



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**Hospital General “Dr. Manuel Gea González”**

**División de Dermatología**

**TÍTULO:**

**Crema ozonizada con ácido kójico al 5% vs crema con hidroquinona al 4%  
para tratamiento del melasma. Estudio clínico, prospectivo, aleatorizado,  
ciego simple.**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE SUB-ESPECIALISTA EN:**

***“DERMATOLOGÍA”***

**PRESENTA: DRA. MARÍA JOSÉ VILLASEÑOR DÍAZ.**

**DIRECTOR DE TESIS: DRA. LORENA LAMMOGLIA ORDIALES.**

México D.F a 31 de Julio del 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.

## **Agradecimientos:**

Gracias a mi familia por inducirme a tomar este camino y apoyarme en cada paso.

Gracias a mis tutores por sugerirme este proyecto y acompañarme a realizarlo.

Gracias a mis maestros, los actuales y los pasados, que me han enseñado tanto.

Gracias a Nacir por aguantarme a pesar de mi estrés y animarme a seguir y ser  
cada vez mejor.

Gracias a mis amigos por ayudarme y distraerme cuando era necesario.

Gracias al departamento de Micología por prestarme no sólo sus instalaciones, si  
no su buena vibra, su ambiente pacífico y sus ideas.

**Este trabajo de Tesis con No. 06-61-2014, presentado por la Dra. María José Villaseñor Díaz, se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis: Dra. Lorena Lammoglia Ordiales, adscrita al servicio de Dermatología de este hospital, con fecha del 31 de julio del 2014 para su impresión final.**

---

**Tutor principal:**

**Dra. Lorena Lammoglia Ordiales**

## AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez  
Director de enseñanza e Investigación  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

---

Dra. María Elisa Vega Memije  
Subdirección de Investigación  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

---

Dr. Luciano Domínguez Soto  
Jefe de Servicio "Dermatología".  
Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

---

**Crema ozonizada con ácido kójico al 5% vs crema con hidroquinona al 4%  
para tratamiento del melasma. Estudio clínico, prospectivo, aleatorizado,  
ciego simple.**

COLABORADORES:

Nombre: Dra. Lorena Lammoglia Ordiales

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Dr. Ramón Fernández Martínez.

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre: Dra. Carlos Joaquín Sastré Barroso

Firma: \_\_\_\_\_

## Índice

	Página
Portada_____	1
Agradecimientos_____	2
Autorizaciones_____	3
Colaboradores_____	5
Índice_____	6
Título y correspondencia_____	7
Resumen_____	8
Abstract_____	11
Introducción_____	14
Objetivo_____	20
Material y métodos_____	21
Resultados_____	24
Discusión_____	27
Tablas_____	28
Imágenes_____	32

**Crema ozonizada con ácido kójico al 5% vs crema con hidroquinona al 4%  
para tratamiento del melasma, estudio clínico prospectivo, aleatorizado,  
ciego simple**

María-José Villaseñor-Díaz<sup>1</sup> MD, Lorena Lammoglia-Ordiales<sup>1</sup> MD, Ramón  
Fernández-Martínez<sup>2</sup> MD, Carlos-Joaquín Sastré-Barroso MD

<sup>1</sup>Departamento de Dermatología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

<sup>2</sup>Departamento de Micología, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Correspondencia: María José Villaseñor Díaz MD.

Hospital General “Dr. Manuel Gea González” Departamento de Dermatología.

Calzada de Tlalpan 4800

Del. Tlalpan, CP 14000

México, DF. México

E-mail: [mariajo.vi.di@gmail.com](mailto:mariajo.vi.di@gmail.com)



## **Resumen**

### **Antecedentes**

El melasma es una patología de alta prevalencia y repercusión psicosocial caracterizada por hiperpigmentación irregular de la cara. El agente tópico más utilizado para tratarlo es la hidroquinona, sin embargo ha surgido preocupación por sus efectos adversos y hasta ahora ningún otro agente ha probado ser tan efectivo en el aclaramiento de las lesiones por lo que es necesario investigar nuevas alternativas de tratamiento. El ácido kójico en combinación con otros agentes despigmentantes podría ser eficaz para el tratamiento del melasma. La terapia con ozono tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios, utilizado de manera tópica en combinación con despigmentantes podría aumentar su penetración intracelular y evitar efectos adversos como irritación, frecuente en la mayoría de los agentes tópicos utilizados para melasma.

### **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de una crema ozonizada con ácido kójico al 5% versus crema con hidroquinona al 4% para el aclaramiento del melasma, de manera subjetiva mediante MASI (Melasma Area Severity Index) y de manera objetiva mediante colorimetría digitalizada. También se evaluó la seguridad y tolerabilidad de ambos tratamientos.

## **Material y métodos**

Se evaluaron 60 pacientes con diagnóstico clínico de melasma con MASI de 8 o mayor, divididos en 2 grupos de manera aleatoria para recibir hidroquinona (grupo A) o ácido kójico ozonizado (grupo B) durante 8 semanas. Se evalúa la puntuación de MASI y la colorimetría mediante fotografía digital al inicio, a las 4 semanas y al final del estudio. La mejoría se reportó en función del cambio neto de puntuación MASI y del cambio en el nivel detectado de melanina por colorimetría. La seguridad y tolerabilidad se evaluó mediante los efectos adversos presentados, incluyendo ardor, sensación de irritación, prurito, eritema, escama y eccema.

