cambio de absorbancia a 520 nm (espectrofotómetro), el cual es directamente proporcional a la concentración de colesterol total.

Colesterol HDL.

La muestra empleada es suero (preferible), plasma (heparina sódica/litio), siendo 0.3 ml el volumen mínimo óptimo de muestra.

La determinación se realiza por medio de método homogéneo de dos pasos en equipo Beckman Coulter UniCel Dx C800 synchron:

- a) Se añade 3 microlitros de muestra a copa de reacción.

b) Se añade 280 microlitros de reactivo (el cual contiene colesterol esterasa 375 U/L, colesterol oxidasa 750 U/L, peroxidasa 975 U/L, ascorbato oxidasa 2250 U/L, DSBmT 0.75 mmol/L, 4-aminoantipirina 0.25 mmol/L, detergente 0.375%, preservante 0.05%).

c) En primera fase de reacción el colesterol en lipoproteínas no HDL se solubiliza y se consume por la colesterol oxidasa. En segunda fase el detergente solubiliza las lipoproteínas HDL, el colesterol de las mismas se libera y reacciona con la colesterol esterasa y colesterol oxidasa, generando un cromógeno. Se monitorea el cambio de absorbancia a 560 m (espectrofotómetro), el cual es directamente proporcional a la concentración de colesterol HDL

Colesterol LDL.

Para la evaluación del colesterol LDL se hace mediante cálculo, utilizando la fórmula de Friedewald (fórmula 1) y los valores del colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos.

$$\text{Fórmula 1: Col LDL (mg/dL)} = \text{Col total (mg/dL)} - \text{Col HDL (mg/dL)} - \text{Triglicéridos (mg/dL)} \quad (1)$$

En cuanto a las variables bioquímicas analizadas en el estudio, se consideraron los siguientes valores de referencia en la tabla 2 para cada parámetro:

Tabla 2. Valores de los diferentes parámetros bioquímicos y metabólicos de las muestras sanguíneas.

Parámetro bioquímico y metabólico sérico	Clasificación	Unidades
Vitamina D	Normal: >30 Insuficiente: 21-29 Deficiente: <20	ng/mL
Glucosa	Normal: 60-99 Anormal/ hiperglucemia: >100 <ul style="list-style-type: none"> • Prediabetes: 100-125 • Diabetes: >126 	mg/dL
Colesterol	Normal: 130-199 Anormal/hipercolesterolemia: >200 <ul style="list-style-type: none"> • Leve: 200-239 • Moderado: 240-299 • Severo: >300 	mg/dL
Colesterol HDL	Bajo: < 35 Normal: 35-85 Elevado: >85	mg/dL
Colesterol LDL	Óptimo: < 100 Normal: 100-129 Anormal: >130 <ul style="list-style-type: none"> • Limítrofe: 130-159 • Elevado: 160-189 • Muy elevado: >190 	mg/dL
Colesterol VLDL	Bajo: < 2 Normal: 2-40 Elevado: >40	mg/dL
Triglicéridos	Normal: 35-199 Anormal/hipertrigliceridemia: >200 <ul style="list-style-type: none"> • Leve: 150-199 	mg/dL

	<ul style="list-style-type: none"> • Moderado: 200-499 • Severo: >500 	
BUN	Bajo: <7 Normal: 7-20 Elevado: > 20	mg/dL
Creatinina	Bajo: < 0.6 Normal: 0.6-1.4 Elevado: > 1.4	mg/dL

Analisis Moleculares

El análisis de los polimorfismos genéticos se llevó a cabo en el Laboratorio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” por un investigador (MSS).

Se aisló ADN genómico de sangre venosa periférica anticoaguladas con EDTA mediante la técnica de lisis alcalina. Las muestras se centrifugaron y la capa leucocitaria se procesó para el aislamiento del ADN siguiendo un método de salinización, resuspendiendo el sedimento de ADN en Tris-EDTA (pH 7.8) a una concentración final de 0.1–1.0 µg/µl.

Los polimorfismos genéticos se analizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa con análisis de Fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP) o PCR de discriminación alélica, para los genes VDR, APO A5, ACE y TyrP1, utilizando cebadores de oligonucleótidos específicos y un termociclador MJ Mini PTC1148 (Bio-Rad, Hercules; CA, EE. UU.).

Para el análisis de variantes de inserción/delección de ACE-rs662799, se utilizó un método de PCR modificado reportado por Mittal G, et al.⁷² La reacción de PCR se realizó en 20 mL que contenían 250 ng de ADN genómico, 0,5 mmol de cebadores (IDT, Coralville, Iowa, EE. UU.) (Forward 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' e Reverse 5'-ATCTGACGAATGTGATGGCCAC-3'), 0.2 mmol de dNTP, 2 mmol de MgCl₂, 1 U de ADN polimerasa Green Taq (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.). El programa de PCR fue el siguiente: 94C/1 min., 58C/1 min., 72C/1 min., 35 ciclos. Los productos de PCR se analizaron mediante electroforesis en gel de agarosa al 2 %, se tiñeron con bromuro de etidio y se visualizaron en un transiluminador de alto rendimiento UVP modelo 2UV (Upland, CA, EE. UU.) para su documentación.

Por otra parte, un método modificado de Pennacchio LA, y cols.⁶¹ se utilizó para la detección del genotipo APOA5-rs6627997. La reacción de PCR se realizó en 25 mL utilizando cebadores de 0.5 mmol (IDT, Coralville, Iowa, EE. 0,2 mmol de dNTP, 2.0 mmol de MgCl₂, 1 U de ADN polimerasa Green Taq (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.) y 250 ng de ADN genómico. El programa de PCR fue el siguiente: 94C/30 seg., 56C/30 seg., 72C/30 seg., 35 ciclos. Los amplicones de 188 pb (~1 mg) se digirieron durante la noche con *Mse*I (New England Biolabs, Ipswich, MA, EE. UU.) a 37 °C. Los fragmentos generados por PCR-RFLP se analizaron mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2.5 %, teñidos con bromuro de etidio y documentados.

El genotipo VDR TaqI se realizó por PCR-RFLP. La reacción de PCR se realizó en un volumen final de 25 mL utilizando cebadores de 0.5 mmol (IDT, Coralville, Iowa, EE. UU.) (5'- CAGAGCATGGACAGGGAGCAAG-3' directo y 5'- CGGCAGCGGATGTACGTCTGCAG-3' inverso),⁶¹ dNTPs 0,2 mmol, MgCl₂ 1.5

mmol, 1 ADN polimerasa U Green Taq (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.) y 250 ng de ADN genómico. El programa de PCR fue el siguiente: 94C/30 seg., 60C/30 seg., 72C/30 seg., 35 ciclos. Los amplicones de 347 pb (~1 mg) se digirieron durante la noche con *TaqI* (New England Biolabs, Ipswich, MA, EE. UU.) a 65 °C. Los fragmentos generados por PCR-RFLP se analizaron mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2.5 %, mediante tinción con bromuro de etidio y se documentaron.

El genotipo TYR rs7129973 se realizó por PCR-RFLP. La reacción de PCR se realizó en 25 mL utilizando cebadores de 0.5 mmol (IDT, Coralville, Iowa, EE. UU.) (5'-AACGTTAGCTCCAATGCTAACATAC-3' directo y 5'-ACCTTGCTTCATCTTCTCTTGTA-3' reverso),⁵⁸ dNTPs 0,2 mmol, MgCl₂ 1.5 mmol, 1 ADN polimerasa U Green Taq (GenScript, Nueva Jersey, EE. UU.) y 250 ng de ADN genómico. El programa de PCR fue el siguiente: 94C/30 seg., 58C/30 seg., 72C/30 seg., 35 ciclos. Los amplicones de 247 pb (~1 mg) se digirieron durante la noche con *HpyCH4III* (New England Biolabs, Ipswich, MA, EE. UU.) a 37 °C. Los fragmentos generados por PCR-RFLP se analizaron mediante electroforesis en un gel de agarosa al 2.5 %, mediante tinción con bromuro de etidio y se documentaron.

Análisis Estadístico

En el análisis estadístico se utilizó el software SPSS v21.0 para Windows (IBM, IL; EE. UU.) y el programa estadístico Epi-INFO™ 7 (CDC, EE. UU.). Se obtuvo una prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg para los alelos mediante una prueba de bondad de ajuste, mientras que la dependencia genotípica entre pacientes y

controles se determinó con una prueba de χ^2 . El OR se calculó a partir de tablas de contingencia de 2×2 . 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

En total se reclutaron 59 sujetos con melasma y 49 controles, dentro del grupo de melasma se excluyeron 7 pacientes, 5 por no acudir a la toma de muestra de sangre, 2 por suplementación exógena de Vit-D, y 1 por no firmar el consentimiento informado; de los controles se excluyeron 4, 3 debido a que no acudieron a la toma de muestra sanguínea y 1 refirió suplementación con Vit-D. Finalmente se incluyeron un total de 90 pacientes (45 casos y 45 controles).

En cuanto a lo reportado en el estudio de las características demográficas en la historia clínica, se describen los hallazgos en la tabla 3. La edad media de los sujetos seleccionados y del grupo control fue de 43.2 (± 6.9) años, más del 60% de la población refirió casada y en el grado de escolaridad existen diferencias entre los dos grupos ($P = 0.016$), sin embargo es necesario evaluar este resultados debido a las categorías identificadas.

Tabla 3. Datos demográficos de los casos y controles.

