

11212

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

24
2es.



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.**

SECRETARIA DE SALUD
SECRETARIA DE EDUCACION PUBLICA
SECRETARIA DE ECONOMIA
SECRETARIA DE ENERGIA Y ENERGIA ATOMICA
SECRETARIA DE FOMENTO ECONOMICO FEDERAL
SECRETARIA DE GOBIERNO INTERNO
SECRETARIA DE JUSTICIA FEDERAL
SECRETARIA DE MEDICINA Y PROTECCION SOCIAL
SECRETARIA DE PLANEACION ECONOMICA
SECRETARIA DE PROMOCION ECONOMICA
SECRETARIA DE TURISMO Y CULTURA
SECRETARIA DE TRABAJO Y PREVISION SOCIAL
SECRETARIA DE VIVIENDA Y OBRAS PUBLICAS
SECRETARIA DE EDUCACION SUPERIOR

**ESTUDIO COMPARATIVO DE CREMA DE
ACIDO AZELAICO AL 20 % Y SOLUCION
ALCOHOLICA DE HIDROQUINONA AL 4 %
EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :**

DR. ANTONIO DAVID PEREZ ELIZONDO

**ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES
JEFE DE SERVICIO DR. AMADO SAUL CANO**

TESIS CON FALLA DE ORIGEN
MEXICO, D. F.

264465

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

ESTE TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO EN DERMATOLOGIA
FUE APROBADO POR PARTE DE LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
CLINICA CON EL REGISTRO: DIC/93/109/01/041.
FUE REVISADO Y ACEPTADO PARA IMPRESION POR LA DRA.
GLADYS LEON DORANTES MEDICO DE ESA UNIDAD.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

" Educación es lo que la mayoría recibe,
muchos transmiten, y pocos tienen".

Karl Kraus.

DEDICATORIAS

A mis Padres y Hermano, por depositar en mí su gran amor y con
fianza.

A mi "bilfn", por su fuente inagotable de cariño.

A mis maestros, Saúl y Peniche, por sus enseñanzas y estímulos.

A la Dra. Gladys León, por su apoyo incondicional y paciencia.

A la Dra. Gladys del Pino, una gran razón en mi vida; y que sin
su apoyo no fuese posible la elaboración de este trabajo

A mis compañeros, médicos de base, Doña Sofi, y demás personal
del Servicio, que sin duda, representan la parte humana
de mi formación.

A todos los pacientes que participaron en la realización de es
ta investigación, gracias a los cuales, día a día, crez
co en conocimiento.

Al Hospital General de México, por haberme permitido aprender...

I N D I C E

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	2
LA HIDROQUINONA	19
EL ACIDO AZELAICO	30
JUSTIFICACION	38
OBJETIVOS	40
MATERIAL Y METODOS	41
RESULTADOS	45
CONCLUSIONES	48
TABLAS	51
ICONOGRAFIA	63
BIBLIOGRAFIA	66

R E S U M E N

A través de los años, siempre se ha buscado el agente-despigmentante ideal en el tratamiento del melasma. Hoy en día contamos con 2 productos que han probado ser útiles; la hidroquinona y el ácido azeláico, este último recientemente propuesto.

En el presente estudio, empleando solución alcohólica - de hidroquinona al 4%, y crema de ácido azeláico al 20%, se encontró la inexistencia de diferencias estadísticamente significativas respecto a su utilidad terapéutica en el manejo de este padecimiento.

Es probable la necesidad de incrementar el número de investigaciones en relación a esto, con el objetivo de asentar - el lugar que le corresponde a este nuevo producto; por el momento representa una alternativa más en el escaso arsenal terapéutico disponible.

I N T R O D U C C I O N

El melasma es una discromia adquirida de evolución crónica y asintomática, y origen probablemente pluricausal. Afecta de manera particular a mujeres de mediana edad, especialmente aquellas embarazadas, hasta en un 60%; aunque menos comúnmente, también llega a observarse en varones jóvenes.

El tratamiento de esta entidad resulta en ocasiones muy difícil, limitándose a evitar la radiación solar mediante el empleo de medidas mecánicas, tales como sombreros, sombrillas o lentes oscuros; así como también de anovulatorios orales y maquillajes perfumados o agua de colonia, que sin duda alguna, son activos participantes en la intensificación de la pigmentación.

De algunos años a la fecha, se ha preconizado el uso de soluciones alcohólicas de hidroquinona que aplicadas 1 ó 2 veces al día en las lesiones, durante algunas semanas o meses lo gran mejorías clínicas de hasta un 80%.

Un ácido dicarboxílico de 9 átomos de carbono, no tóxico y sin propiedades teratogénicas ha sido reportado como útil en el manejo del melasma. En base a experiencias clínicas previas, una crema de ácido azelaico al 15-20% aplicada tópicamen

te 2 veces al día, logra inducir remisiones en ésta, y otras - hiperpigmentaciones, sobretodo postinflamatorias.

De esto, emerge la idea de efectuar un estudio comparativo, controlado y abierto; con el cual comprobar la utilidad-terapéutica del ácido azelaico, usando una solución alcohólica de hidroquinona al 4%; con tal fin, se reclutaron 40 pacientes- con melasma; residentes del D.F. y zonas aledañas, no embarazadas, que no tomaran anticonceptivos orales, y sin antecedente de tratamiento con hidroquinona. Se dividieron en forma aleatoria en 2 grupos, realizándose controles clínico-fotográficos a 4, 8 y 12 semanas; graficándose y registrándose los resultados obtenidos en porcentajes de eficacia terapéutica para ambos - grupos.

GENERALIDADES

1) CONCEPTO:

Derivado del griego "melanos", que significa negro; el melasma alude a una hiperpigmentación adquirida de curso crónico y asintomático, habitualmente localizada a la cara, y con eventual extensión al cuello, que afecta a personas de mediana edad, especialmente mujeres. "Cloasma", término con el cual también se le conoce, denota "ser verde" o "germinar", motivo por el cual debería ser evitado. Se le ha llamado "paño o máscara del embarazo", dada su mayor presentación en esta circunstancia; sin embargo, se observa en mujeres no gestantes, sin evidente anomalía endocrinológica, e inclusive varones jóvenes. (1,3).

2) EPIDEMIOLOGIA:

Aún cuando no respeta sexo o raza, el melasma es más comúnmente visto en mujeres, y personas de origen hispano que viven en áreas de clima tropical. (1). Así mismo, se observa en individuos caucásicos de tez oscura, y aquellos de ascendencia mediterránea. (3).

3) ETIOPATOGENIA:

A la fecha, no se conocen los mecanismos etiopatogénicos que participan en esta dermatosis. Sus características clinicomorfológicas parecen estar íntimamente relacionadas con un aumento en el número y actividad funcional de los melanocitos (síntesis, melanización, y transferencia de melanosomas). Actualmente se ignora cuál podría ser el o los factores responsables que suscitan las anomalías melanocíticas en forma focal. Para explicar su etiopatogenia, han sido implicados diferentes factores; tales como: aquellos de índole genético o racial; embarazo, uso de anticonceptivos orales; empleo de cosméticos; deficiencias nutricionales, disfunción hepática, e incluso reacción a parásitos intestinales. Sin duda, la radiación solar constituye uno de los factores que influyen de manera selectiva sobre los melanocitos, incrementando notoriamente su funcionalidad. (1, 2, 3).

A) RADIACION SOLAR.

En un estudio de 76 pacientes con melasma efectuado en Puerto Rico, se refirió que el problema surgió durante los meses de verano, tornándose menos evidente en la época invernal; fenómeno que fuertemente sugiere el papel desempeñado por-

la exposición a la luz solar en la etiopatogénesis del melasma. En aquellos pacientes afectados, en los que el padecimiento había mejorado con el uso de preparados despigmentantes conteniendo hidroquinona, invariablemente presentaban recaídas al reexponerse a la radiación lumínica. Si éstos continuaban empleando filtros solares de amplio espectro durante y posterior a la terapia, la recurrencia era ausente o mínima. (1, 9).

Se ha demostrado gran variación en la población de melanocitos en diferentes regiones de la superficie corporal de un mismo individuo. Existen aproximadamente 2000 o más melanocitos por milímetro cuadrado de piel habitualmente expuesta de la cara; y cerca de 1000 por milímetro cuadrado en el resto del tegumento. Con esto, se ha pretendido explicar en parte el porque de la localización facial del melasma, con predominio en la frente, las mejillas y zona nasolabial; considerando que es la cara precisamente la zona corporal que recibe la máxima exposición solar.

