

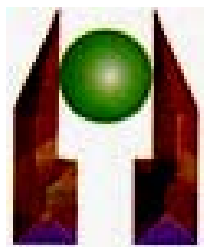


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO DIOICO AL 1% EN FLUIDO EN EL
TRATAMIENTO DEL MELASMA EN MUJERES
CON FOTOTIPO IV DE FITZPATRICK”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DRA. ALEIDA SANTAMARÍA ROMÁN



ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA**

MÉXICO, D. F. JULIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTOR

DRA. ALEIDA SANTAMARÍA ROMÁN
RESIDENTE DE DERMATOLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

JEFE DE SERVICIO

DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

PROFESOR ADJUNTO

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA.
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA HGM

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres Constantino y Clara, para quienes no tengo palabras para expresar mi más sincero agradecimiento por todo el amor, enseñanza y apoyo que he recibido siempre. Dios los bendiga. Los amo infinita y profundamente.

A mis queridos Tíos Inés y Alfredo por su cariño y apoyo incondicional. Los quiero muchísimo.

A mis hermanas Gloria y Cristi por su cariño y apoyo.

A mis amigos y amigas por estar conmigo no solo en los momentos de alegría y risas compartidas sino también en los momentos tristes y difíciles. Gracias.

A todo el equipo de trabajo de Dermatología, Dermato-oncología Dermatopatología, Estomatología y Micología porque gracias a todos los que lo conforman concluyo una etapa importante.

Mi más sincero agradecimiento y reconocimiento a cada uno de mis maestros por sus conocimientos y enseñanzas invaluable; por su guía y orientación.

A la Dra. Rosa María Ponce y al Dr. Andrés Tirado por su apoyo, ayuda y aportaciones para la realización de ésta tesis.

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO DIOICO AL 1% EN FLUIDO EN EL
TRATAMIENTO DEL MELASMA EN MUJERES CON FOTOTIPO IV DE
FITZPATRICK.**

Tesis elaborada con base al proyecto registrado en la dirección de investigación con
número DIC/07/109/04/021

ÍNDICE.

RESUMEN.....	1
MARCO TEÓRICO	7
PARTE I. ANTECEDENTES	
I. GENERALIDADES DE MELASMA.	
A. Definición.....	5
B. Epidemiología.....	6
C. Etiología	7
D. Cuadro clínico.....	9
E. Clasificación.....	10
F. Histopatología.....	11
G. Diagnóstico	11
H. Tratamiento.....	14
II. ACIDO DIOICO.....	24
PARTE II. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO DIOICO AL 1% EN FLUIDO EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA EN MUJERES CON FOTOTIPO IV DE FITZPATRICK.	
A. Planteamiento del problema.....	26
B. Hipótesis.....	27
C. Objetivos.....	27
D. Material y Métodos.....	27
E. Definición de variables.....	30
F. Descripción General del Estudio.....	34
G. Resultados	35
H. Discusión.....	48
I. Conclusiones.....	52
III. Anexos	53
IV. Bibliografía.....	61

RESUMEN.

Antecedentes. El ácido dioico es un agente despigmentante cuya actividad no está directamente asociada al bloqueo de la tirosinasa. El ácido dioico al parecer se une al receptor de peroxisomas (núcleo) lo que resulta en la reducción en la expresión del RNAm que codifica para la tirosinasa conllevando a una reducción de la enzima. Este mecanismo es novedoso y no se encuentra compatibilidad al respecto con otro medicamento despigmentante, por lo que se necesita determinar si estos efectos *in vitro* y escasos *in vivo*, son reproducibles en pieles mestizas, específicamente en aquellas con fototipo IV, que es el más común en México.

El melasma se presenta habitualmente en los primeros 4 fototipos de Fitzpatrick . Es en la población mestiza en quienes se presenta con mucho mayor frecuencia. El ácido dioico es un agente despigmentante cuya actividad no está directamente asociada al bloqueo de la enzima tirosinasa como lo hacen los despigmentantes más utilizados como la hidroquinona al 2 y al 4%.

Basándonos en las propiedades secundarias de esta molécula, tales como su efecto antiinflamatorio y antienvjecimiento, se ha postulado que interacciona con el receptor de proliferación de peroxisomas, un receptor nuclear que presumiblemente media todos estos efectos.

El ácido dioico al parecer se une al receptor de peroxisomas (núcleo) lo que resulta en la reducción en la expresión del RNAm que codifica a la tirosinasa conllevando a una reducción de la enzima. Este mecanismo es novedoso y no se encuentra compatibilidad al respecto con otro medicamento despigmentante, por lo que se necesita determinar si estos efectos *in vitro* y escasos *in vivo*, son reproducibles en pieles mestizas, específicamente en aquellas con fototipo III, que es el más común en México.

Se conoce poco acerca de la eficacia y seguridad del ácido dioico en melasma. No obstante, se contempla una eficacia de hasta un 65% en el aclaramiento del melasma. En cuanto a la seguridad del producto, solo se han reportado irritación en el sitio de aplicación y prurito secundario a la inflamación local.^{11,12} En general, se considera un medicamento ampliamente seguro y eficaz para el tratamiento del melasma, aunque no tenemos datos en población mestiza.

Objetivo. Evaluar la eficacia (basada en el MASI) y seguridad del ácido dioico en fluido al 1% en mujeres adultas con diagnóstico clínico de melasma y fototipo IV de la clasificación de Fitzpatrick.

Hipótesis. El ácido dioico en fluido al 1% es eficaz y seguro en el manejo del melasma en mujeres adultas con fototipo IV.

Metodología. Se realizó un ensayo clínico controlado, abierto, no comparativo, unicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad del ácido dioico en el tratamiento del melasma en mujeres con fototipo IV de la clasificación de Fitzpatrick. La duración del estudio fue de 6 meses. La población que se estudió fue aquella registrada en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México con diagnóstico de melasma mediante valoración clínica. El tamaño de la muestra fue de 66 pacientes a las cuales se les realizó una medición basal de MASI para iniciar la aplicación de fluido con ácido dioico al 1% 2 veces al día. Se realizaron mediciones de MASI así como registro iconográfico al primero, segundo y tercer mes de tratamiento. Mediante el MASI se evaluó la eficacia del Acido dioico. Se hizo reporte de los eventos adversos reportados durante el tratamiento para evaluar la seguridad del mismo.

Análisis de resultados. Los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen así como análisis estadístico de los mismos. Se utilizó el sistema SPSS.

De las 66 pacientes que iniciaron el protocolo de estudio: 39 correspondían a Melasma leve (con una masi menor o igual a 15). De éstas solo 30 completaron el seguimiento de 3 visitas además de la visita basal. El porcentaje de mejoría se estimó en promedio de 65%. Para el grupo correspondiente a Melasma moderado (con MASI entre 16 y 31) tuvieron una mejoría promedio de 42.8%. De este grupo 23 iniciaron el protocolo y lo terminaron concluyeron con las 3 visitas obligatorios 14 de éstas pacientes. Con respecto al grupo de Melasma grave (MASI mayor o igual 1 32)

4 pacientes iniciaron el protocolo y lo concluyeron el seguimiento con un porcentaje de mejoría del 35%.

Analizando éstos resultados puede deducirse que todas las pacientes mostraron mejoría en el aclaramiento del Melasma pero fue porcentualmente más efectivo en el grupo de pacientes con Melasma leve. Sin embargo se requieren más estudios de casos y controles.

En cuanto a la seguridad del uso de ácido dioico los efectos adversos no fueron graves, siendo el más frecuente la reacción acneiforme (20 pacientes la presentaron y hubo necesidad de dar tratamiento específico con tetraciclina oral, además de peróxido de benzoilo tópico).

MARCO TEORICO

Dentro del gran grupo de trastornos hipermelanóticos circunscritos y difusos se encuentra el melasma.

El melasma es una de las enfermedades hiperpigmentarias adquiridas más comunes. Afecta predominantemente mujeres, ¹ y acarrea trastornos en la autoestima y en la calidad de vida. ² Dentro de su patogenia se han involucrado numerosas causas que incluyen: niveles elevados de estrógenos ^{3,4} (embarazo y consumo de contraceptivos orales), factores genéticos, cosméticos ⁵ y enfermedad tiroidea auto inmune. La exposición al sol parece ser un factor esencial para su desarrollo. ¹

DEFINICIÓN. El melasma, también llamado cloasma o máscara del embarazo, es una hipermelanosis circunscrita, adquirida y simétrica que se presenta en forma de placas y máculas irregulares. Se localiza en áreas del cuerpo expuestas al sol. Afecta principalmente frente, ramas mandibulares, labio superior y mejillas.

En general se observa en las mujeres y suele afectar la primera década de la vida en países como India, Pakistán y Medio Oriente. La mayor parte de las poblaciones restantes presentan este trastorno durante la pubertad o incluso más tarde. ¹ Se dice que es la melanosis adquirida más frecuente. Por ser un padecimiento que se localiza primordialmente en la cara tiene fuerte impacto psicológico y emocional en las personas que lo padecen. Dicha alteración puede durar años, con

incrementos de la pigmentación durante los meses de verano debido a una mayor exposición al sol.