Variable	Global	Casos	Controles	P
Edad	43.2 ± 6.9	42.9 ± 5.5	42.4 ± 8.1	0.729
Estado civil				0.601
<i>Soltera</i>	9 (10%)	4 (8.9%)	5 (11.1%)	
<i>Unión Libre</i>	7 (7.8%)	5 (11.1%)	2 (4.4%)	
<i>Casada</i>	62 (68.9%)	29 (64.4%)	33 (73.3%)	
<i>Divorciada</i>	11 (12.2%)	6 (13.3%)	5 (11.1%)	
<i>Viuda</i>	1 (1.1%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
Escolaridad				0.016
<i>Primaria</i>	8 (8.9%)	6 (13.3%)	2 (4.4%)	
<i>Secundaria</i>	19 (21.1%)	15 (33.3%)	4 (8.9%)	
<i>Preparatoria</i>	22 (24.4%)	9 (20%)	13 (28.9%)	
<i>Técnica</i>	10 (11.1%)	2 (4.4%)	8 (17.8%)	
<i>Licenciatura</i>	29 (32.2%)	12 (26.7%)	17 (37.8%)	
<i>Maestría</i>	1 (1.1%)	0 (0%)	1 (2.2%)	
<i>Doctorado</i>	1 (1.1%)	1 (2.2%)	0 (0%)	

En la figura 9 se esquematiza la prevalencia de los fototipos Fitzpatrick en la población. En ambos grupos se presentaron el fototipo III y IV, y no se observaron el resto de fototipos en nuestra población. El fototipo III predominó en ambos grupos

(73.3% en controles y 64.4% en casos) y en menor frecuencia se observó el fototipo IV (controles 26.7% y casos 35.6%).

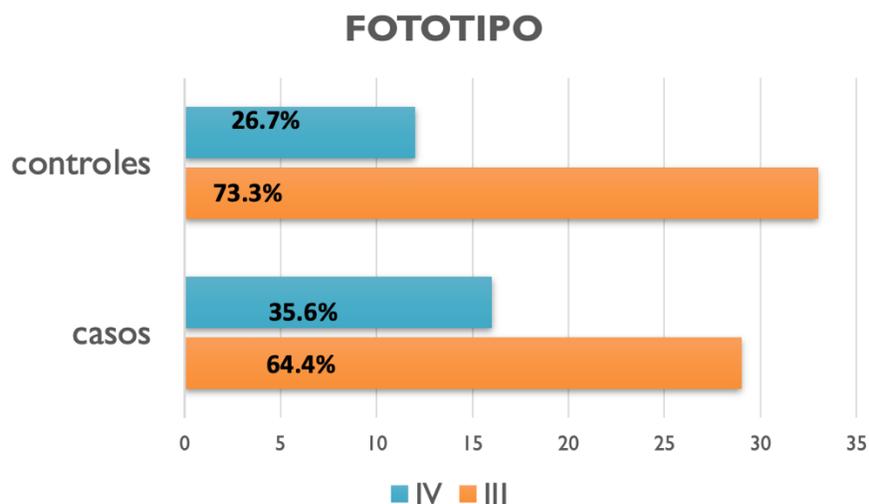


Figura 9. Fototipos Fitzpatrick de los sujetos del estudio.

Dentro de los tratamientos actuales, las pacientes refieren cosméticos sin compuestos activos o medicamentos (tabla 4). En cuanto a los procedimientos previos, el 86.7% negó haberse realizado algún tipo de procedimiento. El uso del protector solar fue reportado en el 58% de la población de estudio, sin embargo al momento de interrogar acerca del modo de empleo, el 48.9% (n = 22) de los controles reportaron que no utilizan vs el 33.3% (n=15) del grupo con melasma. Dentro del grupo con melasma que si utilizan protector solar, el 35.6% (n=16) refiere un uso diario y el 31.1% (n=14) de manera ocasional. El grupo control reporto un uso diario del protector solar de tan solo 4.4% (n=2). Otro hábito que se cuestionó y que resultó estadísticamente significativo fue la realización de actividades al aire

libre, en donde el grupo con melasma el 40% (n=18) realizan actividades bajo el sol, mientras que solo el 20% (n=9) de los controles las realizan (P=0.038).

Tabla 4. Descripción de hábitos en el cuidado de la piel y uso de protector solar en el estudio.

Variable	Global	Casos	Controles	P
Tratamientos actuales				0.296
<i>Negado</i>	27 (30%)	11 (24.4%)	16 (35.6%)	
<i>Cosmético</i>	52 (57.8%)	28 (62.2%)	24 (53.3%)	
<i>Dermatológico</i>	6 (6.7%)	2 (4.4%)	4 (8.9%)	
<i>Natural</i>	5 (5.6%)	4 (8.9%)	1 (2.2%)	
Procedimientos previos				0.342
<i>Negado</i>	78 (86.7%)	41 (91.1%)	37 (82.2%)	
<i>Láser</i>	7 (7.8%)	3 (6.7%)	4 (8.9%)	
<i>Peeling</i>	5 (5.6%)	1 (2.2%)	4 (8.9%)	
Uso bloqueador solar	53 (58.9%)	30 (66.7%)	23 (51.1%)	0.134
Modo de empleo				0.001
<i>No aplica</i>	37 (41.1%)	15 (33.3%)	22 (48.9%)	
<i>Diario</i>	18 (20%)	16 (35.6%)	2 (4.4%)	
<i>Ocasional</i>	35 (38.9%)	14 (31.1%)	21 (46.7%)	
Actividades al aire libre	27 (30%)	18 (40%)	9 (20%)	0.038
Antecedentes de quemaduras solares	20 (22.2%)	10 (22.2%)	10 (22.2%)	>0.999

En los antecedentes personales no patológicos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Llama la atención que la mayoría de los sujetos incluidos llevan una vida sedentaria, ya que el 53.3% de los casos y 55.6% de los controles negaron realizar algún tipo de actividad física (Tabla 5).

Tabla 5. Descripción de antecedentes personales no patológicos en grupo de casos y grupo control.

Variable	Global	Casos	Controles	P
Tabaquismo	30 (33.3%)	15 (33.3%)	15 (33.3%)	>0.999
Alcoholismo	42 (46.7%)	18 (40%)	24 (53.3%)	0.205
Dieta alta en grasas	17 (18.9%)	9 (20%)	8 (17.8%)	0.788
Alergias	37 (41.1%)	16 (35.6%)	21 (46.7%)	0.598
<i>Negado</i>	53 (58.9%)	29 (64.4%)	24 (53.3%)	
<i>Ambiental</i>	15 (16.7%)	6 (13.3%)	9 (20%)	
<i>Medicamentosa</i>	13 (14.4%)	5 (11.1%)	8 (17.8%)	
<i>Alimentaria</i>	8 (8.9%)	4 (8.9%)	4 (8.9%)	
<i>Mascotas</i>	1 (1.1%)	1 (2.2%)	0 (0%)	
Biomasa	11 (12.2%)	8 (17.8%)	3 (6.7%)	0.197
Combe	3 (3.3%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	>0.999
Actividad física				0.927
<i>Negado</i>	49 (54.4%)	24 (53.3%)	25 (55.6%)	
<i>Leve</i>	25 (27.8%)	12 (26.7%)	13 (28.9%)	

<i>Moderada</i>	6 (6.7%)	3 (6.7%)	3 (6.7%)	
<i>Intensa</i>	10 (11.1%)	6 (13.3%)	4 (8.9%)	

En cuanto a los antecedentes personales patológicos, sólo se reportaron las enfermedades de diabetes/prediabetes, hipertensión y dislipidemia en ambos grupos (tabla 6); el resto de las enfermedades fueron negadas. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en las pacientes con melasma que refirieron el antecedente de dislipidemia (97.8%) vs los controles (82.2%) con una $P=0.03$.

Tabla 6. Antecedentes personales patológicos del estudio

Variable	Global	Casos	Controles	P
<i>Diabetes/prediabetes</i>	5 (5.5%)	2 (4.4%)	3 (6.7%)	>0.999
<i>Hipertensión</i>	4 (4.4%)	1 (2.2%)	3 (6.7%)	0.616
<i>Dislipidemia</i>	81 (90%)	44 (97.8%)	37 (82.2%)	0.03

Los antecedentes de exposición y/o influencia hormonal también fueron interrogados y se presentan en la tabla 7, encontrándose una notoria tendencia a diferencia significativa en cuanto a menopausia ($P\leq 0.05$). Por otra parte, cabe resaltar que se observó una tendencia de mayor porcentaje de mujeres con melasma que refirieron estar embarazadas alguna vez (100% vs 95.6%), terapia hormonal (11.1% vs 6.7%) y uso de anticonceptivos (77.8% vs 68.9%) que en el grupo control, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 7. Cambios hormonales y exposición a hormonas de manera exógena.

Variable	Global	Casos	Controles	P
<i>Menopausia</i>	37 (41.1%)	14 (31.1%)	23 (51.1%)	0.054
<i>Embarazos</i>	88 (97.8%)	45 (100%)	43 (95.6%)	0.494
<i>Terapia hormonal</i>	8 (8.9%)	5 (11.1%)	3 (6.7%)	0.714
<i>Anticonceptivos</i>	66 (73.3%)	35 (77.8%)	31 (68.9%)	0.34

Las características antropométricas fueron similares en ambos grupos. El IMC en ambos grupos con tendencia al sobrepeso, sin embargo los niveles de glucosa estaban dentro de parámetros normales, así como el resto de los parámetros bioquímicos y el metabolismo lipídico. El grupo con melasma presentó menor porcentaje de masa muscular que los controles (41.66 ± 3.32 vs 43.48 ± 4.27), con una $P = 0.027$. Llama la atención que ambos grupos presentan niveles bajos de vitamina D (< 30 ng/dL), con una ligera tendencia de menores niveles en el grupo control (20.72 ± 8.24) en comparación con los pacientes con melasma (23.46 ± 8.04) $P=0.086$, aunque esto no fue estadísticamente significativo (Tabla 8).