La reacción de los melanocitos a la DOPA se incrementa cuando la piel se expone a la radiación UV, resultando en un aumento de la melanización. Se sabe que la exposición a la radiación UV (290-400 nm), desencadena hiperfunción melanocítica, con la subsecuente hiperpigmentación. Estos hallazgos pueden explicar la hiperplasia de los melanocitos, así como los gra -

dos variables de disqueratosis y vacuolización de las células-basales epidérmicas observadas en pacientes con melasma. Es - tal la participación lumínico-solar en la etiopatogénesis del - padecimiento, que resulta interesante resaltar su infrecuencia en personas que habitan zonas de clima templado o frío, como - Boston, Nueva York, o Chicago, en los E.U.A. La intervención - solar es indispensable, ya que en países caribeños la frecuen- cia del melasma alcanza hasta un 45% en la población, mientras que en aquellos del norte de Europa no llega a superar el 5%.- (1,7).

B) FACTOR HORMONAL

Otro factor invocado en la etiología de esta dermatosis es el hormonal, básicamente incluyendo al embarazo, y el uso - de anticonceptivos orales. En un grupo de 212 pacientes que - tomaron hormonales el melasma se presentó en 61 (29%), atribu- yéndose a un efecto directo de estos medicamentos. (4).

Los anticonceptivos orales, tanto secuenciales como combinados, mostraron capacidad de producción de melasma, el que - no involucionó tras suspender el tratamiento hormonal, en con- traste con la melanodermia desarrollada en el embarazo. El 87% de las pacientes (52 a 61) con melasma por uso de anticoncepti- vos orales, presentó hiperpigmentación durante la gestación. -

Por lo que esta última puede significar un indicador fiable en la detección de individuos susceptibles. (4). Estos resultados son similares a los encontrados por Cook y colaboradores, los que mediante una encuesta realizada entre 350 mujeres portorri- queñas sometidas a tratamiento contraceptivo, reportaron que - sólo un 8% desarrolló melanosis facial. Tanto la progesterona los estrógenos como la hormona estimulante de los melanocitos, han sido reportadas elevadas en el plasma de aquellas mujeres- durante el tercer trimestre de la gestación; más no siempre - en aquellas con melasma. (1).

La hormona beta estimulante de los melanocitos (beta- - MSH) se ha cuantificado en pacientes que emplean preparados de progesterona como agente anticonceptivo aislado, así como tam- bién en aquellas bajo terapia combinada. Sus niveles séricos- no difieren de los grupos pareados por edad y sexo. A su vez, los niveles plasmáticos resultaron normales durante los emba-- razos. Motivo por el cual su papel activo todavía se cuestiona. La hipermelanosis parece estar asociada con incremento de la - hormona beta-MSH inmunorreactora sólo en la enfermedad de Addi- son. Como conclusión se tiene que la misma no es una substan- cia pigmentaria básica en estados considerados como fisiológi- cos.

A pesar de que se desconoce el modo de acción, bien se-

sabe que la progesterona y los estrógenos llegan a causar hiperpigmentación. Los niveles de 17-cetoesteroides y sus precursores han sido consistentemente normales en la gran mayoría de los pacientes con melasma. (1).

C) FACTOR GENETICO

En base a los reportes ocasionales de presentación familiar, se ha supuesto que el melasma posee alguna influencia genética. En un estudio de 27 hombres, se encontró importante antecedente familiar (70% de los casos). Este, aunado a la exposición solar, intentan explicar la aparición del melasma en el sexo masculino. (1,5).

D) COSMETICOS

Los cosméticos han sido implicados como agentes productores de diferentes tipos de pigmentación facial. Un gran número de casos registrados durante los tiempos de la 1era. y 2da. Guerras Mundiales, se atribuyeron a preparados compuestos de ingredientes poco refinados, y a la mayor exposición ocupacional a aceites y derivados. Así surgieron la melanosis de Riehl, y la melanodermatitis tóxica liquenoide de Hoffman y Habermann.

La primera hace alusión a una pigmentación cafégrisácea

que involucra las partes laterales de la cara, especialmente - la frente y las regiones cigomácticotemporales; llegando a pre- presentar extensión variable a pabellones auriculares, piel cabe- lluda, nuca o cuello. Esta se asocia a descamación ligera, y - tapones córneofoliculares que obliteran orificios dilatados. - Durante los meses de Febrero, Marzo y Abril de 1917, se repor- taron los primeros casos de esta singular entidad, incluyendo- pacientes de ambos sexos, e inclusive niños. Hoffman, Habermann y muchos otros, enfatizaron las similitudes clínicas entre es- ta melanosis y aquellas inducidas por el contacto directo con- aceites e hidrocarburos de pobre calidad. Durante la Segunda- Guerra Mundial, se registró otra epidemia de Melanosis de - Riehl en Europa; con pocos casos publicados hasta la fecha. En 1952, Pierini describió 20 pacientes, todos mujeres, que pre- sentaban una melanosis facial provocada por el empleo de polvos con anilina (naranja II). En Japón, una hiperchromia similar - se desarrolla por el uso de fragancias, como la hidroxicitron_e la, bencil-salicilato, aceite de ylang y lang, jasmín; y tam- bién condicionadas por el contacto con bactericidas como las - carbanilidas. Se ha demostrado una especial sensibilidad al - Sudán, impureza del Rojo Lago R brillante, utilizado hasta -- 1976 en cosméticos para enrojecer mejillas y contenido en lá-- pices labiales. Hoy en día, la melanosis de Riehl se considera sinónimo de dermatitis por contacto pigmentario de la cara. - (6).

Queda aún como interrogante, la trascendencia que pueda desempeñar un cosmético particular en la producción de melasma, sobre todo aunada a la acción solar. (1,6).

E) ENFERMEDADES SISTEMICAS ASOCIADAS

Algunas enfermedades sistémicas pueden relacionarse, o se conocen son seguidas de hiperpigmentación de la cara. En un estudio de 27 pacientes con melasma y gastritis crónica, se encontró que mediante endoscopia, cerca. de 89% (24) tenía compromiso antral. Ninguno de ellos se hallaba bajo tratamiento - anticonceptivo, había estado embarazada, o tenía antecedentes de exposición prolongada al sol. Los autores postulan una relación estrecha entre estas 2 entidades, refiriendo mejoría - del melasma cuando se conseguía el control médico de la gastritis crónica. (7).

Además de todos estos factores comentados, se ha mencionado la participación de deficiencias vitamínicas, la acción - de parásitos intestinales; trastornos renales y/o hepáticos, - e incluso la anemia ferropénica, en el desarrollo del melasma; - eventos que hasta el momento parecen ser casuales, y no directamente responsables.

4) CUADRO CLINICO

Clínicamente el melasma se caracteriza por la presencia de máculas hipercrómicas de límites poco precisos, en ocasiones adoptando configuraciones geográficas; cuya coloración café presenta diferente intensidad o variación tonal. De forma simétrica involucra la frente, mejillas, sienes, regiones cigomáticas, y la zona nasolabial.(2). Sánchez y colaboradores, observando 76 pacientes, encontraron 3 patrones de distribución típicos: uno central en 63% de los casos, visto en la frente, mejillas, dorso nasal, y zona nasolabial; un patrón malar en 21% de los pacientes, con lesiones localizadas en las mejillas y parte de la nariz; y finalmente un patrón mandibular en 16%, comprometiendo la piel de la región mandibular. No hubo correlación significativa entre los patrones clínico distributivos del melasma con la edad, tipo de piel, ingestión de anticonceptivos orales, o la existencia de embarazo de las pacientes estudiadas.(1).

5) EXPLORACION DE MELASMA

La coloración café clara de un melasma examinado con radiación lumínica solar indica usualmente un trastorno situado a nivel epidérmico. El color café oscuro implica un melasma de tipo mixto, tanto epidérmico como dérmico. (1).

La luz o lámpara de Wood (320-400 nm) auxilia en la diferenciación clínica de los tipos de depósito pigmentario. (8). Fué en 1903 cuando R.W. Wood desarrolló un sistema de la luz - UV filtrada, producida por un arco de radiación de mercurio sometido a alta presión, que pasándola por un filtro de fósforo con óxido de níquel, se empleaba en la investigación de diversos problemas dermatológicos. Desde entonces, la lámpara de Wood - ha significado una gran ayuda en el estudio de diversos trastornos dermatológicos, tales como, la tiña capitis, eritrasma, algunas infecciones por *P. aeruginosa*, y la porfiria cutánea - tardía, aprovechando las propiedades fluorescentes de las proteínas epidérmicas, y en menor grado, de las dérmicas.