EPIDEMIOLOGÍA. Presenta distribución mundial. No es exclusivo de ciertos grupos étnicos, sin embargo los estudios epidemiológicos revelan que es más frecuente en razas de piel oscura. Afecta principalmente a latinos, afro-americanos, asiáticos y población de islas del Pacífico. Predomina en fototipos cutáneos IV-VI. ²

Existe predisposición genética para desarrollar melasma ya que se presenta en miembros de la misma familia y gemelos. ^{3,4}

Afecta ambos sexos con predominio en el femenino en el 90% de los casos, el grupo de edad afectado es de 30 a 55 años. ⁵

Más de la mitad de las mujeres mexicanas desarrollan melasma durante el embarazo. ⁶

En la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México ocupa el tercer lugar en frecuencia como motivo de consulta. ⁷

ETIOLOGÍA. Aunque se desconoce la causa del melasma, existen múltiples factores involucrados en su patogenia. Dentro de los mismos destacamos sobre todo la predisposición genética y la exposición a la luz ultravioleta. De los múltiples factores etiológicos asociados con melasma la exposición solar constituye el más importante.

Resultan también de importancia el empleo de anticonceptivos orales, el embarazo y los cosméticos.

Es bien sabido que ciertos cosméticos pueden producir hiperpigmentación, por ejemplo debido a una dermatitis por contacto pigmentada. Casi todas las mujeres que presentan melasma usan cosméticos, pero no se ha conseguido identificar ningún componente específico ni reproducir experimentalmente el melasma mediante la aplicación tópica de diversos productos químicos. En la mayoría de los pacientes con melasma es probable que el uso de maquillaje sea un hecho coincidente y que no tenga relación etiológica con el trastorno cutáneo.

En el estudio realizado por Sánchez y colaboradores la mayoría de pacientes desarrollaron melasma en los meses de verano, algunos notaron que en invierno disminuía la intensidad de éste. Dichos autores corroboran además que los pacientes que se trataron con despigmentantes tópicos presentaron recurrencia del melasma posterior a exposición solar.⁸ Se sabe que la radiación ultravioleta B incrementa la síntesis de hormona estimulante de los melanocitos y adrenocorticotropina, ambas hormonas se unen al receptor de melanocortina 1 del melanocito induciendo la

formación de AMP cíclico, esto lleva a proliferación de melanocitos y al incremento en la síntesis de melanina por estimulación de la actividad de tirosinasa.^{9,10}

Otros factores que intervienen incluyen: influencia genética, embarazo, toma de anticonceptivos orales, cosméticos, factores endocrinos, disfunción tiroidea y medicamentos (anticonvulsivantes y fotosensibilizantes).¹¹

Por la frecuente asociación de melasma con embarazo, uso de anticonceptivos orales,¹² toma de dietilestilbestrol y terapia hormonal de reemplazo en pacientes postmenopáusicas, se han implicado niveles elevados de estrógenos y progesterona como causa de melasma.¹³ Es posible que otras hormonas, como la beta lipotropina, un péptido melanotrópico segregado por la hipófisis, desempeñe también algún papel en la patogenia.

En un grupo de 212 pacientes que ingerían anticonceptivos orales el 29% desarrolló melasma.¹⁴

Se ha propuesto además que algunos casos de melasma considerados como idiopáticos representan la manifestación de disfunción ovárica subclínica.

En el estudio de Lufti y col¹⁵, se encontró que la incidencia de enfermedad tiroidea en melasma fue 4 veces mayor con respecto al grupo control.

Se han identificado una amplia variedad de medicamentos fototóxicos capaces de depositarse en estratos superiores de epidermis y estimular la síntesis de melanina produciendo pigmentaciones tipo melasma. ¹⁶

A pesar de que varios factores se reconocen como parte de la etiología del melasma, su patogénesis aun es desconocida. Se sabe que la piel lesionada es diferente a la piel sana. En un estudio en 56 pacientes de Corea se analizaron biopsias de piel sana y lesionada mediante tinciones químicas e inmunológicas. A la microscopia de luz de la piel lesionada, se encontró un incremento en la cantidad de melanina en todas las capas de la epidermis y en la dermis. El número de melanocitos se encontró aumentado y sus dendritas contienen mayor número de melanosomas en estadio IV. ¹⁷

CUADRO CLÍNICO. Las lesiones del melasma aparecen casi con exclusividad en la piel expuesta al sol. Las máculas son de color marrón, gris o incluso azul y se unen para dar lugar a placas irregulares de contornos también irregulares. Las lesiones pueden ser lineales o evolucionar hasta una distribución casi estrellada. El melasma se localiza en la cara afectando frente, mejillas, labio superior y ramas mandibulares. Ocasionalmente se han descrito casos que pueden afectar cuello y brazos. Se presentan máculas hiperpigmentadas irregulares, color café claro-gris o azulado, mal limitadas y a veces arciformes, con tendencia a confluir. No hay alteraciones en el relieve de la superficie cutánea. Es un padecimiento asintomático, de evolución crónica y progresiva. Se reconocen 3 patrones clínicos: centrofacial, malar y mandibular. El patrón centrofacial es el más común y afecta mejillas, frente,

nariz, labio superior y mentón. El patrón malar se limita a mejillas y nariz, el patrón mandibular se localiza sobre ramas mandibulares.¹

El melasma se ha clasificado de forma clínica e histológica esto se resume en la Tabla 1.¹⁸

CLASIFICACIÓN DE MELASMA			
Tipo	Luz normal	Luz Wood	Histología
Epidérmico	Café claro	Incremento en contraste	Depósitos de melanina en capas basal y suprabasal de epidermis
Dérmico	Gris	No contraste	Melanófagos perivasculares en dermis superficial y media
Mixto	Café oscuro	Contraste en algunas áreas	Depósitos de melanina en epidermis y dermis

Tabla 1. Clasificación de Melasma.

HISTOPATOLOGÍA. Se observan 2 patrones histológicos de pigmentación: el patrón epidérmico y el patrón dérmico. En el tipo epidérmico existe un depósito aumentado de melanina en las capas basal y suprabasal, aunque puede estar incrementado en toda la epidermis. También se observa en ocasiones degeneración vacuolar de las células basales. El depósito de pigmento de tipo dérmico se caracteriza por la existencia de macrófagos cargados de melanina en disposición perivascular, tanto en la dermis superficial como en la media. En los pacientes con melasma mixto epidérmico-dérmico se pueden observar los dos patrones. El examen mediante microscopio electrónico de la forma epidérmica revela un gran número de melanosomas aislados, no agregados, con queratinocitos. Este es el patrón que se suele observar en la piel negra normal. Existe un aumento de la cantidad de melanocitos positivos para la dopa y su producción de melanina también es alta si se le compara con la piel sana.

DIAGNÓSTICO. Se establece generalmente de forma clínica, de manera ocasional se realiza biopsia cutánea para confirmación. A pesar de que realizar el diagnóstico de melasma no implica ciertamente un reto, es importante hacer diagnóstico diferencial con distintas afecciones que pueden acentuar la pigmentación de la piel expuesta al sol. Por lo general éstas son fáciles de diferenciar del melasma si nos basamos en los antecedentes, el patrón de pigmentación, la presencia de inflamación o la evidencia de atrofia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL MELASMA.

Trastorno.	Principales diferencias con el Melasma.
Hiperpigmentación producida por fármaco.	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de uso de medicamentos. • Menor patrón de pigmentación y contorno menos irregular.
Hiperpigmentación posinflamatoria debida a lupus eritematoso cutáneo, Infecciones de la piel, Reacciones de fotosensibilidad, Dermatitis atópica o de contacto.	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia o antecedente de fase inflamatoria, eritema, descamación y a veces prurito. • Lesiones primarias mixtas o en cualquier parte del cuerpo.
Ocronosis exógena.	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de aplicación de hidroquinona. • Depósitos con forma de plátano, de color marrón amarillento en la epidermis.
Liquen plano actínico	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones violáceas recubiertas por fina escama. • Biopsia: muestra degeneración de la basal, con una banda de LT en unión dermoepidérmica.

Eritema discrómico persistente.	<ul style="list-style-type: none"> • Fase inflamatoria en la que a veces se observa un reborde eritematoso. • Lesiones de color gris pizarra a marrón azulado. • En su distribución afecta áreas no expuestas al sol.
Poiquilodermia de Civatte	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de atrofia y telangiectasias. • Predomina en la región lateral y anteroinferior de cuello.
Eritromelanosia	<ul style="list-style-type: none"> • Mancha de color marrón rojizo en las mejillas y el cuello.
Foliculitis de la cara y el cuello	<ul style="list-style-type: none"> • Pápulas foliculares diminutas pálidas superpuestas.
Depósitos cutáneos de mercurio	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de empleo de jabones o cremas que contengan mercurio. • Suele existir dermatitis.

