



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR EDUARDO LICEAGA.
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**

**“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE ARBUTINA 5% + ACIDO
GLICÓLICO 10% + ÁCIDO KÓJICO 2% EN CREMA CONTRA HIDROQUINONA 4%
EN EL MANEJO DEL MELASMA FACIAL EN MUJERES CON FOTOTIPO III-IV DE
FITZPATRICK”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA**

**PRESENTA
DR. CÉSAR EFREN FRAGOSO COVARRUBIAS**

**ASESOR DE TESIS: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CUERPO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2014



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.

TITULO:

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE ARBUTINA 5% + ACIDO GLICÓLICO 10% + ÁCIDO KÓJICO 2% EN CREMA CONTRA HIDROQUINONA 4% EN EL MANEJO DEL MELASMA FACIAL EN MUJERES CON FOTOTIPO III-IV DE FITZPATRICK”

**DR. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ
DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

AUTOR DE TESIS

DR. CÉSAR EFREN FRAGOSO COVARRUBIAS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

TUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
JEFE DE SERVICIO DERMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DE CURSO DERMATOLOGÍA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

CO-TUTOR DE TESIS

DR ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DERMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA

DEDICATORIA.

HIJO:

Porque desde que llegaste a mi vida cada día me enseñas más....

Porque con cada gesto, palabra y ruido que sale de tu boca alimentas mi alma y mi corazón....

Porque con tu forma diferente de ver la vida me has enseñado a ver lo mejor, dar lo mejor y ser lo mejor cada día...

AMIGA, AMANTE, ESPOSA Y COMPAÑERA DE VIDA:

Porque no importan las pruebas tan difíciles que la vida nos ponga ni tampoco todos los problemas que nos rodeen... cada día al despertar a tu lado me das la fuerza para luchar con todo y por todo...

Porque sin importar lo que sea siempre estás a mi lado en todo momento, apoyándome, dándome palabras de amor y de aliento, amándome y enseñándome que pase lo que pase siempre debe existir bondad en mi corazón...

Porque todo lo que tengo y soy te lo debo a cada instante desde que llegaste a mi vida...

GRACIAS...

ÍNDICE.

Resumen estructurado	1
Antecedentes	1
PARTE I. Marco Teórico	
Definición	6
Epidemiología.....	6
Etiopatogenia	7
Cuadro Clínico y clasificación.....	11
Severidad	12
Histopatología	16
Diagnóstico diferencial.....	17
Tratamiento.....	18
Calidad de vida.....	40
PARTE II. Metodología	
Planteamiento del problema.....	43
Pregunta de investigación.....	43
Justificación.....	43
Hipótesis.....	44
Objetivos.....	44
Metodología.....	45
Población y tamaño de muestra.....	47
Criterios de selección.....	49
Variables.....	51
Procedimiento.....	53
Análisis estadístico.....	54
Aspectos bioéticos y bioseguridad.....	55
PARTE III. Resultados	
Pacientes.....	56
Características del melasma.....	57
Evolución del grupo de estudio.....	59
Efectos secundarios.....	61
PARTE IV. Discusión	64
PARTE V. Conclusiones	68
PARTE VI. Anexos	70
PARTE VII. Bibliografía	86

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Antecedentes.

El melasma es una hiperpigmentación adquirida, simétrica, caracterizada por manchas color café claro a oscuro, de formas irregulares, que afecta zonas de la cara expuestas al sol (principalmente mejillas, frente, labio superior y mentón) y que pueden tener una extensión variable. Dentro de su sinonimia se encuentran los términos “cloasma”, “máscara del embarazo” y, más frecuentemente “pañó”. En América Latina constituye del 4 al 10% de la consulta dermatológica. En México, el 60% de la población lo padece en algún grado; 90% más frecuente en mujeres. En el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, constituye el tercer motivo de consulta en el servicio de Dermatología. Es más frecuente en fototipos de piel III-IV de Fitzpatrick. Su etiología permanece incierta, relacionándose a una gran cantidad de factores asociados, desencadenantes y exacerbantes. Clínicamente afecta zonas expuestas, principalmente la cara y en menor proporción cuello y brazos, caracterizándose por manchas circunscritas de color café claro a oscuro, ocasionalmente grisáceo, de evolución crónica, recidivante, que puede llegar a ser recalcitrante. El melasma tiene un impacto cosmético en la mayoría de las mujeres, causando estrés emocional y psicosocial importante, jugando un papel importante en la vida de quienes lo padecen y cuenta con una carga social importante. Se debe considerar al melasma como una enfermedad que tiene un gran impacto en la calidad de vida.

El grado de severidad del melasma habitualmente no se correlaciona con el impacto en la calidad de vida ya que su aspecto deteriora la autoestima y su tendencia a la cronicidad tiene un impacto negativo.

El tratamiento del melasma es un reto por su tendencia a la cronicidad, evolución insidiosa y resistencia a tratamiento. Los principales objetivos incluyen la prevención, reducción en la severidad de la recurrencia, reducción del área afectada, mejora del defecto cosmético y menor tiempo de reducción de despigmentación, todo esto con los menores efectos secundarios. Los principales pilares del tratamiento lo constituyen la educación para el apego terapéutico, la disminución de la exposición de factores de riesgo así como la fotoprotección. La hidroquinona sigue siendo el pilar del tratamiento farmacológico, sin embargo, dado sus efectos irritativos locales y sistémicos, se hacen necesarias nuevas opciones de tratamiento.

La combinación de ácido kójico, arbutina y ácido glicólico es novedosa, teniendo las ventajas de un despigmentante como la hidroquinona pero con menores efectos adversos manteniendo un perfil de seguridad adecuado, sin embargo no existen estudios comparativos sobre la eficacia y seguridad de la combinación con hidroquinona al 4% en pieles mexicanas.

Objetivo.

Evaluar la eficacia (basada en el MASI y en el Sp-MelasQoL), tolerabilidad y seguridad de un preparado con arbutina 5%, ácido glicólico 10% y ácido kójico 2% en crema en mujeres mexicanas con fototipo III-IV con melasma.

Hipótesis.

El compuesto preparado con arbutina 5% + acidoglicólico 10% + ácido kójico 2% en crema es más eficaz y seguro en el manejo del melasma en mujeres mexicanas con fototipo III-IV en comparación con hidroquinona al 4%, obteniendo una reducción de hasta el 65% de la severidad de la enfermedad y una disminución importante en el impacto en la calidad de vida.

Metodología.

Se realizó un ensayo clínico controlado, abierto, para evaluar la eficacia y seguridad de la triple combinación versus hidroquinona 4% en el melasma facial en mujeres mexicanas con fototipo III-IV de Fitzpatrick. La duración del estudio fue de 6 meses. La población estudiada fue aquella registrada en la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México con diagnóstico clínico de melasma. El tamaño calculado de muestra fue de 78 pacientes, a las cuales se les realizó una medición basal del MASI. Se dividió aleatoriamente a las pacientes en 2

grupos; al primero o grupo A, se le aplicó diario un preparado con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido Kójico 2% y al segundo o grupo B, se le indicó la aplicación diaria de hidroquinona 4%, por la noche. Se realizaron mediciones seriadas (cada mes) del MASI, así como registro tanto iconográfico como de efectos secundarios para evaluar la tolerabilidad.

Analisis de datos.

Todos los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen. Se realizaron 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 utilizó una prueba de Friedman mientras que para el análisis de la medición basal con cada una de las mediciones se hizo una prueba de *t* para muestras dependientes. El análisis intergrupar se llevó a cabo mediante una prueba de *t* para muestras independientes.

Resultados.

Un total de 61 mujeres que cumplieron con los criterios fueron reclutadas en el estudio. Se asignaron de forma aleatoria con un total de 31 pacientes para el grupo A y 30 pacientes para el grupo B. La edad promedio fue de 45.41 ± 7.24 años (Grupo A de 46 ± 6.57 años y Grupo B 44.83 ± 7.91 años). El patrón clínico más frecuente fue el centofacial (54%). Se calculó un melasma leve (MASI < 15) en un 88.5% y un melasma moderado (MASI 16-31) en un 11.5%. El grupo A contó con un promedio de MASI 10.68 ± 5.19 (rango 4.6-21.7) y el B con 7.32 ± 5.81 (rango 1.8-23.6). A las pacientes

incluidas en el grupo A se les aplicó un cuestionario MelasQoL cuyo puntaje inicial fue de 40.18 ± 21.15 (rango 7-67). Al final, se calculó un MASI promedio para el grupo A de 7.4 ± 4.22 (rango 2.3-15). mientras que para el grupo B de 4.98 ± 4.2 (rango 0.9-19.6). El puntaje de MelasQoL al final del estudio fue de 33.12 ± 17.79 (rango 2.3-56). Al compararse los puntajes de MASI iniciales y finales en ambos grupos, así como el cuestionario MelasQoL se encontró una diferencia significativa (Grupo A y B con $p < 0.001$). La presencia de efectos adversos fue mucho más frecuente en el grupo A, siendo el más común eritema. No se requirió tratamiento adicional. Solamente una paciente del grupo A abandonó el tratamiento por una irritación severa.

Conclusiones.

La mezcla de arbutina al 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% es una excelente opción de tratamiento, con buenos resultados a corto plazo aunque con mayor aparición de efectos secundarios, principalmente eritema e irritación, que desaparecen de forma sencilla.

Palabras Clave: Melasma, hiperpigmentación, hidroquinona, arbutina, ácido glicólico, ácido kójico, MASI, MelasQoL.

PARTE I. MARCO TEÓRICO

Dentro de las enfermedades de la piel existe un amplio grupo llamado discromías. Estas discromías pueden ser hipopigmentadas o hiperpigmentadas de acuerdo a su cantidad de pigmento. A su vez, por su distribución en circunscritas o difusas. Dentro del grupo de trastornos hiperpigmentados encontramos el melasma.¹

Definición

El melasma o cloasma, también conocido como o paño, vocablo que proviene del griego “*melas*” que significa negro y “*chloazein*” verde, es una enfermedad adquirida que afecta a millones de personas en todo el mundo. Se considera que puede ser desencadenado o exacerbado por la exposición solar y hormonal. Aún se desconoce mucho sobre su patogenia.^{1,2,3,4}

Se define propiamente como una hiperpigmentación adquirida, simétrica, caracterizada por presentar manchas que van de café claro a oscuro, de formas irregulares y que afecta zonas de la cara expuestas al sol (principalmente mejillas, frente, labio superior y mentón) y que pueden tener una extensión variable.^{1,2,5,6}

Epidemiología

El melasma afecta hasta 5 millones de personas en el mundo y principalmente a mujeres. Cerca del 8.8% de las mujeres latinas lo padecen, principalmente porque esta población comprende una mezcla heterogénea de las poblaciones caucásica, asiática, africana e indígena. Solamente afecta en un 10% a la población masculina. En la

población asiática alcanza un 40% en mujeres y hasta un 20% en hombres.^{7,8} En México y Perú constituye cerca del 4 al 10% de la consulta dermatológica.^{2,6}

Esta enfermedad afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes con un fototipo del III al V de Fitzpatrick que habitan en sitios con radiación ultravioleta elevada, convirtiéndose en un reto de tratamiento y una enfermedad que produce un impacto negativo en la calidad de vida de las personas.

Las estadísticas indican que el 41% de las mujeres lo desarrolla posterior a un embarazo y antes de la menopausia.⁴ Solamente el 25% de las mujeres que inicia algún método de anticoncepción desarrollan esta enfermedad. En México, el 60% de las mujeres pueden padecerlo y cerca del 50% de las mujeres embarazadas lo presenta, incrementándose su severidad de forma proporcional al número de embarazos.^{2,3,9,10,11} En total, 48% de todas tiene el antecedente familiar de padecerlo.¹²

En la consulta del servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga es el tercer motivo de consulta según las estadísticas del 2012.

Etiopatogenia

Recientemente se han descubierto nuevos mecanismos patogénicos relacionados con esta enfermedad y se han abierto nuevas líneas de investigación para el entendimiento y tratamiento de la misma.²

Se sabe que existen muchos factores de riesgo entre los que se encuentran el fototipo, la predisposición genética, el uso de anticonceptivos hormonales y el embarazo. Aún es un misterio el por qué sólo algunas áreas del cuerpo son mucho más propensas a presentar melasma. Los receptores hormonales y vasos sanguíneos así

como la densidad de glándulas sebáceas y su actividad, la fototoxicidad y los antioxidantes pueden estar relacionados ^{3,4,6,8}

Un estudio reciente, llevado a cabo en 2009 ⁵, identificó que los principales factores desencadenantes del melasma son el embarazo (del cual 42% aparece antes y 26% durante el mismo), anticonceptivos hormonales, antecedente familiar y exposición solar.

Se sugiere que existe predisposición genética ya que se ha documentado una alta incidencia de la enfermedad en miembros de una misma familia. Se ha determinado que el antecedente familiar puede estar presente desde un 10.2% hasta un 70.4%. En mujeres embarazadas que desarrollan melasma se ha encontrado hasta un 54.7% de antecedente familiar y en la población latina se ha encontrado hasta el antecedente del 70.4% en primer grado y hasta un 3% en familiares de segundo grado.^{4,13}

La radiación ultravioleta hace que se incremente la síntesis de hormona estimulante de los melanocitos alfa (MSH- α) y de pro-opiomelanocortina (POMC) desde los queratinocitos. Tanto la radiación ultravioleta como la luz visible tienen un efecto en la producción del pigmento en la piel.^{14,15}

Cabe mencionar que existe una creciente evidencia de que las zonas con melasma cursan con un incremento en la vascularización cutánea.¹⁶ La radiación ultravioleta estimula la producción de melanina y los efectos en la replicación de los mismos y en la meionogénesis a través de la formación de interleucinas y de la hormona α -MSH y ACTH.^{6,8} El daño en la dermis inducido por la radiación ultravioleta provoca que los fibroblastos produzcan citocinas que estimulan la proliferación de

melanocitos y la melanogénesis. La misma inflamación dérmica produce que los capilares se dilaten y produzcan VEGF, sustancia que tiene un efecto a nivel de melanocitos junto con la liberación de óxido nítrico. Aún no se ha dilucidado a ciencia cierta los efectos de estas sustancias en la patogenia del melasma pero se considera que estas sustancias favorecen la melanogénesis, reproducción celular y actividad metabólica en los melanocitos. Así mismo, se activan los queratinocitos y fibroblastos al liberar sustancias que estimulan a los melanocitos tales como el óxido nítrico que induce la producción de factores de crecimiento epidérmico, como la interleucina 1, el factor de crecimiento fibroblástico beta, melanotropinas y el factor de necrosis tumoral, todos los anteriores mitógenos para los melanocitos.^{5,14}

El daño solar altera la función de barrera de la piel, aspecto que conlleva a un retraso en la restauración de la barrera cutánea. La piel del paciente con melasma muestra daño solar inducido por la radiación ultravioleta, lo cual puede favorecer una alteración en la función de barrera. Un estudio en 2012¹⁷ demostró que la principal vía metabólica dañada en la piel de los pacientes con melasma es la del metabolismo de lípidos. Los genes principalmente afectados son el *PPARA*, *ALOX15B*, *DGAT2L3* y *PPARGC1A*. Todos estos genes intervienen en la síntesis de lípidos que tienen una función importante en la formación de la barrera cutánea.