Se sabe que la pigmentación epidérmica es café e incluso negrusca bajo luz visible, mientras que la dérmica adquiere una tonalidad azulosa. Tal fenómeno se debe a las características ópticas de la piel; así la luz que incide sobre la misma puede reflejarse hacia su superficie, dispersarse, o ser absorbida por tejidos profundos

Al explorar pacientes con melasma de tipo epidérmico bajo la luz de Wood, se encuentra una acentuación de la pigmentación a nivel lesional, haciendo contraste con el color normal de la piel circundante. El tipo mixto, o predominantemente dérmico, no muestra intensificación de la pigmentación, o por lo menos no es evidente este contraste. El color café claro del -

melasma epidérmico se debe a un aumento considerable en la cantidad de melanosomas tanto en la capa basal como en las suprabasales de la epidermis. La presencia de melanófagos dérmicos da un color azul o gris pizarroso por la mayor dispersión o reemisión luminosa cuando se incide la piel de pacientes con melasma de tipo dérmico con luz natural (efecto Tyndall).- Esto último, se aprecia mejor en aquellos individuos de tez clara con tipos I a II de piel.

Basados en estas alteraciones, el melasma se clasifica en 3 tipos:

- epidérmico (tonalidad café claro).
- mixto (color café oscuro).
- dérmico (color gris pizarra).

La mayoría de los pacientes con melasma presentan tipos epidérmico o dérmico, mientras pocos casos tienen el tipo mixto, no siempre reaccionando a la luz de Wood. Es el primer tipo el que mejor responde a los preparados despigmentantes, y a la dermoabrasión química. (9).

6) HISTOPATOLOGIA

El estudio histopatológico de los pacientes con melasma

registra:

a) Tipo epidérmico: depósito de melanina predominando en las capas basales y suprabasales de la epidermis, con ocasional distribución en el estrato córneo. Pueden llegar a observarse--pequeños acúmulos de melanófagos a nivel dermopapilar, y peri --venular.

b) Tipo dérmico: presencia de macrófagos conteniendo melanina en disposición perivascular, tanto en la dermis superficial como la profunda. Su extensión se aprecia mejor usando la tinción de Fontana-Masson.

Las tñnciones histoquímicas con hierro coloidal son negativas. Mediante microscopía electrónica, no existen diferencias importantes en cuanto a la arquitectura celular del melasma de ambos tipos histopatológicos. Se ha descrito una hiperactividad melanocítica en estos casos, manifestada ultraestructuralmente por citoplasma abundante, mitocondrias bien desarrolladas, retículo endoplásmico, ribosomas y aparato de Golgi muy activos.

Los melanocitos de la piel normal son de forma estelar, y DOPA positivos; y los queratinocitos adyacentes son DOPA positivos también, presumiblemente debido a la presencia de un -

gran número de melanosomas que contienen tirosinasa en las células de la capa basal. En ambos tipos de melasma es posible observar un aumento en el número de melanocitos, de citoplasma ovoide, trinagular o tetragonal, siendo de mayor dimensión que aquellos pertenecientes a la piel normal. Sus procesos dendríficos están alargados, engrosados, e incluso anastomosados, -- conteniendo mayor número de melanosomas. El melasma de tipo epidérmico parece tener más gránulos DOPA positivos que el tipo dérmico. (1,2).

7) DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Se debe distinguir el melasma de otras pigmentaciones faciales, sobre todo aquellas condicionadas por la aplicación de cosméticos o asociadas a enfermedades sistémicas, tales como la dermatomiositis, o la enfermedad de Addison. Existen -- también, algunos medicamentos o sustancias capaces de producir hiperpigmentación, ya sea debido al depósito directo en la piel, o a su habilidad para estimular la melanogénesis. Entre éstos, encontramos al arsénico, hierro, cobre, bismuto, plata y el oro; clofazimina, tetraciclinas; entre otros.

Es importante señalar su distinción de la eritrosis peribucaí de Brocq, melanosis de Riehl, melanodermia por hidrocarburos, poiquilodermia de Civatte, dermatosis cenicienta, me

lanosis calórica o dermatitis de las tortilleras.

8) TRATAMIENTO

El manejo del melasma llega a ser difícil, ya sea debido a la profundidad del pigmento que impide la acción de los productos blanqueadores; la prolongada exposición a los rayos solares, en muchas ocasiones sin la adecuada protección mecánica y/o química; y lo que se observa muy a menudo, el acostumbramiento y decidia de muchos pacientes que no acuden al personal capacitado para el tratamiento de este problema esencialmente-estético.

El control del melasma va encaminado a evitar la exposición solar, usando medidas mecánicas como sombreros, sombrillas, lentes oscuros, descontinuar el empleo de anticonceptivos orales, uso de cosméticos perfumados o agua de colonia; --asimismo utilizando bloqueadores solares opacos en forma tópica, y agentes despigmentantes.(2)

A través de los años, se han buscado materiales para --aclarar el pigmento cutáneo. Actualmente las cremas blanqueadoras, de amplia extensión comercial, representan un motivo de grandes ventas en buena parte de los mercados del mundo, debido a que muchas personas desean modificar el color de su piel,

o mejorar algunas irregularidades del pigmento cutáneo. Así, - en algunos países del sur africano se gastan hasta 8.5 millo - nes de libras esterlinas por año en preparar productos despig - mentantes. (10).

Los compuestos mercuriales han sido utilizados con éxi - to variable para blanquear el pigmento cutáneo. Se especula - que los iones de mercurio reemplazan al cobre necesario para - la actividad enzimática de la tirosinasa, por lo que se blo - quea la formación de melanina. Hoy en día, se ha discontinuado por el riesgo de producir nefrotoxicidad dado el potencial de - absorción transcutánea. (12).

Otros tratamientos incluidos son, la vitamina C, cier - tas mercaptoaminas, y agentes queratolíticos, los que han re - sultado ineficaces, e inclusive irritantes, y hasta tóxicos. - (13).

El isopropilcatecol, potente despigmentante, resultó -- muy irritante, produciendo dermatitis por contacto; y en un pa - ciente, máculas hipocrómicas de tipo confeti en áreas tratadas de la cara. Estudios experimentales demuestran que el 4-iso - propilcatecol tiene efecto melanocitotóxico específico; y la - discromia cutánea resulta de una pérdida considerable de mel - nocitos funcionales.(14).

La primera opción de tratamiento quirúrgico es la dermoabrasión química, especialmente en la melasma de tipo epidérmico. Se han utilizado el ácido tricloroacético del 20 al 30% con intervalos de 4-6 semanas, la fórmula de Baker, el fenol con o sin oclusión, con obtención de resultados variables. Se reportan, aunque de manera infrecuente, casos que desarrollan mayor pigmentación después de tales procedimientos.

La pobre resistencia de los melanocitos al frío, constituye el fundamento del empleo de la crioterapia en el tratamiento del melasma. Con esto, se han obtenido resultados satisfactorios, sin embargo, existe poco control en medir la profundidad de la aplicación; incluso, es posible el empeoramiento de la dermatosis. (9).

El presente estudio incluye 2 productos despigmentantes, la hidroquinona, y el ácido azelaico, que se discutirán a continuación.

HIDROQUINONA

A) ANTECEDENTES HISTORICOS:

Hacia 1888 se establece por vez primera el uso de la -- hidroquinona como agente revelador de fotografías. Oetel en -- 1936, utiliza la hidroquinona como conservador de alimentos. -- El mismo autor, realizando experimentos con gatos negros a los que les administró el producto vía oral, logró la despigmentación del pelaje, tornándose grisáceo. Fenómeno reversible tras suspender el agente.

En 1939, Oliver y Schwartz estudiaron una enfermedad - ocupacional en negros. Se trataba de una despigmentación localizada en antebrazos, provocada por el uso de guantes de hule. Al efectuar un análisis minucioso, se logró identificar un - agente despigmentante, la "Agerita alba", también conocida como éter monobencílico de hidroquinona, componente desde 1937 - de los guantes de látex (agente antioxidante).

Lorincz realiza los primeros estudios controlados de - las sustancias blanqueadoras, hasta ese tiempo conocidas, y - entre ellas la hidroquinona. En 1951, Dunton y Fitzpatrick inician el empleo de la misma en diversas dermatosis que cursaban con discromia. Más de 80 casos en los que se usó una crema

de éter monobencílico de hidroquinona al 20%, presentaron sensibilización. En ese mismo año, se introducen al mercado internacional diferentes productos comerciales con éter monobencílico de hidroquinona.