TRATAMIENTO. El melasma es una enfermedad refractaria y recurrente. El tratamiento es difícil. Las metas del tratamiento son: prevenir o reducir la severidad de la recurrencia, reducir el tamaño del área afectada, mejorar el aspecto cutáneo y reducir el tiempo de respuesta a tratamiento, todo esto con pocos efectos adversos. ¹

El tratamiento se enfoca a: fotoprotección, inhibir los melanocitos activos, inhibir síntesis de melanina, remover melanina y romper los gránulos de melanina. ¹⁹

Fotoprotección: ya se mencionó que el principal factor etiológico del melasma es la exposición solar, por lo tanto la fotoprotección para luz ultravioleta A (UVA) y B (UVB) es el tratamiento de primera línea. Se deben usar fotoprotectores de amplio espectro con factor de protección solar (FPS) mayor de 30, la aplicación debe realizarse diariamente, con reaplicaciones cada 3 o 4 hrs de acuerdo al clima. Deben realizarse en total 3 o 4 aplicaciones durante las horas de sol. Aún cuando se concluye el tratamiento para el melasma el uso de bloqueador debe continuarse de forma indefinida. ^{19, 1}

Inhibición de activación de melanocitos. Se debe evitar exposición solar, toma de anticonceptivos, embarazo, cosméticos y fármacos fototóxicos. ¹⁹

Inhibición de síntesis de melanina: podemos clasificar a los agentes tópicos en base a su mecanismo de acción. (Tabla 2)

MECANISMO DE ACCION DE LOS AGENTES TÓPICOS PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA	
Mecanismo de acción	Fármaco
Inhibición de tirosinasa	Hidroquinona Ácido kójico Ácido azelaico Retinoides
Inhibición de producción de melanina	Ácido ascórbico Magnesio-L-ascorbil-2-fosfato Glutation
Supresión no selectiva de la melanogénesis	Indometacina Corticoesteroides
Toxicidad selectiva de los melanocitos	Mercurio amoniacal Isopropilcatecol N-acetilcisteína N-acetil-4-S-cisteaminilfenol N-2,4-acetoxifeniltio-etilacetamida
Remoción de melanina	Retinoides Quimioexfoliación Dermabrasión Láser

Tabla 2. Agentes tópicos para el tratamiento de melasma.

Hidroquinona: A la fecha este medicamento representa el “estándar de oro” en cuanto a tratamiento de melasma. Se usa a concentraciones que van del 2 al 5%, concentraciones mayores tienen mejor eficacia pero también incrementa la irritación cutánea. Existen 2 estudios representativos de la eficacia de hidroquinona, uno de ellos es un estudio doble ciego controlado con placebo que incluyó a 48 pacientes, la hidroquinona o el placebo se aplicaron 2 veces al día asociados a un fotoprotector; mejoría completa 38% grupo de hidroquinona vs 8% placebo. No hubo eventos adversos significativos. Se indica la aplicación del medicamento 2 veces al día en el área afectada de forma uniforme. Si no hay evidencia de mejoría a los 2 meses de uso se debe discontinuar el medicamento. Los efectos adversos más frecuentes son: irritación cutánea y sensibilización, caracterizada por ardor, picazón y sensación de quemadura. Con el uso crónico de concentraciones de hidroquinona mayores al 5% se ha reportado el desarrollo de ocronosis y milium coloide. ¹

Ácido kójico: Aún no se ha aprobado para el tratamiento del melasma ya que no existen estudios clínicos controlados que lo comparen como monoterapia vs vehículo, placebo o cualquier tratamiento actual para melasma. Se presenta en concentraciones del 2 al 4%. En un estudio comparativo de ácido kójico+ácido glicólico vs hidroquinona se demostró que la efectividad fue igual. ^{5, 20, 21}

Ácido azelaico: Es un ácido dicarboxílico natural, su mecanismo de acción no es completamente conocido. Tiene efecto antiinflamatorio, antibacteriano y antiqueratinizante por lo que muestra efectos benéficos en otras dermatosis. En un estudio donde se comparó ácido azelaico al 20% vs hidroquinona al 4%, se reportó eficacia semejante. Su aplicación puede causar prurito, picazón y sensación de quemadura en 1-5% de los pacientes. La presentación en México es en gel al 15%.

5, 21, 22

Retinoides: La tretinoína en concentraciones del 0.05% al 0.1% se ha usado como monoterapia en melasma. Interrumpe la síntesis de melanina a través de inhibición de la transcripción enzimática, además de su efecto queratolítico. Se reporta mejoría en un 68% a 73% de los casos requiriéndose más de 24 semanas para lograr un aclaramiento significativo. Se han usado además isotretinoína con resultados semejantes a tretinoína y adapaleno el cual presentó mayor incidencia de eventos adversos.^{5, 23}

Corticoesteroides: afectan de forma directa la síntesis de melanina, además de inhibir la producción de prostaglandinas y citocinas las cuales estimulan a los melanocitos. Se usa principalmente en combinación con otros agentes tópicos como hidroquinona y tretinoína.¹

Vitamina C: inhibe la síntesis de melanina reduciendo la oxidación de la misma. Se ha usado la iontoforesis para incrementar la penetración de la vitamina C en la piel, en un estudio se presentó mejoría después de 12 semanas de aplicación 2 veces al día, los efectos adversos se presentaron en pocos pacientes incluyendo: sensación de toque eléctrico, prurito, eritema, sensación de quemadura y sequedad de cara. ⁵

Magnesio-L-ascorbil-2-fosfato: Es un derivado estable de vitamina C que suprime la síntesis de melanina. Se probó en diversos trastornos de hiperpigmentación, incluyendo melasma, presentándose mejoría en más de la mitad de los pacientes tratados, por lo que puede ser efectivo como tratamiento para melasma. ¹

N-acetil-4-S-cisteaminofenol: Compuesto fenólico potente despigmentante de la piel, su efecto se debe a disminución en el número de melanocitos funcionales y del número de melanosomas transferidos a los queratinocitos. ¹

Quimioexfoliación: Las quimioexfoliaciones con agentes químicos de penetración superficial y media, de aplicación seriada, se usan frecuentemente en pacientes con melasma como terapia coadyuvante al régimen despigmentante de base en casos resistentes a la terapia tópica. Existen pocos estudios controlados que demuestren la efectividad de la quimioexfoliación. El uso de la quimioexfoliación media y profunda se asocia con hiper e hipopigmentación postinflamatoria, cicatrices y ocasionalmente queloides, por lo que se prefiere usar agentes químicos para

quimioexfoliación superficial como el ácido salicílico al 30% y el ácido glicólico en concentraciones bajas con esquemas de aplicación seriada.²⁴

Dermoabrasión: se ha usado en pacientes con melasma recalcitrante, pero en pacientes asiáticas y de piel oscura se ha presentado hiperpigmentación postinflamatoria.¹⁹

Láser: Se han utilizado diversos tipos de láser, sin embargo su eficacia en el tratamiento de melasma no se ha establecido ya que la mayoría de estudios incluye un número limitado de pacientes. El láser Erbium-YAG se ha recomendado para pacientes con melasma recalcitrante.² Recientemente también se ha informado de la utilidad de la foto termólisis fraccionada con láser de CO₂.

Tratamientos combinados: Se ha llamado terapia combinada al uso de dos o tres fármacos despigmentantes en una sola presentación farmacéutica. Se denominan dobles combinaciones cuando combinan dos despigmentantes y triples combinaciones a la combinación de tres despigmentantes en una sola preparación farmacéutica. Estas terapias se empezaron a utilizar en combinaciones ya que los fármacos disponibles para el tratamiento de melasma aún cuando disminuyen la hiperpigmentación pueden presentar efectos adversos, sobre todo, cuando se emplean a concentraciones altas. El objetivo de estas combinaciones es incrementar la eficacia y reducir los efectos adversos de los despigmentantes. Como la recidiva es frecuente aún con estas combinaciones, es necesario tratar nuevamente a los pacientes y/o dejar una terapia de mantenimiento. Al ser la hidroquinona el estándar

de oro para tratar melasma, es el principal ingrediente en las combinaciones disponibles en nuestro país. (Tabla 3).

La Quimioexfoliación, la terapia con luz pulsada intensa, la terapia con láser y la microdermoabrasión constituyen es lo que se denomina terapia ablativa del Melasma. Se ha descrito que la melanina es un blanco para ser tratado por fototermólisis selectiva, así como el láser YAG (25) sin embargo se ha concluido que no es un tratamiento adecuado para el melasma, ya que puede producir hiperpigmentación posinflamatoria, el costo del tratamiento es elevado y la posible recurrencia lo hace poco útil.

Cualquier procedimiento ablativo deberá ser parte de un tratamiento integral con despigmentantes tópicos, protectores solares y sólo están indicados en aquellos pacientes que no han respondido adecuadamente a la terapia tópica sola.

Se considera que el tratamiento del Melasma debe ser indicado de acuerdo a la severidad del mismo (evaluado por la escala de MASI). Para el Melasma severo se ha reportado que una de las mejores opciones de inicio de tratamiento es con terapia triple tópica; es decir: Hidroquinona, tretinoína y fluocinolona; Hidroquinona, tretinoína y dexametasona; Hidroquinona, vitamina C y alfa-hidroxiácidos; glabridina, alfa-hidroxiácidos y pantalla solar; Hidroquinona, ácido kójico y ácido glicólico. Corresponde a la fórmula modificada de Kligman la combinación ya referida de Hidroquinona, tretinoína y acetónido de fluocinolona. Se ha documentado que hay una buena respuesta al tratamiento en casos de Melasma severo cuando se inicia su

uso diariamente por 8 semanas, y posteriormente se reduce la frecuencia de uso para evitar los efectos adversos conocidos del esteroide. (26)

En un estudio realizado por Torok y colaboradores (27) en el que se evaluó la terapia triple (fórmula modificada de Kligman; Hidroquinona al 4%, tretinoína al 0.05% y , acetónido de fluocinolona al 0.01%) se demostró la eficacia y seguridad de ésta combinación. Se obtuvieron resultados de 75 a 77% de mejoría en el Melasma moderado a Severo.