El papel hormonal en el melasma no está claro del todo. Principalmente se sabe que los melanocitos presentan receptores intracitoplasmáticos e intranucleraes para estrógenos.⁴ Cultivos de melanocitos en medios ricos en estrógenos conllevan a un aumento en la proliferación celular y, de forma paradójica, tienden a disminuir la actividad de la tirosinasa.^{2,6} Por otra parte, el uso de anticonceptivos hormonales ha sido

asociado a la aparición de melasma con una frecuencia del 29% de los casos y, de estos, hasta el 87% de los casos se incrementa o desarrolla con el embarazo.^{6,12} En promedio, el 42% de pacientes presentan melasma después del embarazo (36-47%).^{11,13} Además, las mujeres que presentan descontrol hormonal o en su defecto síndrome de ovario poliquístico son más propensas a desarrollar melasma.¹⁸

Se considera que las circunstancias que elevan el estrés pueden incrementar la severidad del melasma. Se cree que el hipotálamo produce hormona estimulante de los melanocitos. La participación del hipotálamo en el sistema límbico sugiere que las emociones y las reacciones ante el estrés pueden inducir la pigmentación en algunas personas con predisposición. Por ello, un estudio ha demostrado que las poblaciones con mayor ansiedad y uso de antidepresivos presentan más frecuentemente melasma en comparación con sujetos control.¹⁸

Otros factores de riesgo asociados son:

- Hipotiroidismo: Se ha encontrado que el 70% de las mujeres que presentan melasma durante un embarazo o durante la toma de anticonceptivos hormonales pueden presentar alteraciones tiroideas mínimas. De igual forma, pacientes con melasma, pueden presentar enfermedad tiroidea con un riesgo 4 veces mayor que en sujetos sanos independientemente del género y la edad.⁴
- Medicamentos que puedan producir fototoxicidad, principalmente anticonvulsivantes.¹⁹
- Cosméticos, principalmente hechos a base de ácido linolénico oxidado, salicilatos, cítricos y conservadores.¹⁹

-
- Factores de células pluripotenciales, de crecimiento neuronal y endotelial demostrado en múltiples biopsias de pacientes con melasma. Esto se ha demostrado mediante el engrosamiento de las fibras nerviosas en la dermis superficial.^{2,4,8,20}

Cuadro Clínico y clasificación.

El melasma se presenta como manchas de forma irregular, café claro a oscuro sobre la piel expuesta a la radiación ultravioleta. Estas manchas pueden tener aspecto arciforme o policíclico, con una pigmentación que puede seguir un patrón en gotas, confetti, manchas, líneas e incluso grandes círculos.¹²

Existen tres patrones prevalentes en el melasma, a saber: centrofacial, mandibular y malar. El patrón centrofacial es el más común, afecta principalmente frente, mejillas, nariz, labio superior y mentón. El patrón malar afecta principalmente mejillas y dorso nasal. El patrón mandibular presenta lesiones en las ramas mandibulares. Este último actualmente se encuentra en debate, ya que algunos autores afirman que forma parte del espectro de la poiquilodermia de Civatte por el amplio daño solar que presenta.^{4,10,21}

Por el tipo de pigmento, según la luz de Wood, podemos clasificarlo en epidérmico, dérmico y mixto de acuerdo a la luminiscencia de la melanina.^{2,6} El melasma epidérmico se aprecia como un realce del color en la piel afectada mientras que en el melasma dérmico no se encuentra esta acentuación. En el caso del melasma mixto se encuentra un patrón combinado debido a la distribución de los melanosomas

tanto en epidermis como en dermis. Existe un cuarto tipo denominado indeterminado que no responde a la acentuación con luz de Wood. (Ver Tabla 1).^{4,19,21}

Tabla 1. Características clínicas y fluorescencia con luz de Wood del melasma

Tipo	Clínica	Luz de Wood
Epidérmico	Color café claro	Realza el contraste del color
Dérmico	Color café gris azul	No hay realce del contraste
Mixto	Color café oscuro	Realce del contraste en áreas
Indeterminado	Color gris azul	Fototipos V y VI

La aparición de la enfermedad es lenta, progresiva y puede durar años, empeorando en la primavera y mejorando en invierno.²¹ La evolución del padecimiento es crónica, con gran tendencia a recidiva tras la exposición solar una vez que ha remitido. En base a esto es indispensable dar el tratamiento según la severidad.^{6,8,10,22}

Existe una variedad extrafacial, la cual se presenta comúnmente en brazos y cuello. Se asocia principalmente a la menopausia, antecedente familiar así como al antecedente personal de melasma facial. Histopatológicamente no existe diferencia.²³

Severidad

Existen muchas clasificaciones para valorar tanto la severidad como evaluar la efectividad del tratamiento. Entre esas escalas se encuentra:

- *Physician's global assesment.*

-
- Índice de severidad y área del Melasma (MASI).
 - Escala de severidad del melasma desde 0 a 3.
 - Cuadro de color de Munsell.
 - Escala de hiperpigmentación del 1 al 10.
 - Escala lineal análoga.
 - Evaluación global del paciente.²⁴

El índice de severidad y área del melasma (MASI, por sus siglas en inglés) es una herramienta que permite clasificar al melasma de forma segura y objetiva así como para medir la mejoría con los tratamientos. Este índice se calcula principalmente mediante la medición de 3 factores: Área afectada ($A = Area$), Pigmentación ($D = Darkness$) y Homogeneidad ($H = Homogeneity$) en las regiones de la frente ($F = Forehead$), región malar derecha (rm), región malar izquierda (lm) y mentón (c) que corresponden al 30%, 30%, 30% y 10% del total de la cara respectivamente. Al área afectada (A) en cada segmento se le asigna un número que va del 0 al 6 (0= sin afección; 1= <10%, 2= 10-29%, 3=30-49%; 4= 50-69%; 5= 70-89%; y 6= 90-100%). Se asigna una escala de 0 a 4 para la pigmentación o D (0= ausente; 1= mínima; 2= leve; 3= moderada; 4= severa) y homogeneidad o H (0= color de la piel sin evidencia de pigmentación; 1= moteado; 2= áreas en parche < 1.5 cm de diámetro; 3= áreas en parche >2 cm de diámetro; 4= afección uniforme sin áreas claras). La severidad se calcula sumando los valores de D y H multiplicado por el valor del área de afección (A), de cada una de las 4 áreas de la cara (Ver figura 1):

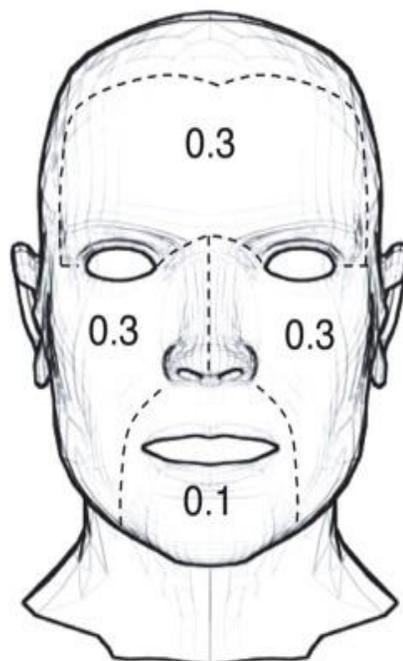


Figura 1. Áreas faciales para la puntuación del MASI

$$\text{MASI} = 0.3A (f) [D(f) + H(f)] + 0.3A (rm) [D(rm) + H(rm)] + 0.3A (lm) [D(lm) + H(lm)] + 0.1A (c) [D(c) + H(c)]$$

El puntaje total va del 0 al 48.²⁵

Existe un MASI modificado en el cual solamente se usan la pigmentación (D) y el área de afectación (A) y cuyo puntaje va de 0 a 24.²⁵

La escala de severidad del melasma consiste en una medición de 4 grados: 0= las lesiones del melasma son equivalentes a la piel normal o con pigmentación mínima residual; 1= leve, con oscurecimiento mínimo más que la piel normal que rodea; 2= moderado, moderadamente oscuro que la piel normal que rodea; 3= severo,

oscurecimiento marcado en comparación con la piel normal que rodea. La apreciación de esta escala es subjetiva.²⁴

Además también podemos documentar clínicamente la severidad del melasma de acuerdo a la superficie afectada, el color, la homogeneidad de la mancha y tiempo de evolución. Se clasifica en leve, moderado y severo, con características clínicas, de extensión, evolución, puntaje de MASI e histológicas diferentes. (Ver tabla 2)

Tabla 2. Parámetros para clasificación del melasma

MELASMA	Leve	Moderado	Severo
Intensidad	Café claro	Café claro	Café oscuro/gris
Superficie total	<25%	26-50%	>50
Evolución	< 1 año	> 1año	Varios años
Puntaje MASI	15	16-31	>32
Histología	Epidérmico	Epidérmico o dérmico	Epidérmico y dérmicos
Calidad de vida	Sin impacto	Con impacto	Con impacto

Histopatología

El hallazgo característico de la piel de un paciente con melasma consiste en un incremento en la cantidad de melanina en la epidermis. Los melanocitos que se encuentran en la capa basal se encuentran con mayor cantidad de melanosomas, más dendritas y con mayor afinidad tintorial, lo cual hace suponer que los melanocitos se encuentran en un estado hiperfuncional.⁵

Existen dos patrones histológicos básicos: una forma epidérmica caracterizada por depósitos de melanina en la capa basal y suprabasales así como melanocitos dendríticos llenos de pigmento y una forma dérmica con una pigmentación menor a nivel de epidermis, mayor depósito de melanina en dermis y melanófagos en la misma aunque. Además, tanto en la forma epidérmica como en la dérmica siempre existe un depósito epidérmico de melanina aunque en la última forma es menos prominente.²¹

Tampoco se ha corroborado la presencia propia de un melasma dérmico, sin embargo, la tendencia en la mayoría de los pacientes es que exista un incremento en la cantidad de melanófagos en la dermis sin seguir una distribución específica sino más bien aleatoria y cambiando de una región a otra.^{5,22}

Sea cual sea la clasificación, se debe recalcar que aún existe controversia sobre si existe o no un aumento en el número de melanocitos o más bien en la función de los mismos.^{2,5} En ambos casos, se observa un daño a la membrana basal, un infiltrado histiocitario intenso en dermis y, a su vez, un incremento en el pigmento y en la caída de melanosomas.^{3,8}

A nivel de dermis se encuentran cambios propiamente compatibles con la radiación ultravioleta siendo lo más frecuente elastosis.⁵ Hasta el momento ningún

estudio ha demostrado que existan cambios en las células de Langerhans así como en el aspecto de la membrana basal, la distribución y características de las fibras de colágena.⁴ Existe un incremento en la cantidad de vasos dérmicos.

La microscopía electrónica permite encontrar melanocitos en estado hiperfuncional, con gran cantidad de dendritas así como gran cantidad de melanosomas maduros.⁴ En cuanto a la inmunohistoquímica cabe resaltar que existe un incremento en el marcador de *c-kit* en epidermis así como un incremento en la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular.¹⁵

Diagnóstico diferencial

Dentro de los diferentes diagnósticos diferenciales podemos encontrar:

- Manchas posinflamatorias.
- Lentigos solares.
- Efélides.
- Hiperpigmentación inducida por fármacos.
- Acantosis nigricans facial.
- Melanosis por fricción.
- Nevo de Hori y nevo de Ota.
- Liquen plano actínico.
- Liquen plano pigmentado.
- Eritema discromicoperstans.
- Ocronosis exógena.
- Poiquilodermia de Civatte.
- Melanosis de Riehl.
- Eritosis pigmentaria peribucal de Brocq.
- Eritromelanosis *follicularis faciei et colli*.
- Dermatitis *Berloque*.
- Manchas café con leche.
- Queratosis seborreica.
- Enfermedad de Addison.
- Eritema fijo pigmentado.
- Nevo fuso-cerúleo zigomático.

-
- Pigmentación periocular.^{12,18}

Cada una de estas entidades puede coexistir con el melasma. Una historia clínica minuciosa y un examen clínico incluyendo la luz de Wood, el reconocimiento de enfermedades inflamatorias concomitantes así como la biopsia de piel son herramientas confiables para poder realizar un diagnóstico certero.^{2,4,6,26}

Tratamiento

El tratamiento del melasma es un reto por su tendencia a la cronicidad y su comportamiento insidioso. Los principales objetivos incluyen la prevención o reducción en la severidad y de la recurrencia, reducción del área afectada, mejora del defecto cosmético y acortamiento del tiempo de reducción de la despigmentación, todo esto con los menores efectos secundarios. El tratamiento es un reto, dependiente del tipo de medicamento, la duración y el apego al tratamiento así como las características de la piel, ya que en América Latina existe un componente mixto. El tipo epidérmico generalmente tiene una respuesta adecuada mientras que el tipo dérmico no.²¹

El tratamiento tradicional del melasma incluye principalmente fotoprotección, evitar la exposición a factores desencadenantes y múltiples agentes despigmentantes con diversos grados de éxito. Otros tratamientos se encuentran aún en desarrollo y su efectividad no ha sido probada al 100% y muchas otras opciones más se encuentran aún en investigación.⁸

El despigmentante ideal es aquel que disminuya la pigmentación de la piel de la forma más rápida y efectiva, principalmente inhibiendo la melanogénesis así como también reducir la pigmentación ya existente con la menor cantidad de efectos secundarios.²⁷ El tratamiento convencional del melasma consiste en despigmentantes fenólicos como la hidroquinona y su derivado arbutina, queratolíticos (ácido retinoico²⁰ resorcina, ácido glicólico, ácido tricloroacético, etc), abradores (microdermoabrasión)²⁸, ácido kójico, ácido azelaico,²⁹etc) y combinados.^{30,31}

Fotoprotección y camuflaje.

En sí, el objetivo del tratamiento del melasma se dirige a disminuir la formación de melanosomas y a degradar los ya existentes, disminuir la intensidad de pigmento y el tamaño de las partes afectadas.⁵ Dado que este padecimiento es más frecuente en zonas con alta exposición a radiación ultravioleta y morena, el uso de protectores solares es una parte importante de tratamiento ya que permite disminuir el estímulo causado por la radiación. Su uso es indispensable para conservar el efecto despigmentante y prevenir las recaídas.^{6,8,32} Por esto se recomienda que el factor de protección solar debe de ser mínimo de 30 y la frecuencia de aplicación debe cada 3 a 4 horas.²¹ Estudios comprueban que la mejoría de la severidad del melasma puede alcanzar hasta un 80.7% si se usan como terapia conjunta con hidroquinona.³³

Algunos filtros solares vienen adicionados con un tinte que funciona como camuflaje para el melasma, adición de gran aceptación por el paciente, por lo que actualmente en el mercado existe una amplia gama de productos dirigidos a este

campo. Estos productos vienen en una amplia variedad de matices y tonos que se pueden aplicar según el tipo de piel.^{9,33}

Existen otras sustancias que tienen un efecto fotoprotector sistémico, principalmente antimaláricos, indometacina, vitamina E, caroteno, te verde y aceite de pescado, disponibles en el mercado pero cuyo uso no se encuentra bien documentado.¹²

Medicamentos:

Los agentes tópicos se pueden dividir de acuerdo a su origen químico en: compuestos fenólicos: hidroquinona; y compuestos no fenólicos: que por su mecanismo de acción a su vez se dividen en: inhibidores de tirosinasa; inhibidores de la producción de melanina; inhibidores no selectivos de la melanogénesis; inductores de toxicidad selectiva del melanocito; agentes que favorecen la penetración de los despigmentantes y remoción de melanina. Estos se pueden utilizar como monoterapia, o en combinaciones dobles y triples, para aumentar el efecto despigmentante.^{2,8,,34,35}

1. Compuestos fenólicos.

Hidroquinona

Dentro de los tratamientos iniciales, la hidroquinona (1,4 dihidroxibenceno) ha sido usado por mucho tiempo a pesar de la controversia que existe con respecto a sus efectos secundarios, convirtiéndose en el estándar de oro para el tratamiento del melasma principalmente en su variedad epidérmica.²¹ El mecanismo de acción es

bloqueando principalmente la tirosinasa al unirse a las moléculas de cobre, cofactor indispensable en la síntesis de melanina. Además, ejerce un efecto en la degradación de los melanosomas y tiene un efecto en la supresión de DNA y RNA. Se requiere de al menos 4-6 semanas para poder observar su efecto.⁹ Su efectividad tanto sola como en combinación con otros fármacos ha sido mostrada. La aplicación del preparado en un 4% junto con un bloqueadores solares logra un efecto terapéutico hasta los dos meses con una efectividad de hasta el 89.5%. La mezcla con retinoides y esteroides fluorinados incrementa de mayor forma hasta 10 veces más la respuesta.⁸ Los principales efectos secundarios consisten en irritación mínima acompañada de prurito, ardor, dermatitis alérgica. Además de su efecto inhibitorio sobre la tirosinasa, altera la membrana de los melanocitos provocando su muerte.^{36,37} Su uso crónico conlleva a la formación de ocronosis exógena y *millium* coloide bajo las condiciones de concentraciones mayores a 6% (mostrando efectos claramente irritativos), tratamientos de grandes áreas y principalmente en pacientes africanas.¹² El origen de la ocronosis se desconoce a ciencia cierta, sin embargo se supone que existe un depósito y polimerización de ácido homogentísico resultando de la inhibición de su oxidación.³⁶ En su administración sistémica produce derivados del benceno que pueden ser tóxicos para la médula ósea, sin embargo la absorción vía tópica se elimina principalmente por moléculas solubles en agua sin ser metabolizada por el hígado.^{4,6,7,9,21,38-40} . Las presentaciones disponibles en México son al 2% y al 4%.