Al realizarse el Congreso Iberoamericano de Dermatología en 1956, se conoció la trascendencia de los primeros efectos indeseables de estos preparados. Algunos de ellos, dermatitis por contacto, hiperpigmentación de rebote; haciéndose la primera descripción de una singular discromía, denominada en "confeti" por el Dr. Fernando Latapf. En 1960, el mismo autor, efectuó una revisión sobre los efectos de la hidroquinona así como de la discromía en confeti causada por su éter monobencílico en 100 pacientes mexicanos manejados con Deralbine.- En 1964 se realizan estudios con animales de experimentación (cobayos), demostrando la capacidad de este producto para inhibir la melanogénesis. 10 años más tarde, fué posible investigar las anomalías sufridas por los melanocitos mediante el uso de la hidroquinona y sus principales derivados. (11).

Actualmente, el único agente utilizado de manera segura y efectiva para aclarar el pigmento cutáneo es la hidroquinona.(12).

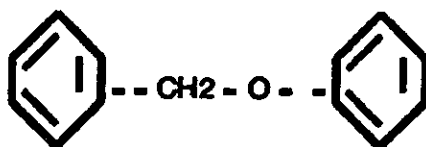
La hidroquinona es un derivado fenólico, una resina -

FIGURA 1.

HIDROQUINONA
ESTRUCTURA QUIMICA

REF.11

FIGURA 2.

ETER MONOBENCILICO DE HIDROQUINONA
ESTRUCTURA QUIMICA

REF.11

acrílica, menos potente y agresiva que algunos de sus derivados. Su estructura química se ejemplifica en la FIGURA 1. Es un despigmentante débil utilizado desde los años 30's en la fabricación de plásticos, como agente antioxidante; como cristal plástico en artes gráficas; en tintas de imprenta, en la producción de prótesis dentales, y uñas artificiales; en el revelado de fotografías, entre otros muchos usos más.

Es un compuesto hidrosoluble, de no muy fácil penetración; y muy inestable, que suele descomponerse con la luz por autooxidación, precipitándose en forma de cristales en término de 15 a 20 días.

B) ETER MONOBENCILICO DE HIDROQUINONA

Compuesto derivado de la hidroquinona, llamado también monofenona, cuya estructura se muestra en la FIGURA 2.

Se trata de un potente inhibidor de la melanogénesis, que llega a condicionar una despigmentación completa, a menudo irreversible. Por esta razón, llega a ser útil en el aclaramiento de lesiones de vitiligo, donde las máculas hipocrómicas involucran más del 80% de la superficie corporal.

C) MECANISMO DE ACCION

La acción de la hidroquinona se lleva a cabo a nivel enzimático inhibiendo la tirosinasa de los melanocitos, y por lo tanto cesando la formación de melamina, con la consiguiente despigmentación. Esta substancia actúa en la nueva producción de pigmento, no en la melamina ya formada. Los cambios ultraestructurales establecen un efecto directo sobre los melanocitos foliculares y no foliculares, una mayor migración de células inflamatorias, con incremento en el número de células de Langerhans; lo que en parte explica el componente irritante producido por la aplicación tópica de hidroquinona. La inhibición de la melanogénesis quedó demostrada por la determinación de una cantidad reducida de melanosomas melanizados, mostrando además alteración del núcleo y organelos intracitoplásmicos de los melanocitos, que mediante lisis membranal conduce a necrosis celular. La hidroquinona afecta importantemente la actividad de la tirosinasa, bloqueando la oxidación de la tirosina en dopa, y la subsecuente conversión de ésta en melamina.

Se han postulado 7 mecanismos por los que se consigue desencadenar los efectos melanocitotóxicos propiciados por la hidroquinona:

a) Acción selectiva sobre los melanocitos a través de-

la formación de radicales libres; ésto es, la hidroquinona provoca una degeneración focal de intermediarios, conllevando a una peroxidación de lípidos, con daño a los organelos celulares y destrucción melanocítica.

b) Inhibición competitiva de la tirosinasa; quizás poco probable pues la reacción dopa es negativa.

c) Inhibición de la oxidación de la tirosina a dopa.

d) Interferencia en la síntesis de premelanosomas y melanosomas.

e) Interferencia en la formación de tirosinasa mediante la combinación con ribosomas melanocíticas.

f) Bloqueo de la transferencia de melanosomas desde los melanocitos hacia los queratinocitos, mediante la arborización de las dendritas melanocíticas.

g) Muerte celular condicionada por las anomalías de los organelos hidroquinona-dependientes.

El estudio histopatológico de piezas cutáneas tratadas con hidroquinona, muestra una epidermis normal, a excepción de

una significativa ausencia de melanocitos identificables; reacción dopa negativa. Al parecer, no existen alteraciones diferentes a las observadas en el vitiligo.

D) INDICACIONES

Ha sido empleada en diferentes dermatosis pigmentarias con resultados variables, algunas de las cuales son:

- melasma.
- melanosis de Riehl.
- melanosis por fricción.
- dermatitis cenicienta.
- melanosis de Brock.
- efélides.

Tal como se mencionó anteriormente, el éter monobencílico de hidroquinona está indicado en vitiligos muy extensos, casos en los que se requiere despigmentación completa.

E) CONTRAINDICACIONES

Casos conocidos de hipersensibilidad a la hidroquinona o sus productos.

F) DOSIFICACION

Se dice que para que la hidroquinona tenga efecto despigmentante, debe aplicarse en concentraciones que oscilan entre 1 y 5% generalmente en vehículo alcohólico. No se recomiendan concentraciones mayores, dada su acción irritativa. Se ha comprobado que presentaciones mayores del 5% aumentan la incidencia de efectos indeseables, sin lograr mejoría clínica apreciable. En un estudio efectuado en individuos del sur del Africa, se encontró que una concentración al 3% resulta óptima para inducir blanqueamiento de la piel. Fitzpatrick y colaboradores compararon una solución de hidroquinona al 2, con otra al 5%, concluyendo que la primera era tan efectiva como la segunda, proveen de menor inflamación e irritación. 80% de los pacientes así manejados mostraron mejoría clínica importante. Muchos de los dermatólogos actualmente prefieren concentraciones del 4, y no mayores de 5% para el tratamiento de sus pacientes con discromias cutáneas. (11,12).

El éter monobencílico de hidroquinona se presenta en concentración del 20% con obtención de buenos resultados; sin embargo, concentraciones incluso mayores del 50% han sido reportadas como útiles. (11).

En muchas ocasiones, se ha intentado aumentar la efica-

cia terapéutica de la hidroquinona mediante la adición o combinación con otras sustancias. En 1966, Becker sugiere que la adición de algún corticoesteroide tópico a un preparado de hidroquinona al 3-5%, incrementa la potencia terapéutica de ésta. Además, asegura una menor incidencia de dermatitis irritativa dadas las propiedades antiinflamatorias del primero, aún cuando se utilicen concentraciones mayores de hidroquinona.

En 1975, Kligman y Willis propusieron el uso de hidroquinona al 5%, tretinoína al 0.1%, y dexametasona al 0.1%; mencionando la importancia de que estas preparaciones siempre fueran frescas, no mayores de 1 mes de antigüedad. Con ellas, lograron respuestas satisfactorias tanto en el melasma, como en efélides e hiperpigmentaciones postinflamatorias. No se conoce los mecanismos de acción operantes en esta combinación.

Kenney prescribe formulaciones con ácido salicílico al 2-5% e hidroquinona al 5% en una crema de desonida al 0.05%. - Gano y García trataron 20 mujeres con melasma usando una crema de tretinoína al 0.05%, crema de valerato de betametasona al 0.1%, e hidroquinona al 2%, aplicados varias veces al día. Lograron una mejoría de 65% de sus pacientes en plazo de 10 semanas tratamiento continuo.(12).

G) EFECTOS COLATERALES

La dermatitis por contacto es uno de los efectos más frecuentemente encontrados con la utilización de hidroquinona; se reportan desde lesiones eritematoecematosas hasta francas reacciones liquenoides dependiendo del tiempo de exposición. Baliña y Grampe en un estudio de 121 pacientes, reportaron 0.8% (1 paciente) de irritación cutánea, en forma de sensación de quemadura.

La discromía en confeti, proceso antiestético, crónico y asintomático; es el resultado de la acción del éter monobencílico de hidroquinona. Consiste en manchas acrómicas pequeñas o grandes, de aspecto irreversible. Cerca del 20% de los casos experimenta el desarrollo de lesiones a distancia, las ideas discromiantes hidroquinónicas, predominando en partes acrales del cuerpo.

En sujetos negros del Africa del Sur, el uso de productos blanqueadores con hidroquinona en altas concentraciones, frecuentemente produce hiperpigmentaciones postinflamatorias, aún en ausencia de signos y síntomas de irritación. (10,12).