Otras combinaciones triples también han mostrado una eficacia entre 79 a 80% en el manejo del Melasma leve a moderado como en caso de es el estudio realizado por Lim y cols. (28) en el que se utilizó Hidroquinona, ácido kójico y ácido glicólico.

Cuadro Comparativo de Tratamientos Combinados en Estudios Publicados					
Autor	N	Tratamiento	Dosis	Duración	Resultados
Yoshimura	120	Hidroquinona vs Tri-Luma®	2 v/d 1 v/d	8 semanas	Mejoría de la Pigmentación 35% vs 5%
Lim ²⁸	40	HQ 2%+Acido kójico 2%+Acido glicólico 10% vs HQ 2%+Acido glicólico 10%	1 v/d	12 semanas	Mejoría en 60% vs 47.5%
Guevara ²⁹	39	HQ 4%+ Acido glicólico neutralizado 10%+Vitaminas C y E+filtro solar vs Filtro solar	2 v/d	12 semanas	Mejoría en 75% vs 13%
Grimes ³⁰	25	HQ 4%+Retinol 0.15%	2 v/d	12 semanas	Mejoría en severidad e intensidad de pigmento $P<0.001$
Taylor ³¹	641	HQ 4%+ Tretinoína 0.05%+Acetónido de fluocinolona 0.01% vs HQ+Tretinoína vs Tretinoína+Acetónido de fluocinolona vs HQ+Acetónido de fluocinolona	1 v/d	8 semanas	Aclaramiento completo 26.1% vs 4.6% en los grupos de combinación doble $P<0.0001$

Tabla 3: HQ= hidroquinona v/d= veces al día.

La combinación despigmentante comercializada con el nombre de Tri-Luma® (hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y acetato de fluocinolona 0.01% en crema hidrofílica) se probó en un estudio a 8 semanas, multicéntrico evaluándose su eficacia y seguridad. Se incluyeron 1290 pacientes de diversas etnias, con fototipo cutáneo de Fitzpatrick I-VI. A las 8 semanas las evaluaciones mostraron que 75% de los pacientes tenían “mejoría moderada o marcada”, o estaba “casi claro o claro”.²⁶ Se realizó además un estudio multicéntrico, cerrado a 12 meses para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Tri-Luma® a largo plazo. Se incluyeron 228 pacientes, de los cuales 173 (76%) completaron el estudio. El 57% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, los más frecuentes fueron: descamación y eritema en el sitio de aplicación que se presentaron en 30% de los pacientes. Los eventos adversos fueron leves y transitorios, no requiriendo tratamiento, pero no se resolvieron al término del estudio. Otros eventos adversos reportados incluyeron: acné (19%), dermatitis perioral (1%), hiperpigmentación (5%), telangiectasias faciales (3%). No hubo casos de atrofia o adelgazamiento cutáneo, rosácea o hipopigmentación. En general la tolerancia al tratamiento fue buena, solo se discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el 3% de pacientes. En cuanto a eficacia a los 6 meses de tratamiento las lesiones habían remitido o eran leves en el 84% de los pacientes. A los 12 meses la proporción de pacientes llegó al 94%. En cuanto a la evaluación por parte de los pacientes 92.3% consideraron exitoso su tratamiento, se veían sin lesiones o con lesiones muy aclaradas.(31)

II. ÁCIDO DIOICO.

El ácido dioico es un ácido derivado del ácido oleico, cuyas propiedades despigmentantes han sido demostradas en diversos productos cosmecéuticos. El ácido dioico es un agente despigmentante cuya actividad no está directamente asociada al bloqueo de tirosinasa. Basándonos en las propiedades secundarias de ésta molécula, tales como su efecto inflamatorio y antienvjecimiento, se ha postulado que interacciona con el receptor de proliferación de peroxisomas, un receptor que se encuentra en el núcleo de los melanocitos y que presumiblemente media todos estos efectos. (32, 33)

El ácido dioico al parecer se une al receptor de peroxisomas en el núcleo de los melanocitos lo que resulta en la reducción en la expresión de RNAm que codifica a la tirosinasa conllevando una reducción de la enzima. (32)

Este mecanismo de acción es novedoso y no se encuentra compatibilidad al respecto con otro medicamento despigmentante, por lo que se necesita determinar si estos efectos *in vitro* y escasos *in vivo*, son reproducibles en pieles mestizas, específicamente en aquellas con fototipo IV, que es el más común en México.(32)

Se conoce poco acerca de la eficacia y seguridad del ácido dioico en el melasma. No obstante se contempla una eficacia hasta de un 65% en el aclaramiento del melasma. En cuanto a la seguridad del protocolo, solo se ha reportado irritación en el sitio de aplicación y prurito secundario a la inflamación local. En general se considera un medicamento ampliamente seguro y eficaz en el tratamiento del melasma. Previo a este estudio no se tienen reportes del uso de ácido dioico en el Melasma.(32)

**PARTE II. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO DIOICO AL 1% EN
FLUIDO EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA EN MUJERES CON FOTOTIPO IV
DE FITZPATRICK.**

Planteamiento del problema. El ácido dioico es un agente despigmentante cuya actividad no está directamente asociada al bloqueo de la tirosinasa. El ácido dioico al parecer se une al receptor de peroxisomas (núcleo) lo que resulta en la reducción en la expresión del RNAm que codifica a la tirosinasa conllevando a una reducción de la enzima. Este mecanismo es novedoso y no se encuentra compatibilidad al respecto con otro medicamento despigmentante, por lo que se necesita determinar si estos efectos *in vitro* y escasos *in vivo*, son reproducibles en pieles mestizas, específicamente en aquellas con fototipo IV, que es el más común en México.

Pregunta de investigación.

¿Es eficaz y seguro el ácido dioico en fluido al 1% en el manejo del melasma en mujeres adultas con fototipo IV?

Hipótesis.

El ácido dioico en fluido al 1% es eficaz y seguro en el manejo del melasma en mujeres adultas con fototipo IV.

Objetivos.***General:***

Evaluar la eficacia (basada en el MASI) y seguridad del ácido dioico en fluido al 1% en mujeres adultas con fototipo IV con melasma.

Específico:

- Evaluar la eficacia del ácido dioico utilizando el Índice de Área y Severidad del Melasma.

Evaluar la seguridad del ácido dioico durante el tratamiento a través de la monitorización de sus eventos a

Material y Método.

Tipo y Diseño del estudio:

Ensayo clínico abierto, unicéntrico. La duración del estudio fue de 6 meses a partir de la autorización del proyecto de investigación y la recepción del Eucerín Fluido despigmentante por el Laboratorio Beiersdorf.

Población y tamaño de muestra:

La población que se estudió fue aquella registrada en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron diagnosticados con melasma mediante valoración clínica.

Se aplicó la fórmula de diferencias de proporciones considerando una probabilidad de mejora del MASI en 65% de los pacientes con tratamiento con ácido dioico.

Se llevó a cabo un método de muestreo probabilístico de casos consecutivos que cumplían con los criterios de selección, hasta que se alcanzó el tamaño de la muestra.

Criterios de Selección (Pacientes con ácido dioico)

Inclusión.

1. Pacientes con melasma facial por diagnóstico clínico.
2. Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México
3. Género femenino.
4. Con fototipo IV de Fitzpatrick.
5. Con consentimiento informado por escrito del paciente.

No inclusión.

1. Pacientes con tratamiento para el melasma al menos 1 mes antes del estudio.
2. Pacientes con antecedente de mal apego al tratamiento.
3. Pacientes con alguna dermatosis inflamatoria y/o neoplásica maligna en el área del melasma.
4. Pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido dioico o a derivado de la hidroquinona.
5. Pacientes con uso de anticonceptivos orales o de depósito.
6. Pacientes embarazadas.
7. Pacientes en tratamiento con fototerapia
8. Pacientes con consumo de fosfato de cloroquina ó derivados.
9. Pacientes con uso de otro agente experimental o no en cara en los últimos 30 días.
10. Pacientes con infecciones que afecten el área del melasma.
11. Pacientes que, en base al curso previo de la enfermedad o la opinión del investigador, no se controlarán con el tratamiento del estudio.

Exclusión.

1. Pacientes que desarrollaron algún evento adverso serio. La seriedad del evento adverso fue determinada por el paciente y/o por el investigador.
2. Retiro del consentimiento informado.
3. Mal apego al tratamiento (se define mal apego al tratamiento cuando el paciente no acudió a más de 1 visita de seguimiento). Se excluirá del estudio pero se incluirá en el análisis.

Definición de las Variables a evaluar y forma de medirlas.

Variables en estudio dependiente (Desenlace).

- Severidad del melasma
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Discreta
 - Unidad de medición.- Unidades (puntos)
 - Operacionalización.- La medición de la severidad del melasma se hará mediante el Índice de Área y Severidad del Melasma (MASI) que consiste en la siguiente ecuación: $0.3 (DF+HF) AF + 0.3 (DMR + HMR) AMR + 0.3 (DML + HML) AML + 0.1 (DC + HC) AC$, donde D se refiere a lo oscuro de la mancha, H es la homogeneidad del pigmento, A es

área, F es frente, MR es malar derecha, ML es malar izquierda, C es mentón y los valores de 0.3 y 0.1 son los porcentajes del área facial total. En este sistema, la cara se divide en 4 parte, la frente, las 2 mejillas y el mentón y a cada uno le corresponde un 30%, salvo al mentón que le corresponde un 10%.