Mequinol

Es una molécula que funciona como inhibidor competitivo de la tirosinasa sin producir daño a los melamocitos. Su administración es en conjunto con retinoides para facilitar su penetración. Hasta el momento no existen ensayos clínicos ni evidencia científica sólida para el uso de esta sustancia en el melasma. Algunas pruebas en pacientes concluyen que el efecto es similar o superior a hidroquinona al 3% aunque los principales efectos secundarios son eritema y descamación así como menor irritación en comparación con la hidroquinona.^{4,9,36,39}

4-Isopropilcatecol

Este compuesto fenólico tiene un efecto tóxico selectivo en los melanocitos, conllevando a despigmentación por pérdida de melanocitos funcionales. Su probable mecanismo de acción es la inhibición competitiva de la tirosinasa. La concentración al 3% es la que mejor efecto tiene. Sus efectos secundarios son eritema y descamación.
4,39

2. Otras sustancias despigmentantes no fenólicos.

Retinoides.

Los retinoides como la vitamina A o la tretinoína (ácido retinóico) fueron usados inicialmente en conjunto con la hidroquinona para facilitar su penetración. Posteriormente se descubrió que estas moléculas tienen un efecto despigmentante propio.¹² Los principales mecanismos de acción de estas sustancias son la dispersión de gránulos de pigmento en los queratinocitos, interfieren con la transferencia de

melanosomas, aceleran el recambio epidérmico favoreciendo la pérdida de pigmento además de inhibir la inducción de tirosinasa. Si se usa en conjunto con esteroides evita el efecto de atrofia por uso prolongado.^{9,27} Su eficacia puede alcanzar hasta un 68%. Se encuentra disponible en forma de gel y crema en concentraciones del 0.01 al 0.1%. No se recomienda como monoterapia en el tratamiento del melasma dado que los resultados son mejores al usarse con esteroides fluorinados e hidroquinona. El efecto secundario más importante es la dermatitis por contacto, caracterizada por ardor, eritema, escama y xerosis. Dado el efecto de irritación la dosis siempre debe de ajustarse ya que puede haber hiperpigmentación en personas con piel oscura. Estos efectos secundarios tienden a desaparecer al suspender el medicamento con excepción de las manchas hiper o hipopigmentadas las cuales pueden durar meses.^{21,33,38} En México contamos con diferentes retinoides como: tretinoína, ácido retinoico, tazaroteno y adapaleno, este último se ha reportado como el menos irritante de los retinoides tópicos.

Corticoesteroides.

Se considera que los esteroides pueden afectar la síntesis de melanina de forma directa a través de un mecanismo de acción aún no muy bien dilucidado. Se sugiere que bloquean la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos que tienen un efecto directo en la formación de melanina. Otro mecanismo sugerido es que los esteroides suprimen la producción metabólica secretora de los melanocitos sin causar su destrucción, lo cual explica el efecto corto en las enfermedades pigmentarias. Su uso en el melasma es mucho más común acompañado de hidroquinona y retinoides. La aplicación como

monoterapia ha sido reportado de forma escasa, siendo muy frecuente la breve duración de su efecto. Los principales efectos secundarios son reacciones acneiformes y rosaceiformes, con la presencia de dermatitis perioral, dermatitis por contacto y, principalmente, atrofia. Por la mayoría de efectos secundarios no se recomienda su uso como monoterapia.^{9,21,33,38}

Terapia combinada.

La mezcla de un esteroide con hidroquinona y tretinoína constituye uno de los modelos de tratamiento más importantes en el melasma ya que disminuye la síntesis de melanina sin destruir los melanocitos. La aplicación de hidroquinona al 5%, tretinoína al 0.1% y dexametasona 0.1% aplicada a diario puede disminuir de forma importante la pigmentación. El hecho de omitir alguno de estos ingredientes favorece la pérdida del efecto despigmentante de forma importante y el disminuir la concentración de los ingredientes disminuye el efecto de irritación y también la eficacia de la mezcla. La fórmula modificada más usada en nuestro medio es la de hidroquinona al 4%, tretinoína al 0.5% y acetónido de fluocinolona al 0.01%. Sus efectos secundarios principales consisten en eritema, descamación, ardor, sequedad y prurito. La efectividad de esta mezcla puede alcanzar hasta un 76% en un tratamiento mínimo de 8 semanas.^{21,38} Según el estudio PIGMENT que involucró 1290 pacientes de población latinoamericana la efectividad alcanza el 75% con una reducción importante del MASI a las 4 semanas de iniciarla.^{9,41}

Ácido azeláico.

Esta sustancia se obtiene mediante un derivado de la *Malassezia ovale*. El mecanismo de acción específico se desconoce. Esta sustancia muestra un efecto antiinflamatorio, antibacteriano y antiqueratinizante lo cual hace que su uso sea frecuente en una amplia variedad de condiciones dermatológicas. Actúa a nivel de los melanocitos inhibiendo de forma competitiva la tirosinasa y neutraliza las especies reactivas de oxígeno disminuyendo la inflamación tisular y por ende la síntesis de melanina.²⁷ Otros efectos en los melanocitos consisten en interferir con la cadena respiratoria así como con la síntesis de DNA. Su uso en el melasma ha sido constatado con una efectividad que va del 20 al 55% en comparación con placebo. En comparación con la hidroquinona al 2%, cuenta con mayor poder despigmentante siempre y cuando su concentración sea al 20%. El efecto es similar al usar esta concentración en comparación con hidroquinona al 4%. Dentro de los efectos secundarios se encuentra prurito, ardor, eritema, dermatitis de contacto y de forma esporádica reacciones acneiformes, asma y telangiectasias.^{9,21,33,38} En México contamos con presentación al 15%.

Ácido kójico

El ácido kójico es una molécula producida por *Aspergilline oryzae* y *Penicillium sp.* Su mecanismo de acción es como quelante del cobre en el sitio activo de la reacción enzimática de la tirosinasa. Se encuentra disponible en presentaciones del 2% y se debe recordar que es irritante.⁸ No es un medicamento aceptado como monoterapia en el tratamiento del melasma. El tratamiento conjunto con ácido kójico

combinado con ácido glicólico al 5% tiene mucho mejor efecto en comparación con la hidroquinona y ácido glicólico y, mezclando las tres, el resultado es más elevado. De igual forma la mezcla de ácido kójico al 2% con hidroquinona al 2% es mucho más efectiva que la de ácido glicólico con hidroquinona al 2%. ^{21,31,36,39}

Rucinol.

Es un derivado del resorcinol que actúa inhibiendo la enzima TRP-1 y tirosinasa, partes esenciales de la síntesis de melanina. La efectividad de su aplicación es dosis dependiente. La disminución de la pigmentación es importante alcanzando hasta un 7.5% a las 8 semanas. Estudios demuestran que su efecto es hasta 5-6, 100 y 380 veces más potente que la hidroquinona, ácido kójico y arbutina respectivamente. La duración del efecto es hasta 24 semanas después de haber concluido el tratamiento. ^{9,42,43}

Derivados del regaliz y Flavonoides.

Sustancias como la liquirtina, isoliquirtigenina y glabreno tienen un excelente efecto despigmentante. Su mecanismo de acción es doble ya que tienen capacidad de remover el pigmento de la epidermis y de dispersar la melanina. Tienen un efecto de protección en contra de la radiación ultravioleta ya que son anticarcinógenos, antiinflamatorios así como bloqueando la respuesta oxidativa en la formación de la melanina. El preparado de liquirtina al 2% tiene una capacidad de despigmentación en el 80% de los casos, siendo el efecto secundario más importante el eritema y la irritación. ^{21,24,36}

Niacinamida.

Es una amida, conocida como nicotinamida. Es el activo biológico de la niacina (vitamina B3), ésta puede reducir la pigmentación por medio de la prevención de transferencia de los melanocitos-melanosomas al queratinocito. No tiene efecto sobre la actividad de la tirosinasa. Estudios han demostrado su efectividad por medio de la disminución de la hiperpigmentación y aclaramiento cutáneo.³⁹

Soya.

El principal mecanismo de acción es mediante la inhibición del receptor PAR-2 indispensable para la transferencia de melanosomas. El efecto es dosis dependiente. Hasta el momento no existen ensayos clínicos controlados que avalen su uso en melasma.^{33,36}

Vitamina C.

La vitamina C (L-ascorbil-2 fosfato de magnesio) es una excelente opción para el tratamiento de enfermedades pigmentarias ya que suprime la síntesis de melanina. Su mecanismo de acción consiste en interactuar con el cobre en el sitio de actividad enzimática de la tirosinasa así como en disminuir la producción de dopaquinona al disminuir la reducción de ácidos carboxílicos. No obstante, esta sustancia se oxida rápidamente y es inestable, por lo que su uso como monoterapia no se recomienda. La presentación con magnesio lo hace más estable. Puede llevar a una mejoría de hasta el 55% en concentraciones al 10%.^{21,27,33,39}

Arbutina/Deoxiarbutina

La arbutina es un β -D- glucopiranosido derivado de la hidroquinona. Se obtiene de la *Uva Ursifolium* que se puede encontrar en la mora azul y en el arándano. Su mecanismo de acción es mediante el bloqueo de la tirosinasa y de la 5,6-hidroxiquindol-2carboxilato polimerasa inhibiendo la maduración de los melanosomas y en la polimerasa DHICA así como en la proteína ligada a plata en estos organelos. La desoxiarbutina es obtenida de forma sintética y ha mostrado tener un efecto mucho más rápido y más efectivo, con un efecto más sostenido que la hidroquinona y sin ameritar terapia de sostén. Se recomienda su uso en un 3% y en concentraciones mucho más elevadas puede producir, de forma paradójica, hiperpigmentación.^{8,21,27,33,44,45}

Alfa hidroxiácidos.

Los α - hidroxiácidos, como el ácido glicólico y el ácido láctico, tienen un efecto sobre la tirosinasa no dependiente del pH además de favorecer la remodelación epidérmica y la descamación acelerada.³⁹ Estudios muestran que la formación de melanina y melanosomas disminuye con su uso principalmente. A bajas concentraciones (5-15%) tiene la característica de disminuir la cohesión de los queratinocitos produciendo una ligera acción exfoliante. Facilita la penetración de los despigmentantes a la vez que favorece la eliminación de los residuos pigmentarios.^{8,32}

Ácido tranexámico.

Esta sustancia funciona como un inhibidor de la plasmina y un análogo de lisina que previene la pigmentación inducida por la radiación ultravioleta. En los queratinocitos su principal efecto radica en disminuir la cantidad de ácido araquidónico libre y la consecuente producción de prostaglandinas disminuyendo la actividad de la tirosinasa. Esta sustancia de forma tópica puede causar dermatitis alérgica por lo que un vehículo liposomal es necesario. Otras formas de administración es la intralesional y, menos frecuentemente intravenoso. Los estudios más recientes afirman que la reducción del MASI es mínima y que quizá se pueda asociar al uso fotoprotección. A pesar de que los resultados en la disminución del MASI son contradictorios, aún falta evidencia clínica que sustente su uso en el melasma.^{33,38,46}

Procedimientos.

Quimioexfoliación.

Una *quimioexfoliación* se define como la aplicación de una o más sustancias que conlleva a la destrucción controlada de la piel, con exfoliación y la presencia de un proceso inflamatorio que regenera el tejido epidérmico y dérmico. Conlleva a la desaparición de una lesión que se encuentre en la epidermis o en la parte superior de la dermis.³⁶ Las *quimioexfoliaciones* actualmente se consideran una modalidad de tratamiento cada vez más popular para el melasma, principalmente en el uso de las sustancias con penetración superficial aunque se limita por el alto riesgo de complicaciones secundarias.⁴⁷

El mecanismo de acción de estas sustancias consiste en la remoción de la melanina más que en la inhibición de la síntesis de la misma. Su uso debe de ser razonado y acompañado de precauciones principalmente en pacientes con fototipos de piel claro, ya que la aparición de manchas postinflamatorias y del agravamiento del melasma se puede presentar. El riesgo de complicaciones se presenta de acuerdo a la profundidad de la aplicación.

Las quimioexfoliaciones se clasifican en: muy superficiales cuando existe una exfoliación del estrato córneo hasta la capa granulosa; superficiales cuando hay una exfoliación de la epidermis respetando la capa basal; medios cuando hay exfoliación de la dermis papilar y profundos, al exfoliar la dermis papilar y reticular.(Ver figura 2).

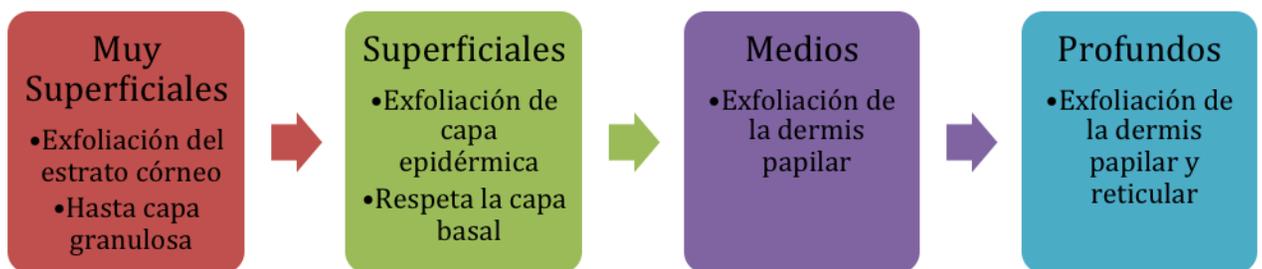


Figura 2. Clasificación de las quimioexfoliaciones.

Las *quimioexfoliaciones* superficiales tienen menor riesgo de complicaciones. Los efectos secundarios de estos tratamientos consisten principalmente en eritema persistente posterior a la aplicación y un riesgo mínimo de infección.

A pesar de que muchas sustancias han sido utilizadas (ácido salicílico, resorcinol, ácido tricloroacético), las *quimioexfoliaciones* más usados en nuestro medio son los del ácido glicólico, ya que muestran un beneficio óptimo en la despigmentación

así como también muestran una fácil administración, menor riesgo de cicatrización y aparición de eritema persistente.