Se deben evitar los preparados con hidroquinona cerca de los ojos, pues han sido reportados casos con depósito pig-

mentario en conjuntiva y córnea, especialmente en trabajado --
res de plantas que producen tal substancia.

Ha aparecido una decoloración café de las uñas, quizás-
atribuida al depósito ungueal de productos que resultan de la-
oxidación de la hidroquinona.(12).

ACIDO AZELAICO

El ácido azelaico (ácido 1,7- heptanodicarboxílico) es un ácido dicarboxílico saturado, cuya molécula posee 9 átomos de carbono dispuestos en cadena lineal. Este existe, naturalmente con peso molecular de 190 Kd, y un punto de fusión de 105.5 grados centígrados; su estructura básica se representa en la FIGURA 3. El ácido azelaico debe su nombre al hecho de que se obtuvo de la oxidación del ácido oléico mediante la acción del ácido nítrico.

Es utilizado en la rama industrial para la formación de materiales poliméricos; y es también obtenido de la oxidación de ácidos grasos insaturados mediante la acción fermentadora de algunos microorganismos (*Brettanomyces petrophilum*). En los seres humanos, es posible encontrarlo junto con otros ácidos grasos dicarboxílicos en la orina de pacientes diabéticos descompensados, así como en aquellos sujetos con imposibilidad congénita o adquirida para oxidar ácidos monocarboxílicos.

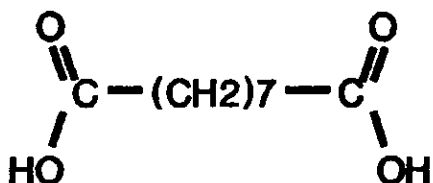
El interés respecto a la actividad biológica del ácido azelaico, surgió inicialmente a partir de los estudios sobre los lípidos de la superficie de la piel, y la patogénesis de la hipocromía producida por el *Pityrosporum*. La pitiriasis ver

sicolor es una micosis superficial desencadenada por un conjunto de levaduras lipofílicas del género *Pityrosporum*; en éstos, los lipooxigenasas interaccionan con diferentes grasas insaturadas presentes en los lípidos cutáneos. En medios de cultivo especiales, se ha demostrado que el hongo es capaz de oxidar el ácido oleico a ácido azelaico; siendo este inhibidor competitivo de la tirosinasa, enzima clave de la melanogénesis. De esta forma, se supuso que podría estar implicado en la patogénesis de la hipocromía de esta entidad. Posteriormente, se investigó que este diácido carecía de acción directa respecto a la despigmentación de la piel normal; sugiriéndose en estudios subsecuentes, que tal efecto se atribuye más bien a la actividad de lipoperoxidasas tóxicas, formadas por la interacción del *Pityrosporum* con los lípidos insaturados de la superficie cutánea.

Bien se ha probado que el ácido azelaico posee acción terapéutica en melanosís debidas a hiperfuncionalidad de melanocitos, o proliferación de los mismos, caso concreto del melasma, o léntigo maligno.

Además, algunos pacientes tratados por melasma coincidieron en reportar efectos benéficos en acné. De esta manera, el producto adquirió características particulares, ya que sin ser tóxico en la piel normal, ofrece beneficios terapéuticos -

FIGURA 3.
ACIDO AZELAICO



Formula molecular: $C_9 H_{16} O_4$

Peso molecular: 188,22.

ref.32.

en dermatosis de diferente etiología. (14, 15, 16,17).

A) BIOQUIMICA Y METABOLISMO

En sujetos normales, cerca del 60% del ácido azelaico - administrado vfa oral, independientemente de la dosis, se ex - creta en la orina sin cambios al término de 12 hrs. de su in-- gestión. Además del ácido azelaico, otros disacarboxílicos de 7 y 5 carbonos son encontrados en la orina de algunos pacientes. La máxima concentración sérica del mismo se alcanza entre 2 o - 3 horas tras su administración oral. No se excreta vfa intes - tinal.

Se ha investigado en ratas y conejos, que tras la admi - nistración de ácido azelaico, no se registran datos de toxicidad aguda (LD 50 a los 4000 mg/kg). Este no fué dañino en ani - males recién nacidos, ni acontecieron fetos anormales, a pesar de administrar dosis excesivas durante la gestación y período - de lactancia.

En los seres humanos, el ácido azelaico se ha adminis - trado tópica y sistémicamente sin observar efectos deletéreos. Su absorción percutánea es muy baja, del orden de 3.6% de la - dosis aplicada. (16,28).

Los ácidos dicarboxílicos reducen la tirosinasa y la tioredoxina reductasa, así como otras oxidorreductasas y deshidrogenasas celulares. Con esto se logra, la inhibición de enzimas mitocondriales, y con ello el proceso respiratorio medido por el índice de consumo de O₂.

Un aspecto notable por comentar, es la carencia de efectos tóxicos sobre la piel normal, cuando es aplicado tópicamente. En cultivos celulares, a concentraciones en las que se muestran importantes acciones antiproliferativas o citotóxicas, no se producen efectos adversos evidentes para células normales.

El ácido azelaico logra atravesar la barrera hematoencefálica. Estudios preliminares efectuados en perros, comprobaron que la concentración del ácido azelaico en el líquido cefalorraquídeo, posterior a la administración IV u oral, alcanzaba hasta un 5% de los valores séricos. La vasodilatación a ese nivel condicionada por fiebre o algún trastorno neural, puede favorecer una mayor penetración. (17,18,21).

B) MECANISMOS DE ACCION

Los hallazgos experimentales in vitro, han comprobado una actividad antienzimática y antimitocondrial. Constituye --

un inhibidor competitivo de la tirosinasa, bloqueador reversible de la acción de la reductasa del citocromo P450, y de la α reductasa, condiciones observadas en preparaciones microsomas suplementadas con NADPH. Además es inhibidor de algunos pasos de la glicólisis anaeróbica.

El ácido azelaico añadido en cultivos bacterianos y virales, bloquea el crecimiento de microorganismos, tales como *S. aureus*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, e inclusive *C. albicans*; e inhibe la replicación viral de la vacuna (*vaccinia*). Hay reportes de que puede disminuir la frecuencia de episodios de herpes labial. (15,16).

En cultivos de células de melanoma y de linfoma, el ácido azelaico inhibe la síntesis de DNA, y la actividad del factor activador de plasminógeno. Llega a apreciarse edema y daño considerable a nivel mitocondrial, así como acúmulo de gotas lipídicas en el citoplasma de las células malignas. Al añadir carnitina al medio de cultivo, se incrementó significativamente el edema mitocondrial, lo que sugiere contranporte transmembranal. (16,22).

A pesar de lo que se piensa, en cuanto a su efecto sebostático, el ácido azelaico aplicado tópicamente 2 veces al día en crema al 20% durante 6 semanas, no cambia cuantitativa-

mente la producción de sebo cutáneo. (23,24).

Se ha postulado que el ácido azelaico, al igual que el sulfato de zinc, y la vitamina B6 a concentraciones bajas, y en combinación, logran inhibir en 90% la actividad de la 5 alfa reductasa, lo que sería útil en el tratamiento de aquellas patologías con influencia androgenohormonal, tales como el acné y el hirsutismo; requiriéndose mayores estudios para comprobarlo.(25). En cuanto al primer padecimiento, el ácido azelaico parece reducir la flora microbiana, particularmente *P. acnes*; y normalizar el proceso alterado de queratinización perifolicular; además de que nuevas evidencias experimentales apoyan su efecto antiinflamatorio, mediante la reducción de la producción de radicales libres de O₂; activos participantes en la fisiopatogenia del acné. (28,30).

Son 5 las ventajas terapéuticas de este ácido dicarboxílico sobre otras modalidades empleadas en el acné:

- Fácil aplicación, sin condicionar reacciones alérgicas o fototóxicas.
- Util en diferentes formas clínicas de acné.
- No se asocia a alteraciones endocrinas o teratógenicas.
- Empleo simultáneo con antibióticos sistémicos, sin re

ducir actividad.

- Mínima formación de cicatrices residuales, según algunos autores. (16,28).

JUSTIFICACION

En nuestra práctica clínica, usando solución alcohólica de hidroquinona del 2 al 5% hemos tratado el melasma con buenos resultados en general. Algunas veces es necesario agregar ácido retinóico y/o hidrocortisona al 1% para incrementar su efectividad terapéutica. Sin embargo, en una buena parte de los casos aparece eritema, fina descamación y ardor en los sitios de aplicación; ésto se atribuye a efectos sensibilizantes del producto; de esta forma, algunos de los pacientes tratados se ven obligados a abandonar la terapia, resignándose a permanecer con "su mal"; mientras otros atribuyen la efectividad del tratamiento a la intensidad de las molestias que sufren o tienen que soportar, continuando con la misma hasta lograr la esperada curación.