El área afectada se cataloga desde 0 (sin compromiso) a 6 (90 a 100% de afección facial); lo oscuro de la mancha se cataloga de 0 a 4 así como la homogeneidad de la mancha.

Variable independiente (Predictora).

- Tipo de tratamiento
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Nominal (dicotómica)
 - Unidad de medición.- *Ácido dioico ó placebo.*
- Evolución del melasma
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Continua (de razón)
 - Unidad de medición.- *meses*
 - Operacionalización.- Evolución del melasma desde el momento de hacerse detectables las manchas por la paciente.

- Tipo de melasma
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Nominal
 - Unidad de medición.- *Tipos (clasificación clínica)*
 - Operacionalización.- El melasma se catalogará clínicamente como centrofacial, mandibular, malar y mixto.

PROCEDIMIENTO.

1. El paciente fue seleccionado de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México en base a criterios de selección.
2. Al considerar al paciente como apto para el estudio, se procedió a realizar entrevista dirigida donde se interrogó al paciente acerca del consentimiento informado para participación en el estudio (Anexo 1).
3. Se aplicó el cuestionario de colección de datos, por lo que se requirió realizar nuevo interrogatorio y exploración física dirigida (Anexo 2)
4. A los sujetos seleccionados se les asignó un número de sujeto único con el que se identificaron.

5. A las pacientes se les asignaron 2 frascos de Eucerín fluido despigmentante (proporcionado por el laboratorio Beiersdorf) por mes; considerando que al aplicarlo diariamente se utilizaban aproximadamente 1 a 2 ml de producto.
6. La aplicación del medicamento fue en las noches y se indicó a las pacientes que de preferencia realizara la aplicación a la misma hora. Se indicó de manera precisa e inquisitiva en que discontinuará cualquier otra crema cosmética o anti-ritides que hubiera estado utilizando antes del estudio.
7. Se requirieron un total de 4 visitas durante el estudio. Se realizaron revisiones programadas: Una visita basal y después al primero, segundo y tercer mes de tratamiento.
8. La evaluación de la eficacia fue a través de la comparación del MASI basal y el MASI final. Sin embargo se realizó también iconografía convencional a color con cámara digital Fehrgan La seguridad se evaluó registrando los eventos adversos. Se dio seguimiento a los mismos durante 2 meses posteriores al estudio.

Análisis Estadístico.

Todos los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen. Se obtuvieron estadísticas descriptivas en cada visita del estudio. Para las variables continuas se incluyeron la media, desviación estándar, máximo y mínimo. Para el análisis comparativo entre las diferentes mediciones se utilizará una prueba de Friedman mientras que para el análisis de la medición basal con cada una de las mediciones se hará una prueba de t para muestras dependientes.

Aspectos Éticos y de Bioseguridad.

Se garantizó la autonomía del paciente solicitando la firma de una carta de consentimiento, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto redunde en la calidad de su atención.

La investigación se clasificó como de riesgo mínimo. El medicamento en cuestión se ha reportado en estudios en población anglosajona como seguro, asimismo el melasma es una enfermedad que no afecta la salud física del paciente, aunque se cataloga como una patología que puede afectar la calidad de vida del paciente que la padece. El proyecto se sometió a consideración del Comité de Investigación y Ética del Hospital General de México.

RESULTADOS

Pacientes.

Se estudió un total de 90 pacientes, de los cuales 66 fueron elegibles para el estudio. Fueron divididos en tres grupos en base a la severidad del MASI, de manera arbitraria en leve (menor o igual a 15), moderado (de 16 a 31 puntos) y severo (mayor o igual a 32). Se les trató con Acido Dioico al 1% en fluido con aplicación tópica a toda la superficie facial dos veces al día durante 3 meses con seguimiento mensual y un mes posterior a la suspensión del tratamiento.

El promedio de edad del grupo fue 43.24 ± 7.73 (intervalo 30-65). El promedio de edad del grupo con melasma leve fue 43.73 ± 7.56 años (intervalo 34-57), del moderado 40.91 ± 7.2 (intervalo 30-54), y del severo 47.25 ± 2.36 (intervalo 44-49).

CARACTERÍSTICAS DEL MELASMA

Como se mencionó, el melasma fue estatificado en base a su severidad de acuerdo al MASI y de manera arbitraria en 3 grupos (Melasma Leve, moderado y severo).

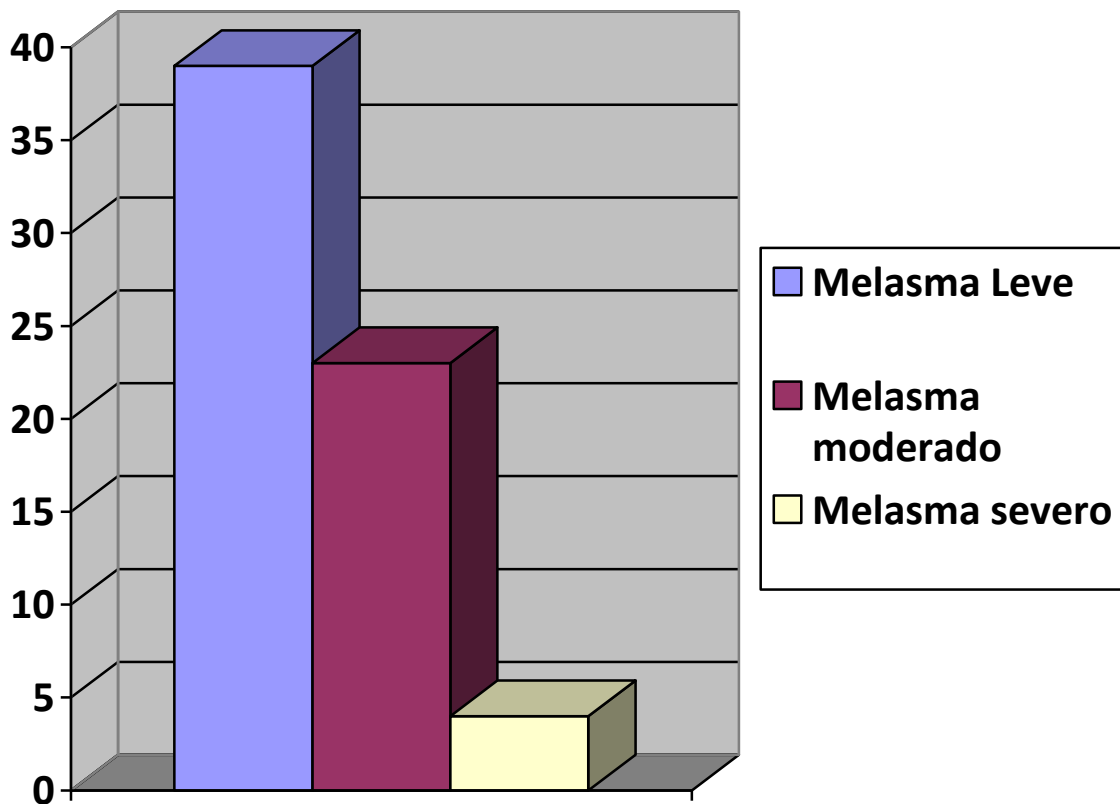
No se realizó cronometría o algún otro método para evaluar intensidad del pigmento en los pacientes estudiados, la valoración de la severidad de la mancha incluyó únicamente el Índice MASI.

EVOLUCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO.

Se incluyeron 66 pacientes del género femenino, ningún paciente masculino fue incluido en el estudio.

De las 66 pacientes que se incluyeron en el estudio, 39 presentaban Melasma Leve, 23 Melasma moderado y 4 Melasma severo de acuerdo a la medición con la fórmula de MASI.

Gráfica 1. Relación de pacientes con Melasma leve, moderado y severo.



Todos los pacientes fueron valorados con una medición basal (visita 0) encontrando como promedio un puntaje de MASI de 15.3 ± 9.59 (intervalo 3-48).

Todos los pacientes fueron valorados al primero, segundo y tercer mes de tratamiento y una visita posterior al mes sin tratamiento para valorar el efecto continuado del medicamento y sus posibles eventos adversos desarrollados.

En la primera visita (a las 4 semanas) encontramos que el promedio de medición del MASI había disminuido considerablemente (10.62 ± 8.154 puntos de severidad). En el grupo leve la mejoría de 30%; en el grupo moderado la mejoría fue del 20% y 15% en el grupo de melasma severo.

La disminución en el promedio del MASI fue continuo en la mayoría de los pacientes, ya que observamos en cada visita menor intensidad de la mancha, aunque el descenso en el puntaje del MASI fue más marcado durante el primer mes de tratamiento; en todos los pacientes se observó una mejoría casi constante.

Encontramos entonces, que para la segunda visita (semana 8) el promedio del MASI fue de 7.75 ± 5.76 puntos.