- **Ácido glicólico:** este alfa-hidroxiácido es usado en concentraciones mayores al 20% tiene un efecto despigmentante significativo superior a la mezcla de hidroquinona al 2% y ácido glicólico al 10%. Puede ser producido por microorganismos como *Rhodotorula sp.* Tiene un efecto discohesivo en la epidermis a bajas concentraciones, sin embargo a altas concentraciones puede causar epidermolísis; se considera queratolítico, queratopoyético y estimulante de fibroblastos. Su absorción depende del pH, la concentración a la que se utilice y el tiempo de aplicación. Estudios mostraron que la mejoría puede llegar a alcanzar hasta un 90% de reducción del MASI. Sin embargo, a pesar de los resultados favorables en muchos ensayos clínicos, no existe evidencia de que esta sustancia sea mucho más efectiva que la hidroquinona sola al 4%.^{21,38,47}

- **Ácido láctico:** Su uso muestra beneficio principalmente en los pacientes con melasma epidérmico, llevando a una disminución significativa del MASI de hasta un 57%. El reporte de efectos secundarios prácticamente es mínimo.^{12,33,36}

- **Ácido Salicílico:** este beta-hidroxiácido se ha usado como despigmentante en pacientes con acné. Es un ácido derivado del sauce, que a concentraciones de 3 a 5% se considera como queratolítico. Su mecanismo de acción se basa en la remoción de lípidos intercelulares para facilitar la penetración de otros agentes y posee propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Se encuentra en presentación en ungüento al 50% y formulaciones en combinación con etanol al 10, 20 y 30%, en mujeres con fototipo V y VI de Fitzpatrick. El uso de ácido salicílico es

bien tolerado y muestra un efecto benéfico al acompañarse de hidroquinona antes del tratamiento.²¹ Las concentraciones recomendadas son principalmente al 20 y 30%. Los efectos secundarios más frecuentes son hiperpigmentación o hipopigmentación transitoria así como resequedad.^{12,33,38,48,49}

- *Ácido retinóico*: mencionado anteriormente, el ácido retinóico es un derivado de la vitamina A, que ejerce acción directa a nivel celular, es de uso común para realizar quimioexfoliaciones en concentraciones del 3 a 5%. Su mecanismo de acción se debe a incremento en la fibroplasia, regulación en la diferenciación celular, incremento en la angiogénesis y colagenosis.^{12,33,38,48}

- *Ácido tricloroacético*: es una sustancia derivada del ácido acético que desnaturaliza las proteínas. Su mecanismo de acción es por medio de la precipitación de proteínas, citolisis y queratocoagulación. El grado de penetración tisular de este medicamento depende de la concentración a la que se utilice, de la preparación de la piel y el sitio anatómico donde se aplique y el tiempo del procedimiento. Este ácido a concentración de 10 a 20% realiza una exfoliación muy superficial, del 25 a 35% realiza una exfoliación superficial, del 40 a 50% una exfoliación media y a concentraciones mayores a 50% una exfoliación profunda. La disminución del MASI es significativa y de forma sostenida. Se puede aplicar en concentraciones que van del 10 al 50% muestran buen efecto despigmentante pero la falta de ensayos clínicos controlados no apoya su uso. Los efectos secundarios más frecuentes a su aplicación son ardor y dolor al momento del procedimiento.^{21,27,42}

- Solución de Jessner (ácido salicílico 14%, ácido láctico 14%, resorcinol 14% y etanol): Cuenta con un poder queratolítico que actúa como una sustancia superficial. Existe una fórmula para solución de Jessner modificada que consiste en ácido salicílico 17%, ácido láctico 17%, ácido cítrico 8% en etanol al 95% (en cantidad suficiente para obtener 100 ml). El mecanismo de acción es por medio de la pérdida de la cohesión del corneocito e inducción de edema inter e intracelular, generalmente esta solución induce quimioexfoliación hasta nivel de la dermis papilar. La efectividad de esta sustancia es equiparable al ácido salicílico al 30% sin embargo no han mostrado ser más efectivos en comparación con el ácido glicólico, láctico ni ácido triclororacético.^{33,38,42} Su uso en conjunto con un triple compuesto tiene un efecto sinérgico.¹⁹

- Resorcinol: Se considera que una solución del 50% es efectiva en el tratamiento de melasma.¹²

- Quimioexfoliaciones con ácidos amino de frutas: Esta modalidad, consiste en sustancias que se obtienen de ácidos carboxílicos de frutos. En un estudio comparado con ácido glicólico no hubo una diferencia significativa en la reducción del MASI comparando uno contra el otro, sin embargo los efectos secundarios de irritación fueron menores apoyando su uso.^{12,47,48}

- Ácido pirúvico: Este alfa-cetoácido en concentraciones del 50% ha mostrado una excelente respuesta ante cuadros como fotodaño, cicatrización superficial, fotodaño, melasma. Se convierte fisiológicamente en ácido láctico, es soluble en agua y alcohol, tiene acción queratolítica y propiedades desmoplásicas, incrementa producción de fibras de colágena, elastoma y glucoproteínas; y tiene

actividad antimicrobiana. Tiene un margen de seguridad bien tolerado, con efectos que permiten al paciente llevar a cabo de forma normal su vida social y laboral.^{12,36}

Dermabrasión y microdermoabrasión.

Este método, que consiste en eliminar de forma física las capas de la piel. Ha sido usado con éxito en el tratamiento del melasma, sin mostrar evidencia de recurrencia. Los principales efectos secundarios en estos pacientes consisten en eritema y en hiperpigmentación, mismos que resuelven con la administración de esteroides tópicos o hidroquinona. Los efectos adversos más importantes consisten en formación de cicatrices hipertróficas o queloides, prurito, pigmentación posinflamatoria y cambios en la textura de la piel.²¹ En cuanto a la microdermoabrasión (procedimiento en el cual se elimina el estrato córneo) aún no existen pruebas específicas en melasma sin embargo se han visto excelentes resultados en la pigmentación posinflamatoria en la población.⁹

Luz pulsada intensa.

El tratamiento mediante este procedimiento constituye una excelente opción para los casos de melasma epidérmico con un aclaramiento de hasta el 76 al 95%, siendo no así para los casos dérmicos o mixtos donde la pigmentación mejora máximo un 50%.³³ Los principales efectos secundarios consisten en sensación de ardor, eritema y pigmentación posinflamatoria así como dolor moderado. Sus principales desventajas consisten en el uso específico para pigmentación epidérmica así como la necesidad de cremas despigmentantes y fotoprotección en pacientes con pigmentación

profunda por el riesgo de pigmentación posinflamatorio. De presentarse esta tiene buena respuesta con una disminución importante al cumplirse dos semanas después del tratamiento.^{21,38,42}

Láser.

El mecanismo de acción consiste en la teoría de la fototermólisis, la cual propone que una luz de espectro específico emitido por un láser es absorbida por el pigmento conllevando aun calentamiento y daño térmico. La frecuencia de onda con la que se emite determina la profundidad con la que la luz puede penetrar. El principal efecto del uso de láser en el tratamiento de melasma radica en: 1) la melanina tiene un amplio espectro de absorción, lo cual permite usar múltiples opciones; 2) los melanosomas tienen un tiempo de relajación térmica que va de 50 a 500 nanosegundos; y 3) la absorción de la melanina es mejor cuando se usan frecuencias cortas aunque las frecuencias largas penetran mejor hacia el tejido dérmico.³³ Existen muchos tipos de láser que han sido usados en el tratamiento del melasma, cada uno con efectos diferentes:

- El láser Q-Switched Nd YAG puede ser de frecuencia doble (532 nm) y no doble (1064 nm) y el Q-Switched Ruby; son efectivos, con una alta tasa de recurrencia. La reducción del MASI en comparación con hidroquinona al 2% puede alcanzar hasta un 75%.^{33,38}
- El láser Erbium: YAG emite una frecuencia de 2940 nm y su principal uso es como ablativo. Su uso en pacientes con melasma se asocia al desarrollo depigmentación posinflamatoria por lo que su uso no es recomendado.³³

- La combinación de láser Alexandrita (755 nm) y de CO₂ es efectivo para eliminar la pigmentación. Este último, por si solo no muestra efectividad e incrementa el riesgo de hiperpigmentación posinflamatoria perilesional en la zona tratada.³⁶

- EL láser CO₂ fraccionado disminuye la extensión del daño epidérmico. La aplicación fraccionada permite el transporte de detritus epidérmicos necróticos incluyendo melanina a través de una unión dermoepidérmica comprometida, con mejores resultados ocupando una terapia de sostén tópica.⁴²

- El láser Erbium es muy efectivo sin embargo presenta una alta frecuencia de pigmentación posinflamatoria, misma que requiere el manejo óptimo para remitir por completo.²¹

- El único láser aprobado por la FDA para tratamiento del melasma es el fraccionado de rejuvenecimiento ya que es el único que no produce daño en el espesor total de la epidermis con consecuente inflamación y pigmentación. Produce microzonas de daño térmico.³³

El uso de láser debe de ser en pacientes seleccionados y la piel debe de ser preparada. En toda fase de tratamiento educación del paciente debe de estar presente.^{11,12}

Terapia oral.

El picnogenol es una mezcla de moléculas fenólicas monoméricas y flavonoides cuyo mecanismo de acción radica en su poder antioxidante y antiinflamatorio. Su uso en el tratamiento de melasma ha sido probado, convirtiéndose en una buena opción de

tratamiento sistémico con efectos secundarios prácticamente nulos, sin embargo la falta de ensayos clínicos controlados y de cohortes grandes aún no permite que se consideren como opción de tratamiento en el melasma.²¹

En el 2009 se publicaron guías de tratamiento para el melasma en la población latinoamericana por parte de la academia de Desordenes Pigmentarios, indicando como parte elemental del tratamiento en todas las fases el uso de protectores solares. La recomendación inicial para pacientes con melasma severo a moderado es el manejo con terapia triple, doble y, en caso de no contar con ninguna de ellas, con hidroquinona simple al 4%. En segunda opción se dejan los quimioexfoliaciones de forma sola o en combinación con tratamiento tópicos. En casos de mantenimiento se recomienda la terapia combinada. Por último, el uso de láser y fuentes de luz se deben de usar en casos selectos de melasma considerando el tipo de piel.^{9, 21,34}

Además, la educación del paciente es un pilar esencial en el éxito del tratamiento, tomando en cuenta la cronicidad de la enfermedad y la necesidad de la adherencia al tratamiento, la posibilidad de falla terapéutica, el riesgo de ocronosis secundaria al uso de hidroquinona, la necesidad de fotoprotección continua incluso en sitios cerrados así como la modificación de factores de riesgo y estilo de vida.⁹.

A continuación se muestran los algoritmos sugeridos por la Academia de Desordenes Pigmentarios. (Ver figura 3,4,y 5).^{1,31}

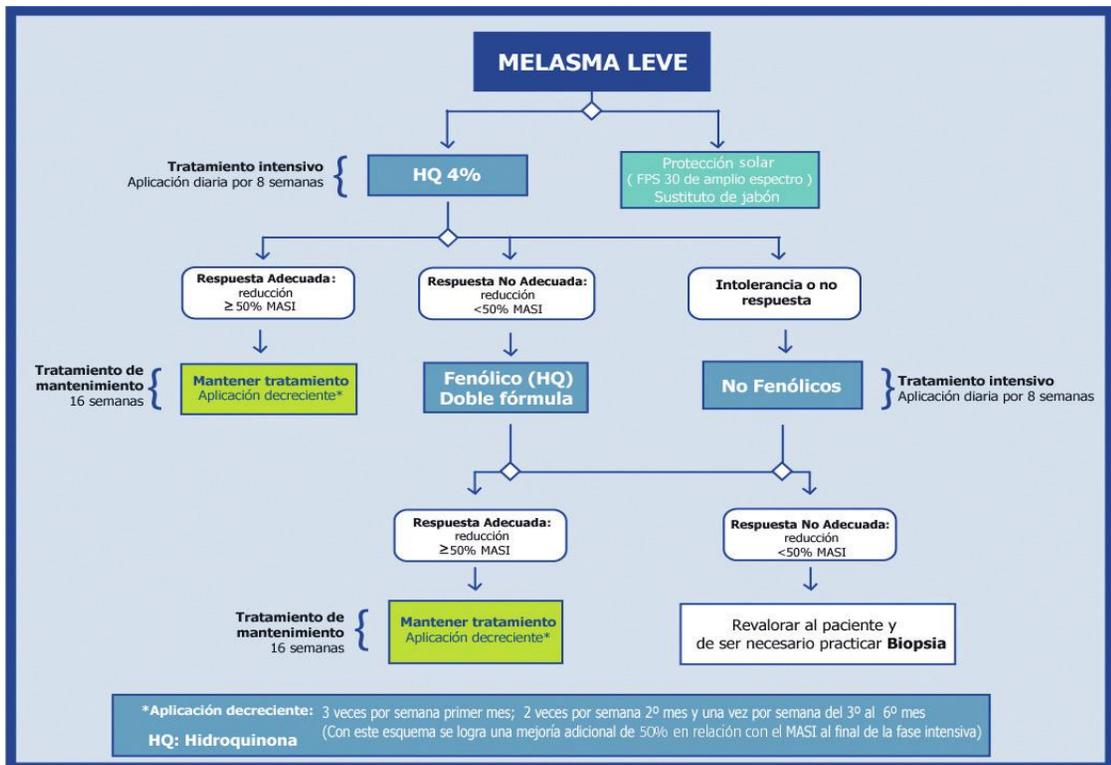


Figura 3. Tratamiento del melasma leve.

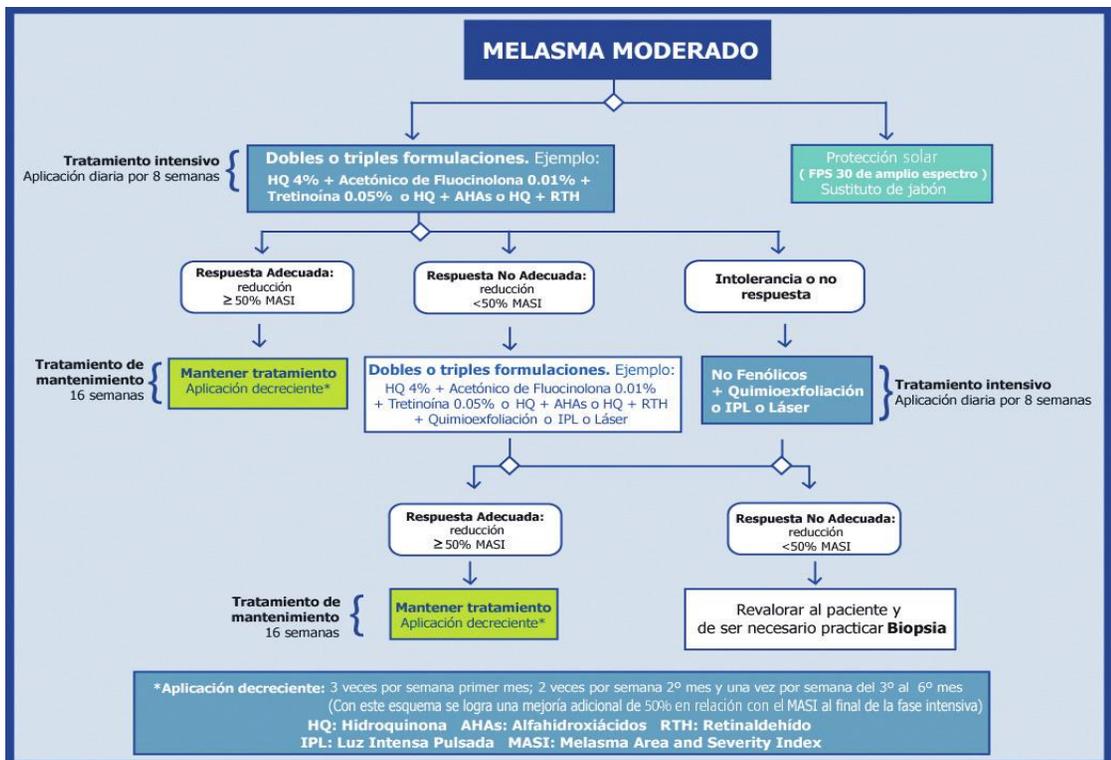


Figura 4. Tratamiento del melasma moderado.