## **Resultados**

Se incluyeron 57 pacientes con melasma. El fototipo predominante fue el IV con 31 pacientes (54.4%), seguido del fototipo V, 16 (28.1%). Treinta pacientes cumplieron con 4 semanas de tratamiento, 16 en el grupo A y 14 en el grupo B. El tipo de melasma predominante en ambos grupos fue el centofacial. La media de la puntuación del MASI inicial del grupo de hidroquinona fue de 16.43 y en el grupo de ácido kójico ozonizado de 18.45. En el grupo A hubo una disminución en la media de 3.4 puntos (DE +/-2.7,  $p = 0.001$ ). En el grupo de ácido kójico ozonizado disminuyó la media 2.91 puntos (DE 2.6,  $p = 0.001$ ). La disminución del MASI entre ambos grupos (2.91 vs 3.4) no tuvo una diferencia significativa ( $p = 0.29$ ).

En la media de la melanina detectada por RGB y luz UV en las fotografías digitales de frente, perfil derecho, izquierdo y la mancha seleccionada no se encontró diferencias estadísticamente significativa entre los grupos de manera inicial o al final del estudio. El porcentaje de pacientes que mejoraron respecto a los niveles de melanina fue similar en ambos grupos.

### **Conclusiones**

Al cabo de 4 semanas de tratamiento se vio un cambio en el MASI significativo tanto en el grupo de hidroquinona como en el grupo de ácido kójico ozonizado. Esto demuestra eficacia en los dos medicamentos utilizados. El cambio en el MASI entre el grupo de hidroquinona y el grupo de ácido kójico ozonizado no presentó diferencias significativas, demostrando eficacia similar de los dos medicamentos. Los efectos adversos presentados fueron leves y sin diferencias significativas entre los grupos, por lo que fueron similares en seguridad y tolerabilidad. Considerando la preocupación que existe respecto a los efectos adversos asociados a la hidroquinona y la paulatina desaparición de los medicamentos disponibles que la contienen, podemos concluir que la crema ozonizada de ácido kójico al 5% es una buena alternativa de tratamiento.

## **Abstract**

### **Background**

Melasma is a high prevalence dermatosis characterized by irregular hyperpigmentation of the face, with psychosocial impact. Hydroquinone is the most effective and most commonly used topical agent, but recently, concerns have been raised regarding its adverse effects. Up to date no other topical agent has proven similar efficacy in the clearing of melasma, making it necessary to investigate new effective and safe alternatives to treat it. Kojic acid has some clearing effect in melasma, when combined with other depigmenting agents it might increase its efficacy. Ozone therapy has been known for its antioxidant and anti-inflammatory effect, when used in a topical treatment it could enhance intracellular penetration of depigmenting agents and avoid irritating side effects, common in most melasma treatments.

### **Objective**

The objective of this study is to evaluate the efficacy of an ozonized 5% kojic acid cream versus a 4% hydroquinone cream in melasma clearing. Efficacy was measured subjectively by MASI (Melasma Area Severity Index) and objectively by digital colorimetry. We also sought to determine safety and tolerability of both treatments.

## **Methods**

We evaluated 57 patients with clinical diagnosis of melasma with a minimum MASI score of 8. They are aleatorized into 2 groups. Group A received hidroquinone and group B received ozonized kojic acid for 8 weeks. MASI scores and digital photographs for colorimetry were evaluated initially, at 4 and at 8 weeks. Clearing was reported by change in MASI score and in melanin level detected by colorimetry. Safety and tolerability was evaluated by adverse effects including irritation, burning, itching, erythema, scale, and eccema.

## **Results**

The preliminary results at 4 weeks are: we have included 57 patients with melasma. The most prevalent phototype is IV, with 31 (54.45%), followed by phototype V 16 (28.1%). Thirty patients have been treated for 4 weeks, 16 in group A and 14 in group B. The most common clinical type of melasma was centrofacial. The mean initial MASI score in group A was 16.43 and 18.45 in group B. At 4 weeks group A had a mean change in MASI score of 3.4 (SD 2.7),  $t = 4.96$  (CI 1.94 - 4.86),  $p = 0.001$ . Group B had a mean change in MASI score of 2.91(SD 2.6),  $t = 4.19$  (ICI 1.41 - 4.44),  $p = 0.001$ . The change in MASI scores between the two groups (2.91 versus 3.4) was not statistically significant ( $p = 0.29$ ).

Colorimetry was performed on digital fotografies by RGB and with UV (ultraviolet) light to detect the level of melanin on each patient. The change in melanin level after 4 weeks of treatment detected by this method was nos significant in any of the groups.

## **Conclusion**

After 4 weeks of treatment the mean change in the MASI score was significant in both groups, proving efficacy of hidroquinone and ozonized kojic acid. The mean change in MASI between groups was not statistically different, confirming similar efficacy of both treatments. The adverse effects presented were mild and the difference in frequency was not significant among the groups. Considering the concerns regarding hidroquinone and the growing unavailability of products containing it, 5% kojic acid ozonized cream is safe alternative for melasma treatment.

