ARTÍCULO ORIGINAL
Rev. Cient. Memoria del Posgrado
Vol 5 (2). 2024; 91 - 101
ISSN: 2789-8024 (impreso)
ISSN: 3005-4354 (en línea)

Factores de riesgo de melasma en pacientes atendidas en consulta externa de dermatología del Policlínico de Especialidades. El Alto-Bolivia

Risk factors for melasma in patients seen in dermatology outpatients at the Polyclinic Specialty. El Alto-Bolivia

RESUMEN

Introducción: El melasma es la aparición de manchas de color marrón en la piel del rostro, secundario a múltiples factores.
Objetivo: Determinar los factores de riesgo de Melasma en pacientes atendidas en consulta externa de Dermatología del Policlínico de Especialidades El Alto – Bolivia.
Material y métodos: Estudio de enfoque cuantitativo de tipo observacional, analítico de Caso Control. La población de estudio fueron pacientes de sexo femenino no gestantes. Se calculó un tamaño muestral de 50 controles y 50 casos. Se utilizó estadística descriptiva y analítica para correlacionar variables entre los casos y controles, con tablas de contingencia 2x2, Odds ratio, Chi-cuadrado de Pearson y Prueba exacta de Fisher.
Resultados: La edad promedio fue de 37.2 años en los casos, y 37.0 años en los controles. Los factores de riesgo predominantes fueron la procedencia igual o mayor a 4000msnm OR=9,6 (IC95% 2.61- 35.21), los fototipos de piel IV o V OR= 9,6 (IC95% 2.61-35.21), la exposición solar igual o mayor a 1 hora diaria con OR=16 (IC95% 5.38-47,56), antecedente de anticonceptivos hormonales OR=3,01 (IC95%1.31-6,92), las enfermedades ginecológicas: Ovario Poliquístico o quiste de ovario OR=4,47 (IC95%1,35-14,75), mioma uterino con OR=12,25 (IC95%1,50-99,80). Dentro de los factores protectores, el uso de sombrero OR=0,19 (IC95% 0,06-0,58, p=0,002) y uso de bloqueador solar OR=0,42 (IC95% 0,18-0,96, p=0,039) fueron los más significativos.
Conclusiones: La gran altitud, los fototipos de piel altos, mayor tiempo de exposición solar, el uso de anticonceptivos hormonales, comorbilidad con quistes de ovario o mioma uterino fueron factores de riesgo para Melasma.

Palabras Clave: Melasma, Factores de riesgo, Gran altitud.

ABSTRACT

Introduction: Melasma is a dermatological condition by the appearance of brown spots on the skin of the face, secondary to multiple factors.
Objetive: TTo determine the risk factors of Melasma in patients treated in the Dermatology outpatient consultation at El Alto Specialty Polyclinic El Alto – Bolivia.
Material and methods: Observational, analytical Case Control quantitative approach study was performed. The study population was non-pregnant female patients. A sample size of 50 controls and 50 cases was calculated. Descriptive and analytical statistics were used to correlate variables between cases and controls, with 2x2 contingency tables, Odds ratio, Pearson's Chi-square and Fisher's exact test.
Results: 100 women were studied (50 cases and 50 controls), the average age was 37.2 years in the cases, and 37.0 years in the controls. The predominant risk factors were origin equal to or greater than 4000 meters above sea level OR=9.6 (95% CI 2.61-35.21), skin phototypes IV or V OR= 9.6 (95% CI 2.61-35.21), sun exposure equal to or greater than or more than 1 hour daily with OR=16 (95%CI 5.38-47.56), history of hormonal contraceptives OR=3.01 (95%CI1.31-6.92), gynecological diseases: Polycystic Ovary or ovarian cyst OR =4.47 (95%CI1.35-14.75), uterine myoma with OR=12.25 (95%CI1.50-99.80). Among the protective factors, wearing a hat OR=0.19 (95% CI 0.06-0.58, p=0.002) and using sunscreen OR=0.42 (95% CI 0.18-0.96, p=0.039) were the most significant.
Conclusions: The high altitude, the high skin phototypes, the longest time of solar exposure, the use of hormonal anticonceptivos, the co-morbidity with the ovaries problems or the uterine myoma were risk factors for melasma.