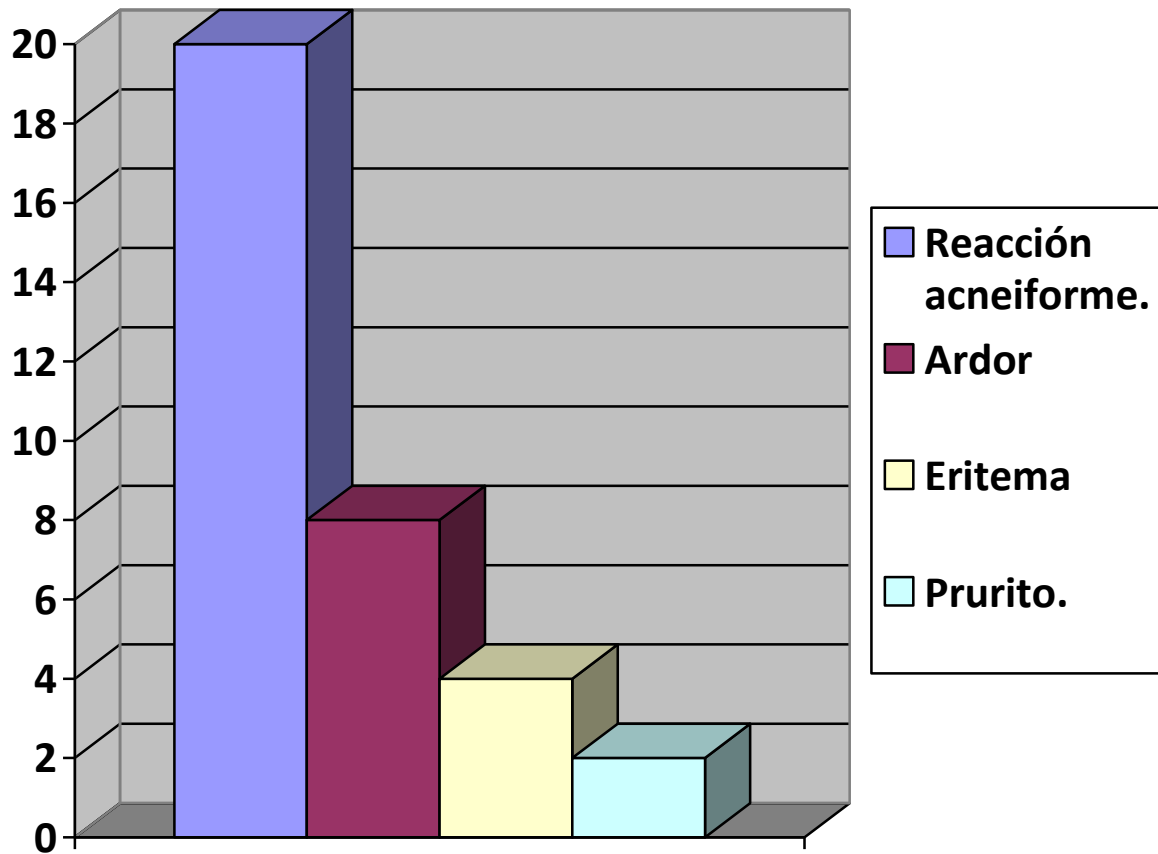
En la tercera visita, a las 12 semanas del inicio del tratamiento, habían disminuido aún más la intensidad de la mancha, reportándose un MASI promedio de 6.22 ± 5.36 puntos.

Para poder valorar el efecto sostenido del tratamiento, se valoraron a todos los pacientes un mes posterior a la suspensión del tratamiento. Se obtuvo así que en esta última visita los pacientes mantenían una intensidad menor del pigmento del melasma, encontrando un promedio de MASI de 6.33 ± 5.25 puntos.

El descenso en la intensidad de la mancha que observamos mes con mes para estos pacientes con aplicación de manera tópica de AD1% dos veces al día es significativo estadísticamente con una $p=0.001$ obtenido con prueba de Friedman.

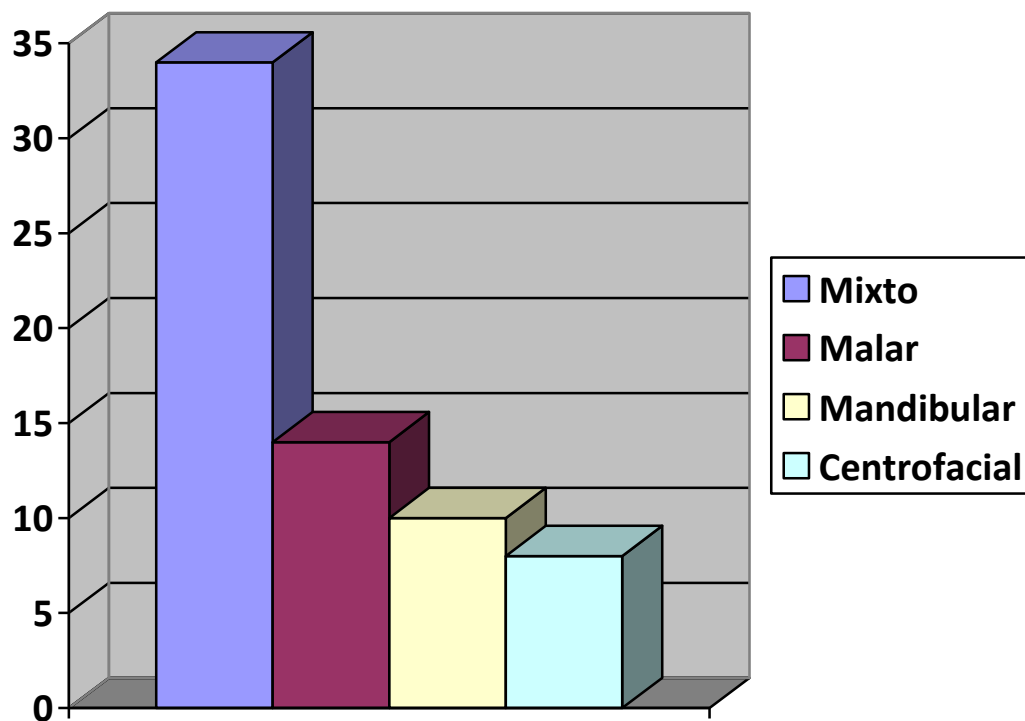
En cuanto a la frecuencia de presentación de efectos adversos los más frecuentes fueron: 20 pacientes (30.3%) presentaron reacción acneiforme, 8 pacientes (12.2%) presentaron ardor; 4 pacientes (6.06%) tuvieron eritema y 2 pacientes (3.03%) prurito.

Gráfica 2. Eventos adversos presentados.



De acuerdo a la clasificación del melasma por tipo se obtuvo lo siguiente: 34 pacientes (52%) con melasma mixto, 14 (21.2%) con Melasma Malar, 10 (15.1%) con Melasma mandibular y 8 (12.1%) con Melasma centrofacial.

Gráfica 3. Comparación intergrupar de acuerdo al tipo de Melasma.



Comparación del MASI BASAL con el MASI FINAL en el grupo correspondiente a Melasma Leve; 39 pacientes con MASI igual o menor a 15). De las 39 pacientes solo 29 (74.3%) continuaron el protocolo.

MELASMA LEVE.

MASI BASAL	MASI FINAL
3	2
8.7	8.2
8.8	7.3
8.1	5.6
3	2.2
10.8	2
8	2
11.7	3.1
4.9	1.8
6.2	3.5
6.4	2.7
6.2	1.4

9	2.4
8.7	2.2
7.8	2
6.9	2.2
13.4	7.2
7.4	2.2
12.7	5.8
9.3	8.4
4.6	3.7
5	3
8.7	4
12	4
3.6	4.2
14.4	8.4
10.5	4.2
15.3	5.2
12.4	10.2

MELASMA MODERADO.

En el grupo de Melasma moderado iniciaron 23 pacientes el protocolo de estudio, sin embargo solo 14 (60%) continuaron asistiendo a sus revisiones.

MASI BASAL	MASI FINAL.
17.4	5.6
26.8	13.2
19.5	4
18.6	15.2
29	10.8
24.6	11.2
20.4	7.8
30	7.5
19.8	8.7
28.8	6.4
19.1	6.2
21.6	15.9

MELASMA SEVERO.

Cuatro pacientes entraron en la categoría de Melasma severo y 1 de las pacientes no terminó el protocolo.

MASI BASAL	MASI FINAL.
48	16.8
33	12.1
39.9	27.9

**COMPARACIÓN DE LA EVALUACIÓN DEL MASI BASAL CON EL PRIMER,
SEGUNDO Y TERCER MES DE SEGUIMIENTO.**

Al incluir a las pacientes en el protocolo de estudio se les realizó una medición basal de MASI. Posteriormente se citaron al primero, segundo y tercer mes de tratamiento y se realizaba también medición de MASI para evaluar la respuesta al tratamiento, además del registro iconográfico. Se registraban también los efectos adversos si es que éstos se presentaban y se realizaba el canje de frascos de producto utilizado (Eucerín fluido despigmentante con ácido dioico al 1%) .

En la siguiente tabla se hace una comparación del MASI registrado en la visita basal así como en la Primera, segunda y tercer visita para evaluar la respuesta al tratamiento.

La prueba de Friedman que se realizó (valor de P) nos indica que el resultado obtenido es estadísticamente significativo, lo que se traduce en la eficacia en la mejoría del Melasma.

DIOICO 1%	MASI BASAL	1er MES	2DO. MES	3ER. MES	VALOR DE P*
	14.52 +/- 3.4	10.62 +/- 3.3	7.75 +/- 1.8	6.05 +/- 1.2	0.001

* Prueba de Friedman.