## **Introducción**

El melasma es una patología con una alta prevalencia que se presenta con manchas hiperpigmentadas de color café claro a gris en áreas fotoexpuestas, con tres patrones predominantes: Centrofacial (que incluye afección de la frente, la nariz, zona malar, labio superior y mentón), malar y mandibular.<sup>1, 2</sup> La presencia de máculas hiperpigmentadas en la cara es percibida como signo de envejecimiento, teniendo un gran impacto psicológico y social, y traduce a su vez fotodaño cutáneo significativo.<sup>3, 4</sup>

En nuestro medio es una de las 5 causas principales de consulta dermatológica. En México la radiación UV a la que estamos expuestos es elevada, ésta aumenta citocinas estimulantes de melanocitos, y el fototipo que prevalece es el IV, siendo ambos factores de riesgo importantes para el desarrollo del melasma. En realidad el melasma es el resultado de la interacción de diversos factores hormonales y ambientales.<sup>1, 5</sup>

En las lesiones de melasma hay un aumento de melanina depositada en capas suprabasales, capa basal de la epidermis y en ocasiones en la dermis superficial a media, pero no hay un aumento de melanocitos, sin embargo estos tienen más dendritas, mitocondrias y retículo endoplásmico, lo que sugiere que son biológicamente más activos.<sup>1, 6, 7</sup>

Al observar las lesiones con luz de Wood algunas máculas resaltan, anteriormente se interpretaba que correspondían a máculas con pigmento epidérmico, sin embargo al estudiar las lesiones histopatológicamente no hay una correlación estadísticamente significativa entre la localización del pigmento y el aspecto de la mancha bajo luz de Wood.<sup>1, 5</sup>

La gravedad de la hiperpigmentación puede medirse de manera objetiva o subjetiva.<sup>7, 8</sup> Una de las medidas subjetivas es el Índice de Severidad y Área de Melasma (MASI) con puntuaciones que van desde 0 a 48.<sup>1</sup>

La colorimetría es el método utilizado para la medición objetiva del pigmento. La melanina absorbe todas las longitudes de onda, pero en mayor medida el espectro rojo y se calcula el índice de melanina según la cantidad absorbida y reflejada de luz con una longitud de onda de 660 y 880 nm. De esta manera se puede medir el grado de hiperpigmentación de 1 (totalmente blanco) a 1000 (totalmente negro). Al utilizar luz ultravioleta (UV) se modifica el valor de la luz absorbida y reflejada por la melanina de manera que se elimina la interferencia de los rojos (hemoglobina) dando una medida más confiable.<sup>8, 7</sup>



Como base del tratamiento se debe usar fotoprotección mecánica y pantallas solares con filtros físicos como dióxido de titanio o óxido de zinc que proveen mayor cobertura que los filtros químicos.<sup>2</sup> A lo largo del tiempo se han utilizado distintos agentes despigmentantes, algunos de los cuales actúan inhibiendo la tirosinasa, enzima limitante en la melanogénesis.<sup>9</sup> El principal agente utilizado es la hidroquinona al 2 o al 4%, obteniendo mejores resultados a la mayor concentración.<sup>4</sup> Sin embargo ha surgido preocupación sobre su uso debido al riesgo, aunque mínimo, de desarrollar ocronosis, la evidencia reportada en ratones de neoplasias hematológicas, así como la hipersensibilidad, fotosensibilidad e irritación que puede ocasionar.<sup>1, 10, 11</sup> La FDA ha emitido una advertencia, aunque no se ha prohibido el medicamento en los Estados Unidos y se continúa utilizando, cada vez hay menos medicamentos en el mercado que contienen hidroquinona.<sup>10</sup>

Hasta ahora no ha habido una sustancia con eficacia similar a la hidroquinona, por lo que el melasma se ha convertido en una dermatosis de difícil tratamiento a pesar de su alta frecuencia, especialmente en nuestra población. Por este motivo se buscan nuevos despigmentantes eficaces y seguros.

Como alternativas a la hidroquinona se utiliza frecuentemente el ácido kójico.<sup>10</sup> Actúa inhibiendo la tirosinasa al quelar el cobre de la misma.<sup>2, 4</sup> Por otro lado aumenta la concentración de interleucina 6 (IL 6) lo cuál también contribuye a la disminución de la melanogénesis.<sup>12</sup> Puede ocasionar irritación y dermatitis por contacto en algunos pacientes.<sup>5</sup> Otro agentes con menor efecto despigmentante son extracto de soya y ácido ascórbico.<sup>11</sup>

En el caso de la crema a estudiar en este protocolo el ácido kójico se encuentra al 5% en microesponjas que lo aíslan del resto de la fórmula que contiene otro despigmentante (Cromabright TM) y se encuentra ozonizada .<sup>13</sup>

Cromabright TM es una molécula patentada por Lipotec, soluble en aceites, que actúa mediante inhibición de tirosinasa (tanto de champiñón como humana) y logra un efecto despigmentante en melanocitos humanos, probado in vivo.<sup>3, 9</sup> Inhibe la actividad de tirosinasa humana hasta 43%. Tiene un efecto fotoprotector en cultivos de queratinocitos epidérmicos humanos y no causa irritación cutánea tras la exposición solar. La dosis recomendada en solución de aceite es de 5%. No se han demostrado datos de citotoxicidad, mutagenicidad, irritación o sensibilización en melanocitos, fibroblastos o queratinocitos, lo que lo convierte en un despigmentante seguro. <sup>3</sup>

El ozono es un gas 10 veces más soluble en agua que el oxígeno, y es el tercer oxidante más potente, después del fluoruro y persulfato. Puede reaccionar con moléculas como ácidos grasos, ácido ascórbico, albúmina, enzimas, etc., las cuáles se oxidan al donarle un electrón.<sup>14</sup> Al interactuar con aceites forma compuestos químicos ozonizados y peróxidos, esto induce la acción de enzimas antioxidantes como superóxido dismutasa, glutatión reductasa y catalasa, así como la activación de metaloproteinasas. <sup>14, 15</sup> También aumenta el transporte de oxígeno a los tejidos. Al inicio crea un estímulo oxidativo que desencadena aumento de los mecanismos antioxidantes endógenos que podrían disminuir inflamación. Por otro lado, la interacción del ozono con moléculas lipídicas podría aumentar la penetración intracelular de otros agentes.<sup>15</sup>