Key Words: Melasma, Risk factors, High altitude.

Uribe-Cordova Diva*
Orcid: https://orcid.org/0009-0002-9791-9904
Urteaga Noelia**
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-5969-1414

*Médico – Dermatóloga, Policlínico de Especialidades El Alto, docente de la Residencia Médica de Dermatología - Caja Nacional de Salud. La Paz - Bolivia.

**Medico – Cirujano M. Sc. en Ciencias Biológicas y Biomédicas, docente Investigadora titular B del Instituto de Investigacion en Salud y Desarrollo, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz - Bolivia.

DOI: https://doi.org/10.53287/pdks5889wy78i

Autor de correspondencia:
divauribe@hotmail.com

Recibido: 05/09/2024
Aceptado: 08/10/2024

INTRODUCCIÓN

El Melasma es una patología cutánea hiperpigmentaria frecuente en la población de la ciudad de El Alto, afecta principalmente a mujeres de entre 30 y 40 años y la prevalencia mundial oscila entre 8.8 y 50% y varía según la población[1]. Es una condición multifactorial, relacionada a factores de riesgo externos (como la exposición a la Radiación ultravioleta (RUV) intensa)[2], factores hormonales (como el sexo, hormonas estrogénicas, progestagenicas o mixtas y embarazo), anticonceptivos orales, zonas geográficas de mayor altitud y latitud, factores endocrinos, genéticos y raciales, fototipos de piel altos III, IV y V, estrés crónico, uso de medicamentos fotosensibles, procedimientos agresivos no profesionales, exposición al calor o fuego[3-8].

Estos factores hormonales que pueden derivar de enfermedades tiroideas o alteraciones ginecológicas, estas últimas detectadas por ecografía ginecológica, así mismo la exposición solar también se ha descrito como uno de los factores de riesgo más importantes en la patogenia del Melasma, por lo que el tratamiento siempre va acompañado de fotoprotección[3,9]. La altitud sobre el nivel del mar como factor de riesgo, es poco estudiado: la radiación ultravioleta se incrementa conforme ascendemos en la superficie terrestre. A mayor altitud, mayor incidencia de RUV generando daño cutáneo como melasma[4].

Clínicamente el melasma se caracteriza por manchas hipercromicas especialmente la cara y presenta tres patrones faciales: centrofacial, malar y mandibular. El Índice de Severidad y Área del melasma (MASI) es la medida más utilizada en estudios clínicos sobre melasma y es la forma de evaluar de manera cuantitativa la severidad[3,10].

Existen factores de riesgo como la procedencia según altitud, el fototipo de piel, exposición solar cutánea, uso de bloqueador solar, uso de hormonas anticonceptivas y antecedente familiar, para la ocurrencia de melasma en pacientes atendidas en consulta externa de Dermatología del Policlínico de Especialidades El Alto de la ciudad de El Alto, ubicada a una altura de 4090 msnm, del Departamento de La Paz, del País de Bolivia durante el periodo 2019-2021.

El propósito del estudio fue determinar la relación entre el Melasma y factores de riesgo en pacientes atendidas en consulta externa de Dermatología del Policlínico de Especialidades El Alto.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de enfoque cuantitativo de tipo observacional, no experimental, de casos y controles, mediante la revisión documental de las historias clínicas. La población objeto de estudio fueron pacientes de sexo femenino no gestantes, atendidas en consulta externa de Dermatología del Policlínico de Especialidades El Alto de la Caja Nacional de Salud, en los años 2019 a 2021.

Para el cálculo de tamaño muestral se utilizó la fórmula de comparación de proporciones, en el que se obtuvo como mínimo un tamaño muestral de 50 controles y 50 casos[11].

$$n = \frac{[\mathrm{Z}\alpha * \sqrt{2p(1-p)} + Z\beta * \sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}]^2}{(\mathrm{p1} - \mathrm{p2})^2}$$

Donde n=muestra, Zα=1.96 para Nivel de confianza de 95%, Zβ=1.282 para un poder de 90%, p=0.35, p1=0,2, p2=0,5.