Tabla 8. Variables clínicas y serológicas de los casos y controles.

Variable	Caso	Control	P
-----------------	-------------	----------------	----------

Peso (Kg)	71.99 ± 11.89	73.83 ± 12.25	0.471*
Grasa (%)	38.16 ± 6.10	37.37 ± 7.77	0.85**
Agua (%)	47.18 ± 4.55	46.02 ± 6.58	0.108**
Musculo (%)	41.66 ± 3.32	43.48 ± 4.27	0.027*
Talla (m)	1.59 ± 0.06	1.60 ± 0.07	0.269**
Cintura (cm)	90.97 ± 10.52	92.44 ± 12.49	0.545*
Cadera (cm)	106.93 ± 9.57	106.55 ± 11.04	0.722**
IMC	28.63 ± 4.35	28.75 ± 4.64	0.897*
Pliegue Tri(mm)	13.16 ± 7.82	11.49 ± 8.57	0.168**
Glucosa	95.38 ± 20.58	96.38 ± 32.95	0.377**
Bun	10.71 ± 3.43	11.20 ± 2.99	0.473*
Creatinina sangre	0.5567 ± 0.097	0.6000 ± 0.157	0.453**
Colesterol	195.64 ± 33.34	200.22 ± 36.37	0.535*
Trigliceridos	129.18 ± 60.52	130.29 ± 75.46	0.723**
HDL	49.33 ± 12.61	50.73 ± 11.33	0.294**
LDL	120.48 ± 28.49	123.43 ± 30.34	0.636*

VLDL	25.84 ± 12.11	26.06 ± 15.09	0.723**
Vitamina D (ng/ml)	23.46 ± 8.04	20.72 ± 8.24	0.086**

*Los datos son presentados como Medias ± desviación estándar.

Al realizar evaluaciones adicionales dentro del grupo con melasma, incluyendo la severidad y evolución como se muestran (figura 10 y 11) se pudo observar que la mayoría de las pacientes presentaron un mMASI severo o leve (40% cada uno), y en menor medida un mMASI moderado (20%). Además, la mayoría de las pacientes que acudieron a la consulta de dermatología de nuestro hospital durante el periodo de estudio llevaban de 1 a 5 años de evolución del melasma, representando el 42.2% de las pacientes estudiadas; seguido de aquellas con 6-10 años de evolución (35.6%) y de más de 10 años de evolución representaron un 22.2% del grupo.

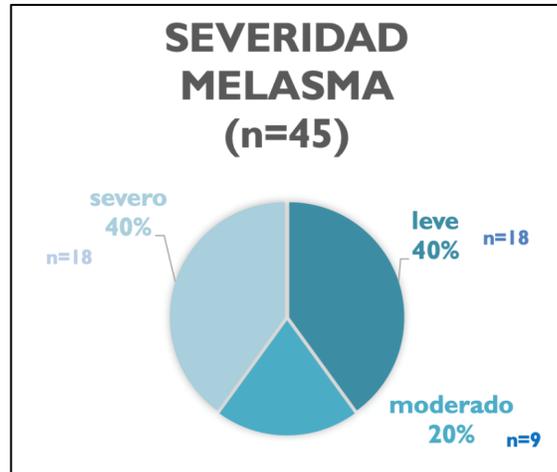


Figura 10. Severidad del melasma

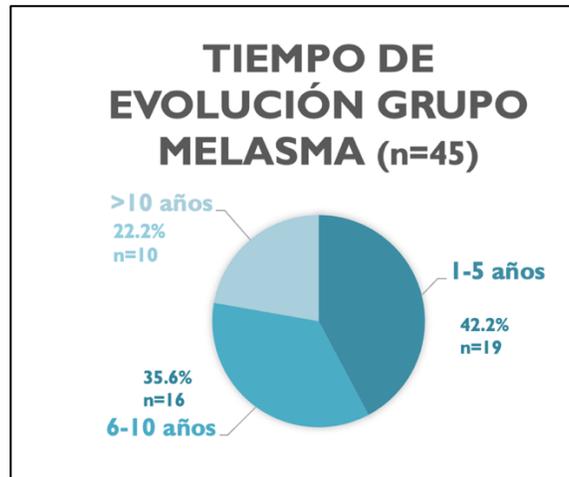


Figura 11. Tiempo de evolución del melasma

Se realizó comparación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma (tabla 9) para determinar asociación, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos; sin embargo, en los 3 subgrupos (leve, moderado y severo) predominaron niveles de Vit-D deficientes (42.2%).

Tabla 9. Correlación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma

Vitamina D	<i>mMASI</i>			
	Global	Leve	Moderado	Severo
<i>Normal</i>	10 (22.2%)	3 (16.7%)	0 (0%)	7 (38.9%)
<i>Insuficiencia</i>	16 (35.6%)	7 (38.9%)	5 (55.6%)	4 (22.2%)
<i>Deficiencia</i>	19 (42.2%)	8 (44.4%)	4 (44.4%)	7 (38.9%)

Posteriormente, se realizó un sub-análisis de los niveles de Vit-D y mMASI pero agrupado leve/moderado y severo y Vit-D en normal y bajo (insuficiencia y deficiencia) como se muestra en la tabla 10. Los niveles de Vit-D fueron más bajos en pacientes con mMASI leve/moderado (bajo en 88.9 %, n=24) en comparación con pacientes con mMASI severo (bajo en 61.1 %, n=11), lo que resultó estadísticamente significativo (P = 0.028).

Tabla 10. Correlación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma agrupados en leve y moderado/severo.

mMASI						
Vitamina D	Leve/moderado	Severo	OR	IC	Chi2	P
Normal	3 (11.1%)	7 (38.9%)	0.196	0.043-0.907	4.821	0.028
Bajo	24(88.9%)	11(61.1%)	5.091	1.103-23.493		

Resultados del análisis de polimorfismos genéticos

Se compararon los diferentes polimorfismos genéticos de ACE, APOA5, VDR y TYRP1 con variables clínicas y bioquímicas para evaluar si existía asociación con las variables de estudio.

ACE

El grupo de estudio con gen ACE I/I tuvo tendencia a niveles más bajos de HDL (46.20 ± 8.69) en comparación con I/I del grupo control (52.50 ± 9.17) ($P = 0.068$).

El gen I/I ACE en el grupo de control tuvo niveles significativamente más bajos de Vit-D (18.97 ± 7.44) en comparación con el grupo de estudio I/I ACE (26.98 ± 7.43) ($P = 0.007$) y una tendencia a niveles más bajos de Vit-D en el grupo de control I/D ACE (15.92 ± 6.38) en comparación con los niveles de Vit-D del grupo de estudio I/D (20.76 ± 5.82) ($P = 0.097$).

En el genotipo I/I de ACE se observó menor porcentaje de masa muscular en el grupo de melasma vs controles (41.45 ± 3.23 vs 44.86 ± 4.84).

Tabla 11. Polimorfismo en I/I ACE de casos y controles y su presentación con niveles de Vit-D y HDL.

parametros	ACE		
	I/I Caso	I/I Control	P
n	15	14	
HDL (mg/dl)	46.20 ± 8.69	52.50 ± 9.17	0.068 *
Vit-D (ng/ml)	26.98 ± 7.43	18.97 ± 7.44	0.007 *
% músculo	41.45 ± 3.23	44.86 ± 4.84	0.033 *
parametros	D/D Caso	D/D Control	P
n	9	11	
Vit-D (ng/ml)	20.76 ± 5.82	15.92 ± 6.38	0.097 *

*Los datos son presentados como Medias \pm desviación estándar.

Por último, los genotipos portadores del alelo D en ACE, están asociados a un mMASI leve y moderado ($p = 0.0528$).

Tabla 12. Relación de mMASI con polimorfismos en el gen ACE

ACE I/D						
mMASI	I/I	I/D+D/D	x2	OR	IC	P
Leve+ Moderado	6	21	3.75	0.2945	0.0753-1.081	0.05281
Severo	9	9				

APOA5

En el gen APOA5 se observaron resultados estadísticamente significativos en los niveles de Vit-D entre los grupos, que mostraron niveles más bajos en el genotipo TT de APO A5 del grupo control (21.00 ± 8.99) en comparación con el genotipo TT de APO A5 del grupo de estudio (24.84 ± 8.10) ($P= 0.039$). En este mismo genotipo también se observó menor porcentaje de masa muscular en el grupo de melasma vs controles (41.31 ± 3.23 vs 43.33 ± 4.41) $P = 0.043$.

Tabla 13. Genotipos de APO5 y su asociación con niveles de Vit-D

Parametros	ApoA5		
	TT Caso	TT Control	P
n	31	32	
Vit-D (ng/ml)	24.84 ± 8.10	21.00 ± 8.99	0.039 **
Músculo %	41.31 ± 3.23	43.33 ± 4.41	0.043 *

*Los datos son presentados como Medias \pm desviación estándar.

VDR

El genotipo VDR Tt_{tt} Taq1 en el grupo de control muestra niveles estadísticamente más bajos de Vit-D (18.09 ± 7.21) en comparación con el grupo de melasma (24.33 ± 9.79) ($P = 0.039$) y el genotipo VDR Tt_{tt} mostró niveles más bajos de Vit-D en el grupo control (17.10 ± 7.61) frente al grupo de melasma (24.33 ± 9.79) ($P=0.032$).

Tabla 14. Genotipo de VDR Taq1 en relación a niveles de Vit-D

parametros	R VitD			R VitD		
	Tt _{tt} Caso	Tt _{tt} Control	P	Tt Caso	Tt Control	P
n	17	18	0.039	17	14	0.032 *
Vit-D (ng/ml)	24.33 ± 9.79	18.09 ± 7.21		24.33 ± 9.79	17.10 ± 7.61	

*Los datos son presentados como Medias ± desviación estándar.