En un estudio con hidroquinona al 4% versus ácido kójico al 0.75% con vitamina C al 2.5% en el que participaron 66 pacientes durante 12 semanas, se vio una respuesta más rápida y superioridad general de la hidroquinona al 4%, aunque con ambos agentes se vio mejoría estadísticamente significativa y ninguno de los agentes provocó efectos secundarios significativos.<sup>16</sup>

García y Fulton realizaron un estudio con 39 pacientes en el que se comparó la eficacia de hidroquinona con ácido glicólico versus ácido kójico con ácido glicólico. Cincuenta y uno por ciento de los pacientes estudiados respondieron por igual a ambas cremas. Entre el resto de los pacientes hubo mejor respuesta a la hidroquinona, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.<sup>17</sup>

Kirti et al estudiaron distintas combinaciones de medicamentos para melasma en 4 grupos de 20 pacientes cada uno. El primero utilizó ácido kójico 1%, el segundo ácido kójico e hidroquinona al 2%, ácido kójico y betametasona 0.1%, y el cuarto grupo combinando los tres agentes. La mejor respuesta se consiguió en el grupo de pacientes que utilizó hidroquinona más ácido kójico, con una mejoría en el MASI mayor al 70%, seguido por el grupo que utilizó ácido kójico sólo, con mejoría en el MASI de 58.72%.<sup>18</sup>

En una revisión de Cochrane que incluyó 20 estudios, 2125 participantes y 23 tratamientos se vio que la combinación de hidroquinona, tretinoína y flucinolona fue más efectiva que la monoterapia con hidroquinona o que la combinación de dos agentes distintos. No se encontraron diferencias significativas al agregar ácido kójico a una mezcla de ácido glicólico e hidroquinona. El ácido aceláico al 20% fue más efectivo que la hidroquinona al 2% como despigmentante. Se encontró aumento en la efectividad de la hidroquinona al combinar el tratamiento con filtro solar. A pesar de tratarse de una revisión extensa fue difícil obtener conclusiones debido a fallas en la metodología de los estudios y que pocos de ellos incluyeron una medición objetiva del melasma.<sup>19</sup>

En los estudios mencionados previamente el ácido kójico parece una buena alternativa a la hidroquinona al 4%, especialmente si se realizan estudios combinándolo con otros agentes despigmentantes.<sup>18</sup> Se ha utilizado anteriormente en concentraciones del 1 al 2.5% ya que en concentraciones mayores produce más efectos adversos. Hacen falta estudios clínicos controlados de calidad sobre los tratamientos para melasma, así como estudios que evalúen objetivamente el efecto de los agentes despigmentantes.<sup>19</sup>

El medicamento evaluado en este estudio contiene, junto con Cromabright TM, ácido kójico al 5% y ozono. Con esta combinación se busca potenciar su función despigmentante y por los efectos antiinflamatorios que logra el ozono, disminuir la irritación que podría causar.<sup>15</sup>

## **Objetivo**

El objetivo principal de este estudio clínico, prospectivo, aleatorizado fue evaluar si la eficacia de la crema ozonizada de ácido kójico ozonizada es equivalente a la de la crema de hidroquinona al 4% en el aclaramiento del melasma. Como objetivos secundarios se evaluó la seguridad y tolerabilidad mediante los efectos adversos incluyendo ardor, sensación de irritación, prurito, eritema, escama y eccema.

## **Material y métodos**

En el departamento de Dermatología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” se planeó un estudio comparativo, experimental, longitudinal, prospectivo, aleatorizado (por medio de una tabla de aleatorización computarizada), ciego simple (el investigador desconocía el grupo asignado), con 60 pacientes de la consulta externa con diagnóstico de melasma. Se aleatorizaron en 2 grupos paralelos para recibir crema con hidroquinona al 4% (grupo A) o crema ozonizada con ácido kójico al 5% (grupo B). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con MASI inicial igual o mayor a 8 que no estuvieran recibiendo tratamiento para melasma al momento de la inclusión. Se excluyeron pacientes embarazadas o lactando y que reportaran hipersensibilidad a los componentes de las fórmulas utilizadas en este estudio. Así mismo se excluyeron pacientes que hubieran recibido hidroquinona en los últimos 6 meses o que hubieran recibido hidroquinona durante 6 meses o más en cualquier momento.

Previo consentimiento informado, se registraron datos generales como edad, sexo, tiempo de evolución del melasma, tratamientos previos y fototipo. Se les indicó suspender la aplicación de cremas cosméticas y de cualquier otro tratamiento tópico durante su participación en el estudio.

La severidad del melasma se calculó por un método subjetivo (MASI) y uno objetivo (colorimetría, por medio de imágenes digitalizadas de alta resolución de 12 Megapíxeles con RGB y luz UV). Se midieron ambos parámetros al inicio del estudio.

En ambos grupos debían aplicarse 1g de la crema asignada, equivalente a la cantidad que cabe en la superficie palmar del segundo dedo de la mano derecha, una vez por la noche y a todos los participantes se les dio un protector solar de pantalla con FPS 50 el cual debían aplicar cada 3 horas durante el día. El investigador desconocía a cuál grupo pertenecía el paciente, sin embargo por las características de los envases los pacientes sabían que medicamento estaban recibiendo.