La variable principal fue la presencia de Melasma. Las variables de exposición fueron: la comorbilidad, la procedencia según altitud, el fototipo de piel, exposición solar cutánea, uso de bloqueador solar, uso de sombrero, uso de hormonas anticonceptivas y antecedente familiar, como factores de riesgo para la presencia de melasma.
Se obtuvo el consentimiento de la Institución, y todo el procedimiento respeta normas éticas concordantes con la declaración de Helsinki[12] y la Ley del Ejercicio Profesional Médico[13].

En el Análisis estadístico, se realizó en una base de datos en el programa EPI INFO v. 7.2, se utilizó la estadística descriptiva y analítica para correlacionar variables entre los casos y controles, con tablas

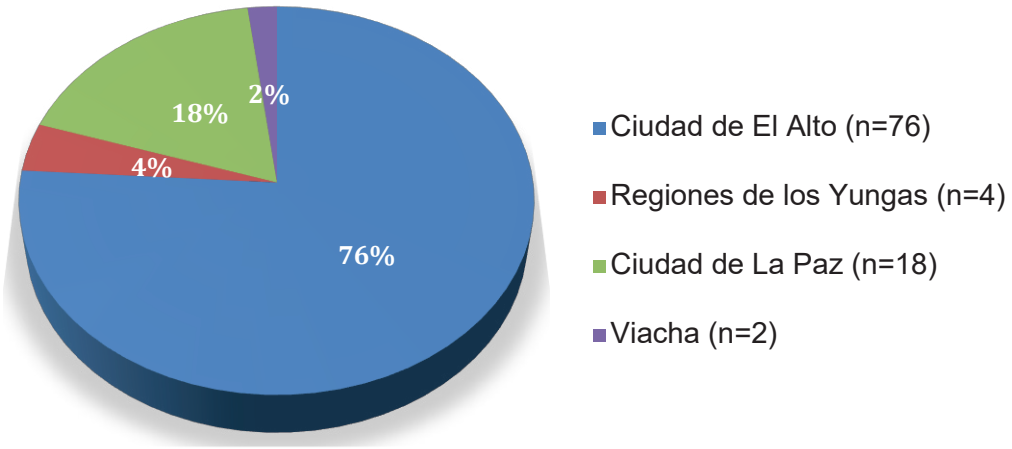
de contingencia 2x2, Odds ratio, Chi-cuadrado de Pearson y Prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En total se estudiaron a 100 mujeres de los cuales fueron 50 casos y 50 controles. La edad de las pacientes diagnosticadas con melasma fue en promedio de 37.24 años, y en los controles fue de un promedio de 37.04 años, con desvío estándar de 5,14 para los casos y 8.29 para los controles; no se encontró diferencia significativa.

Según la procedencia de las pacientes, la mayor parte fueron de la ciudad de El Alto y realiza sus actividades laborales en la misma ciudad o en la ciudad de La Paz (figura No 1).

Figura N° 1. Frecuencia de los Casos con Melasma y Controles sin Melasma según la Región de procedencia.



En el cuadro Nº 1 se observan las características clínicas de los pacientes. En los casos los años de evolución del Melasma oscilaron entre 0 y 11 años con un promedio de 2,64 ± 3,31 años. El tipo más frecuente Melasma fue el centro facial en 39 pacientes (78%), seguido del malar en 9 (18%) y no hubo compromiso del cuello ni los antebrazos.

El grado de severidad de melasma según la escala de MASI modificado fue moderado en 25 casos (50%) y severo en 14 (28%) Con un promedio de 13,84 y desvío estándar 5,95.

El 42% (n=21) de los casos con Melasma recibieron tratamiento despigmentante, alguna vez durante el cuadro clínico. De este grupo la hidroquinona fue el medicamento tópico más usado, presentándose en el 20% (n=10) del total de los casos.

Cuadro N° 1. Características clínicas en los Casos con Melasma.