En cuanto al polimorfismo del gen TYR (tabla 15), se observa que el genotipo portador del alelo variante G (AG y GG) están asociados o son más frecuentes en sujetos con melasma de forma estadísticamente significativa ($P=0.032$).

Alternativamente, no se observaron diferencias estadísticas en los polimorfismos del gen TYRP1 con parámetros bioquímicos.

Tabla 15. Relación de polimorfismo en gen TYRP1 en casos y controles

TYRP1					
	AA	AG	GG	x2	P
Caso	21	24	0	6.859	0.032
Control	30	13	2		

TYRP1 Modelo genético						
	AA	AG+GG	x2	OR	IC	P
Caso	21	24	3.665	2.264	0.965- 5.424	0.05557
Control	30	15				

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó para reportar las características clínicas, bioquímicas y genéticas en nuestra población con melasma; algunos de nuestros hallazgos fueron similares a otros estudios y otros no se habían reportado previamente.

En Brasil, uno de los estudios más grandes de mujeres latinas con melasma, se encontró predominio de esta entidad en aquellas con fototipos III (34.4%), IV (38.4%) y V (15.6%), con una edad promedio en la que desarrollan la enfermedad entre 20 a 35 años.²³ En nuestros pacientes la edad promedio fue de 43 años, con un tiempo de evolución del melasma con predominio de 1 a 10 años, por lo que concuerda con los estudios que determinan la tercera y cuarta década e la vida como la edad de desarrollo de este padecimiento. En nuestros casos, similar a los casos de Brasil, la afección predomina con los fototipos III y IV, sin embargo no observamos mujeres con fototipos V en adelante en nuestra consulta, que

correlaciona con datos epidemiológicos del país, ya que según datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), en el 2020 apenas el 2% de la población se reconoce como afroamericana en el México.⁷³

Por otra parte, estudios han reportado asociación del desarrollo del melasma con terapia de reemplazo hormonal, uso de ACOs y embarazos.^{1,4,20,36,74} Hasta el 50% de las mujeres con melasma refieren como desencadenante el embarazo y el uso de ACOs.⁴ Los resultados del presente trabajo concuerdan con lo descrito en la literatura, ya que el 100% del grupo de mujeres con melasma incluido presentó antecedente de embarazo, y 77% el uso de ACOs; además que la minoría de este grupo se encontraba en la menopausia comparado con controles al momento de acudir a la consulta. Esto sugiere una importante influencia hormonal en el desarrollo del melasma en mujeres mexicanas.

En cuanto a la asociación con el síndrome metabólico, Karaali y colaboradores encontraron que esta condición se presentó de manera frecuente en 44 sujetos con melasma comparado con controles, en este mismo estudio se determinó el puntaje MASl, niveles de insulina, índice HOMA y componentes del síndrome metabólico⁷⁵, observándose prevalencia de síndrome metabólico en casos vs controles de 36% vs 22.7%, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa. De igual forma no hubo diferencias en el perfil lipídico y glucosa entre grupos; no obstante, en el grupo de melasma se vieron niveles de insulina en ayuno e índice HOMA más altos

($P < 0.05$), y una tendencia de mayor alteración en los componentes del síndrome metabólico en los casos con mayor MASI, aunque no tuvo significancia estadística. En un análisis genético realizado por Kang y colaboradores se encontró regulación negativa en la expresión de genes relacionados con el metabolismo lipídico (PPARA, araquidonato lipooxigenasa-15 tipo B, diacilglicerol O-acetiltransferasa2-tipo 3 y coactivador 1 alfa de PPAR gama) y regulación a positiva en aquellos involucrados en la melanogénesis (TYR, TYRP1, DCT y SILV) en especímenes de piel con melasma comparado con piel sana.¹⁷ Al respecto, en nuestro estudio observamos una tendencia a dislipidemia en los sujetos con melasma al presentar en su mayoría antecedentes familiares de dislipidemia y asociación de los polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo y melanogénesis.

Los niveles de Vit-D en sujetos con melasma han sido estudiados previamente por Abdalla y colaboradores, quienes observaron niveles inferiores de Vit-D en el grupo de melasma (11.32 ± 5.08 ng/ml) vs controles (19.86 ± 2.09 ng/ml) ($p \leq 0.01$).⁴⁰ Por otro lado, Chaitanya y colaboradores realizaron un estudio de 96 sujetos con melasma y 96 controles para evaluar los niveles de Vit-D, hemoglobina y periodontitis, en el que se observó niveles de Vit-D en casos vs controles normales 31.3% vs 43%, deficientes 33.3% vs 17.7% e insuficientes 34.4% vs 38.5%, respectivamente, con una $P = 0.050$.⁴⁴ En nuestra población encontramos resultados opuestos: los niveles de Vit-D fueron insuficientes en ambos grupos, sin embargo el grupo melasma presentó niveles más altos en comparación con el grupo control. Además, al comparar los niveles de Vit-D en los sujetos con melasma y su

grado de afección, se observaron niveles más elevados en aquellas con enfermedad severa comparado con melasma moderado y leve. Esto podría deberse a la exposición solar crónica que se refleja en la hiperpigmentación de la piel, ya que sabemos que mediante la luz UV se genera Vit-D. Por otro lado, la hiperpigmentación secundaria a la exposición solar repetitiva en teoría bloquea la penetración de la radiación UVB en la epidermis y, en consecuencia, disminución de Vit-D.⁷⁶ Al respecto, Charoenngam y colaboradores realizaron un estudio en población tailandesa en búsqueda de la asociación entre color de la piel, exposición solar y deficiencia de Vit-D, y encontraron que la piel más oscura en áreas fotoexpuestas y mayor tiempo de exposición a la luz solar se asociaron a menor riesgo de presentar deficiencia de Vit-D.⁷⁶ A pesar de que este estudio no se llevó a cabo en sujetos con melasma, la hiperpigmentación en áreas fotoexpuestas es característico de esta enfermedad, por lo cual concuerdan los hallazgos que hemos encontrado. Nuestra investigación representa el primer estudio en el que se observan mayores niveles de Vit-D en los sujetos con melasma que en controles y en aquellos con mayor severidad de afección.

El VDR se ha estudiado en melasma por Seleit y colaboradores, quienes analizaron la presencia del polimorfismo Taq1 de VDR, en donde se observó que los sujetos portadores del genotipo tt presentaron un aumento en el riesgo de padecer melasma comparado con controles.⁴¹ En nuestro estudio no encontramos mayor prevalencia de ningún genotipo Taq1 de VDR en melasma comparado con controles, sin embargo encontramos que el genotipo Tt_tt Taq1 de VDR se asoció a niveles de

Vit-D mayores en el grupo de melasma, por lo que este polimorfismo puede representar un menor riesgo de presentar niveles bajos de Vit-D en sujetos con melasma.

Por otra parte variantes del gen APOA5 se asocia a niveles de TGL disminuidos. En población China y Taiwanesa se ha visto que la expresión del alelo T/T y G/T de APOA5 rs2075291 confiere niveles altos de TGL.^{62,63} En nuestro estudio no observamos variaciones en los niveles de TGL ni en los demás parámetros de metabolismo lipídico, sin embargo, en sujetos portadores del genotipo TT de APOA5 rs6627997 se observaron niveles más bajos de Vit-D en el grupo melasma comparado con controles portadores de este mismo genotipo. La Vit-D juega un papel en el metabolismo lipídico ya que presenta correlación positiva con los niveles séricos de HDL y negativa con LDL,^{64,65} por lo que niveles bajos de Vit-D se asocian a dislipidemia, y los sujetos con melasma pudieran presentar las alteraciones mencionadas por esta vía. Esta asociación no se ha descrito con anterioridad en sujetos con melasma, por lo que las alteraciones metabólicas y el desarrollo del melasma pueden tener un componente genético que predispone a la hiperpigmentación.

En cuanto a ACE ha sido identificada en varios componentes de la piel humana y procesos fisiopatológicos, incluyendo influencia en el metabolismo lipídico y síndrome metabólico. Xi y colaboradores realizaron un metaanálisis en búsqueda

de asociación entre el síndrome metabólico y el polimorfismo I/D de ACE, encontrándose un mayor riesgo de síndrome metabólico en el modelo genético DD + I/D comparado con II ($P < 0.001$), aunque la mayoría de los estudios se realizaron en raza blanca.⁷⁷ En el presente estudio no encontramos asociación entre el perfil de lípidos, IMC, o niveles de glucosa en los sujetos con melasma comparado con controles, sin embargo si hubo diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de masa muscular en el genotipo I/I de ACE, el cual fue inferior en los sujetos con melasma ($P = 0.033$). Por otro lado, encontramos que el genotipo I/D y D/D se encuentra mayoritariamente representado en sujetos con melasma con un mMASI leve + moderado comparado con quienes presentaron una afección severa, mismo modelo genético que se ha visto asociado al síndrome metabólico en los estudios previamente mencionados. Con estos hallazgos se sugiere que polimorfismos en ACE confieren un riesgo aumentado de presentar síndrome metabólico en sujetos con melasma, aumentando aún más el riesgo cuando se presenta mayor severidad.