COMPARACIÓN PARA VALORAR EVOLUCIÓN ENTRE EL MASI BASAL Y LA PRIMERA, SEGUNDA Y TERCERA VISITA Y SU VALOR ESTADÍSTICO.

En la siguiente tabla se hace una comparación del MASI basal con el MASI en la Primera visita; el MASI basal con la segunda visita y el MASI basal con la tercera visita. Esto se hizo con la finalidad de analizar si la respuesta al tratamiento se obtenía desde el inicio del tratamiento y si ésta respuesta continuaba y se mantenía durante las visitas subsecuentes. Se realizó prueba de t para muestras independientes. En ésta tabla podemos resumir que la mejoría con el ácido dioico al 1% se observa desde el primer mes de tratamiento, persiste la mejoría y continúa hasta el cuarto mes de tratamiento (que se cumple con la tercera revisión). El valor de P nos indica que la mejoría observada es estadísticamente significativa.

GRUPO	MEDIA	EE	VALOR DE P
BASAL- PRIMERA REVISIÓN	3.89	0.59	0.001
BASAL- SEGUNDA REVISIÓN	6.79	0.83	0.001
BASAL- TERCERA REVISIÓN	8.21	1.13	0.001

Prueba de t para muestras dependientes; $p = < 0.05$.

COMPARACIÓN INTERGRUPAL CON RESPECTO A LA EVOLUCIÓN AL INICIO DEL TRATAMIENTO (MASI BASAL) AL TÉRMINO DEL MISMO (MASI FINAL).

En ésta tabla se realiza un análisis para observar cuál es el grupo que presenta mejor respuesta al tratamiento. Es contundente que el porcentaje de mejoría fue mayor en las pacientes con Melasma leve, posteriormente en el melasma moderado y finalmente en el Melasma severo.

De manera categórica podemos afirmar que el ácido dioico constituye una buena opción terapéutica preferentemente para las pacientes con Melasma leve y moderado.

Grupos de Melasma con respecto a la medición de MASI.	PORCENTAJE DE MEJORÍA. (MASI BASAL A MASI FINAL)*
GRUPO I: MELASMA LEVE. (MASI BASAL – MASI FINAL) *	65%
GRUPO II: MELASMA MODERADO (MASI BASAL-MASI FINAL) *	42.8%
GRUPO III: MELASMA GRAVE. (MASI BASAL- MASI FINAL) *	35%

Kruskal Wallis, p= <0.05.

DISCUSIÓN.

Como sabemos el Melasma es la hiperpigmentación facial adquirida más frecuente y una de las principales causas de consulta, tanto para el médico general como para el dermatólogo. El melasma llega a afectar hasta la mitad de las mujeres de raza latina en el embarazo y hasta el 40-50% de mujeres con fototipos III a IV. (34, 35). Esta es motivada por razones médicas, cosméticas o por la creencia errónea de que se trata de una condición secundaria a trastornos hepáticos o renales. La etiopatogenia inespecífica y multifactorial de éste trastorno ha determinado una diversidad de alternativas terapéuticas, lo cual dificulta una secuencia óptima y conduce a fallas terapéuticas que consumen tiempo y recursos económicos del paciente o de las instituciones de salud. (37) Además, que repercuten negativamente en la calidad de vida del paciente al no ver satisfechas sus expectativas de mejoría. (38,39).

Esta situación general la necesidad de definir conductas terapéuticas eficaces y seguras que provean al clínico de elementos certeros de decisión para lograr una pronta mejoría y la optimización de recursos económicos personales, familiares o institucionales.

A pesar de que se cuenta con una amplia gama terapéutica, incluso ya formulaciones comerciales con dobles y triples formulaciones es importante continuar la investigación de nuevas sustancias que ofrezcan al paciente resultados favorables, mínimos o nulos efectos mínimos, aplicación práctica del producto y accesibilidad en el costo del tratamiento. Existen estudios en los que se observa muy buena

respuesta con el uso de fórmulas triples sin embargo se recalca siempre el uso de éstos por tiempos cortos ya que la presencia de reacciones adversas es un hecho inerente a los mismos.(40)

El ensayo clínico no controlado, abierto, unicéntrico realizado en el servicio de Dermatología del Hospital General de México, se llevó a cabo durante un semestre, por medio de la selección de pacientes de la consulta externa del servicio y consentimiento informado de los mismos para evaluar la eficacia y seguridad del AD1% en el manejo del melasma leve a severo en cara en pacientes con fototipo IV de Fitzpatrick.

Se estudiaron un total de 66 pacientes, divididos en tres grupos en base a la severidad del melasma por medio del MASI, categorizando los grupos como leve (menor o igual de 15 puntos); moderado (entre 16 y 31 puntos de MASI) y severo (mayor o igual a 32).

Se aplicó el tratamiento a estos sujetos de estudio, haciendo evaluaciones mensuales hasta completar tres revisiones y una de seguimiento postratamiento. Se logró así determinar la eficacia del AD1% en el control de la pigmentación en el melasma facial leve a severo mediante la disminución en el promedio del MASI valorado desde la visita 0 (basal) y los controles posteriores a las 4, 8 y 12 semanas.

Se encontró mejoría notoria de manera continua y sostenida en la mayoría de los pacientes con disminución en el promedio del MASI con la aplicación facial dos veces al día del AD1%, esto en todos los meses de manera individual y comparada con la valoración basal. Esto con significancia estadística en todos los casos Friedman, $p=0.001$.

Los resultados de este estudio permiten concluir que el AD1% representa una nueva alternativa en el tratamiento inicial del melasma. Su eficacia es similar a la observada con la hidroquinona 2% (en base a estudios en la literatura con la hidroquinona 2%, donde se reporta una eficacia a 12 semanas de hasta 50%, sin embargo, no ha habido estudios comparativos con ambos productos), tratamiento estándar actual del melasma. La ventaja del AD1% con respecto a la hidroquinona es que puede usarse en el día y durante periodos prolongados. (32, 33)

La hidroquinona, pese a tener una eficacia ampliamente probada como despigmentante, presenta varias limitaciones relacionadas con su seguridad. Es difícil obtener una formulación cutánea con hidroquinona que presente una adecuada estabilidad química. La hidroquinona es, además, un agente oxidante altamente reactivo que se combina en forma rápida con el oxígeno; las cremas con hidroquinona sufren un cambio de coloración hacia un tono amarillento a medida que el proceso oxidativo se lleva a cabo. (41, 42)

La oxidación de la hidroquinona no solamente implica una reducción de la eficacia del producto, sino también la generación de productos tóxicos para los melanocitos, como la benzoquinona y la hidrobenzoquinona. Asimismo, el uso de hidroquinona se ha relacionado con otros eventos adversos, como la dermatitis por contacto alérgica e irritativa, cambios en la coloración de las uñas, hiperpigmentación postinflamatoria, ocronosis, etc. La ocronosis se define como el depósito de pigmento a nivel de dermis papilar y representa el evento adverso crónico más importante de la hidroquinona, siendo la presentación de este evento, directamente proporcional al tiempo de uso de hidroquinona. Se ha informado además, que la administración oral de hidroquinona en animales de laboratorio produce cáncer, aunque la carcinogenicidad en humanos no ha sido establecida. (41, 43, 44)

La aplicación tópica del AD1% no se ha relacionado con estas complicaciones, por lo cuál representaría un agente con un mejor perfil de seguridad para el tratamiento del melasma, aunque se necesitan más estudios para establecer el perfil de seguridad del AD1%.

En el presente estudio se encontró que el AD1% presenta escasos eventos adversos, sin embargo, destaca la reacción acneiforme, que no se puede determinar si es producto del ingrediente activo o del excipiente de la formulación comercial, el cual, incluso en fluido es demasiado oleoso.

CONCLUSIONES.

1. El ácido dioico es una nueva alternativa de Tratamiento inicial del Melasma, especialmente si es Leve.
2. Tiene como ventajas utilizarse también en el día y por tiempo prolongado.
3. Los eventos adversos son mínimos y se presentan de manera poco frecuente.
4. Se necesitan más estudios sobre todo de cegados y controlados.

ANEXOS.

ANEXO 1. CARTAS DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN.

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

ANEXO 4: FOTOS.



México, D. F., a 6 de marzo de 2007.

Of. No. CI/07/049

DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Estimada Dra. Ponce:

A través de este conducto, hago de su conocimiento que la Comisión de Investigación determinó la aprobación del protocolo titulado "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO AL 1% CON FLUIDO EN EL MANEJO DEL MELASMA EN MUJERES ADULTAS CON FOTOTIPO III".

Sin más por el momento quedo de Usted.

Atentamente,
"UNA VIDA AL CUIDADO DE LA VIDA"

DR. JAIME BERUMEN CÁMPOS
Presidente de la Comisión de Investigación





México, D. F., a 6 de marzo de 2007.

Of. No. CI/07/049

DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Estimada Dra. Ponce:

A través de este conducto, hago de su conocimiento que la Comisión de Investigación determinó la aprobación del protocolo titulado "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO AL 1% CON FLUIDO EN EL MANEJO DEL MELASMA EN MUJERES ADULTAS CON FOTOTIPO III".

Sin más por el momento quedo de Usted.

Atentamente,
"UNA VIDA AL CUIDADO DE LA VIDA"

DR. JAIME BERUMEN CÁMPOS
Presidente de la Comisión de Investigación



Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

Eficacia y Seguridad del ácido dioico al 1% en fluido en el manejo del melasma en mujeres adultas con fototipo IV.