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico saturado que se obtiene a partir de la oxidación del ácido oléico a través del ácido nítrico, y de la beta oxidación de ácidos grasos insaturados. Los melanocitos hiperfuncionantes propios del melasma experimentan mayor permeabilidad a este producto, debido probablemente a su metabolismo celular aumentado; evento que contrasta con células normales adyacentes.

Estudios ultraestructurales han supuesto una acción an-

timitocondrial y antienzimática del ácido azelaico, apoyadas - en la inhibición en la síntesis del DNA celular, bloqueo en la acción reductora de algunas enzimas, y competencia con la tirosinasa necesaria para la producción de melanina. Con todo esto se evita el exagerado funcionamiento de melanocitos en el melasma.

Al momento no se han reportado efectos dañinos a nivel de los queratinocitos adyacentes; discromias residuales, teratogenicidad y otros efectos adversos que lleguen a limitar su uso clínico.

Desde este punto de vista, cuando menos teórico, parece tener ciertas ventajas sobre otras terapias empleadas en el tratamiento del melasma. Aprovechando su fácil aplicación tópica, sin efectos fototóxicos, o alérgicos; su inocuidad en la piel normal, la carencia de alteraciones sistémicas y su asociación posible con antibióticos u otras sustancias, juzgamos indispensable la elaboración de un estudio comparativo con la medicación más empleada por el momento, la hidroquinona, con el objeto de evaluar su eficacia terapéutica, y por supuesto conocer su utilidad en nuestra población afecta, que creemos sin duda, será de gran beneficio.

OBJETIVOS:

- Comparar la eficacia del ácido azeláico en crema al 20% con una solución alcohólica de hidroquinona al 4% en el tratamiento del melasma.
- Comparar la tolerancia del ácido azeláico con la solución de hidroquinona.
- Observar la frecuencia de presentación de efectos adversos de hidroquinona.
- Observar la frecuencia de presentación de efectos adversos en ambos grupos de tratamiento.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó con la colaboración de los pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, en el período comprendido entre Junio de 1993 y Enero de 1994.

Se incluyeron 50 pacientes en total (30 pacientes tratados con ácido azelaico, y 20 manejados con hidroquinona). Como requisitos, debían ser vírgenes a cualquier otro tratamiento dirigido contra el melasma, caso particular, la hidroquinona; debían residir en el D.F., o en áreas aledañas, con el fin de lograr un mejor control clinicofotográfico. Se excluyeron aquellos pacientes previamente tratados con hidroquinona o producto afín, mujeres embarazadas, o que usaran anticonceptivos orales al momento del estudio, y finalmente, aquellos pacientes que no dieran su consentimiento escrito.

Se diseñaron escalas de valores de eficacia de acuerdo al grado de variación en la pigmentación de las lesiones, así tenemos:

A) PACIENTES:

-I: EMPEORAMIENTO

0: SIN CAMBIOS

I: MEJORIA LEVE O MODERADA

2: MEJORIA IMPORTANTE

3: CURACION TOTAL

B) OBSERVADORES

-I: EMPEORAMIENTO

0: SIN CAMBIOS

1: DISMINUCION DE LA INTENSIDAD EN 25%

2: DISMINUCION DE LA INTENSIDAD EN 25 A 50%

3: DISMINUCION EN LA INTENSIDAD EN 50 A 75%

4: CURACION TOTAL

La evaluación estaría a cargo de los propios pacientes-tratados, y de 2 dermatólogos entrenados, "ciegos" respecto a los grupos en tratamiento.

Además, se registraron la edad de los pacientes, sexo, ocupación, esto último para valorar el grado de exposición solar: tipo de piel, según la escala de Fitzpatrick (I al IV); - así como los efectos secundarios de la modalidad empleada, tales como eritema, descamación, o ardor.

Se tomaron controles fotográficos de los pacientes estudiados, al inicio del tratamiento, y a las 4, 8 y 12 semanas.

En forma aleatoria se dividieron en 2 grupos uno trata-

do con ácido azeláico y otro con hidroquinona; ambos empleando un protector solar con factor de protección 30. El grupo tratado con ácido azeláico utilizó el producto proporcionado por la Casa Farmacéutica Schering que reporta 1 gr. de crema costenedora de 0.20 gr. (20%) de la substancia base purificada y micronizada en una emulsión aceite/agua. Otros componentes de la crema son: Estearato de Macrogol, trialcanoato de glicerina, octanoato de cetearilo, propilenglicol, y glicerina. Como agente conservador posee al ácido benzóico al 0.2%. (30).

De 2 a 3 tubos de este producto fueron proporcionados a cada paciente, indicando su aplicación en las lesiones 2 veces al día (tarde y noche). Durante el día, deberían emplear el protector solar 3 veces.

El grupo manejado con hidroquinona, le fué prescrita una fórmula magistral en solución alcohólica al 4%, obteniéndola en la farmacia de su elección. La aplicación nocturna debería ser realizada exclusivamente en las manchas, bajo tenue iluminación. Asimismo, se indicó el mismo protector solar durante el día, con el número de aplicaciones recomendadas para el grupo del ácido azeláico.

A los pacientes de ambos grupos se les informó debidamente de los beneficios por obtener, así como de los posibles-

efectos indeseables que pudieron llegar a ocurrir..En conocimiento de lo anterior, firmaron voluntariamente una carta de consentimiento.

Los datos así obtenidos, tanto de la evaluación de los propios pacientes, como de aquellos recogidos de la evaluación de los 2 observadores independientes; se analizaron para comparar los grupos de tratamiento en cuestión mediante la prueba de CHI^2 utilizando el paquete estadístico BMDP (1987).

RESULTADOS

De los 50 pacientes incluidos en el estudio, distribuidos al azar; 30 se asignaron al grupo de ácido azelaico, y 20 al tratamiento con solución alcohólica de hidroquinona al 4%. Sin embargo, sólo 29 de 30 (96.66%) completaron el estudio en el grupo de ácido azelaico; mientras 12 de 20 (60%) del de la hidroquinona. La no adherencia se calculó en 3.3% (1 paciente), y 40% (8 pacientes), respectivamente. Los pacientes que no acudieron a sus controles ulteriores, fué por voluntad propia, desconociéndose las causas.

A) EDAD:

Del grupo manejado con hidroquinona, el rango de edad osciló de los 35 a los 58 años, con un promedio de 40.25. TABLA IA.

Del grupo tratado con ácido azelaico, el rango de edad estuvo comprendido entre los 23 a los 48 años; siendo el promedio de 36. TABLA IB.

B) SEXO:

Sólo 1 paciente masculino se incluyó en el estudio, asignándose al grupo de ácido azelaico, TABLA 2.

C) OCUPACION:

Se insistió en conocer esta variable para poder determinar, aunque de manera subjetiva, al grado de exposición solar. Tal es así, que los pacientes de ambos grupos notaron la influencia de ésta en el desarrollo de sus lesiones cutáneas, independientemente de su ocupación.

Del grupo de la hidroquinona, 9 pacientes (75.4%) desarrollaron labores del hogar; 3 (25%) dedicados a diferentes empleos (enfermeras, comerciantes etc.).

Del grupo del ácido azelaico, 18 pacientes (62.1%) tenían diferentes actividades (maestras, oficinistas, obreras, trabajadoras domésticas, enfermeras, comerciantes); 8 (27.6%) desempeñaban labores del hogar; y 3 (10.3%) eran estudiantes. -
TABLA 4.

D) TIPOS DE PIEL

De acuerdo a la clasificación de Fitzpatrick, del grupo tratado con hidroquinona, 16.7% (2 pacientes) pertenecieron al tipo II; 4 (33.3%) al tipo III; y 6 pacientes (50%) al tipo IV.

En el grupo de ácido azelaico, 12 pacientes correspondieron al tipo III; 17 (58.66%) al tipo IV. TABLA 3.

E) USO DE ANOVULATORIOS ORALES

Del grupo de la hidroquinona, 7 pacientes afirmaron antecedentes de utilización previo al inicio del estudio; mientras 5 lo negaron.

En el grupo de ácido azelaico, 8 pacientes (27.6%) refirieron este dato; mientras 21 (72.4%) no habían empleado control anticonceptivo. TABLA 5.