Finalmente, polimorfismos en el gen de la enzima tirosinasa en mujeres con melasma se han reportado de forma escasa. Kang y colaboradores encontraron aumento de la expresión de TYR en biopsias de piel con melasma comparado con piel sana.¹⁷ En otro estudio por Zen y colaboradores de mujeres embarazadas de Taiwán, se estudiaron las frecuencias alélicas de SNPs de genes involucrados en el pigmento, dentro de los cuales se analizó el SNP TYR rs7129973, encontrándose una frecuencia del 75% en el alelo A de este gen, siendo la más frecuente el genotipo AA ($n=33$), sin embargo, esta frecuencia no se asoció al grado de

pigmentación.⁷⁸ En nuestro estudio encontramos que el alelo G de este mismo SNP (TYRP1 rs7129973) fue más presente en los sujetos con melasma que en los controles.⁵⁸ Este es el primer estudio de mujeres mexicanas en el que se analiza el gen de TYR sujetos con melasma y controles, en donde podemos postular que la presencia del alelo G en el gen TYRP1 rs7129973 confiere un factor de riesgo para el desarrollo de melasma en mujeres mexicanas.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se concluyó que el melasma en mujeres mexicanas se presenta principalmente en los fototipos III y IV en la década de 30 a 40 años. El antecedente familiar de dislipidemia, exposición a hormonas sexuales y actividades al aire libre confieren un mayor riesgo de presentar melasma. En cuanto a los parámetros bioquímicos, encontramos una correlación significativa entre mayores niveles de Vit-D con mayor severidad del melasma, además de variaciones en los niveles de Vit-D y tendencia a síndrome metabólico en presencia de polimorfismos involucrados en la vía de pigmentación y metabolismo lipídico. Adicionalmente, la presencia polimorfismo rs7129973 en el gen TYRP1 es más prevalente en el grupo de melasma. Estos hallazgos no se han reportado hasta el momento en la literatura actual. Estos hallazgos junto con la identificación de los factores de riesgo, y los genes involucrados en la patogénesis del melasma pueden ayudar a prevenir el

desarrollo de esta condición dermatológica e identificar las comorbilidades con las que se puede asociar.

CAPÍTULO IX

BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano-Mendoza I, Arias-Gómez I, Barba-Gómez JF, Elizondo-Rodríguez A. Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 2007;5(2):112-122.
2. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, et al. Update on Melasma-Part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Sep 2022;12(9):1967-1988. doi:10.1007/s13555-022-00779-x
3. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Sep 2017;7(3):305-318. doi:10.1007/s13555-017-0194-1
4. Handel AC, Bartoli Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014;(89):771-782. doi:DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03251.x
5. Albares Tendero MP, Belinchón Romero I, Ramos Rincón JM, et al. Dermatoses in Latin American immigrants seen in a tertiary hospital. *Eur J Dermatol*. 2009 Mar-Apr 2009;19(2):157-62. doi:10.1684/ejd.2008.0600
6. Werlinger KD, Guevara IL, González CM, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth, Tex. *Arch Dermatol*. Mar 2007;143(3):424-5. doi:10.1001/archderm.143.3.424
7. Walker SL, Shah M, Hubbard VG, Pradhan HM, Ghimire M. Skin disease is common in rural Nepal: results of a point prevalence study. *Br J Dermatol*. Feb 2008;158(2):334-8. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08107.x
8. Alakloby OM. Pattern of skin diseases in Eastern Saudi Arabia. *Saudi Med J*. Oct 2005;26(10):1607-10.
9. KrupaShankar DS, Somani VK, Kohli M, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther (Heidelb)*. Jun 2014;4(1):71-81. doi:10.1007/s13555-014-0046-1
10. Damevska K. New aspects of melasma. *Serbian Journal of Dermatology and Venerology*. 2014;6(1):5-18. doi:DOI: 10.2478/sjdv-2014-0001 DOI: 10.2478/sjdv-2014-0001
11. Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Sep 2013;27(9):1088-94. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04655.x
12. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 07 2010;(7):CD003583. doi:10.1002/14651858.CD003583.pub2

13. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. Jan 2011;64(1):78-83, 83.e1-2. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.051
14. Rodrigues M, Ayala-Cortés AS, Rodríguez-Arámbula A, Hynan LS, Pandya AG. Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol*. 09 01 2016;152(9):1051-2. doi:10.1001/jamadermatol.2016.1006
15. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. Sep 2003;149(3):572-7. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05419.x
16. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC, Askarian-Amiri ME. Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci*. Jul 15 2016;17(7)doi:10.3390/ijms17071144
17. Kang HY, Itaru Jun Lee, Dong Ha, Jaehyun Reiniche, PascaleAubert, Jerome, Deret S, Zugaj D, Voegel JJ, Ortonne J-P. Transcriptional Profiling Shows Altered Expression of Wnt Pathway and Lipid Metabolism-Related Genes as Well as Melanogenesis-Related Genes in Melasma. Original article. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011;131doi:doi:10.1038/jid.2011.109
18. Maddodi N, Jayanthi A, Setaluri V. Shining light on skin pigmentation: the darker and the brighter side of effects of UV radiation. *Photochem Photobiol*. 2012 Sep-Oct 2012;88(5):1075-82. doi:10.1111/j.1751-1097.2012.01138.x
19. Videira IF, Moura DF, Magina S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol*. 2013 Jan-Feb 2013;88(1):76-83. doi:10.1590/s0365-05962013000100009
20. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol*. 06 2019;28(6):704-708. doi:10.1111/exd.13844
21. Bak H, Lee HJ, Chang SE, Choi JH, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg*. Aug 2009;35(8):1244-50. doi:10.1111/j.1524-4725.2009.01219.x
22. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*. May 26 2016;17(6)doi:10.3390/ijms17060824
23. Tamega AeA, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, Marques ME, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Feb 2013;27(2):151-6. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x
24. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV radiation and the skin. *Int J Mol Sci*. Jun 07 2013;14(6):12222-48. doi:10.3390/ijms140612222
25. Carsberg CJ, Ohanian J, Friedmann PS. Ultraviolet radiation stimulates a biphasic pattern of 1,2-diacylglycerol formation in cultured human melanocytes and keratinocytes by activation of phospholipases C and D. *Biochem J*. Jan 15 1995;305 (Pt 2):471-7. doi:10.1042/bj3050471
26. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of alpha-melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol*. Jan 2002;146(1):165-7. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.4513_3.x
27. Cosmeátras AEdCy. Fotoprotección. 2022. <https://www.cosmetologos.org/fotoproteccion>
28. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*. Oct 15 2019;25(10)
29. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci*. May 2007;46(2):111-6. doi:10.1016/j.jdermsci.2007.01.009

30. Malaviya R, Morrison AR, Pentland AP. Histamine in human epidermal cells is induced by ultraviolet light injury. *J Invest Dermatol*. Apr 1996;106(4):785-9. doi:10.1111/1523-1747.ep12346356
31. Castanedo-Cazares JP, Hernandez-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C, Torres-Álvarez B. Near-visible light and UV photoprotection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Feb 2014;30(1):35-42. doi:10.1111/phpp.12086
32. Lee DJ, Lee J, Ha J, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Defective barrier function in melasma skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Dec 2012;26(12):1533-7. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04337.x
33. Aishwaraya K, Vittal Bhagwat P, Nimmi J. Current concepts in melasma: a review article. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2020;2(2):13-17. doi:doi: 10.25259/JSSTD_34_2019
34. Filoni A, Mariano M, Cameli N. Melasma: How hormones can modulate skin pigmentation. *J Cosmet Dermatol*. Apr 2019;18(2):458-463. doi:10.1111/jocd.12877
35. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. Nov 2010;24(11):1312-6. doi:10.1111/j.1468-3083.2010.03638.x
36. Hassan I, Kaur I, Sialy R, Dash RJ. Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol*. Aug 1998;25(8):510-2. doi:10.1111/j.1346-8138.1998.tb02445.x
37. D'Elia MP, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet*. Feb 17 2017;18(1):17. doi:10.1186/s12881-017-0378-7
38. Holmo NF, Ramos GB, Salomão H, et al. Complex segregation analysis of facial melasma in Brazil: evidence for a genetic susceptibility with a dominant pattern of segregation. *Arch Dermatol Res*. Dec 2018;310(10):827-831. doi:10.1007/s00403-018-1861-5
39. Shahriari M, Kerr PE, Slade K, Grant-Kels JE. Vitamin D and the skin. *Clin Dermatol*. 2010 Nov-Dec 2010;28(6):663-8. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.03.030
40. **Ahmad Abdalla M, Zahim. Evaluation of Vitamin D in Melasma Patients** *Revista Română de Medicină de Laborator* 2019;27:219-221. doi: DOI:10.2478/rllm-2019-0023
41. Seleit I, Bakry OA, 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 Nov-Dec 2017;8(6):443-448. doi:10.4103/idoj.IDOJ_363_16
42. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Nov-Dec 2013;79(6):750-8. doi:10.4103/0378-6323.120720
43. Birlea S, Birlea M, Cimponeriu D, et al. Autoimmune diseases and vitamin D receptor Apa-I polymorphism are associated with vitiligo in a small inbred Romanian community. *Acta Derm Venereol*. 2006;86(3):209-14. doi:10.2340/00015555-0093
44. Chaitanya NC, Priyanka DR, Madireddy N, et al. **Melasma Associated with Periodontitis, Anemia, and Vitamin D Abnormalities: A Chance Occurrence or a Syndrome** *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2018;19:1254-1259.