Características clínicas	n=50	%
Tipo de melasma		
Malar	9	18,00%
Centrofacial	39	78,00%
Mandibular	2	4,00%
Severidad de Melasma (mMASI)		
Leve	11	22,00%
Moderado	25	50,00%
Severo	14	28,00%
Antecedente cosméticos aclarantes durante la enfermedad		
Si	21	42,00%
No	29	58,00%
Antecedente de uso de hidroquinona		
Si recibió	10	20,00%
No recibió	40	80,00%

En el cuadro Nº 2. Se observan los factores de riesgo asociados a melasma. La presencia de comorbilidad con enfermedades sistémicas o ginecológicas o endocrinas, estuvieron presentes en el 62% de los casos y 28% de los controles (p=0.00063). Las comorbilidades particularmente enfermedades endocrino-ginecológicas presentaron un OR de 5,09 (IC 95% 2.09-12.39), chi2= 13,75 y valor P= 0,00020 (cuadro 2). Dentro de este grupo las más frecuentes en los casos con melasma fueron la presencia de quiste de ovario u ovario poliquístico (28%), mioma uterino (20%). Se encontraron enfermedades sistémicas en los casos y controles con menor frecuencia, y no se advierte relación significativa.

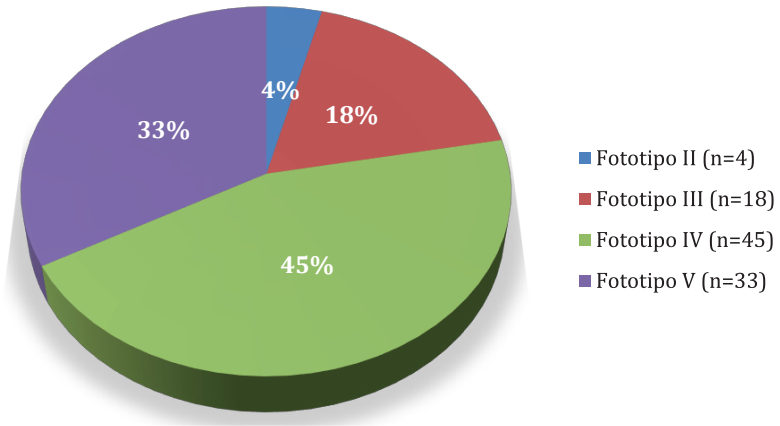
Cuadro N° 2. Comorbilidad endocrina o ginecológica y enfermedades sistémicas halladas en los casos y controles.

Variables	Casos		Controles				
	n	%	n	%	P	(OR)	(IC:95%)
Enfermedad endocrina o ginecológica	28	56%	10	20%	0,0002	5,09	2.09 - 12.39
Quiste de ovario u ovario poliquístico	14	28%	4	8%	* 0,0173	4,47	1,35- 14,75
Mioma uterino	10	20%	1	2%	* 0,0077	12,25	1,50-99,80
Patología tiroidea	4	8%	2	4%	*0,67	2,08	0.36-11.94
Hipotiroidismo	3	6%	2	4%	* 1	1,53	0,24- 9,58
Diabetes mellitus	0	0%	3	6%	*0,2424	0,00	Indefinido
Adenomiosis	3	6%	0	0%	*0,2424	Indef.	Indefinido
Infertilidad	1	2%	0	0%	* 1	Indef.	Indefinido
Dislipidemia	5	10%	1	2%	* 0,20	5,44	0,61-48,39
LES	1	2%	1	2%	* 1	1,00	0,06-16,44
Artritis reumatoidea	1	2%	2	4%	* 1	0,48	0,04-5,58
HTA	1	2%	3	6%	*0,61	0,31	0,09-2,43

*Prueba exacta de Fisher

Los fototipos de piel más frecuente en ambos grupos fueron IV y V (figura Nº 2). Se encontró una relación significativa del fototipo de piel IV o V, la procedencia de los pacientes según la altura sobre el nivel del mar mayor a 4000 msnm y la exposición solar para ser consideradas como un factor de riesgo para Melasma (cuadro Nº 3).

Figura N° 2. Comorbilidad endocrina o ginecológica y enfermedades sistémicas halladas en los casos y controles.



Cuadro N° 3. Factores de riesgo de Melasma.