F) EFECTOS SECUNDARIOS

En las hojas de evaluación periódica, se registraba la ocurrencia de efectos indeseables que fuesen apareciendo durante el transcurso del estudio. Sólo 2 pacientes (6.9%) manifestaron sensación de ardor transitorio tras la aplicación del producto; mientras 1 presentó eritema discreto. No se detectaron efectos adversos en el grupo de pacientes con hidroquinona. TABLA 6.

Al someterse la variable principal de respuesta de proporción de pacientes con mejoría o curación clínica de más de un 75%, el análisis estadístico, empleando la prueba de χ^2 , no se encontraron diferencias significativas en las evaluaciones de los pacientes, y de cada observador por separado.

Los grados de curación obtenidos, y evaluados por pacientes, y observadores, se pueden ver en las TABLAS 7 a 10.

CONCLUSIONES

El melasma es una dermatosis pigmentaria, cosméticamente indeseable, muy común en nuestra población, que afecta generalmente mujeres entre la 3era. a la 5ta. décadas de la vida.- A pesar de que también aparece en varones jóvenes, éstos no acuden a consultar personal calificado, debido a una serie de circunstancias que van desde problemas en el horario laboral hasta un verdadero desinterés respecto a su dermatosis. Muy probablemente el rechazo social constituya el motivo crucial para hacer que las mujeres acudan al dermatólogo en búsqueda de una solución definitiva a su trastorno estético. En muchas ocasiones no conseguida, se conforman con emplear productos inertes, e incluso muy irritantes; y la gran mayoría de los casos transforman su inquietud inicial en abandono completo.

Bien se sabe de la estrecha relación existente entre el melasma y la prolongada exposición solar; dermostrándose el papel inductor del sol en la melanogénesis cutánea. De igual modo, su asociación con el embarazo, y el uso de medidas anticonceptivas. Parecen intervenir, aunque de manera indirecta, diferentes clases de cosméticos. En poco viable la participación orgánica en la patogénesis del padecimiento, hablese de trastornos digestivos, hepáticos, o renales.

Baliña y colaboradores en un estudio doble ciego reali-

zado en 329 pacientes durante un período de 24 semanas, encontraron resultados terapéuticos similares entre un grupo tratado con ácido azelaico en crema al 20%, e hidroquinona al 4%. - Ellos hallaron resultados buenos a excelentes en 65% del grupo tratado con ácido azelaico; y 74% en el manejado con hidroquinona. Además, la irritación local manifestada como prurito o sensación de ardor, se observó en 11% de los 164 pacientes del grupo del ácido azelaico; mostrándose sensación ardorosa en 1- de los 165 pacientes tratados con hidroquinona. (27)

Piquero y asociados, estudiando 60 pacientes con melasma durante un período de 24 semanas, encontraron 88.4% de mejora aceptable a notable en el grupo tratado con ácido azelaico; y de 88% de los pacientes manejados con hidroquinona. A pesar de que existe discrepancia entre la evaluación de los observadores y de los pacientes, los autores concluyen la incapacidad de someter este estudio a un análisis estadístico confiable. - (13)

En el estudio efectuado en el Hospital General de México, por nosotros, se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativas a las 4 semanas de tratamiento para ambos grupos, con mejoría clínica mayor del 50% hasta la curación total en 91.7% para el grupo de la hidroquinona, y 89.7% de los pacientes manejados con ácido azelaico. A las 8 semanas de tratamiento, hasta un 75% de aquellos con hidroquinona, y -

81.9% de los pacientes con ácido azelaico mostraron mejoría importante a curación completa. Datos no discordantes a los encontrados por otros autores. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la evaluación por parte de los pacientes, tanto a las 4 como 8 semanas de tratamiento.

Se registró sensación de ardor y aparición de eritema en 3 pacientes tratados con ácido azelaico, lo que constituye un 10.3% de los casos; hallazgo similar a lo antes reportado.

Aunque no fue un objetivo del estudio el valorar las lesiones de acné en pacientes con melasma, si hubo una reducción en el número de lesiones inflamatorias observadas por los dermatólogos encargados de la evaluación en algunos de los pacientes tratados con ácido azelaico. Por lo que resulta una buena alternativa terapéutica en los casos en que se deseen tratar ambos problemas de forma simultánea.

T A B L A S

TABLA 1-A.
 EDAD DE LOS PACIENTES
 HIDROQUINONA 4%.

N = 12

<u>EDAD</u>	<u>NUMERO</u>	<u>PORCENTAJE</u>
35-40 años	9	75.1%
40-45	1	8.3%
45-50	1	8.3%
5- 55	0	0
55-60	1	8.3%
	12	100.0%

PROMEDIO DE EDADES = 40.3 años

TABLA 1-B
EDAD DE LOS PACIENTES
ACIDO AZELAICO
N = 29

<u>EDAD</u>	<u>NUMERO</u>	<u>PORCENTAJE</u>
20-25 años	1	3.5%
25-30	6	20.7%
30-35	7	24.1%
35-40	6	20.7%
40-45	7	24.1%
45-50	2	6.9%
	<hr/> 29	<hr/> 100.0%

PROMEDIO DE EDADES = 36 años

TABLA 2
DISTRIBUCION POR SEXOS

HIDROQUINONA 4%

N = 12

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
FEMENINO	12	100%
MASCULINO	0	0%
	<hr/> 12	<hr/> 100%

ACIDO AZELAICO 20%

N = 30

SEXO	NUMERO	PORCENTAJE
FEMENINO	28	96.55%
MASCULINO	1	3.45%
	<hr/> 29	<hr/> 100.00%

TABLA 3
TIPOS DE PIEL
CLASIFICACION DE FITZPATRICK

HIDROQUINONA 4%

N = 12

TIPO	NUMERO	PORCENTAJE
II	2	16.7%
III	4	33.3%
IV	6	50.0%
	12	100.0%

ACIDO AZELAICO 20%

N = 29

TIPO	NUMERO	PORCENTAJE
III	12	41.4%
IV	17	58.6%
	29	100.0%

TABLA 4.
 OCUPACION ACTUAL
 DE LOS PACIENTES.

HIDROQUINONA 4%

N = 12

OCUPACION	NUMERO	PORCENTAJE
HOGAR	9	75%
OTROS	<u>3</u>	<u>25%</u>
	12	100%

ACIDO AZELAICO 20%

N = 29

OCUPACION	NUMERO	PORCENTAJE
HOGAR	8	27.6%
ESTUDIANTE	3	10.3%
OTROS	<u>18</u>	<u>61.1%</u>
	29	100.0%

TABLA 5.
ANTECEDENTE DE USO DE ANOVULATORIOS
ORALES.

HIDROQUINONA 4%

N = 12

	NUMERO	PORCENTAJE
SI	7	58.3%
NO	<u>5</u>	<u>41.7%</u>
	12	100.0%

ACIDO AZELAICO 20%

N = 29

	NUMERO	PORCENTAJE
SI	8	27.6%
NO	<u>21</u>	<u>72.4%</u>
	29	100.0%

TABLA 6.
EFECTOS SECUNDARIOS

HIDROQUINONA 4%

N = 12

	NUMERO	PORCENTAJE
ARDOR	0	0
ERITEMA	0	0
SIN EFECTOS	<u>12</u>	<u>100%</u>
	12	100%

ACIDO AZELAICO 20%

N = 29

	NUMERO	PORCENTAJE
ARDOR	2	6.9%
ERITEMA	1	3.4%
SIN EFECTOS	<u>26</u>	<u>89.7%</u>
	29	100.0%

TABLA 7
GRADOS DE MEJORIA
EVALUACION DE PACIENTES

	N=12	N=29	N=12	N=29
SEMANAS	4 HQ	4 AA	8 HQ	8 AA
GRADOS				
-1	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
0	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
1	0/0%	4/13.8%	1/8.4%	3/10.3%
2	9/75%	22/75.9%	7/58.3%	18/62.1%
3	3/25%	3/10.3%	4/33%	8/27.6%
	<hr/> 12/100%	<hr/> 29/100%	<hr/> 12/100%	<hr/> 29/100%

TABLA 8
GRADOS DE MEJORIA
EVALUACION DE OBSERVACIONES

OBSERVADOR	1	1	2	2	1	1	2	2
SEMANAS	4	4	4	4	8	8	8	8
TRATAMIENTO	HQ	AA	HQ	AA	HQ	AA	HQ	AA
	N=12	N=29	N=12	N=29	N=12	N=29	N=12	N=29
GRADOS								
-1	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
0	0/0%	1/3.4%	1/8.3%	6/20.7%	1/8.3%	0/0%	2/6.9%	2/6.9%
1	1/8.3%	2/6.9%	2/16.7%	9/31%	2/16.7%	3/25%	4/13.8%	11/37.9%
2	2/16.7%	13/44.9%	3/25%	6/20.7%	3/25%	8/66.7%	12/41.4%	12/41.4%
3	8/66.7%	8/27.6%	5/41.7%	8/27.6%	6/50%	1/8.3%	9/31%	4/13.8%
4	1/8.3%	5/17.2%	1/8.3%	0/0%	0/0%	2/6.9%	0/0%	0/0%
	12/100%	29/100%	12/100%	29/100%	12/100%	29/100%	12/100%	29/100%

TABLA ANEXA
ANALISIS DE INTENCION DE
TRATAR PACIENTES.