La eficacia de los medicamentos utilizados fue calculada por el cambio neto en el puntaje MASI, así como la disminución en la concentración y la cantidad de melanina detectada por colorimetría en la imagen facial de frente, de perfil derecho e izquierdo, en RGB y con luz UV, a las 4 y a las 8 semanas de utilizar el medicamento asignado.

Se eligió una mancha representativa para evaluar mediante colorimetría, suponiendo que de esta manera podíamos evaluar el contenido de melanina de un área en particular sin interferencia de la alta concentración de melanina en los fototipos predominantes en nuestra población.

La seguridad y tolerabilidad fue evaluada registrando la presencia o ausencia de efectos adversos incluyendo síntomas como ardor, prurito, sensación de irritación y signos como eritema, escama y eccema.

Se interrogó el nivel de satisfacción con el tratamiento a las 4 y las 8 semanas. Los pacientes debían reportar si se encontraban totalmente insatisfechos, insatisfechos, satisfechos o totalmente satisfechos con el tratamiento.

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación de la Institución. Fue parcialmente financiado por MEDICAM FIL S.A., quién donó los medicamentos utilizados, los protectores solares y el equipo de sistema de análisis facial para la colorimetría. No se reportan conflictos de interés de alguno de lo investigadores que participaron en el estudio.



## Resultados

Hasta el momento se incluyeron 57 pacientes con melasma, 2 hombres y 55 mujeres. La edad de los participantes osciló entre 27 y 65 años de edad, con una media de 42 y un promedio de 44.57 años de edad. El tiempo de evolución del padecimiento fue desde 4 meses hasta 22 años, con un promedio de 6 años. Veinte (35%) de los pacientes habían sido tratados con hidroquinona anteriormente, en promedio 1.3 años antes de ser incluidos en el protocolo, ninguno la había utilizado 6 meses previos al estudio y ninguno la utilizó durante más de 6 meses. El fototipo predominante fue el IV con 31 pacientes (54.4%), seguido del fototipo V, 16 (28.1%). Únicamente hubo 3 pacientes con fototipo II y 7 pacientes con fototipo III. La puntuación del MASI inicial fue en promedio de 16.66. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos paralelos. El grupo A recibió crema de hidroquinona al 4% y el grupo B recibió crema ozonizada con ácido kójico al 5%. Treinta pacientes cumplieron 4 semanas de tratamiento, 16 pertenecen al grupo A y 14 al grupo de ácido kójico ozonizado. Los datos demográficos se muestran en la tabla 1. El tiempo de evolución del melasma en el grupo de hidroquinona fue de 3.85 años, en el grupo B de 6.23 años, sin embargo esta diferencia no fue significativa. El uso de tratamientos previos fue similar en ambos grupos. El fototipo predominante en ambos grupos fue el IV, 9 pacientes (56.25%) en el grupo de hidroquinona y 7 (50) en el grupo B. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en las características iniciales de ambos grupos.

El tipo de melasma predominante fue el centroracial en 21 pacientes (70%), de ellos, 9 presentaban melasma mandibular simultáneamente, 7 (23%) presentaron melasma malar puro y 2 (7%) malar y mandibular. No hubo ningún paciente con melasma mandibular puro.

La puntuación de MASI en los 30 pacientes fue entre 8.4 y 31.6 puntos, con una media de 17.37. En el grupo de hidroquinona, la media fue de 16.43 (DE +/- 3.9), en el grupo B (ácido kójico ozonizado) la media fue de 18.45 (DE de +/- 6.37).

Dentro del grupo A hubo una disminución en la media de 3.4 (DE +/- 2.7,  $p = 0.001$ ). A Dentro del grupo del ácido kójico hubo una disminución en la media de 2.91 (DE +/- 2.6,  $p = 0.001$ ). La disminución del MASI entre ambos grupos (2.91 vs 3.4) no fue significativa ( $p = 0.29$ ). (Tabla 2) Se muestran algunas fotografías representativas (Imagen 1 a 4).

En la media de la melanina detectada por RGB y luz UV en las fotografías digitales de frente, perfil derecho, izquierdo y la mancha seleccionada no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de manera inicial o al final del estudio. El porcentaje de pacientes que mejoraron respecto a los niveles de melanina fue similar en ambos grupos.(Tabla 3).

En grupo de hidroquinona (grupo A) no se detectó ningún efecto adverso. Dentro del grupo B 3 pacientes reportaron efectos adversos incluyendo ardor e irritación al inicio del tratamiento. Sólo en dos se observó eritema por el investigador. No hubo diferencia estadística entre los grupos. ( $p = 0.14$ )

En cuanto al nivel de satisfacción en el grupo de hidroquinona 43.7% de los pacientes reportaron estar totalmente satisfechos, 37.5% satisfechos y 18.8% insatisfechos. Dentro del grupo B 42.9% refirió estar totalmente satisfecho con el

tratamiento, 50% satisfechos y sólo 1 paciente reportó estar totalmente insatisfecho. Hubo más pacientes insatisfechos en el grupo de hidroquinona (3 vs 1), esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.26$ ).

## Discusión

El melasma es una dermatosis con alta prevalencia en nuestra población y con gran impacto psicosocial entre los pacientes que lo padecen. La hidroquinona ha sido el tratamiento más efectivo durante muchos años, pero debido a la preocupación que ha surgido respecto a sus efectos adversos es cada vez más difícil encontrarla dentro de los productos disponibles en el mercado.<sup>10</sup> Existen otros despigmentantes, pero hasta hoy no se ha encontrado uno que sea similar a la hidroquinona en el aclaramiento del melasma. Por este motivo se decidió realizar este estudio.