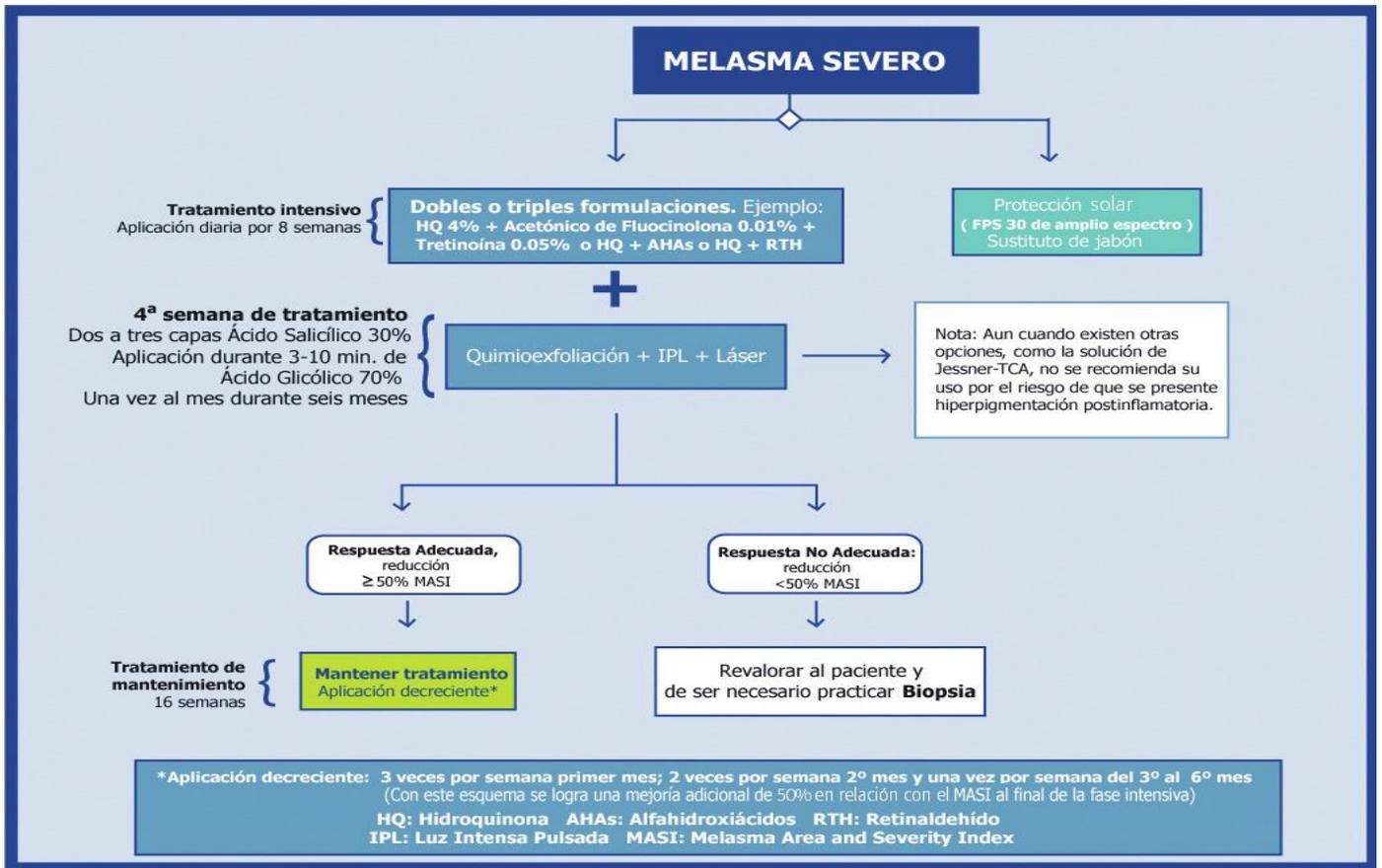


Figura 5. Tratamiento del melasma severo.

El primer metaanálisis del tratamiento de melasma fue realizado por Rajaratman³⁵ en 2010, el cual llegó a las siguientes conclusiones:

- El tratamiento con cremas combinadas son mucho más efectivas que la hidroquinona al 4% sola.
- Ácido azelaico es mejor que la hidroquinona al 2% y menos efectivo que la hidroquinona al 4%.
- Los principales efectos secundarios son irritación, ardor y escozor.³⁵

El intento más reciente de realizar una revisión exhaustiva y un metaanálisis fue llevado a cabo en 2013⁵⁰ y 2014, Singh⁵¹ agrupo 20 ensayos clínicos con un total de 2125 pacientes cubriendo 23 tratamientos diferentes sin embargo dada la heterogeneidad y la falta de datos no se pudo llevar a cabo un análisis metodológico. Los resultados del análisis sugieren que no existe una terapia estándar para el tratamiento de melasma:

- Todos los tratamientos incrementa su efectividad al asociarse con fotoprotección.
- La hidroquinona sigue siendo el tratamiento de elección por sus efectos rápidos en su concentración al 4%.
- En cuanto a la terapia combinada, los compuestos triples tienen mejor efecto en comparación con la hidroquinona incluso si esta se usa junto con luz pulsada intensa.
- No existe diferencia estadísticamente significativa entre las *quimioexfoliaciones* de Jesner y ácido salicílico, ambos preparados con tretinoína.

Impacto en la calidad de vida

El melasma tiene un impacto cosmético y crónico en la mayoría de las mujeres, causando un estrés emocional y psicosocial importante, jugando un papel importante en la vida de quienes lo padecen ya que cuenta con una carga social importante. Por ejemplo, en algunas culturas asiáticas, las anormalidades pigmentarias de la cara se asocian a mala suerte. En América latina, las alteraciones pigmentarias, principalmente

el melasma, son asociadas con enfermedades hepáticas o renales y con mala nutrición.¹³

Se debe de considerar al melasma como una enfermedad sintomática y “desfigurante” que puede tener un impacto importante en la calidad de vida. El grado de severidad del melasma habitualmente no se correlaciona con el impacto en la calidad de vida del paciente ya que su aspecto deteriora la autoestima y su tendencia a la cronicidad tiene un impacto negativo en el paciente.⁷

La valoración del impacto de vida del melasma se realiza mediante la aplicación del cuestionario de la calidad de vida del melasma o MelasQoL (MelasmaQuality of Life por sus siglas en inglés). Este cuestionario fue elaborado como una modificación del SKINDEX 16 y el cuestionario para los cambios de coloración en la piel. La aplicación de esta prueba permite determinar el grado de impacto de esta enfermedad siendo más relevante en diversión, esparcimiento, vida social. De forma relevante, el efecto del melasma en la calidad de vida no se asocia con la severidad de la enfermedad concluyéndose que incluso con una pequeña cantidad de pigmento puede tener un gran impacto en la vida de una persona.² Esta escala ya ha sido validada y homologada para la población latinoamericana: el Sp-MelasQoL.^{6,20,28}

Múltiples estudios han demostrado que los aspectos en los que la enfermedad repercute significativamente son la vida social, la diversión/recreación y el bienestar emocional, sin embargo, muy pocos ensayos clínicos consideran como patrón de medición a la calidad de vida.^{4,13}

Por todo lo anterior, podemos concluir que la combinación de ácido kójico, arbutina y ácido glicólico es novedosa, teniendo las ventajas de un despigmentante como la hidroquinona pero con menores efectos adversos, además al combinarse con los alfa hidroxilácidos que favorecen la penetración de la arbutina, genera un aumento en la acción despigmentante de esta última manteniendo un perfil de seguridad adecuado.

Hasta el momento, no se conoce la eficacia y seguridad de esta combinación en pieles mexicanas ni en comparación con la hidroquinona, por lo que se realiza este estudio para conocer la respuesta terapéutica, los efectos secundarios y el impacto del tratamiento en la calidad de vida de las pacientes con melasma.

PARTE II. “Eficacia y Seguridad de la combinación de arbutina 5% + acidoglicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el manejo del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick”

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melasma es una enfermedad muy común en nuestro medio, de difícil tratamiento y cuyas opciones terapéuticas se encuentran limitadas en muchos aspectos. En la población mexicana no existe información suficiente que avale que la aplicación del preparado con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema en el manejo del melasma leve a moderado es eficaz y seguro en una población con nuestro fototipo (Fitzpatrick III-IV). No se conoce la eficacia y seguridad de la combinación en pieles mexicanas ni en comparación con la hidroquinona al 4%, la cual se considera como piedra angular del tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia y tolerabilidad de un preparado en crema con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en comparación con hidroquinona al 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres mexicanas con fototipo III-IV (Fitzpatrick)?

JUSTIFICACIÓN

El melasma es una enfermedad frecuente en la población mexicana, con múltiples causas que contribuyen a su aparición y severidad, convirtiéndolo en un reto terapéutico. La combinación de ácido kójico, arbutina y ácido glicólico es novedosa,

teniendo las ventajas de un despigmentante como la hidroquinona pero con menores efectos adversos. Además al combinarse con los alfa hidroxácidos que favorecen la penetración de la arbutina, lo que genera un aumento en la acción despigmentante de esta última manteniendo un perfil de seguridad adecuado.

El que la población del Hospital General de México tenga acceso a este tipo de tratamiento de forma sustentada representa una opción terapéutica viable y que tendrá un impacto positivo en la calidad de vida de nuestros pacientes.

HIPÓTESIS

El compuesto preparado con arbutina 5% + acidoglicólico 10% + ácido kójico 2% en crema es eficaz y seguro en el manejo del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV, comparable con hidroquinona, con reducción del 65% de la severidad de la enfermedad y disminuyendo el impacto del melasma en la calidad de vida.

OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la eficacia (basada en el MASI y en el Sp-MelasQoL) y la seguridad de un preparado con arbutina 5%, ácido glicólico 10% y ácido kójico 2% en crema en mujeres con fototipo III-IV con melasma en comparación con hidroquinona al 4%.

ESPECÍFICO

- Determinar la eficacia de la combinación de arbutina, ácido kójico y ácido glicólico utilizando el Índice de Área y Severidad del Melasma y el cuestionario Sp-MelasQoL para la calidad de vida en el melasma.
- Evaluar la seguridad del compuesto durante el tratamiento a través de la monitorización de sus eventos adversos.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio:

Ensayo clínico aleatorio, abierto, unicéntrico, no controlado. El proyecto fue autorizado por el comité de ética y de investigación del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga con número de oficio DI/13/109/04/081, con fecha del 26 de noviembre de 2013.

Intervención del investigador:

Se realizó la selección de los pacientes de acuerdo al diagnóstico clínico de melasma facial clasificándose según su severidad. Se conformaron 2 grupos: al primero, o grupo A incluyó 31 pacientes a los que se les realizó aplicación de arbutina 5% + acidoglicólico 10% + ácido kójico 2% en crema diario por la noche en la hemicara asignada durante un periodo de 3 meses. El segundo grupo, denominado B, de 30 pacientes, se le indicó la aplicación de hidroquinona 4% diariamente por las noches por 3 meses.

A ambos grupos se les indicó la aplicación de un protector solar mayor de 30 FPS cada 4 horas durante el día mientras se encontraron dentro del protocolo, además de protección física diaria contra la luz ultravioleta.

Se realizó control iconográfico basal y en cada visita mensual. Se realizó cuestionario de MelasQoL al inicio y al final del tratamiento (3 meses).

Direccionalidad:

Estudio prospectivo.

Temporalidad:

Duración 6 meses.

Número de poblaciones estudiadas:

Se realizó un ensayo clínico en 2 poblaciones de pacientes con melasma facial con fototipo III-IV (Fitzpatrick). Al primer grupo se le evaluó eficacia y tolerabilidad de un preparado a base de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema comparado con el segundo grupo, al que se evaluó los efectos de eficacia y tolerabilidad de hidroquinona 4%.

Número de mediciones hechas:

Se valoró la mejoría clínica en base al MASI con una medición basal y posteriormente en cada visita mensual siendo un total de 3. Al inicio del estudio y al final del mismo se realizó el cuestionario MelasQoL en español para medir el impacto en la calidad de vida.

Método de recolección de datos:

Se realizó una hoja de colección de datos en los cuales se registró el MASI basal y al mes 1,2 y 3. Se registraron los antecedentes de los efectos secundarios mostrados en cada visita y datos personales de los pacientes, así como control fotográfico de frente, perfiles así como acercamiento a mancha objetivo a tratar en cada visita. (Anexo B)

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La población que se estudió fue aquella registrada en la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Todos los pacientes que se incluyeron en el estudio fueron diagnosticados clínicamente con melasma facial.

Se formaron 2 grupos: al primero, denominado grupo A (31 pacientes) se les aplicó un preparado con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema todos los días por la noche durante un periodo de 3 meses. Al segundo grupo, denominado B (30 pacientes), se le indicó hidroquinona 4% por la noche por 3 meses.

El tamaño de la muestra se calculó de la siguiente forma:

Se aplicó la fórmula de diferencias de proporciones considerando una probabilidad de mejora del MASI en 65% de los pacientes con tratamiento con el compuesto y en un 35% en aquellos con placebo; con un valor α de 10% y un valor β de 5%. Estimando lo siguiente:

- P1= 65%, 0.65.
- P2= 35%, 0.35
- $Z_{\alpha} = 1.96$ (0.05)
- $Z_{\alpha} = 1.28$ (0.1)

Se consideró una población de estudio en base al cálculo de la prevalencia que va hasta el 60% en la población mexicana y mediante la siguiente fórmula:

$$n = \frac{z^2 (p+q)}{b^2}$$

Donde:

n = tamaño de la muestra

Z= nivel de confianza del 95% = 1.96

p= prevalencia (60% = 0.5)

q= 1-p

b= margen de error (0.05)

Entonces, sustituyendo:

$$n = \frac{1.96 (0.6-0.5)}{0.0025} \quad n=78.4$$

La muestra del estudio fue de 78 pacientes.

Se llevó a cabo un método de muestreo probabilístico, de casos consecutivos que cumplieran con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra. El muestreo fue sistemático con proporción 1:1, 1:2 y posteriormente aleatorio.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con melasma facial por diagnóstico clínico.
- Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Género femenino.
- Con fototipo III-IV de Fitzpatrick.
- Con consentimiento informado por escrito del paciente

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- Pacientes con tratamiento para el melasma al menos 1 mes antes del estudio.
- Pacientes con antecedente de mal apego al tratamiento.
- Pacientes con alguna dermatosis inflamatoria y/o neoplásica maligna en el área del melasma.
- Pacientes con hipotiroidismo.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al ácido glicólico o a derivados de la hidroquinona.
- Pacientes con uso de anticonceptivos orales o de depósito o aquellos pacientes con antecedente de ooforectomía.

-
- Pacientes embarazadas.
 - Pacientes en tratamiento con fototerapia
 - Pacientes con consumo de fosfato de cloroquina o derivados.
 - Pacientes con uso de otro agente experimental o no en cara en los últimos 30 días.
 - Pacientes con infecciones que afecten el área del melasma.
 - Pacientes que, en base al curso previo de la enfermedad o la opinión del investigador, no se controlarán con el tratamiento del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que desarrollen algún evento adverso serio. La seriedad del evento adverso será determinada por el paciente y/o por el investigador.
- Retiro del consentimiento informado
- Mal apego al tratamiento (se define mal apego al tratamiento cuando el paciente no acude a más de 1 visita de seguimiento). Se excluirá del estudio pero se incluirá en el análisis.
- Pacientes que no sigan las instrucciones y medidas generales del cuidado sobre la piel durante la duración del estudio.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes que utilicen algún producto despigmentante (fenólico o no fenólico) para el melasma durante el estudio.

VARIABLES

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: $0.3 (DF+HF) AF + 0.3 (DMR + HMR) AMR + 0.3 (DML + HML) AML + 0.1 (DC + HC) AC$. 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 mentó que le corresponde un 10%. D corresponde al color de la mancha que va de 0 a 4: 0= normal, 1= pigmentación mínima, 2= hiperpigmentacion leve, 3= Hiperpigmentación moderada, 4= Hiperpigmentación severa. H corresponde a homogeneidad, que va del 0 al 4: 0= color de la piel sin evidencia d epigmentación, 1= moteado, 2= áreas en parche < 1.5 cm de diámetro, 3= áreas en parche >2 cm de diámetro, 4= afección uniforme sin áreas claras. El puntaje va de 0 a 48.

-
- Calidad de vida en el melasma
 - Categoría.- Cuantitativa.
 - Escala de medición.- Discreta
 - Unidad de medición.- Unidades (puntos)
 - Operacionalización.- La valoración de la calidad de vida en el melasma se hará mediante el cuestionario Sp-MelasQoL que ha sido valorado para la aplicación en población latina, el cual consiste en 10 preguntas, cuya respuesta se gradúa del 1 (nunca) al 7 (siempre). El puntaje va de 7 a 70 entre más puntaje mayor es el impacto en la calidad de vida del paciente.

Variable independiente (Predictora).

- Tipo de tratamiento
 - Categoría.- Cualitativa.
 - Escala de medición.- Nominal (dicotómica)
 - Unidad de medición.- *Combinado de arbutina, ácido kójico y ácido glicólico o hidroquinona 4% aplicado en una mitad de la cara cada uno.*

- 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 una entrevista dirigida donde se interrogó al paciente acerca del consentimiento informado para participación en el estudio (Anexo A).
3. Se aplicó un cuestionario de colección de datos, por lo que se requirió un nuevo interrogatorio y exploración física dirigida.
4. A los sujetos seleccionados se les asignó un número de sujeto único con el que se identificaron. De acuerdo al método de muestreo (números aleatorios), se les asignó el grupo de tratamiento correspondiente a una mitad u otra de la cara identificados como grupo A y B.
5. Al grupo A se le asignó un compuesto preparado con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema y al grupo B un preparado con Hidroquinona al 4%.