Investigadores:

Dra. Rosa María Ponce Olivera. Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

Dr. Andrés Tirado Sánchez. Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

1. El proyecto de investigación corresponde a Riesgo mínimo, esto es, debido a la aplicación de un medicamento tópico que tiene como antecedente ser seguro en pacientes con piel blanca.

2. Apartados

I. El médico del estudio invita al paciente a participar en un estudio de investigación debido a que padece una enfermedad llamada melasma, que es una enfermedad que tiene manchas en la cara y que no afecta su salud física. En este estudio se evaluará un nuevo medicamento para tratar el melasma, enfermedad que usted tiene.

El medicamento que se va a usar se llama ácido dioico y se usará para tratar el melasma, sin embargo, se requerirá comparar el efecto del medicamento con un

producto muy parecido que no tendrá efecto en su enfermedad, pero que es necesario ya que sin esto, no sería posible valorar adecuadamente la respuesta del medicamento que estamos estudiando.

II. Si participa en este estudio, requeriremos que acuda 4 veces, en la que tomaremos todos los datos necesarios para su participación. El objetivo del estudio es evaluar el tratamiento del melasma con ácido dioico, que se comparará con el uso de un producto sin efecto en su enfermedad. Si usted acepta participar, puede tocarle el medicamento o el producto sin efecto en su enfermedad.

III. Fuera del tiempo que pierde en la consulta, no hay otra molestia que contemplar, salvo los eventos adversos que el tratamiento puede llegar a tener. Estos eventos adversos incluyen irritación en el lugar donde se aplique, que puede ocasionar comezón por un tiempo corto solo en el sitio de dicha aplicación.

El medicamento (cualquiera que sea), le será proporcionado por el investigador y usted lo aplicará diariamente en su casa por las noches.

IV. Es posible que este nuevo estudio nos permita obtener un tratamiento efectivo y seguro para el melasma, sin embargo, es importante que conozca que este estudio no es del todo infalible y puede darnos resultados no útiles. Su participación en el estudio podría no beneficiarlo, pero si podría ayudar a otras personas que tienen la misma enfermedad que usted, todo esto, gracias a la información que obtengamos.

V. Gracias a la información que se obtenga se podría tener otra opción para el manejo del melasma, enfermedad que aunque no afecta su salud física, si puede condicionar problemas en su estado de ánimo y calidad de vida.

VI. El médico del estudio está para servirle y para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca del estudio que ya le mencionamos o de otra cosa del mismo.

VII. Usted como paciente no renuncia a ninguno de sus derechos legales por el hecho de firmar esta carta de consentimiento. Su firma como paciente indica que ha leído y comprendido la información de esta carta. Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio y que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien, y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Asimismo, usted comprende que su participación en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado). El no desear participar en el estudio no le traerá ningún problema, nadie se enojará con usted como paciente o con sus familiares y su decisión no tiene nada que ver en la atención médica a la que el paciente tenga derecho en esta institución de salud.

VIII. El paciente tiene derecho a que nadie sepa que usted participó en el estudio y toda la información que tengamos en este estudio permanecerán confidenciales, dentro de los límites que marque la ley.

Es posible que los resultados del estudio, cualquiera que sean, se publiquen en una revista seria, por lo que usted mediante la firma de este documento lo autoriza, siempre y cuando se mantenga secreta u oculta la identidad del paciente.

IX. El paciente tendrá derecho a conocer los resultados del estudio, también a que se les explique lo que significan dichos resultados.

X y XI. Ni al paciente ni a los familiares se le cobrarán nada por el medicamento ni por las consultas relacionadas con el estudio. El tratamiento y las consultas serán gratuitas solo durante el estudio.

La atención de problemas de salud que no se relacionen con este estudio seguirá siendo responsabilidad del paciente, como lo hace habitualmente.

Ni el paciente ni los familiares recibirán compensación económica por la participación del paciente en el estudio.

En caso de algún problema relacionado con la investigación y que requiera ser revisado por un médico, este servicio será proporcionado en su totalidad por los investigadores hasta su resolución. No será posible la ayuda económica (indemnización) en caso de algún tipo de complicación relacionada con el estudio debido a que no contamos con recursos suficientes.

XII y XIII.

Nombre o huella digital del paciente _____ Fecha _____

Testigo 1(Nombre) _____ Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2 (Nombre y Dirección) _____ Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

XIV. Si el paciente o los familiares creen que el paciente tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato a la Dra. Rosa María Ponce Olivera, Tel. 5652-3999, celular 5554-03-2049 (las 24hrs), com. 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs) o al Dr. Andrés Tirado Sánchez al celular 5530-48-6622 las 24hrs.

XV. En caso de requerir atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos.

Título del Proyecto de Investigación:

Eficacia y Seguridad del ácido dioico al 1% en fluido
en el manejo del melasma en mujeres adultas con fototipo IV.

México, D.F. a _____ de _____ del 2007

Nombre _____

Número de expediente _____

Número de registro único _____

Edad _____

Tipo de melasma _____

Evolución del melasma en meses _____

Programa de visitas. Valoración de Eficacia del Tratamiento

Visita	MASI
Basal	
Visita 1	
Visita 2	
Visita 3	

Programa de visitas. Valoración de la Seguridad del Tratamiento.

Visita	Evento Adverso
Basal	
Visita 1	
Visita 2	
Visita 3	

REFERENCIAS

1. Gupta A, Gover Melissa, Nouri Keyvan, Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:59-66
2. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453– 7
3. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983;81:543– 5
4. Grimes PE, Stockton T. Pigmentary disorders in blacks. *Dermatol Clin* 1988;6:271 –81
5. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S272-81
6. Sánchez M. Cutaneous diseases in Latinos. *Dermatol Clin* 2003; 21: 689–697
7. Martínez H V. “Primer estudio diagnóstico de melasma mediante 4 técnicas para establecer tipo y severidad entre los pacientes de la consulta externa de dermatología”. Tesis de Posgrado en Dermatología. UNAM, México 2005
8. Im S, Moro O, Peng F, et al. Activation of cyclic AMP pathway by alpha-melanotropin mediates the response of human melanocytes to ultraviolet B radiation. *Cancer Res* 1998; 58(1):47–54
9. Im S, Kim J, On W, et al. Increased expression of [alpha]-melanocyte stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002; 146:165–167
10. Sánchez NP, Pathak MA, Sato S, et al. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981; 46:698–710

11. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of Hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 181:91–98
12. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1997; 199:95-99
13. Johnston GA, Sviland L, McLelland J. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol* 1998; 139:932
14. Hassan I, Kaur I, Sialy KR, et al: Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol* 1998; 25:510-512
15. Lufti RJ, Fridmanis M, Misrunas AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:28–31
16. Trout C. Disorders of Hyperpigmentation. *Dermatology*, Jean L Bologna; 2003: 975-977
17. Kang WH, Yoon KH, Lee E-S, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002; 146: 228–237
18. Victor F, Gelber J, Rao B. Melasma: A Review. *J Cutan Med Surg* 2004; 97–102
19. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37: 897-903
20. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1999; 22:443-447

21. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, et al: Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol* 1989; 143(suppl) :58-61
22. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41:780-798
23. Kim NY, Pandya AG. Pigmentary diseases. *Med Clin North Am* 1998; 2:1185-1207
24. Lim JTE, Tham SN: Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg* 1997; 23:177-179
25. Manaloto RMP, Alster T. Erbium: YAG Laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999; 25:121-123
26. Grimes P. Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2006; 77 (33): 17784
27. Torok H, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, Tretinoin 0.05%, Fluocinolone Acetonide 0.01%. A Safe and Efficacious 12-Month Treatment for Melasma. *Cutis*. 2005;75:57-62
28. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999; 25(4): 282-4
29. Guevara IL. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42(12): 966-72

30. Grimes PE. A micro sponge formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Cutis* 2004; 74(6): 362-8
31. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72(1): 67-7
32. Wiechers JW, Rawlings AV, Garcia C, Chesné C, Balaguer P, Nicolas JC, Corre S. A new mechanism of action for skin whitening agents: binding to the peroxisome proliferator-activated receptor. *Int J Cosm Sci* 2005; 27: 304.
33. Thirion L, Piérard F, Pierard GE. Whitening effects of a dermocosmetic formulation: a randomized double-blind controlled study on melasma. *Int J Cosm Sci* 2006; 28: 263.
34. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol.* 2006;45:285-8
35. Burkhart CG. Chloasma in a man due to oral hormone replacement. *Skinmed.* 2006;5:46-7
36. Nussbaum R, Benedetto AV. Cosmetic aspects of pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006;24:133-41
37. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(Suppl 2):S272-81
38. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:59-66

39. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, Feldman SR, Chren M. Epidemiology and Health Services Research Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *British Journal of Dermatology*.2003; 149: 572-7.
40. Torok HM. A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with a triple combination cream. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7:223-30
41. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. Barcelona. Mosby;2004.
42. Odom R, James W, Berger T. *Andrew's Dermatología Clínica*. Madrid. Marbán;2004.
43. 16. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 6ª Edición. Buenos Aires. Panamericana;2005.
44. Jimbow K, Minamitsuji Y. Topical therapies for melasma and disorders of hyperpigmentation. *Dermatologic Therapy*.2004;14:35-45.