Se eligió el ácido kójico como despigmentante para comparar con la hidroquinona ya que al igual que ésta, inhibe la tirosinasa en melanocitos<sup>2,6</sup> y ha demostrado un efecto despigmentante aunque inferior a la hidroquinona de acuerdo a lo reportado en estudios previos.<sup>20</sup>

El ácido kójico en combinación con otros agentes aumenta su eficacia sin embargo no ha demostrado ser superior a la hidroquinona al 4%.<sup>6, 16,18</sup> El medicamento utilizado en este estudio combina ácido kójico con un despigmentante nuevo (Cromabright TM) y con ozono. El ozono en este producto podría aumentar la penetración intracelular de los despigmentantes y por su efecto antiinflamatorio y antioxidante, disminuir la irritación asociada frecuentemente con el uso tópico de ácido kójico.<sup>14</sup>

En la mayoría de los estudios revisados la evaluación de la mejoría del melasma se realizó de manera subjetiva, incluyendo MASI, se requieren más estudios de

calidad y con mediciones objetivas.<sup>19</sup> Por este motivo en este estudio, además del MASI se incluyó la única medida objetiva reportada: la colorimetría.<sup>7</sup>

En este estudio se confirmó la predominancia del melasma en pacientes del sexo femenino.<sup>1</sup> El fototipo predominante fue el IV, como era esperado para una muestra de población mestiza. En el estudio de Monteiro et al el patrón clínico más frecuente fue malar, en nuestro estudio se obtuvo una mayor frecuencia de melasma centrofacial como se vio en el estudio de KrupaShankar et al, en nuestro estudio fue el centrofacial, este patrón incluye manchas en la región malar y es poco frecuente en esta muestra la presencia única de manchas malaras.<sup>6, 21</sup> No se utilizó luz de Wood debido a que no existe una relación con la profundidad de la mancha.<sup>1, 5</sup>

Monteiro et al reportaron que la media del MASI inicial fue de 13.4, y Deo et al 11.03, mientras que en nuestro estudio fue más alto: 15.6. Esto podría deberse a diferencias en el mestizaje de la población.<sup>6, 18</sup>

La puntuación del MASI al inicio del estudio fue similar entre ambos grupos. Al cabo de 4 semanas de tratamiento se vio un cambio en el MASI significativo tanto en el grupo A como en el grupo B. Esto demuestra eficacia en los dos medicamentos utilizados. Al comparar el cambio en el MASI entre el grupo de hidroquinona y el grupo de ácido kójico ozonizado se vio que no había diferencias significativas, demostrando eficacia similar de los dos medicamentos.

Los efectos adversos presentados fueron leves y los pacientes refirieron que no influyeron en el apego al tratamiento. A pesar de que únicamente se presentaron

en el grupo B (ácido kójico ozonizado), no fueron significativos al comparar con el grupo A (hidroquinona). Esto permite afirmar que en un régimen de 4 semanas de tratamiento los dos medicamentos fueron similares en seguridad y tolerabilidad.

Los resultados preliminares del estudio indican la necesidad de estudios de mayor tiempo de seguimiento. Queda pendiente considerar el resultado del resto de los pacientes incluidos en el estudio y en todos ellos, ver el resultado después de 8 semanas de tratamiento. La mejoría del melasma comprobada por el MASI no se vio reflejada en las mediciones realizadas por colorimetría. La ausencia de diferencia en la concentración y cantidad de melanina por colorimetría podría deberse al poco tiempo de tratamiento, sin embargo el equipo utilizado reporta la cantidad y concentración de melanina detectada y en fototipos altos (IV, V), aun sin melasma, la cantidad y concentración de melanina es siempre elevada. Tal vez un equipo calibrado específicamente para poblaciones con fototipos altos pudiera arrojar más resultados.

La eficacia de la crema ozonizada de ácido kójico es similar a la de hidroquinona al 4%. Considerando la preocupación que existe respecto a los efectos adversos asociados a la hidroquinona y la paulatina desaparición de los medicamentos disponibles que la contienen, podemos concluir que la crema ozonizada de ácido kójico al 5% es una buena alternativa de tratamiento.

## Tablas.

Variable	Grupo A		Grupo B	p
	Hidroquinona [n=16]		Ac kójico [n=14]	
Edad, años	43.9 ±8.97		44.8±9.52	0.78
Sexo % (n) Femenino	93.75 (15)		92.85 (13)	0.92
Historia uso de fármacos % (n)				
Hidroquinona	37.5 (6)		42.85 (6)	0.76
Ac. Kójico	0		14.28 (2)	0.11
Ac. Azelaico	6.25 (1)		14.28 (2)	0.46
Retinoides	43.75 (7)		42.85 (6)	0.96
Ac. Glicólico	18.75 (3)		14.28 (2)	0.29
Arbutina	12.5 (2)		14.28 (2)	0.88
Fototipo % (n)				
2	12.5 (2)		7.14 (1)	0.62
3	6.25 (1)		7.14 (1)	0.92
4	56.25 (9)		50 (7)	0.73
5	25 (4)		35.71 (5)	0.52
<b>Clasificación de melasma</b>				
Centrofacial % (n)	63 (10)		86 (11)	0.38
+ mandibular	13 (2)		50 (7)	
Malar % (n)	38 (6)		21 (3)	0.38
+ mandibular	13 (2)		0 (0)	
Mandibular % (n)	0 (0)		0 (0)	
<p><b>Tabla 1. Características demográficas y tipo de melasma.</b>            *Rango intercuartil.  <sup>1</sup>Normalidad por Shapiro – Wilk p=0.38, comparación de medias con prueba T.  <sup>2</sup>Comparación de proporciones de dos muestras independientes.</p>				