-
6. Se indicó que la aplicación del medicamento se realizara por las noches, de preferencia a la misma hora en una mitad y en otra de la cara en relación al producto correspondiente.
 7. Se procedió a aplicar el cuestionario sobre la calidad de vida en el melasma MelasQoL a los pacientes asignados al grupo A (Anexo B).
 8. Se requirieron un total de 4 visitas durante el estudio: una visita basal, al primer, segundo y tercer mes de tratamiento.
 9. Se solicitó al paciente la aplicación de protector solar con FPS mayor a 30 cada 4 horas durante el día y que se utilizara protección física contra luz ultravioleta, durante el tiempo de estudio.
 10. La evaluación de la eficacia fue a través de la comparación del MASI y mediante iconografía convencional comparativa con una cámara Canon Powershot de 10 megapíxeles.
 11. La seguridad se evaluó registrando los eventos adversos y dándole seguimiento a los mismos al menos en los 2 meses posteriores a su desarrollo.
 12. Al término del periodo de estudio se procedió a aplicar nuevamente el cuestionario de la calidad de vida en el melasma (MelasQoL) a los pacientes del grupo A con la finalidad de valorar el impacto y la satisfacción del paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen. (Anexo B). Se realizaron 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 utilizó la 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 BIOSEGURIDAD

El presente estudio cumplió con los acuerdos de la Declaración de Helsinki en materia de investigación en humanos, con el compromiso de promover y velar por la salud de los pacientes que en él participaron, teniendo como objetivo un manejo por parte del servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

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.

Se realizó participación consiente de los pacientes en relación a la utilización de hidroquinona 4% y un preparado de árbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido Kójico 2%, cuya acción fue necesaria como parte sustancial de su tratamiento y parte fundamental para la realización de este estudio, para poder determinar la eficacia y tolerabilidad de dichos compuestos comparados con hidroquinona 4%. Se explicaron los riesgos a los que pudieran ser sometidos por efectos secundarios de ambos tratamientos.

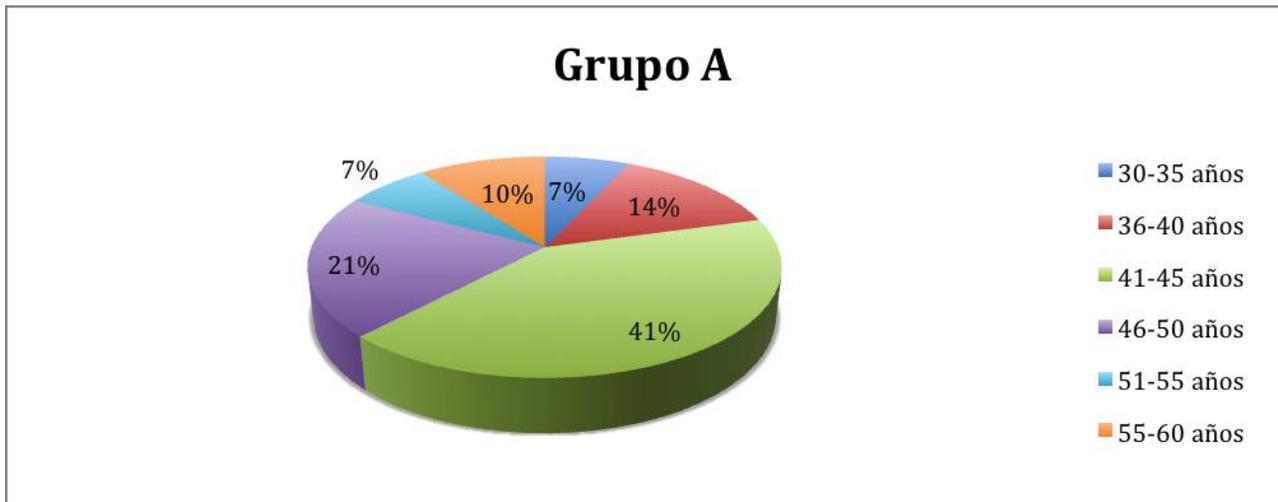
En todos los casos se contó con firma de consentimiento informado. (Ver Anexo A)

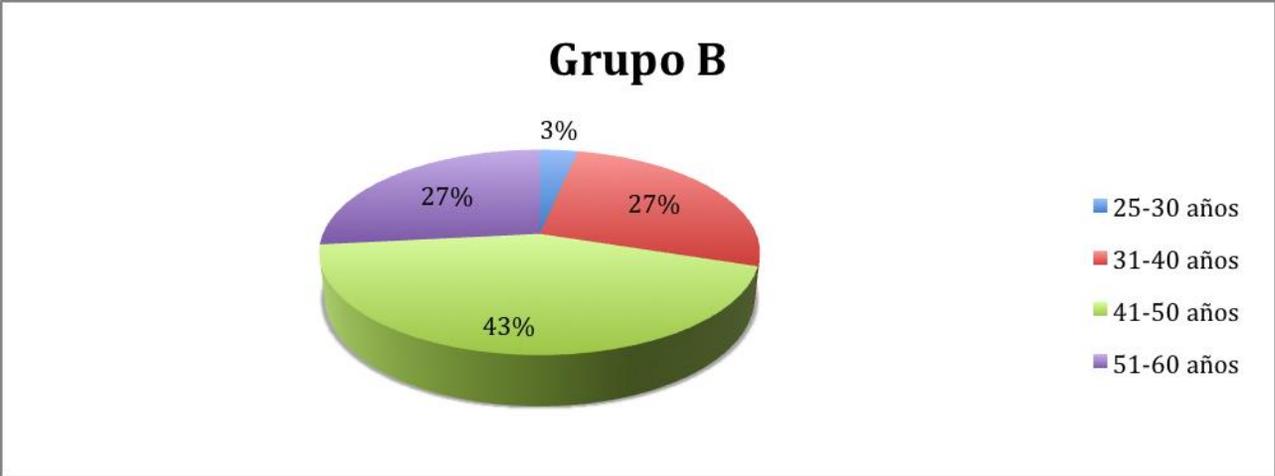
PARTE III. RESULTADOS.

Pacientes.

Se incluyó un total de 61 pacientes en el estudio de los cuales 1 suspendió su participación debido a efectos secundarios y otro no completó seguimiento. Se asignaron aleatoriamente 33 pacientes al grupo A, quienes aplicaron diario por la noche un preparado con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2%. Al grupo B, que constó de 30 pacientes, se le indicó la administración de hidroquinona al 4% diario por la noche. En ambos casos, se indicó la aplicación diaria y continua de un fotoprotector con un factor de protección solar mayor o igual a 30.

El promedio de edad del grupo estudiado fue de 45.41 ± 7.24 (intervalo de 29-59). En el caso del grupo A la edad promedio fue de 46 ± 6.57 años (rango 29-56 años) y en el grupo B con un promedio de 44.83 ± 7.91 años (rango 29-58 años) (Ver Gráfica 1).

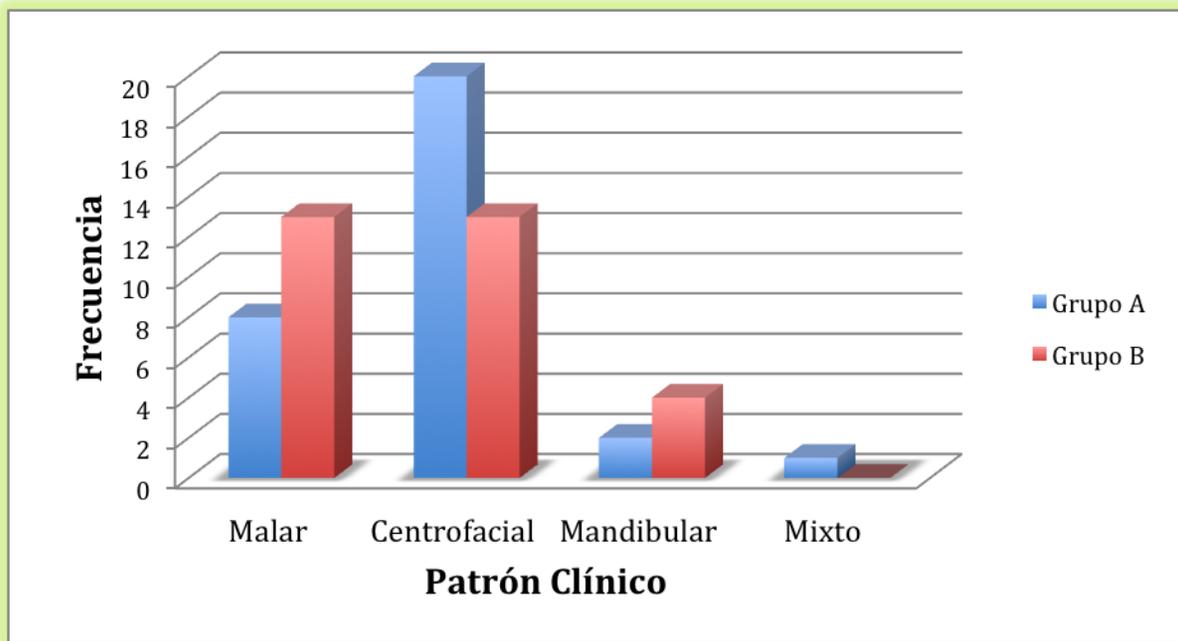




Gráfica 1. Edad de las pacientes Grupos A y B.
Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.

Características del melasma

Del total de pacientes incluidos, el patrón clínico más frecuente fue el de melasma centrofacial (afectando mejillas, frente, nariz, labio superior, y mentón) en un 54% de la población, seguido del malar (afecta dicha región) y en última instancia malar (afectando la región de las ramas de la mandíbula). En el grupo A, el patrón clínico más frecuente fue el centrofacial con 22 pacientes (64.5%), seguido del malar 8 pacientes (25.8%), mandibular 2 pacientes (6.45%) y mixto 1 paciente (3.2%). En el grupo B, se encontró patrón centrofacial en 13 pacientes (43.3%), patrón malar en 13 pacientes (43.3%) y con patrón mandibular en 4 pacientes (13.3%). (Ver gráfica 2).

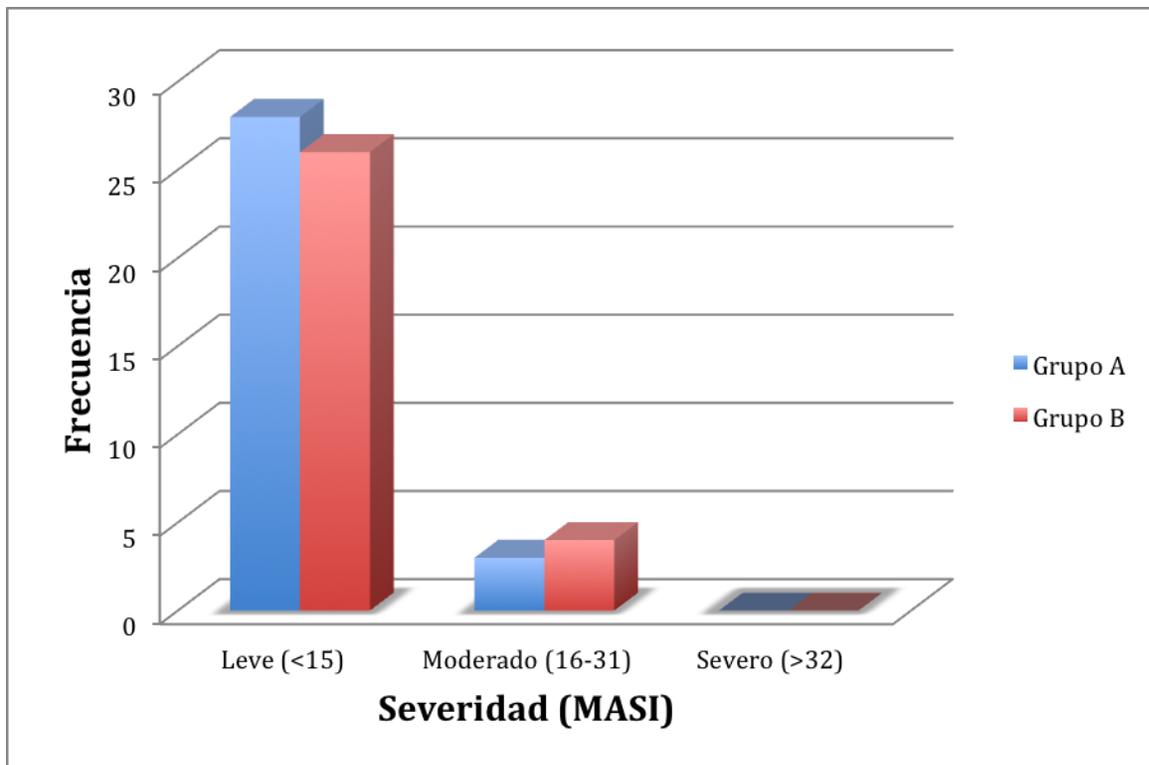


Gráfica 2. Patrón distribución facial del melasma Grupos A y B.

Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.

En cuanto a la severidad del melasma según la medición del MASI, se clasificaron 3 grupos: melasma leve (puntaje menor o igual a 15), melasma moderado (puntaje de 16 a 31 puntos) y melasma severo (mayor o igual a 32 puntos). En el grupo A se encontró a 28 pacientes con melasma leve (90.3%) y a 3 pacientes con melasma moderado (9.7%). En el grupo B, se incluyeron 26 pacientes con melasma leve (86.6%) y 4 pacientes con melasma moderado (13.3%). (Ver gráfica 3).

No se realizó ningún otro método para realizar medición de la intensidad del pigmento en los pacientes del estudio. La severidad solamente fue valorada utilizando el puntaje MASI.



Gráfica 3. Severidad del melasma según MASI en Grupos A y B.

Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.

Evolución del grupo de estudio.

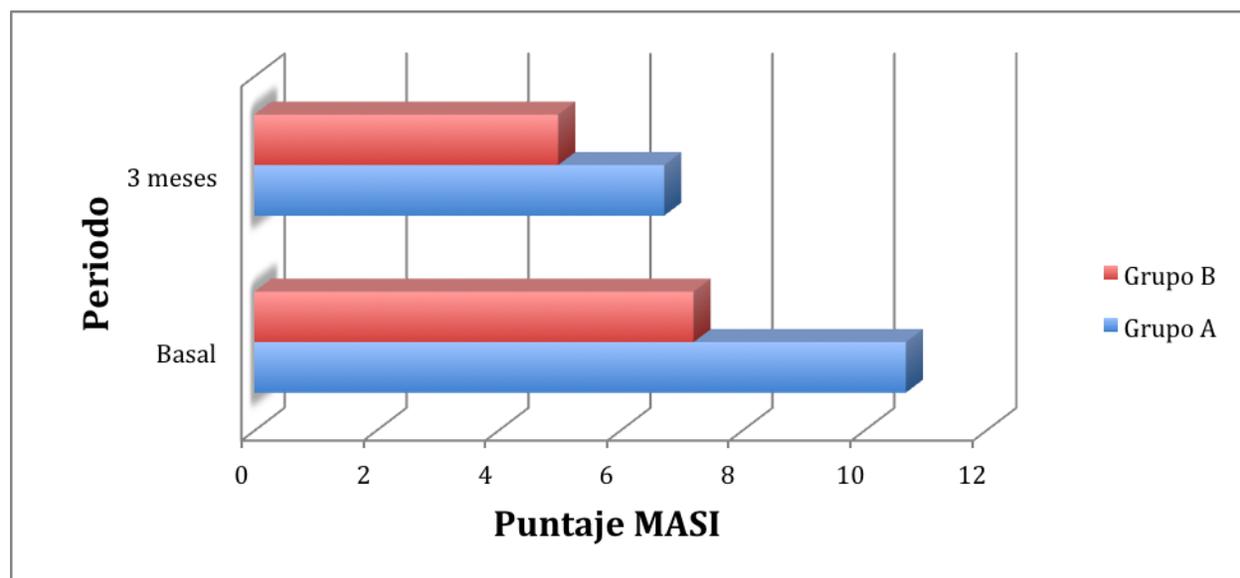
Se incluyeron un total de 61 mujeres en el estudio, de las cuales 31 correspondieron al Grupo A y 30 al grupo B. En el caso del grupo A una paciente presentó secundarios por lo que revocó su consentimiento informado para participar en el estudio y otra paciente fue eliminada porque no completó el seguimiento por completo.