Factor de riesgo	Valor		IC: 95%	
	P-valor	OR	Inferior	Superior
Procedencia de una región mayor o igual a 4000msnm	*0,0001	9,60	2,61	35,21
Fototipo de piel IV y V	*0,0001	9,60	2,61	35,21
Exposición solar igual o mayor a 1 hora diaria	0,0000	16,00	5,38	47,56
Antecedente de hormonas anticonceptivas	0,0082	3,01	1,31	6,92
Comorbilidad con enfermedad Endocrina o Ginecológica	0,0002	5,090	2,09	12,39
Quiste de ovario u Ovario poliquístico	*0,0173	4,47	1,35	14,75
Mioma uterino	* 0,0077	12,25	1,50	99,80

*Prueba exacta de Fisher

El antecedente de las pacientes de haber recibido anticonceptivo hormonal, ya sea vía oral, implante anticonceptivo o inyecciones trimestrales o mensuales, demostró ser un factor de riesgo para melasma (cuadro Nº 3).

El uso de bloqueador solar y sombrero grueso de ala ancha con mayor frecuencia constituyeron factores protectores para el melasma (cuadro Nº 4)

Cuadro N° 4. Factores protectores relacionados a Melasma.

Factores protectores	Valor		IC: 95%	
	Valor P	OR	Inferior	Superior
Exposición solar menor 1 hora diaria	0,0000	0,0625	0,0210	0,1858
Uso de sombrero siempre	0,0020	0,1975	0,0664	0,5873
Uso de bloqueador solar	0,0393	0,4213	0,1837	0,9662

*Prueba exacta de Fisher

DISCUSION

El melasma es una enfermedad de la piel prevalente que ocupa los primeros lugares de la consulta de dermatología del Policlínico de Especialidades El Alto en la ciudad de El Alto, la edad promedio de las mujeres que ingresaron al estudio en los casos fue de 37.24 años, y de los controles fue de 37.04 años, a diferencia de Crespo et al, donde reportaron edad media de 45.5 años[14], siendo que nuestra población presentó edad temprana de inicio.

Dentro de las características clínicas de las pacientes con Melasma, el tiempo de evolución osciló entre 0 y 11 años con un promedio de 2,6 años. El patrón clínico más frecuente fue el centrofacial seguido del malar. Anteriores hallazgos son muy semejantes a los reportados previamente en otros estudios[7,15-17] y se explican por ser las áreas más prominentes de la cara las que están sometidas a mayor exposición solar. Se estimó la gravedad utilizando la puntuación del índice de gravedad y área del Melasma modificado (mMASI).

El más frecuente fue el grado Moderado en la mitad de los casos (50%), resultado similar encontrado en un estudio en Guayaquil con 62% de los casos con melasma moderado[14].

El 42% de los casos ya habían recibido algún tratamiento despigmentante, entre estos la hidroquinona. Martins V. et al, concuerdan que el uso indiscriminado de hidroquinona sin recomendación médica y sin fotoprotección adecuada podrían aumentar la severidad de melasma[18].

El Melasma es un trastorno multifactorial, la asociación con enfermedades endocrinas o ginecológicas fue significativa. Dentro de este grupo, encontramos con mayor frecuencia a la presencia de quiste de ovario u ovario poliquístico y mioma uterino, los cuales fueron significativos como factores de riesgo para contraer Melasma.

Ventura-Arizmendi et al., en su trabajo Esteroidogénesis en el síndrome de ovario poliquístico (2019) señala que el desarrollo del folículo dominante está asociado con incremento en los niveles de estradiol, el cual es dominante sobre la concentración de andrógenos[19]. Goandal et al., afirmaron que los estrógenos desempeñan un papel en la patogénesis del melasma en las mujeres[20], se cree que en personas predispuestas, las hormonas esteroides sexuales inician la hiperpigmentación en el melasma amplificando los efectos de los rayos UV sobre la melanogénesis a través de efectos directos sobre los melanocitos o efectos indirectos a través de los queratinocitos y sobre la transferencia de melanosomas, ayudando a mantener la hiperpigmentación al aumentar la cantidad de vasos sanguíneos y, a su vez, el nivel de endotelina-1[21,22]. Majhour et al., observó un aumento significativo de la presencia de quistes ováricos en pacientes con melasma, respeto que los controles, lo que confirma el posible papel de los quistes ováricos, y hormona androgénica en el melasma[22]. Hernández-Valencia (2017) señala que en la Miomatosis uterina tanto los estrógenos y la progesterona, se han asociado con la aparición y crecimiento de los miomas; la progesterona interactúa con sus receptores específicos y varios estudios han documentado altas concentraciones[23, 24], esto podría explicar posiblemente su relación. Sin embargo, no podemos asegurar que el ovario poliquístico o quistes de ovario o mioma uterino estén relacionados con la causa del Melasma, se requieren mayores estudios para tratar de definir qué papel juegan en el melasma.