MASI	Grupo A		Grupo B		P
	Hidroquinona [n=16]		Ac kójico [n=14]		
Inicial	16.43	(DE +/- 3.9)	18.45	(DE +/- 6.37)	0.29
4 semanas	13.03	(DE +/- 3.67)	15.54	(DE +/- 5.21)	
Delta MASI	2.91	(DE +/- 2.6)	3.4	(DE +/- 2.7)	
t*	4.96	(IC1.94-4.86)	4.19	(IC1.41-4.41)	
p	0.001		0.001		
<p><b>Tabla 2. Puntuación MASI media en cada grupo al inicio del estudio y a las 4 semanas.</b>            *Prueba T de Student.            de confianza.</p>					

Colorimetría		Grupo A	Grupo B	
Diferencia de puntaje* %(n)		Hidroquinona [n=16]	Ac kójico [n=14]	P
<b>RGB de frente</b>	Concentración de melanina	6.3 (1)	0	0.34
	Cantidad de melanina	50 (8)	50 (7)	1
<b>UV</b>	Concentración de melanina	6.3 (1)	0	0.34
	Cantidad de melanina	56.2 (9)	35.7 (5)	0.26
<b>RGB perfil derecho</b>	Concentración de melanina	25 (4)	14.29 (2)	0.46
	Cantidad de melanina	43.8 (7)	42.86 (6)	0.96
<b>UV</b>	Concentración de melanina	12.5 (2)	0	0.17
	Cantidad de melanina	23.1 (6)	28.6 (4)	0.6
<b>RGB perfil izquierdo</b>	Concentración de melanina	25 (4)	7.24 (1)	0.19
	Cantidad de melanina	43.8 (7)	28.6 (4)	0.39
<b>UV</b>	Concentración de melanina	0	0	1
	Cantidad de melanina	50 (8)	28.6 (4)	0.23
<b>RGB mancha representativa</b>	Concentración de melanina	25 (4)	14.29 (2)	0.46
	Cantidad de melanina	50 (8)	50 (7)	1
<b>UV</b>	Concentración de melanina	0	0	1
	Cantidad de melanina	31.3 (5)	42.86 (6)	0.5

**Tabla 3. Pacientes con menor nivel de melanina a las 4 semanas, por colorimetría RGB y con luz UV.**

\*Diferencia de puntaje se refiere a la cantidad de pacientes que obtuvieron una medición menor en la concentración/contenido de melanina mediante colorimetría.



**Imágenes.**

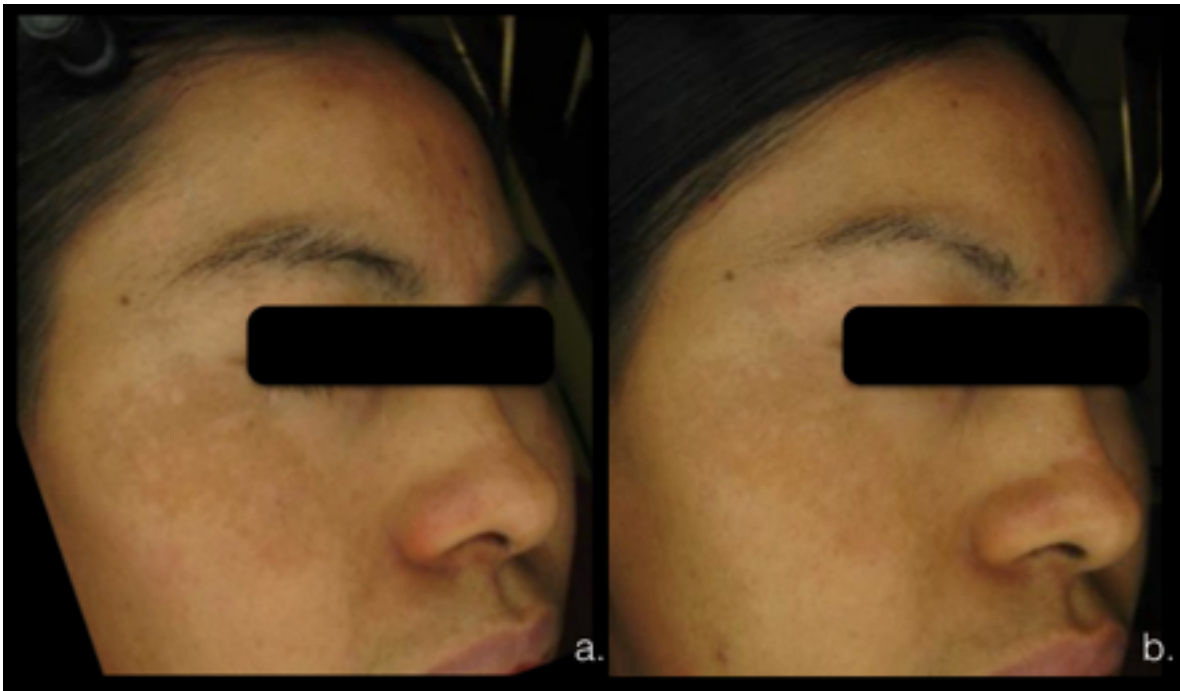


Imagen 1. a. Imagen inicial. b. Mejoría después de 4 semanas de tratamiento.