Se presentaron en total 54 mujeres con un melasma leve (88.5%) y 7 mujeres con melasma moderado (11.5%). No hubo sujetos con melasma severo. Al inicio del estudio, los pacientes del grupo A contaron con un promedio de MASI 10.68 ± 5.19 (rango 4.6-21.7). Para el grupo B se determinó un MASI promedio basal de 7.32 ± 5.81 (rango 1.8-23.6). A las pacientes incluídas en el grupo A se les aplicó un cuestionario

de la calidad de vida del melasma (MelasQoL) al inicio del tratamiento con un puntaje promedio de 40.18 ± 21.15 (rango 7-67).

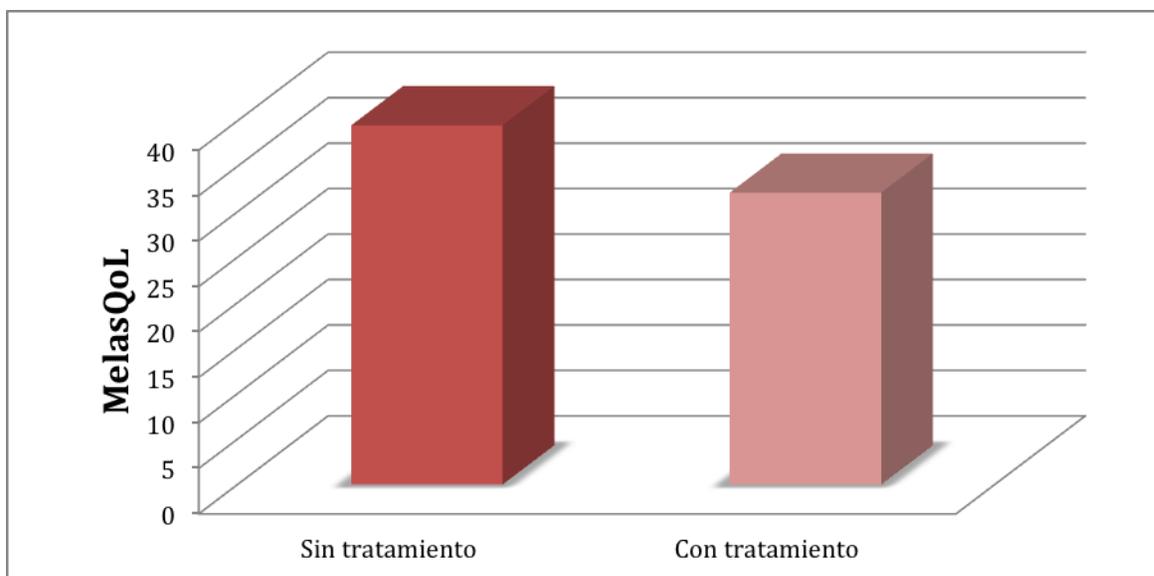
Todos los pacientes se valoraron mes con mes hasta completar 3 meses de seguimiento. En el grupo A se encontró una reducción del MASI promedio hasta 7.2 ± 4.22 (rango 2.3-15). mientras que para el grupo B se encontró como promedio un MASI de 4.98 ± 4.2 (rango 0.9-19.6). El puntaje de MelasQoL al final del estudio fue de 33.12 ± 17.79 (rango 2.3-56). (Ver gráfica 4 y 5).

Al compararse los puntajes de MASI iniciales y finales en ambos grupos, se encontró una diferencia significativa (Grupo A y B con $p < 0.001$). Esta diferencia fue mucho mayor principalmente a los 3 meses de tratamiento. Al compararse los puntajes del MelasQoL al inicio y al final del tratamiento podemos encontrar que también existió una reducción significativa con el tratamiento ($p < 0.001$).



Gráfica 4. Comparación del MASI basal a 3 meses Grupos A y B.

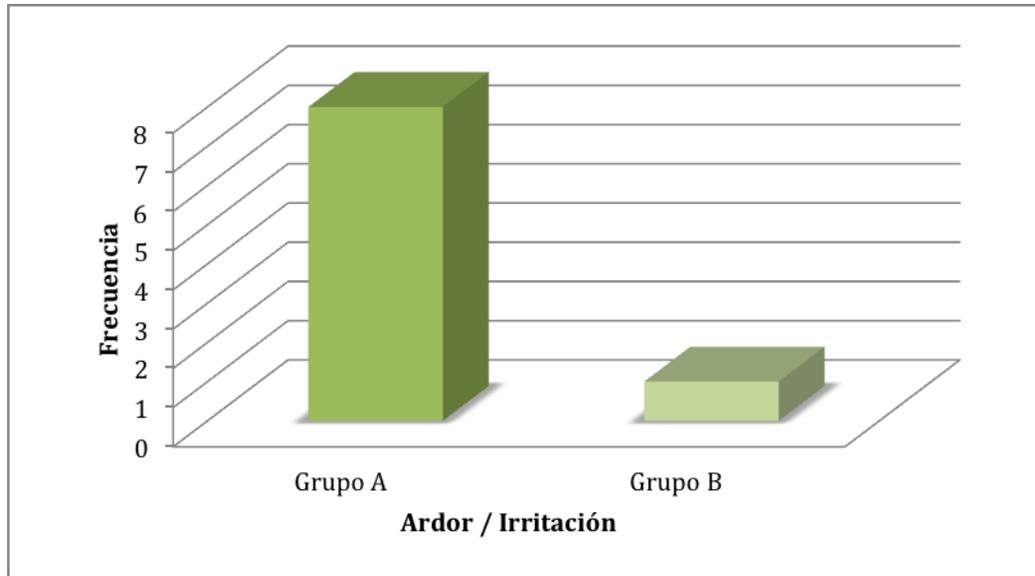
Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.



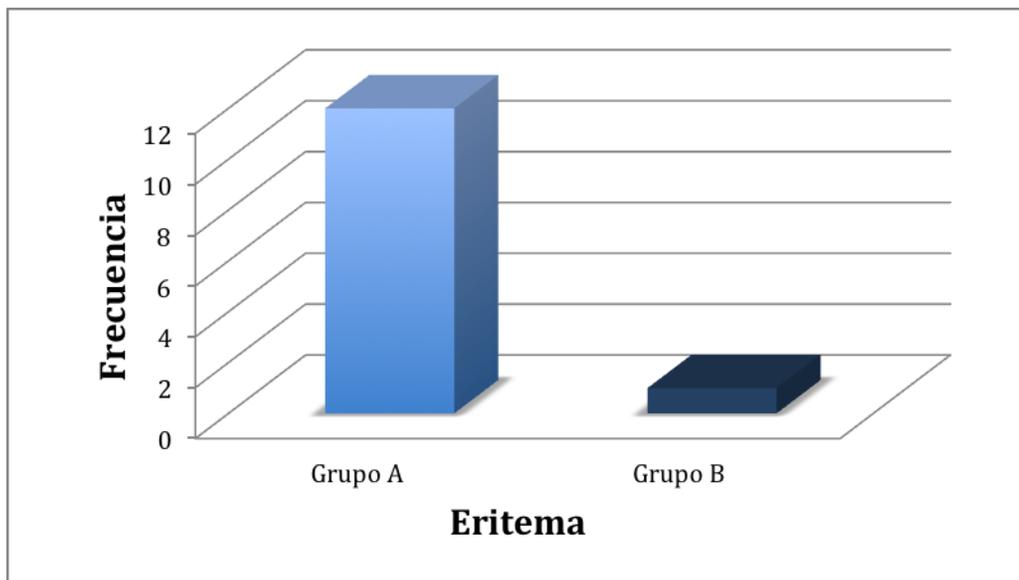
Gráfica 5. Comparación del puntaje MelasQoL basal y a los 3 meses en Grupo A.
Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.

Efectos secundarios.

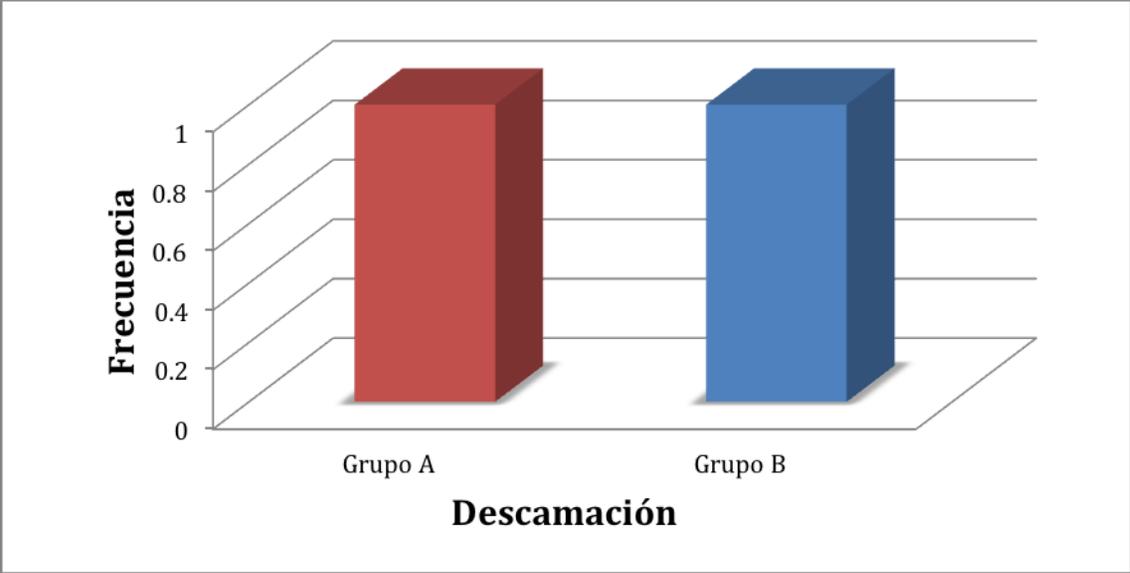
La presentación de los efectos adversos fueron más marcados en el Grupo A: El más frecuente fue eritema en 12 pacientes (40%) seguido de ardor e irritación en 8 pacientes (26.6%) y descamación en 1 paciente (3.3%). Dos pacientes mostraron efectos secundarios severos: La primera presentó irritación severa que ameritó tratamiento con esteroide de baja potencia dejando secuela pigmentación posinflamatoria. La segunda paciente presentó a la mitad del tratamiento una reacción acneiforme, la cual no se pudo asociar concretamente a la administración del preparado. Mientras que en el grupo B solo se presentó eritema leve en 1 paciente (3.33%), descamación mínima en 1 paciente (3.33%) y ardor leve en 1 paciente (3.33%). No se requirió tratamiento adicional en ninguno de los grupos. (Ver Gráfica 6 a 8).



Gráfica 6. Frecuencia de Ardor e irritación en grupos A y B.
Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.



Gráfica 7. Frecuencia de eritema en grupos A y B.
Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.



Gráfica 8. Frecuencia de descamación en grupos A y B.
Fuente: Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 2014.

PARTE IV. DISCUSIÓN.

El melasma se define como una hiperpigmentación adquirida, simétrica, caracterizada por presentar manchas que van de café claro a oscuro, de formas irregulares y que afecta zonas de la cara expuestas al sol (principalmente mejillas, frente, labio superior y mentón) y que pueden tener una extensión grande.^{1,2,5,6}

Esta enfermedad, de origen multifactorial ocupa uno de los primeros lugares en la atención dermatológica privada e institucional. Se sabe que a nivel mundial afecta hasta 5 millones de mujeres y que en latinoamérica afecta al 8.8% de la población, presentando un comportamiento persistente y recalcitrante al tratamiento.

El aspecto “desfigurante” así como el impacto que tiene en la percepción personal, el aspecto emocional y el comportamiento social de quienes le padecen le constituye no solo como una enfermedad meramente cosmética sino más bien como un proceso morboso de alta complejidad.

A pesar de que hoy en día existen muchas opciones terapéuticas, la reincidencia del melasma asociada a su origen multifactorial constituye un reto importante. Dado que las diferencias étnicas, culturales, geográficas y fisiológicas son diferentes en las poblaciones que lo padecen, aún no existen guías ni opciones terapéuticas que sean efectivas al 100% y que se ajusten a toda la población. En base a esto, es indispensable que la elección del tratamiento para el melasma se encuentre sustentando en una excelente historia clínica, una buena exploración física así como la corrección de los factores desencadenantes o asociados. En conclusión, el tratamiento del melasma debe de ser individualizado siempre tomando en cuenta el contexto del paciente así como los principales efectos secundarios que puedan presentarse.

Sin embargo, no importa cuán efectivo sea el tratamiento, la educación de la fotoprotección y de la modificación de los factores agravantes de la enfermedad constituyen el pilar más importante que sostiene la respuesta terapéutica. De igual forma, se debe de consentizar a todos los pacientes sobre el riesgo de falta de respuesta al tratamiento de forma parcial o compleja.

Se realizó un estudio clínico controlado, abierto, prospectivo y comparativo en el cual se evaluó la eficacia y seguridad de un preparado a base de arbutina 5% + Ácido glicólico 10% + Ácido kójico 2% contra hidroquinona al 4% en mujeres con melasma con fototipo III-IV de Fitzpatrick que acudieron a la consulta del servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, mediante la selección de pacientes y la firma de consentimiento informado. Se incluyeron 61 pacientes de forma aleatoria en 2 grupos, cada uno con los esquemas anteriormente descritos. Una paciente suspendió el tratamiento por los efectos secundarios y otra no completó el seguimiento.

Se procedió a realizar evaluaciones mensuales mediante medición semanal del puntaje de MASI hasta completar los tres meses de seguimiento. Los resultados arrojan que ambos tratamientos son igual de efectivos en el melasma y en la reducción del puntaje MASI sin existir una asociación estrecha con el tiempo de uso, con buena tolerabilidad aunque con mayor aparición de efectos secundarios en el grupo A.

Entre los efectos secundarios más comunes en el tratamiento con el preparado de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% se encuentran principalmente eritema y ardor/irritación. Estos efectos secundarios se presentaron, a referir de los pacientes, durante la aplicación del preparado y de forma transitoria así como al día

siguiente. Solamente una paciente presentó irritación marcada que ameritó suspensión del tratamiento quedando como secuela hiperpigmentación posinflamatoria. De lo anterior se puede concluir que el uso de hidroquinona muestra mucho mejor margen de tolerancia y seguridad ya que los efectos secundarios se presentan en menor proporción.

No obstante, se debe de recordar que el uso de hidroquinona debe de ser monitorizado de cerca ya que los efectos propiamente tóxicos sobre los melanocitos así como la presencia de ocronosis causada probablemente por el depósito de sustancias derivadas del ácido homogentísico puede presentarse. Además, su principales limitantes consiste en el uso por determinado tiempo para disminuir el riesgo de efectos adversos permanentes así como su inestabilidad química, dado que este medicamento se oxida con la luz, cambiando de coloración y de estructura química, conllevando a disminución en el efecto así como en la formación de sustancias con efecto tóxico sobre los melanocitos.

Actualmente existen muchas opciones terapéuticas para el melasma y una gran cantidad de fórmulas combinadas. Además, a pesar de que existen algunas guías de tratamiento sujetas a las condiciones específicas de cada población, aún no existe un tratamiento definido que logre ser tan efectivo para la resolución de este problema. Si bien, la hidroquinona sigue siendo el tratamiento estándar con muy buenos resultados, estudios recientes^{50,51} han demostrado que el uso de terapia combinada, principalmente fórmula de Kilgman y Willis así como modificadas, son mucho más efectivas, aunque muestran mayor cantidad de efectos secundarios.

En nuestro estudio, la reducción del puntaje MASI mediante la aplicación del preparado con arbutina, ácido glicólico y ácido kójico no mostró tener un efecto estadísticamente diferente con respecto a la hidroquinona aunque con menor seguridad por los efectos secundarios que se presentan en cara. Sin embargo, se debe de considerar que este compuesto se aplica en el mismo horario y con la misma sencillez que la hidroquinona, lo cual permite que el acceso a este tratamiento, independientemente del coste económico, sea una buena opción de tratamiento para el melasma en la población mexicana.