45. Halsall JA, Osborne JE, Potter L, Pringle JH, Hutchinson PE. A novel polymorphism in the 1A promoter region of the vitamin D receptor is associated with altered susceptibility and prognosis in malignant melanoma. *Br J Cancer*. Aug 16 2004;91(4):765-70. doi:10.1038/sj.bjc.6602006
46. Tamasauskienė L, Golubickaitė I, Ugenkienė R, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy. *Immun Inflamm Dis*. 12 2021;9(4):1153-1159. doi:10.1002/iid3.487
47. Elmi C, Fan MM, Le M, Cheng G, Khalighi K. Association of serum 25-Hydroxy Vitamin D level with lipid, lipoprotein, and apolipoprotein level. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2021;11(6):812-816. doi:10.1080/20009666.2021.1968571
48. Montes-de-Oca-García A, Perez-Bey A, Velázquez-Díaz D, et al. Influence of ACE Gene I/D Polymorphism on Cardiometabolic Risk, Maximal Fat Oxidation, Cardiorespiratory Fitness, Diet and Physical Activity in Young Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 03 26 2021;18(7)doi:10.3390/ijerph18073443
49. Lee YJ, Tsai JC. ACE gene insertion/deletion polymorphism associated with 1998 World Health Organization definition of metabolic syndrome in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. Jun 2002;25(6):1002-8. doi:10.2337/diacare.25.6.1002
50. Mahwish UN, Ponnaluri KC, Heera B, et al. Link between ACE I/D Gene Polymorphism and Dyslipidemia in Diabetic Nephropathy: A Case-control Study from Hyderabad, India. *Indian J Nephrol*. 2020 Mar-Apr 2020;30(2):77-84. doi:10.4103/ijn.IJN_244_18
51. Ozkur M, Erbagci Z, Nacak M, Tuncel AA, Alasehirli B, Aynacioglu AS. Association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with psoriasis. *Br J Dermatol*. Oct 2004;151(4):792-5. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06148.x
52. Murphey LJ, Gainer JV, Vaughan DE, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism modulates the human in vivo metabolism of bradykinin. *Circulation*. Aug 22 2000;102(8):829-32. doi:10.1161/01.cir.102.8.829
53. Almohideb M. Associations of Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion (ACE Gene I/D) Polymorphism With Vitiligo: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. May 10 2020;12(5):e8046. doi:10.7759/cureus.8046
54. Lai X, Wichers HJ, Soler-Lopez M, Dijkstra BW. Structure and Function of Human Tyrosinase and Tyrosinase-Related Proteins. *Chemistry*. Jan 02 2018;24(1):47-55. doi:10.1002/chem.201704410
55. 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*. Sep 2012;48(14):2183-91. doi:10.1016/j.ejca.2012.03.006
56. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med*. May 06 2010;362(18):1686-97. doi:10.1056/NEJMoa0908547
57. Orhan IE, Deniz FSS. Inhibition of Melanogenesis by Some Well-Known Polyphenolics: A Review. *Curr Pharm Biotechnol*. 2021;22(11):1412-1423. doi:10.2174/1386207323666201211102233
58. Zen Y-H, Wu H-Y, Hsu C-L, Chang J-Y, Chung F-Y. Distribution of melanogenesis-related single nucleotide polymorphisms in pregnant Taiwanese women.

- Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences*. 2012;4(3):90-93.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.gmbhs.2012.10.003>
59. Dominiczak MH, Caslake MJ. Apolipoproteins: metabolic role and clinical biochemistry applications. *Ann Clin Biochem*. Nov 2011;48(Pt 6):498-515.
doi:10.1258/acb.2011.011111
60. Forte TM, Ryan RO. Apolipoprotein A5: Extracellular and Intracellular Roles in Triglyceride Metabolism. *Curr Drug Targets*. 2015;16(12):1274-80.
doi:10.2174/1389450116666150531161138
61. Pennacchio LA, Olivier M, Hubacek JA, et al. An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. *Science*. Oct 05 2001;294(5540):169-73. doi:10.1126/science.1064852
62. Pullinger CR, Aouizerat BE, Movsesyan I, et al. An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian-American patients. *J Lipid Res*. Aug 2008;49(8):1846-54. doi:10.1194/jlr.P800011-JLR200
63. Kao JT, Wen HC, Chien KL, Hsu HC, Lin SW. A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*. Oct 01 2003;12(19):2533-9. doi:10.1093/hmg/ddg255
64. Vimalleswaran KS, Cavadino A, Hyppönen E. APOA5 genotype influences the association between 25-hydroxyvitamin D and high density lipoprotein cholesterol. *Atherosclerosis*. May 2013;228(1):188-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.006
65. Shirts BH, Howard MT, Hasstedt SJ, et al. Vitamin D dependent effects of APOA5 polymorphisms on HDL cholesterol. *Atherosclerosis*. May 2012;222(1):167-74.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.030
66. Toussirot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol*. 2014;5:368.
doi:10.3389/fimmu.2014.00368
67. Chung BY, Noh TK, Yang SH, et al. Gene expression profiling in melasma in Korean women. *Dermatology*. 2014;229(4):333-42. doi:10.1159/000365080
68. Li RC, Krishnamoorthy P, DerOhannessian S, et al. Psoriasis is associated with decreased plasma adiponectin levels independently of cardiometabolic risk factors. *Clin Exp Dermatol*. Jan 2014;39(1):19-24. doi:10.1111/ced.12250
69. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. Apr 2020;21(2):173-225. doi:10.1007/s40257-019-00488-w
70. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. Jul 2016;41(5):480-5. doi:10.1111/ced.12835
71. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg*. Jun 2018;44(6):814-825.
doi:10.1097/DSS.0000000000001518
72. Mittal G, Gupta V, Haque SF, Khan AS. Effect of angiotensin converting enzyme gene I/D polymorphism in patients with metabolic syndrome in North Indian population. *Chin Med J (Engl)*. Jan 2011;124(1):45-8.
73. INEGI. **Población afromexicana o afrodescendiente**. 2022.
<https://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/afromexicanos.aspx?tema=P>
74. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol*. Sep 2014;171(3):588-94.
doi:10.1111/bjd.13059

75. Gore Karaali M. Metabolic Syndrome in Melasma: A case-control study. *J Cosmet Dermatol*. May 12 2022;doi:10.1111/jocd.15076
76. Charoenngam N, Sriussadaporn S. Darker Skin Color Measured by Von Luschan Chromatic Scale and Increased Sunlight Exposure Time Are Independently Associated with Decreased Odds of Vitamin D Deficiency in Thai Ambulatory Patients. *J Nutr Metab*. 2021;2021:8899931. doi:10.1155/2021/8899931
77. Xi B, Ruitter R, Chen J, Pan H, Wang Y, Mi J. The ACE insertion/deletion polymorphism and its association with metabolic syndrome. *Metabolism*. Jun 2012;61(6):891-7. doi:10.1016/j.metabol.2011.10.022
78. Zen Y-H, Wu H-J, Hsu C-L, Chang J-Y, Chung F-Y. Distribution of melanogenesis-related single nucleotide polymorphisms in pregnant Taiwanese women. *Genomic Medicine, Biomarkers, and Health Sciences*. 2012;4(3):90-93. doi:<https://doi.org/10.1016/j.gmbhs.2012.10.003>

CAPÍTULO X

ANEXOS

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO CASOS

Título del Estudio	Perfil genético y bioquímico de sujetos con melasma
Nombre del Investigador Principal	Dra. Verónica Garza Rodríguez
Servicio / Departamento	Servicio de Dermatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
Teléfono de Contacto	8110775250
Persona de Contacto	María Dolores Guerrero Putz
Versión de Documento	3
Fecha de Documento	12/07/2020

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.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es determinar si hay una relación entre el perfil bioquímico (el cual nos indica su estado de metabolismo), y genético (identificar si hay una tendencia en la genética) en

sujetos con melasma (que se conoce coloquialmente como “pañito”) que acudan al servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Se le pide participar para reunir un grupo de pacientes con melasma.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera encontrar una correlación entre el perfil bioquímico y genético del paciente con el grado de melasma que nos ayude a entender el comportamiento de este padecimiento y en un futuro permita realizar terapias dirigidas a su tratamiento y prevención.

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

La duración del estudio será de aproximadamente 2 años, a partir de Agosto de 2020, esperando incluir 45 pacientes con melasma (casos) y 45 pacientes sin melasma (controles) que acudan a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

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

Los criterios de inclusión para los casos (personas con melasma) son los siguientes: ser mexicano nacido en México o en el extranjero cuyos padres sean mexicanos, ser diagnosticados con melasma en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y que hayan recibido tratamiento 6 meses previos a participar en esta investigación, ser mayores de edad, que deseen participar en el estudio y que estén dispuestos a firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para los casos son los siguientes: No cumplir con los criterios de inclusión, que no acepte participar y que no firme el consentimiento informado.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación no se incluirá ningún tratamiento y posterior a la toma de muestras usted podrá continuar el tratamiento que le sea otorgado fuera del protocolo.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si usted decide participar en este estudio como caso (sujeto con melasma) durante la consulta en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario se solicitará información de sus antecedentes (edad, género, lugar de nacimiento, antecedentes médicos patológicos y no patológicos, antecedentes heredofamiliares; tiempo de evolución y tratamientos previos), se tomarán sus medidas antropométricas (peso, talla, medidas de cintura, cadera y porcentaje de grasa), fotografías y se recolectará una muestra de sangre de 5 ml (1 cucharada) para el análisis de perfil bioquímico, perfil de lípidos, niveles de vitamina D y análisis de polimorfismos y expresión de genes relacionados con la patogénesis del melasma como el receptor de la Melanocortina 1 (MC1R), Tirosinasa (TyrP1), Dopacromo Tautomerasa (DCT) entre otros.

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

Si Usted da su consentimiento para participar como caso (melasma) se le pedirá acudir a una cita a la consulta externa del servicio de Dermatología, donde se le realizará una entrevista para recabar la información de sus antecedentes personales (edad, género, lugar de nacimiento, antecedentes médicos patológicos y no patológicos, antecedentes heredofamiliares; tiempo de evolución, tratamientos previos), medidas antropométricas (peso, talla, medidas de cintura, cadera y porcentaje

de grasa), clasificación del índice de severidad de melasma, fototipo (clasificación de color de piel), aceptará la toma de fotografías iniciales y consentirá para la toma de la muestra de sangre.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos o molestias son los propios del procedimiento para la toma de sangre como dolor durante la toma y probable hematoma (moretón) en el sitio de punción.