Es importante mencionar que nuestro estudio tuvo algunas limitaciones que pudieron haber afectado los resultados del mismo, como son la identificación de patologías ginecológicas a través de laboratorios hormonales adecuados, tamaño de muestra y la ausencia de aleatorización que pudieron haber introducido sesgos en el estudio. Aún con estas limitaciones, se considera que los resultados son útiles y reflejan lo que se observa en la práctica clínica diaria.

Existen estudios donde encontraron asociación del melasma idiopático con enfermedad tiroidea[25,26], sin embargo en este estudio no se pudo demostrar tal asociación, tal como en la investigación de Yazdanfar et al.[27].

El presentar fototipos de piel altos como los IV o V son un factor de riesgo significativo para sufrir la enfermedad y no se registró Fototipos I ni V, resultados similares fueron encontrados en otros trabajos sobre factores de riesgo[15, 28, 29].

Se ha encontrado una asociación significativa como factor de riesgo la procedencia de los casos localizados a una altura igual o mayor a 4000 m.s.n.m., algo similar se encontró en un estudio realizado en Perú por Ramos Rodriguez y cols, observaron que la mayoría de los pacientes afectados con melasma provenían de lugares por encima de los 2500 m.s.n.m., así mismo indica que un adelgazamiento importante de la capa de ozono tiene mayor exposición a radiación solar[16]. La radiación UVA y UVB representan alrededor del 12% de las radiaciones incidentes y aumentan entre 9 y 36% por cada 1000 metros de altitud, de forma que a 3000 metros la proporción de UV aumenta más del 45%. En la ciudad del Alto se recibe 40% más radiación que en Santa Cruz. Por otra parte, la expectativa es que la disminución en la concentración del ozono de la estratosfera produzca un incremento en la cantidad de radiación ultravioleta en la luz solar[30, 31]. Entonces la radiación ultravioleta intensa, zonas geográficas de mayor altitud y Latitud son considerados factores de riesgo

para la ocurrencia de Melasma[4]. Existen pocos estudios en la literatura sobre el melasma en la altura. Por lo que este hallazgo podría impulsar a más estudios relacionados.

Se demostró que la exposición a la radiación ultravioleta mayor o igual a una hora, es un importante factor de riesgo para la enfermedad, bien fuera por exposición solar actual o pasada, lo que concuerda con la literatura[6,29]. Ninguna presentó antecedente del uso de cámaras bronceadoras.

La mayoría de la población tiene una alta exposición solar y el uso de antisolares tópicos es una práctica poco frecuente y poco difundida. Solo el 38% de la población estudiada usaba bloqueador solar, y se evidenció una asociación significativa, considerándose como un factor protector para el desarrollo de melasma cuyo similar resultado fue encontrado en otros estudios[16,17,28].

El uso de hormonas femeninas anticonceptivas (estrógenos progesterona) se presentó en 41% de la población estudiada, y la relación de su uso con Melasma mostró diferencias significativas como factor de riesgo, lo cual concuerda con la literatura[15, 29], donde también destacan que la prevalencia del melasma varía entre el 11% y el 46% asociados con el uso de anticonceptivos hormonales[15,29]. Se pudo comprobar que tener familiares en primer grado de consanguinidad con melasma no fue un factor de riesgo significativo para sufrir la enfermedad, a diferencia de algunos estudios encontrados[29], por lo que el presente factor requiere de mayor estudio.