Por otra parte, el estudio también permitió dejar en claro que el tratamiento del melasma no tiene una relación directamente proporcional con el impacto en la calidad de vida. Si bien existió una reducción del puntaje MASI en los pacientes del grupo A, el puntaje de MelasQoL no mostró una diferencia significativa antes y después del tratamiento. Esto solamente traduce que, sin importar la severidad clínica, el impacto psicológico de la enfermedad es importante, dejando altas secuelas en la autoestima de las personas.

La mezcla de arbutina al 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% es una excelente opción de tratamiento, con buenos resultados a corto plazo aunque con mayor aparición de efectos secundarios, principalmente eritema e irritación, que desaparecen de forma sencilla.

PARTE V.CONCLUSIONES.

En base a los resultados anteriormente comentados, este estudio permite concluir:

1. El melasma es una enfermedad frecuente en la población mexicana, afectando de forma más frecuente a mujeres.
2. El melasma es una enfermedad de origen multifactorial, recalcitrante y con un alto impacto en la calidad del vida de los pacientes.
3. Se presenta comunmente envlas muejres mexicanas.
4. El comportamiento recalcitrante y con tendencia a la cronicidad constituyen un verdadero reto tratamiento para el médico general y dermatólogo.
5. Actualmente existen muchas opciones de tratamiento para el melasma.
6. Los resultados del tratamiento del melasma no siempre son los esperados y la duración del mismo puede ser prolongada.
7. No existe una relación bien demarcada entre la severidad clínica del melasma calculada por MASI y el impacto en la calidad de vida del paciente con melasma valorado por el MelasQoL. De igual forma, no existe una relación proporcional entre la respuesta al tratamiento y el índice MelasQoL.
8. La hidroquinona se considera como la base de tratamiento para el melasma en su fase intensiva. Sus principales efectos secundarios sobre los melanocitos y la aparición de irritación, pigmentación en confeti y ocronosis constituyen sus principales limitantes en el uso.
9. El uso de un combinado con arbutina, ácido glicólico y ácido kójico constituye una opción terapéutica nueva y efectiva para el tratamiento del melasma aunque

presenta de forma frecuente efectos secundarios, principalmente eritema, ardor e irritación, que se resuelven sin necesidad de tratamiento frecuentemente.

10. Queda abierta la posibilidad de estudios que usen este preparado en comparación con otros tratamientos ya establecidos y en poblaciones de condiciones diferentes, midiendo su efectividad y margen de seguridad.

PARTE VI. ANEXOS.

- A. Carta de Consentimiento Informado.
- B. Hoja de Recolección de Datos.
- C. Cuestionario de calidad de vida MelasQoL.
- D. Cartas de aprobación por el Comité de Ética e Investigación.
- E. Fotos.

Anexo A. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

Eficacia y Seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + Ácido kójico 2% en crema versus hidroquinona 4% en el manejo del melasma en mujeres con fototipo III-IV.

Investigadores:

Dra. Rosa María Ponce Olivera. Servicio de Dermatología, Hospital General de México
"Dr. Eduardo Liceaga"

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

Dr. Cesar Fragoso Covarrubias, Servicio de Dermatología, Hospital General de México
"Dr. Eduardo Liceaga"

1. El proyecto de investigación corresponde a un riesgo mayor al mínimo, esto es, debido a la aplicación de un medicamento tópico que **se reporta como seguro para usarse en las personas.**

I. El médico del estudio **lo invita a Usted** a participar **en una investigación**, debido a que **tiene** una enfermedad **que se llamamelasma o paño**, cuyo tratamiento intensivo va desde 6 meses hasta un año. **Esta** enfermedad **no pone en riesgo su vida**. 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 arbutina + ácido glicólico + ácido kójico y se usará para tratar **de quitar** el melasma, sin embargo, se requerirá comparar el efecto del medicamento con un producto llamado hidroquinona. Para fines del estudio, se **pondrá** en la mitad de la cara un producto (el que le indique el médico del estudio) y en la otra mitad el otro producto, **esto es importante porque si no hacemos esta comparación los resultados podrían no tener valía.**

II. Si participa en este estudio, la duración del tratamiento será de 4 meses en el cual tendrá que acudir a una consulta control cada mes, en la que tomaremos todos los datos necesarios para que usted participe. El objetivo del estudio es evaluar el tratamiento del melasma con los productos mencionados, que se comparará con hidroquinona en crema. Si usted acepta participar, le tocará aplicar un producto en la mitad de su cara y otro en la otra mitad, el médico del estudio le dirá en que mitad de la cara **poner** cada producto.

III. Fuera del tiempo que invierte 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, comezón y dolor en el lugar donde se aplique, que puede llegar a ser muy doloroso, aunque en otros estudios se menciona que el dolor es por un tiempo corto solo en el sitio de dicha aplicación. En caso de que las molestias sigan, se suspenderá la aplicación y se proporcionara tratamiento de acuerdo al tipo de reacción.

Existe la posibilidad de que la despigmentación en cada mitad de la cara sea diferente dependiendo del medicamento aplicado y de acuerdo a la respuesta que se presente con cada uno, sin embargo, la duración del tratamiento intensivo de

la enfermedad permite que se apliquen otras opciones terapéuticas para igualar en lo posible la coloración en ambas partes de la cara.

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 les cobrará alguna cuota por el medicamento ni por las consultas relacionadas con el estudio. El tratamiento y las consultas serán gratuitos 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**

Firma _____

Testigo 1(Nombre) _____ **Fecha**

Dirección

Firma _____

Parentesco _____

Testigo 2 (Nombre y Dirección) _____ **Fecha**

Dirección

Firma _____

Parentesco _____

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. Si tiene cualquier pregunta respecto a sus derechos como paciente de

investigación, se puede comunicar con la Dra. Estela García Elvira, Presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F. al teléfono 2789-2000 extensión 1330.

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 B. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título:

Eficacia y Seguridad de la combinación de albutina 5% + acidoglicólico 10% + ácido kójico 2% en crema vs hidroquinona 4% en el manejo del melasma en mujeres con fototipo III-IV.

México, D.F. a _____ de _____ del 2013

Datos y exploración física (PARA SER LLENADO POR EL INVESTIGADOR)

Nombre _____

ID Pac: _____

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	
	Tratamiento A (hemicara _____)	Tratamiento B (hemicara _____)
Basal		
Visita 1		
Visita 2		

Visita 3		
----------	--	--

Programa de visitas. Valoración de la Seguridad del Tratamiento.

Visita	Evento Adverso	
	Tratamiento A (hemicara _____)	Tratamiento B (hemicara _____)
Visita 1		
Visita 2		
Visita 3		

ANEXO C. CUESTIONARIO DE LA CALIDAD DE VIDA MELASQOL.

Cuestionario de la calidad de vida en el melasma.

(PARA SER LLENADO POR PACIENTE)

Por favor, conteste las siguientes preguntas de forma honesta con respecto al impacto que le produce su enfermedad (Melasma). La escala de evaluación va del 1 (nunca) al 7 (siempre). Gracias.

1. ¿Le molesta la apariencia de su melasma?

1 2 3 4 5 6 7

2. ¿Siente frustración debido al melasma?

1 2 3 4 5 6 7

3. ¿Se siente avergonzada de su melasma?

1 2 3 4 5 6 7

4. ¿Se siente deprimida de su melasma?

1 2 3 4 5 6 7

5. ¿Su melasma afecta sus relaciones con otras personas? (por ejemplo, relaciones con su familia, amigos, esposo, novio, etc.)

1 2 3 4 5 6 7

6. ¿El melasma le afecta su deseo de estar con otras personas?

1 2 3 4 5 6 7

7. ¿El melasma le dificulta mostrar afecto?

1 2 3 4 5 6 7

8. ¿Su melasma le hace sentirse menos atractiva?

1 2 3 4 5 6 7

9. ¿El melasma le afecta en su trabajo diario (por ejemplo, en casa o fuera de casa)?

1 2 3 4 5 6 7

10. ¿Su melasma le afecta la manera en que usted expresa su libertad de ser? (por ejemplo, la libertad de salir a donde quisiera)

1 2 3 4 5 6 7

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

"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**
DR. EDUARDO LICFAGA

DI/03/013/450

México, D. F., a 26 de noviembre de 2013.

DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado "EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE ALBUTINA 5% + ÁCIDO GLICÓLICO 10% + ÁCIDO KÓJICO 2% EN CREMA VS HIDROQUINONA 4% EN EL MANEJO DEL MELASMA EN MUJERES CON FOTOTIPO III-IV", con clave de registro DI/13/109/04/081, así como el consentimiento informado, fueron presentados a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron su **A P R O B A C I O N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto, dependerán de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente
Director de Investigación

DR. JUAN CARLOS LOPEZ ALVARENGA

c.c.p.- Lic. Félix M. Morales Sánchez.- Jefe del Depto. De Administración. Para su atención.

JCLA/YRT/cvc*

**DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN**
www.hgm.salud.gob.mx

Dr. Balmis 148
Colonia Doctores
Delegación Cuauhtémoc
México, DF 06726

T +52 (55) 5004 3842
Con +52 (55) 2789 2000
Ext 1164

ANEXO E.

FOTOS



Paciente 1. Grupo A. Puntaje MASI basal de 13.7



Paciente 1. Grupo A. Puntaje MASI al término de tratamiento de 5.6



Paciente 2. Grupo A. Puntaje MASI basal de 17.4



Paciente 2. Grupo A. Puntaje MASI al término del estudio de 11.1



Paciente 3. Grupo A. Puntaje MASI basal de 11.1



Paciente 3. Grupo A. MASI al término del estudio de 7.6



Paciente 4. Grupo B. Fotografía basal. MASI 11.7



Paciente 4. Grupo B. Fotografía al término de tratamiento. MASI 6.4

PARTE VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano-Mendoza I; Arias-Gómez I; Barba-Gómez J; Elizondo-Rodríguez A; García-Vargas A; Garza-Buentello E. y cols. Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *Dermatología CMQ* 2007; 5:112 – 22.
2. Vanneta M, Amit G. Melasma: A comprehensive update. Part I. *J AM AcadDermatol* 2011; 65 (4): 689-697.
3. Torres B. y cols. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: Evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* 2011; 33(3): 291-295.
4. Seth V., Pandya A. Melasma: a comprehensive update part I. *J Am AcadDermatol* 2011; 65: 689-97.
5. Young H., Ortonne J-P. Melasma update; *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: Supl. 2: 110-3.
6. Muñoz B, Estébanez E, Botella E. Tratamiento del melasma. *Piel* 2010; 25(7): 405-410.
7. Lieu T., Pandya A. Melasma Quality of life measures. *DermatolClin* 2012; 30: 269-280.
8. Vanneta M, Amit G. Melasma: A comprehensive update. Part II. *J AM AcadDermatol* 2011; 65 (4): 699-711.
9. Cestari T., Arellano I., Hexsel D., Ortonne J.P., Academia Latinoamericana de Enfermedades pigmentarias. Melasma en Lattin America: options for therapy and treatmente algorithm. *JEADV* 2009; 23: 760-772.

-
10. Tamega A. de A., Miot L. B. D., Bonfietti C., Gige T. C., Marques M. E. A., Miot H. A. Clinical Patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *JEADV* 2013; 27: 151-156.
 11. Moin A., Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006; 45: 285-288.
 12. Cesari T., Arellano I. Hexsel D. Ottone J. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *JEADV* 2009; 760-72.
 13. Ortonne JP y cols. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *JEADV* 2009; 23:1254-62.
 14. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors – an overview of the latest research. *JEADV* 2013; 27 (suppl. 1): 5-6.
 15. Guinot C. Y cols. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *JEADV* 2010; 24: 1060-1069.
 16. Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2013;69(3):e141-2.
 17. Lee D.J., Lee J., Ha J., Park K.C., Ortonne J.P., Kang H.Y. Defective Barrier Function in melasma skin. *JEADV* 2012; 26: 1533-1537.
 18. Handel A.C., Lima P.B., Tonolli V.M., Miot L.B.D., Miot H.A. Risk factors for facial melasma in woman: a case control study. *Br J Dermatol* 2013; DOI: 10.1111/bjd.13059.
 19. Rigopoulos D., Gregoriou S., Katsambas A. Hyperpigmentation and Melasma; *J Cosmet Dermatol* 2007; 6(3): 195-202.
 20. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol Ther.* 2006;19:280-8

-
21. Gupta A. y cols. The treatment of melasma: a Review of clinical trials. *J Am AcadDermatol* 2006; 55: 1048-1056.
 22. Jang Y.H. y cols. The histopathological characteristics of male melasma: compariso with female melasma and lentigo. *J Am AcadDermatol* 2012; 66: 642-9.
 23. Ritter C.G. Extra-facial melasma: clinical, histopathological and immunohistochemical case control study. *JEADV* 2013; 27: 1088-1094.
 24. Pandya A., Berneburg M., Ortonne J.P., Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma; *Br J Dermatol* 2007; 156 (supl. 1): 21-28.
 25. Pandya A. y cols. Reliability assesment and validation od the melasma area and severity index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am AcadDermatol* 2011; 64(1): 78-83.
 26. Vashi N.A., Kundu R.V. Facial hiperpigmentation: Causes and treatment. *Br J Dermatol* 2013; 169, supl 3: 41-656.
 27. Solano F., Briganti S., Picardo M., Ghanem G. Hypopigmenting agents: An updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigmentcell res* 2006; 19: 550-571.
 28. Bhalla M, Thami GP. Microdermabrasion: Reappraisal and brief review of literature. *DermatolSurg.* 2006;32:809-14.
 29. Del Rosso JQ The use of topical azelaic acid for common skin disorders other than inflammatory rosacea. *Cutis.* 2006;77(2 Suppl):22-4.
 30. Torok HM. A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with a triple combination cream. *Am J ClinDermatol.* 2006;7:223-30.

-
31. Marcus L Treatment of hyperpigmentation-melasma with photodynamic therapy. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(2 Suppl):9-11.
 32. Escutia B, Quecedo E, Botella R. Tratamiento del melasma. *Piel* 2010. 25-7): 405-10.
 33. Seth V., Pandya A. Melasma: a comprehensive update part II. *J Am AcadDermatol* 2011; 65: 699-714.
 34. 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 AcadDermatol* 2006;55 (1):59-66.
 35. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emett C. Interventions for melasma. *The Cochrane library* 2010; 7: 1-83.
 36. Picardo M., Carrera M. New and experimental Treatmens of cloasma and other hypermelanoses. *DermatolClin* 2007; 25: 353-362.
 37. Lima A. ycols. A clinical, prospective randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42:153-156.
 38. Rivas S., Pandya A. Treatment of melasma with topical agentes, peels and lasers: An Evidence-Based review. *Am J ClinDermatol* 2013; 14: 359-376.
 39. Dandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol* 2009; 54(4): 303-309.
 40. Tirado S., Santamaría A., Ponce R.M. Efficacy of dioic acid in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2009; 48: 893-895.

-
41. Arellano I. Y cols. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity. *JEADV* 2012; 26: 611-618.
 42. Ball Arefiev K., Hantash B. Advances in the treatment of melasma: a Review of the recent literature; *Dermatologic surgery* 2012; 38 (7): 971-84.
 43. Khemis A. Kaiafa A., Queille-Roussel C., Duteil L., Ortonne J.P. Evaluation of efficacy and safety of rucinol serum in patients with melasma: A randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 156: 997-1004.
 44. Boissy RE y cols. Deoxyarbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. *Experimental dermatology* 2005; 14: 601-608.
 45. Chawla S. Mechanism of tyrosinase inhibition by deoxyarbutin and its second-generation derivatives. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1267-74.
 46. Tse T.W., Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmetic Dermatol* 2013; 12: 57-66.
 47. Ilknur T. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma. *Dermatologic surgery* 2010; 34(4): 490-5.
 48. Sehgal V. Melasma treatment strategy. *Journal of cosmetic and laser therapy* 2011; 13: 265-279.
 49. Fabbrocini G y cols. Salicylic acid for the treatment of melasma: new acquisition for monitoring the clinical improvement. *Skin reschtechnol* 2013; 19: 466-473.
 50. Fisk W. Y cols. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. *J. Am Acad Dermatol* 2013; DOI 10.1016/j.jaad.2013.09.048.

51. Singh G. y cols. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: An abridged Cochrane review. J Am Acad Dermatol 2014; 70 : 369-73