8.-¿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 melasma e identificar cual de ellos puede relacionarse con el riesgo de tener melasma y/o de que se presente con mayor severidad. Este estudio podría ser base para otras investigaciones para buscar tratamientos mas específicos, que permitan al paciente tener menos efectos adversos (secundarios) y una mejor respuesta al tratamiento.

9.-¿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.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

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

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

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

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

Si se almacenarán las muestras de sangre, pero esto se abordará en un consentimiento informado por separado donde se explicará detalladamente las condiciones para la donación, almacenamiento y uso de las muestras para futuras investigaciones.

14.-¿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 de estudio ha recomendado.

15.-¿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.

16.- ¿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.

17.- ¿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 de acuerdo a 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 a través de la COFEPRIS), 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.

18.- 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. José Gerardo Garza Leal**, 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: 83294050 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 biopsia de piel) 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

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

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 CONSENTIMIENTO INFORMADO CONTROLES

Título del Estudio	Perfil genético y bioquímico de sujetos con melasma
Nombre del Investigador Principal	Dra. Verónica Garza Rodríguez
Servicio / Departamento	Dermatología
Teléfono de Contacto	8110775250
Persona de Contacto	Maria Dolores Guerrero Putz
Versión de Documento	3
Fecha de Documento	12/06/2020

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.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es determinar si hay una relación entre el perfil bioquímico (el cual nos indica su estado de metabolismo), y genético (identificar si hay una tendencia en la genética) en sujetos con melasma (que se conoce coloquialmente como “paño”) que acuden al servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Se le pide participar para reunir un grupo de pacientes con melasma.

La investigación en la que usted participará es importante porque con los resultados obtenidos se espera encontrar una correlación entre el perfil bioquímico y genético del sujeto con el grado de melasma que nos ayude a entender el comportamiento de este padecimiento y en un futuro permita realizar terapias dirigidas a su tratamiento y prevención.

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

La duración del estudio será de aproximadamente 2 años, a partir de Agosto de 2020, esperando incluir 45 pacientes con melasma (casos) y 45 pacientes sin melasma (controles) que acudan a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

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

Los criterios de inclusión para los controles (personas sin melasma) son los siguientes: ser mexicano nacido en México o en el extranjero cuyos padres sean mexicanos, no tener diagnóstico de melasma en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, ser mayores de edad, que deseen participar en el estudio y que estén dispuestos a firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión para los controles son los siguientes: No cumplir con los criterios de inclusión, que no acepte participar y que no firme el consentimiento informado.

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si usted decide participar en este estudio de investigación no se incluirá ningún tratamiento y posterior a la toma de muestras usted podrá continuar el tratamiento que le sea otorgado fuera del protocolo.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

Si usted decide participar en este estudio como control (sujeto sin melasma) durante la consulta en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario se tomarán medidas Se solicitará información de sus antecedentes (edad, género, lugar de nacimiento, antecedentes médicos patológicos y no patológicos, antecedentes heredofamiliares; tiempo de evolución y tratamientos previos), se tomarán sus medidas antropométricas (peso, talla, medidas de cintura, cadera y porcentaje de grasa), fotografías y se recolectará una muestra de sangre de 5 ml (1 cucharada) para el análisis de perfil bioquímico, perfil de lípidos, niveles de vitamina D y análisis de polimorfismos y expresión de genes relacionados con la patogénesis del melasma como el receptor de la Melanocortina 1 (MC1R), Tirosinasa (TyrP1), Dopacromo Tautomerasa (DCT) entre otros..

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

Si Usted da su consentimiento para participar como control (sujeto sin melasma) se le pedirá acudir a una cita a la consulta externa del servicio de Dermatología, donde se le realizará una entrevista para recabar la información de sus antecedentes personales (edad, género, lugar de nacimiento, antecedentes médicos patológicos y no patológicos, antecedentes heredofamiliares; tiempo de

evolución, tratamientos previos), medidas antropométricas (peso, talla, medidas de cintura, cadera y porcentaje de grasa), clasificación del índice de severidad de melasma, fototipo (clasificación de color de piel), y consentirá para la toma de la muestra de sangre.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos o molestias son los propios del procedimiento para la toma de sangre como dolor durante la toma y probable hematoma (moretón) en el sitio de punción.

8.-¿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 melasma e identificar cual de ellos puede relacionarse con el riesgo de tener melasma y/o de que se presente con mayor severidad. Este estudio podría ser base para otras investigaciones para buscar tratamientos mas específicos, que permitan al paciente tener menos efectos adversos (secundarios) y una mejor respuesta al tratamiento.

9.-¿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.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.

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

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

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

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

Si se almacenarán las muestras de sangre, pero esto se abordará en un consentimiento informado por separado donde se explicará detalladamente las condiciones para la donación, almacenamiento y uso de las muestras para futuras investigaciones.

14.-¿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 de estudio ha recomendado.

15.-¿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.

16.- ¿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.

17.- ¿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 de acuerdo a 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 a través de la COFEPRIS), 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.

18.- 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. José Gerardo Garza Leal**, 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: 83294050 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 biopsia de piel) 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

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

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

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

María Dolores Guerrero Putz

Candidata para el grado de Especialidad en Dermatología

Tesis: Perfil genético y bioquímico en sujetos con melasma

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía: Nacida el 15 de enero de 1993 en la Ciudad de México, México. Hijo de María Dolores Putz Botello y Luis Alberto Guerrero Garza . Hermanos: Samantha Catalina Guerrero Putz y Ana Bárbara Guerrero Putz. Abuelos maternos: María Luisa Botello Carrión y Ricardo Augusto Putz Méndez. Abuelos paternos: Adolfo Guerrero Gordillo y Delia María Garza de la Garza.

Educación: 1° a 3° de Primaria en el Colegio del Bosque, Ciudad de México. 4° a 6° de Primaria, Secundaria y Bachillerato en el colegio CECVAC, Monterrey Nuevo León. Egresada de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, campus Monterrey, grado obtenido Licenciada en Biociencias (2011-2015) y Médico Cirujano (2011-2018).



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
13 de Diciembre 2022

Subdirector de Estudios de Posgrado

Presente.-

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabajo de tesis de la Dra. María Dolores Guerrero Putz, con matrícula 1989352, titulado "**Perfil genético y bioquímico de sujetos con melasma**" fue evaluado mediante la herramienta Turnitin para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

- Porcentaje de similitud: 6%
- Similitud máxima con documentos existentes: 1%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.
Se adjunta el documento de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación.
Sin más por el momento, quedo en usted.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey, Nuevo León, México.

Dra. Med. Minerva Gómez Flores
Coordinadora de Enseñanza de Posgrado del
Programa de Especialización en Dermatología
Hospital Universitario Dr. José E. González"

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407
www.dermatologiauanl.com



Turnitin Informe de Originalidad

Procesado el: 12-dic-2022 12:57 p. m. CST
Identificador: 1979364040
Número de palabras: 14148
Entregado: 1

Perfil genético y bioquímico de sujetos con melasma Por María Dolores Guerrero Putz

Índice de similitud	Similitud según fuente
6%	Internet Sources: 5%
	Publicaciones: 0%
	Trabajos del estudiante: 6%

6% match (trabajos de los estudiantes desde 04-nov-2016)
Submitted to Universidad Autónoma de Nuevo León on 2016-11-04