SEMANAS	4	4	8	8
TRATAMIENTO	HQ N=20	AA N=30	HQ N=20	AA N=30
GRADOS DE MEJORIA				
-1	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
0	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
1	8/40%	5/16.7%	9/45%	4/13.3%
2	8/40%	22/73.3%	7/35%	18/60%
3	4/20%	3/10%	4/20	8/26.7%
	<u>20/100%</u>	<u>30/100%</u>	<u>20/100%</u>	<u>30/100%</u>

TABLA ANEXA
ANALISIS DE INTENCION DE TRATAR
OBSERVADORES

OBSERVADOR SEMANAS TRATAMIENTO	OBS1. 4 sem		OBS 2. 4 sem		OBS1. 8 sem		OBS2. 8 sem	
	HQ	AA	HQ	AA	HQ	AA	HQ	AA
	N=20	N=30	N=20	N=30	N=20	N=30	N=20	N=30
GRADOS DE MEJORIA.								
-1	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%	0/0%
0	0/0%	1/3.3%	1/5%	6/20%	1/5%	2/6.7%	0/0%	2/6.7%
1	9/45%	3/10%	10/50%	10/33.4%	10/50%	5/16.7%	11/55%	12/40%
2	2/10%	13/43.3%	3/15%	6/20%	3/15%	12/40%	8/40%	12/40%
3	8/40%	8/26.7%	5/25%	8/26.7%	6/30%	9/30%	1/5%	4/13.3%
4	1/5%	5/16.7%	1/5%	0/0%	0/0%	1/6.7%	0/0%	0/0%
	<u>20/100%</u>	<u>30/100%</u>	<u>20/100%</u>	<u>30/100%</u>	<u>20/100%</u>	<u>30/100%</u>	<u>20/100%</u>	<u>30/100%</u>

ICONOGRAFIA



FOTO 1.
PACIENTE TRATADA CON HIDROQUINONA
AL 4%.
INICIO.

FINAL DE 12 SEMANAS DE
TRATAMIENTO





FOTO 2.
PACIENTE TRATADA CON CREMA DE
ACIDO AZELAICO AL 20 %.
INICIO.

FINAL DE 12 SEMANAS DE
TRATAMIENTO.



B I B L I O G R A F I A

1. Sánchez N., Pathak M.A, Sato S., Fitzpatrick T.B., Sánchez-J.L, MihnmM.: Melasma: A clinical, lighth microccopic, ultras tructural and immunofluorescence study. J. Am Acad Dermatol 1981; 4: 698.
2. Mosher DB, Fitzpatrick T.B, Hori Y., Ortonne J.P., In: Fitzpatrick T.B, Eisen A.Z., Wolff K., Freedberg I.M., Austen - K.F. : Dermatology in General Medicine. 4 th Ed. New York:- McGraw Hill Book Company, 1993: 969-971.
3. Arndt K: Manual of Dermatologic Therapeutics. 4 th Ed. Boston. Litle, Brown and Company. 1988:88.
4. Resnick S. : melasma induce by oral contraceptive drugs. J Am Acad Dermatol 1967; 199:95.
5. Vázquez M. et al: Melasma in Men. A Clinical and Histologic Study. Int J. Dermatol. 1988; 27:25.
6. Rorsman H.: Riehl's Melanosis. Int J. Dermatol 1982; 21:75.
7. Solorza A.J., González M.E.: Melasma y Gastritis Crónica. Correlación clínico patológica. Dermatología Rev. Mex. 1988; 32(3): 89.

8. Gilchrest B.A., Fitzpatrick T.B., Anderson R.R., Parrish J. A.: Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. Br J. Dermatol 1977; 96:245.
9. Stegman S.J. et al.: Cosmetic Dermatologic Surgery. 2th Ed. - St. Louis. Mosby-Year Book. 1990: 32-33.
10. Bentley-Phillips B.: Monobenzylether of Hydroquinone. Br.J, Dermatol 1978; 99:719.
11. Romero P., Maldonado C.: Hidroquinona. Rev. Méd. del Centro Dermatológico Pascua. 1992; 1 (2): 54.
12. Engasser P.G., Maibach H.I.: Cosmetics and Dermatology: Bleaching creams. J. Am. Acad Dermatol 1981; 5:143.
13. Piquero M.J., Rothe J., Beniamini L.D. : Estudio Clínico - doble ciego en el tratamiento del melasma entre ácido aze - laico versus hidroquinona. Med. Cut. I.L.A. 1988; 16:511.
14. Bleehen S.A.: The treatment of hypermelanosis with 4-iso - propyl catechol. Br J. Dermatol 1976; 94: 687.
15. Breathnach S.A : Azelaic acid. Br J. Dermatol 1984;3:115.

16. Nazzaro-Porro M.: Azelaic acid. J. Am Acad Dermatol 1987;17: 1033.
17. Breathnach A.S.: Azelaic Acid-Introduction and History. Acta Derm Venereol (stockh) 1989;143:7.
18. Passi S., Picardo M., Migrone G., Breathnach A.S., Nazzaro Porro M.: Azelaic Acid-Biochemistry and Metabolism. Acta - Derm Venereol (stockh) 1989;143:8.
19. Tópert M., Rach P., Siegmund F.: Pharmacology and Toxicology of Azelaic Acid. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;143:14.
20. Mayer-Da-Silva A., Gollnick H., Dtmars M., Gasmüller J., - Parry A., Müller R., Orfanos C.E.: Effects on Azelaic Acid on Sebaceous Gland, Sebum Excretion Rate and Keratinization Pattern in Human skin. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;143: 20.
21. Breathnach A.S., Martin B., Nazzaro Porro M., Passi S., - Mann P., Cooper J., Morpurgo G. : Effect of Dicarboxylic - acids on normal human melanocytes in dispersed tissue culture. Br J. Dermatol 1979; 101: 641.

22. Breathnach A.S., Robins E.J., Nazzaro-Porro M., Passi S.,-
Picardo M.: Hyperpigmentary Disorders-Mechanisms of Action.
Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;143:62.
23. Gassmueller H., Graupe K., Orfanos C.E.: Azelaic acid and-
sebum excretion rate. Br J. Dermatol 1985; 113:800.
24. Marsden J.R., Shuster S.: The effect of azelaic acid on -
acne. Br J Dermatol 1983;109:723.
25. Stamatiadis D., Bulteau-Portois M.C., Mowszowicz I.: Inhibi-
tion of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and
azelaic acid. Br J Dermatol 1988;119:627.
26. Nüssgen A.I., Fritz U., Graupe K., Breitbart E.W., Schmie-
gelow P.: Topographical Analysis of Proliferation (3 H) thy-
midine Labelling Index and Mitotic Index as Compared with--
Tumour Growth and Tumour Weigth in Xenotransplanted Melano-
ma. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;143:67.
27. Baliña L.M., Graupe K.: The Treatment of Melasma with 20%-
Azelaic Acid Versus 4% Hydroquinone Cream. Int Dermatol -
1991;30 (12):893.

28. Mazzaro-Porro M., Passi S., Picardo M., Breathnach A., Clayton R., Zina G.: Beneficial effect of 15% azelaic acid cream on acne vulgaris. Br J Dermatol 1983;109:45.
29. Gollnick H.: A new therapeutic agent: azelaic acid in acne treatment. J. Dermatol Treat 1990;1:523.
30. Katsambas A., Graupe K., Stratigos J.: Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris: - comparison with vehicle and tropical tretinoin. In: Breathnach A.S., Graupe K, Singl G.: Azelaic acid: a new therapeutic agent. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;143:35.
31. Cunliffe W.J, Holland K.T.: Clinical and Laboratory Studies on Treatment with 20% Azelaic Acid Cream for Acne. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;143:31.
32. Cutacelan para el tratamiento del acné vulgar. Información científica. Zentrale Biologische Forschung Arzneimittel information Redacción Médica de Schering. Alemania.