El hábito de usar sombrero de ala ancha" casi siempre" durante el día, estuvo presente solo en el 23% de toda la población (y constituye un alto factor protector para no desarrollar Melasma lo que concuerda con las recomendaciones médicas de la literatura[1, 3].

CONCLUSIONES

En conclusión, el Melasma es una enfermedad que afecta a personas en edad fértil, con evolución crónica, principalmente con patrón clínico centrofacial y índice de severidad mMASI moderado y se ha demostrado que la exposición solar igual o mayor a una hora, la procedencia de mayor altura sobre nivel del mar (4000 m.s.n.m.), y el presentar fototipos de piel IV o V son factores de riesgo mayores, seguido del uso de hormonas anticonceptivas. Encontramos variables potencialmente confusoras como la presencia de comorbilidad con Ovario poliquístico o quiste de ovario asociado a Melasma, así como el mioma uterino.

También se hallaron factores protectores como el frecuente uso de sombrero grueso de ala ancha, exposición solar menor a 1 hora, la procedencia de menor altura sobre el nivel del mar y el uso de bloqueador solar tópico.

Por tanto, se recomienda evitar la automedicación o el uso de medicamentos despigmentantes sin recomendación médica y sin fotoprotección adecuada, evitar la exposición solar, principalmente en urbe con mayor altura sobre el nivel del mar, con el uso de sombrero grueso de ala ancha, y en lo posible el uso de bloqueadores solares tópicos. El uso de hormonas anticonceptivas debe ir acompañado de estrechas medidas de protección solar. Dentro de la comorbilidad, se debe investigar enfermedades endocrinas o ginecológicas en los casos de Melasma mediante estudios complementarios y se recomienda aplicar medidas de fotoprotección estrictas a aquellas pacientes que presenten diagnóstico de ovario poliquístico, quistes de ovario o mioma uterino.

Aunque la etiología del melasma es multifactorial, ante los pocos estudios de la enfermedad que hay en la literatura médica y la alta prevalencia de la enfermedad en nuestra población, este estudio proporciona elementos que motivan a continuar la búsqueda y abren nuevas interrogantes que merecen respuestas a través de otras investigaciones en aras de favorecer su prevención y tratamiento, por tanto, se recomienda mayores trabajos relacionados a factores de riesgo en la población estudiada principalmente en la altura.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERES

La autora declara no tener conflictos de interés relacionados a esta investigación

REFERENCIAS

1. Dagdug Villegas AG, Guevara Hernández C, Arellano Mendoza I. Actualidades en el tratamiento de melasma. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2020;18(4):307–16.

2. Egido López G, Pizarro Egea I. Actualización en el tratamiento del melasma. Revisión sistemática. Medicina Estética Revista Científica de la Sociedad Española de Medicina Estética (SEME). 2022;(69).

3. Arellano Mendoza I, Ocampo J, Rodríguez M, Silva A, Aguilar L, Becerra Y, et al. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica [Internet]. 2018 [cited 2022 Feb 26];16(1):12–23. Available from: http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm181c.pdf

4. Paredes MV, Uribe D, Oliver V, Mallea F, Ponce H, Antezana E, et al. Normas de diagnóstico y tratamiento de Dermatología - 1ra Edición. BOLIVIA; 2019.

5. Abdalla MA. Melasma Clinical Features, Diagnosis, Epidemiology and Etiology: An Update Review. Siriraj Med J. 2021;73(12).

6. Martin M, Hameedullah A, Sneha P. Unveiling the risk factors behind melasma: An observational study. International Archives of Integrated Medicine. 2017;4(11).

7. Peláez Valverde PDP, Hashimoto H. Anticonceptivos orales como factor de riesgo para melasma en gestantes del Hospital Víctor Ramos Guardia [Internet]. 2017 [cited 2022 Aug 5]. Available from: https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/2617/1/rep_med.huma_patricia.pelaez_anticonceptivos.orales.factor.riesgo.melasma.gestantes.hospital.v%c3%8dctor.ramos.guardia.pdf

8. Bolognia JL, Schaffer J V, Cerroni L. Dermatology: 2-Volume set, 4th Edition. In: Dermatology. 2018.

9. Benavides NG, Robles Méndez JC, Candiani JO. Artículo de revisión: hiperpigmentaciones adquiridas. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2018;16(1).

10. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, 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. 2011;64(1).

11. Fernández P. Investigación: Determinación del tamaño muestral. Cad Aten Primaria Actualización a 2010. 1996;303(06):138–14.

12. 64° asamblea general, fortaleza B. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial principios eticos para la investigacion medicaen seres humanos. Arbor: Ciencia. 2013;184(730).

13. Rodriguez E, Presidente V, De C, República LA, Cuanto P. Bolivia: Ley del Ejercicio Profesional Médico, 8 de agosto de 2005 [Internet]. Available from: http://www.lexivox.org

14. Crespo Azanza GE, SolórzanoTorres CD, Úraga Pazmiño JE. Índice de severidad y área de afectación como factores de influencia en la calidad de vida de los pacientes con melasma. Área de Dermatología. Hospital Luis Vernaza. Enero -junio del 2018 [Internet]. Ecuador; 2018 [cited 2022 Aug 19]. Available from: http://repositorio.ucsg.edu.ec/bitstream/3317/12009/1/t-ucsg-pos-egm-der-26.pdf

15. Tamega ADA, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2013 Feb;27(2):151–6.

16. Ramos Rodriguez C, Ramos M. Factores de riesgo para la ocurrencia de melasma en pacientes de un hospital de referencia. Dermatologia Peruana. 2013;23(1):26–30.

17. Zuluaga Á, Fernández S, López MDP, Builes ÁM, Manrique RD, Jiménez SB, et al. Factores de riesgo para el melasma. Medellín-2005. Med Cutan Ibero Lat Am. 2007;35(4).

18. Martins VMR, Sousa ARD de, Portela N de C, Tigre CAF, Gonçalves LMS, Castro Filho RJ de L. Exogenous ochronosis: case report and literature review. An Bras Dermatol. 2012;87(4).

19. Ventura-Arizmendi E, Hernández-Valencia M. La esteroidogénesis en el síndrome de ovarios poliquísticos Gaceta Médica de México Artículo de Revisión. Gac Med Mex. 2019;155:184–90.

20. Goandal NF, Rungby J, Karmisholt KE. The role of sex hormones in the pathogenesis of melasma. Ugeskr Laeger. 2022;184(16).

21. Cario M. How hormones may modulate human skin pigmentation in melasma: An in vitro perspective. Exp Dermatol. 2019;28(6).

22. Mahjour M, Khoushabi A, Feyzabadi Z. The role of oligomenorrhea in melasma. Med Hypotheses. 2017;104.

23. Hernández-Valencia M, Valerio-Castro E, Tercero-Valdez-Zúñiga, CL BVJ, Luna-Rojas R. Miomatosis uterina : implicaciones en salud reproductiva Uterine myomatosis : Implications on reproductive health. Ginecol Obstet Mex. 2017;85(9).

24. Yarmolinskaya MI, Polenov NN, Kunitsa V V. Uterine fibroids: The role of signaling pathways in the pathogenesis. A literature review. Vol. 69, Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2020.

25. Çakmak SK, Özcan N, Kiliç A, Koparal S, Artüz F, Çakmak A, et al. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. Postepy Dermatol Alergol. 2015;32(5).

26. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, Abediankenari S, Moosazadeh M. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. Vol. 58, International Journal of Dermatology. 2019.

27. Yazdanfar A. Association of Melasma with Thyroid Autoimmunity: A Case-Control Study. Iranian Journal of Dermatology. 2010;13(2).

28. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, Verma S, Hassan I, Bhat Y, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. Int J Dermatol. 2019;58(11).

29. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LDB, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: A case-control study. British Journal of Dermatology. 2014;171(3).

30. Pasquale SA, Cordero AM, Nuñez D V, Fernández CR, Signorelli I. Determinación de la influencia de la altitud en el Índice de Protección Natural (IPN) de la piel y el Factor de Protección Solar requerido (SPF). Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Apr 24];44(2):7–12. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772013000200003&lng=es&tlng=es.

31. Vera Navarro L. Actualización en fotoprotección. Revista "Cuadernos. 2022;63(1).