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN FACULTAD DE MEDICINA "PERFIL GENÉTICO Y BIOQUÍMICO DE SUJETOS CON MELASMA" Por DR. MARÍA DOLORES GUERRERO PUTZ COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA DICIEMBRE 2022 Dedicatoria A mis padres Luis Alberto y María Dolores, por su amor incondicional. Por estar presentes en los buenos y malos momentos y por impulsarme y apoyarme en todos mis logros académicos, rotaciones nacionales e internacionales y educación continua. Sin ustedes yo no sería lo que soy ahora y son mi ejemplo a seguir. Mis hermanas Caty y Ana Bárbara, por apoyarme y acompañarme en este largo camino. A mi novio Mauricio, por su apoyo, por escucharme y aconsejarme. En tñi encontré la paz en momentos difíciles. Agradecimientos A mis maestros, Dra. Verónica Garza, Dr. Mauricio Sanluis y Dr.med. Jorge Ocampo, por ser mis mentores y un ejemplo a seguir. Gracias por su asesoría y apoyo durante la residencia y por transmitirme su pasión en la labor que hacen. A la Dra. Ana Cristina Flores, por apoyarme en el proyecto durante su año de pasantía. Te deseo lo mejor en la residencia de pediatría. A mis compañeros de generación por estos 4 años donde pasamos de ser compañeros a amigos y como los considero ahora, familia. Les deseo mucho éxito en esta nueva etapa. TABLA DE CONTENIDO Capítulo I Página 1. RESUMEN 11 Capítulo II. 2. INTRODUCCIÓN 41 Capítulo VI 6. RESULTADOS 12 Capítulo III 3. JUSTIFICACIÓN 38 Capítulo IV 4.OBIETTIVOS..... 40 Capítulo V 5. MATERIAL Y MÉTODOS 74 Capítulo IX 9. BIBLIOGRAFÍA 75 Capítulo X 10.ANEXOS 81 Capítulo XI 11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO 92 ÍNDICE DE TABLAS Tabla Página 1. Tratamiento para el melasma 35 2. Valores de los diferentes parámetros bioquímicos y metabólicos de las muestras sanguíneas. 50 3. Datos demográficos de los casos y controles. 55 4. Descripción de hábitos en el cuidado de la piel y uso de protector solar en el estudio. 57 5. Descripción de antecedentes personales no patológicos en grupo de casos y grupo control. 58 6. Antecedentes personales patológicos del estudio. 59 7. Cambios hormonales y exposición a hormonas de manera exógena. 60 8. Variables clínicas y serológicas de los casos y controles. 61 9. Correlación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma. 63 10. Correlación entre niveles de Vit-D y severidad del melasma agrupados en leve y moderado/severo. 64 11. Polimorfismo en I/I ACE de casos y controles y su presentación con niveles de Vit-D y HDL. 65 12. Relación de mMASI con polimorfismos en el gen ACE. 66 13. Genotipos de APO5 y su asociación con niveles de Vit-D. 66 14. Genotipo de VDR TaqI en relación a niveles de Vit-D. 67 15. Tabla 15. Relación de polimorfismo en gen TYRP1 en casos y controles. 68 6 ÍNDICE DE FIGURAS Figura Página 1. Melasma. 14 2. Patrones de distribución del Melasma. 15 3. Melasma extrafacial. 15 4. Escala modificada de la severidad del Melasma. 17 5. Vías moleculares que regulan la melanogénesis. 19 6. Mecanismos por el cual la radiación UV estimula la melanogénesis. 22 7. Escala de Fitzpatrick para clasificación de fototipos cutáneos. 23 8. Hoja de captura de información durante la visita de los sujetos participantes del estudio. 45 9. Fototipos Fitzpatrick de los sujetos del estudio. 56 10. Severidad del melasma. 62 11. Tiempo de evolución del melasma. 63 LISTA DE ABREVIATURAS Vit-D: vitamina D. UV: ultravioleta MASÍ: índice de severidad del melasma mMASI: índice de severidad del melasma modificado TYR: tirosinasa ACE: enzima convertidora de angiotensina VDR: receptor de vitamina D APO: apolipoproteína APOA5: apolipoproteína A5 MSH: hormona estimulante de melanocitos MC1-R: receptores de melanocortina-1 POMC: proopiomelanocortina MITF: factor de transcripción asociado a microftalmia VL: luz visible SCF: factor de crecimiento de células madre MMP: metaloproteinasas de la matriz TEWL: pérdida transepidérmica de agua ACOs: anticonceptivos orales LH: hormona luteinizante FSH: hormona estimulante de folículos PRL: prolactina IC: intervalo de confianza. 8 MELASQOL: cuestionario de calidad de vida en melasma SNP: polimorfismos de nucleótido único TGL: triglicéridos HDL: lipoproteína de alta densidad LDL: lipoproteína de baja densidad VLDL: lipoproteína de muy baja densidad INEGI: Instituto nacional de estadística, geografía e informática SILV: Pmel17; gp100 CAPÍTULO I RESUMEN Introducción: El melasma es una alteración en la pigmentación de la piel en el que ocurre un aumento en el depósito de melanina en la dermis y epidermis. Recientemente se han realizado estudios en búsqueda de la correlación entre parámetros bioquímicos y polimorfismos en diferentes genes que podrían estar involucrados en la patogénesis de este padecimiento. Objetivo: Evaluar la relación entre el perfil genético, bioquímico y características clínicas del melasma en pacientes que acuden al servicio de dermatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Material y métodos: Se incluyeron 45 sujetos con melasma y 45 controles. Se documentaron las medidas antropométricas, características clínicas y se realizó toma de sangre periférica para análisis de perfil bioquímico y para extracción de ADN genómico para el análisis de polimorfismos mediante PCR-RFLP. Un valor de P < 0.05 se tomó como estadísticamente significativo. Resultados: El promedio de edad de la población fue de 43 años y fototipo III-IV. Dentro de los hallazgos estadísticamente significativos, el grupo con melasma presentó antecedente familiar de dislipidemia y actividades al aire libre en comparación con el grupo control. En cuanto a Vit-D, ambos grupos mostraron niveles bajos, sin embargo el grupo melasma tuvo tendencia a mayores niveles. Los genotipos I/I de ACE, TT de Apo A5, TT de VDR y Tt de VDR presentaron niveles más altos de Vit-D en melasma que en controles. En el genotipo TT de ApoA5, I/I de ACE y AA de TYR presentaron menor porcentaje de masa muscular en los casos con melasma y mayor diámetro del pliegue triplicital en el genotipo AG. GG de TYR en este mismo grupo. El genotipo AG + GG de TYR tuvo mayor prevalencia en el grupo melasma. Dentro del grupo con melasma se encontraron menores niveles de Vit-D en pacientes con afección leve y moderada en comparación con mMASI severo; así mismo en aquellas con el genotipo I/D + D/D de ACE se presentaron menores niveles en mMASI leve-moderado. Conclusión: En los sujetos con melasma se observa dislipidemia, más exposición solar y variación en niveles de Vit-D en comparación con los controles. Polimorfismos genéticos de APOA5, VDR y ACE están asociados a mayores niveles de Vit-D en melasma, que pudieran ser responsables de esta variación. Además, se observó que mayor severidad del melasma muestra mayores niveles de Vit-D. Por último, polimorfismos en el gen de TYR se relacionó al desarrollo del melasma. CAPÍTULO II INTRODUCCIÓN El melasma es una alteración en la pigmentación de la piel por un aumento en el depósito de melanina en la dermis y epidermis. Esta entidad ocurre de forma predominante en mujeres en edad reproductiva y representa una de las 5 causas más frecuentes de consulta Dermatológica en México.1 A pesar de que su mecanismo fisiopatológico aún no se encuentra bien dilucidado, este desorden es multifactorial, incluyendo exposición a los rayos ultravioleta e influencia hormonal asociado en personas con predisposición genética.2 Epidemiología La prevalencia exacta se desconoce; sin embargo, se ha descrito que la prevalencia de melasma en la población general es de alrededor del 1%, mientras que en ciertos grupos se ha reportado que ésta puede llegar a ser hasta del 50%.3 Esta entidad puede ocurrir en todos los grupos étnicos, existiendo una mayor prevalencia en los fototipos oscuros, Fitzpatrick III-VI, incluyendo la población del sudeste de Asia, India, Pakistán, el medio oriente y África.1,3 En personas latinoamericanas, la evidencia sugiere que se presenta entre 9-30% y en personas del sudeste y sur de Asia aproximadamente en el 40% de la población.4 En un estudio de inmigrantes latinoamericanos en España se demostró que el 6,7% presentaba cambios en la pigmentación de la piel comparado con la población española (3,2%).4,5 En el sur oeste de Estados Unidos se encontró una prevalencia de melasma de 8,8% en un estudio vía telefónica en 500 sujetos de Texas, y adicionalmente, un 4% reportó haber presentado melasma en el pasado.6 En México, la prevalencia no es conocida, sin embargo es uno de los 5 motivos de consulta dermatológica más frecuentes.1 De forma similar, esta entidad se encuentra dentro de las principales causas de consulta dermatológica en Brasil, India, Nepal y Arabia Saudita.4,7-9 En cuanto a edad y sexo, el melasma afecta principalmente al sexo femenino, con una proporción mujer a hombre de 9:1.3 La edad promedio en la que este trastorno se presenta es entre los 20 a 40 años, correlacionando con el estímulo hormonal de la edad reproductiva en este grupo de edad.1,4,9 Presentación clínica El melasma se presenta como parches y máculas hiperpigmentadas color café- marrón en áreas fotoexpuestas, principalmente en cara y de forma simétrica (figura 1). Figura 1. Melasma. Máculas y parches hiperpigmentados en cara, distribución bilateral y simétrica en frente, nariz, labio cutáneo y mejillas. Extraído de la biblioteca iconográfica del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" (2020). Se han descrito 3 patrones de distribución del melasma facial, esquematizados en la figura 2: Figura 2. Patrones de distribución del melasma. Imagen extraída de Damevska A (2014).10 ? Centrofacial: Frente, mejillas, nariz, labio superior y mentón. Forma más común, representa 50-80% de los casos.3 ? Malar: Área lateral de las mejillas ? Mandibular: Línea de la mandíbula. Afecta más a individuos de edad Recientemente se describió un nuevo patrón clínico denominado "extrafacial" debido a que afecta áreas como cuello, esternón y extremidades superiores (figura 3).11 Figura 3. Melasma extrafacial. Máculas y parches hiperpigmentados en muslos (a), antebrazos (b), esternón (c) y tercio superior de espalda (d). Imagen extraída de Ritter y colaboradores (2013).11 Esta entidad presenta un curso crónico y recurrente a pesar del tratamiento, además generalmente ocurren exacerbaciones tras la exposición solar intensa. En algunos casos asociados al embarazo o terapia hormonal, puede resolver de forma espontánea al concluir la exposición hormonal, aunque también puede persistir de forma indefinida.12 Para valorar el grado de afección el índice de severidad del melasma (MASI) y su versión modificada (mMASI) son las herramientas más utilizadas, el cual se representa de la siguiente manera (figura 4)13: Figura 4. Escala modificada de la severidad del melasma. Imagen extraída de Pandya AG y colaboradores (2011).13 El mMASI se utiliza para valorar respuesta al tratamiento, evaluando la disminución de afección según el puntaje. Pandya y colaboradores clasificaron con un puntaje de 3.8 a 6.4: para un melasma leve; moderado de 6.5 a 8.8 y severo mayor o igual a 8.9.13,14 Otra herramienta que se utiliza para evaluar a los sujetos con melasma es el cuestionario de calidad de vida en melasma (MELASQOL). El MELASQOL evalúa el impacto del melasma en diferentes