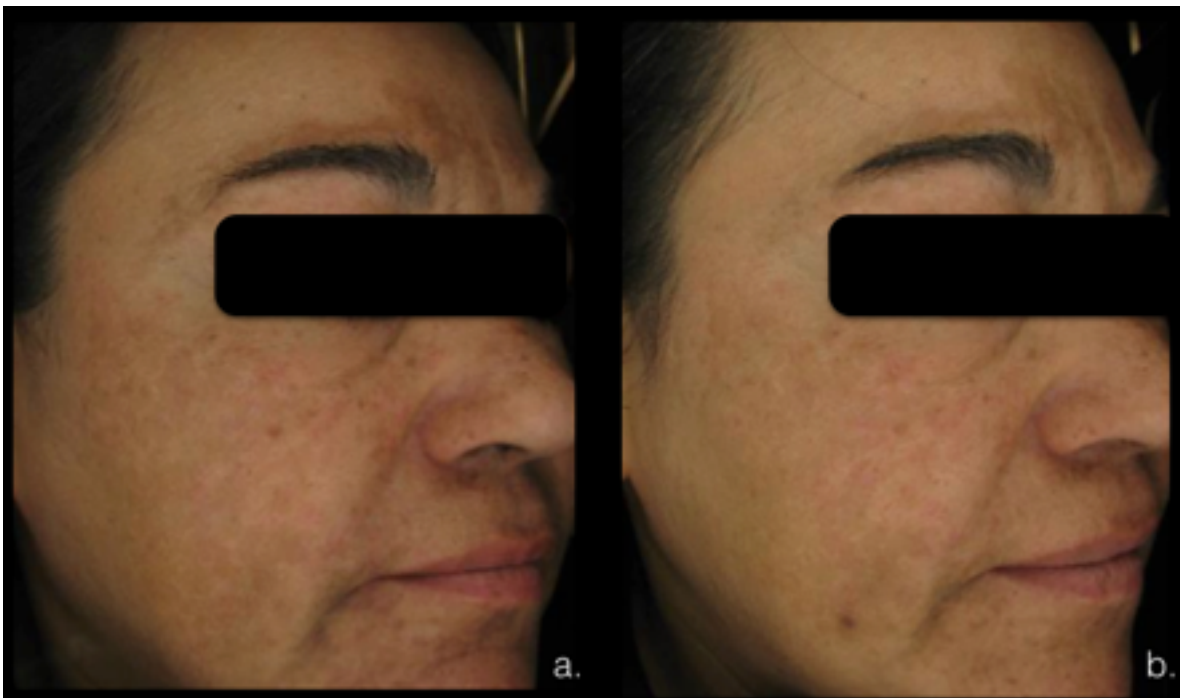


Imagen 2. a. Imagen inicial. b. Mejoría después de 4 semanas de tratamiento.

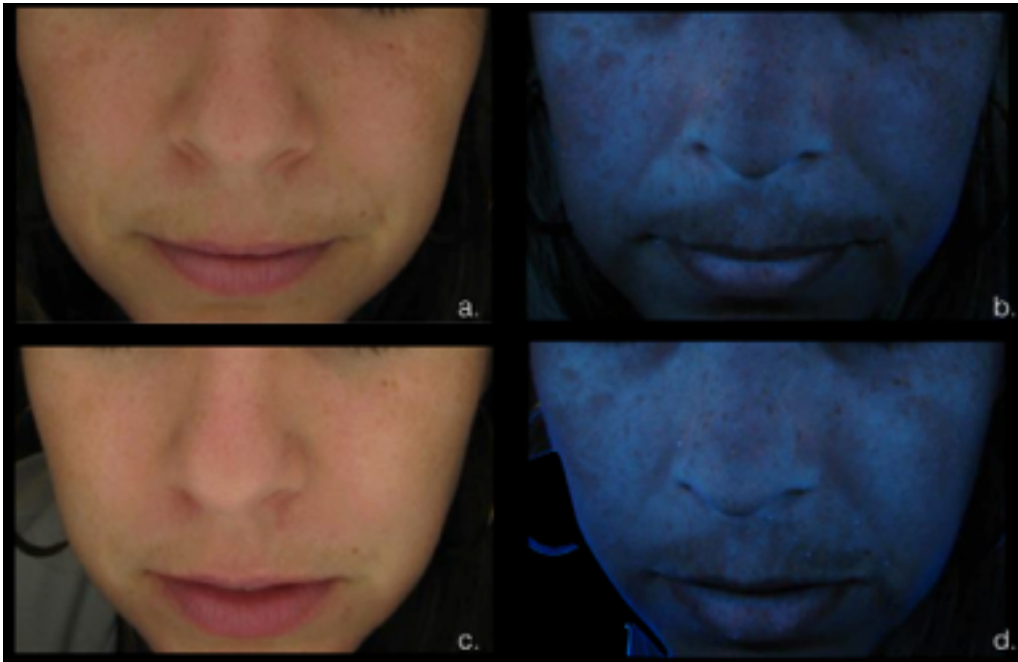


Imagen 3. a. Imagen inicial. b. Imagen inicial con luz UV. c. Mejoría después de 4 semanas de tratamiento. d. Imagen con luz UV después de 4 semanas de tratamiento.

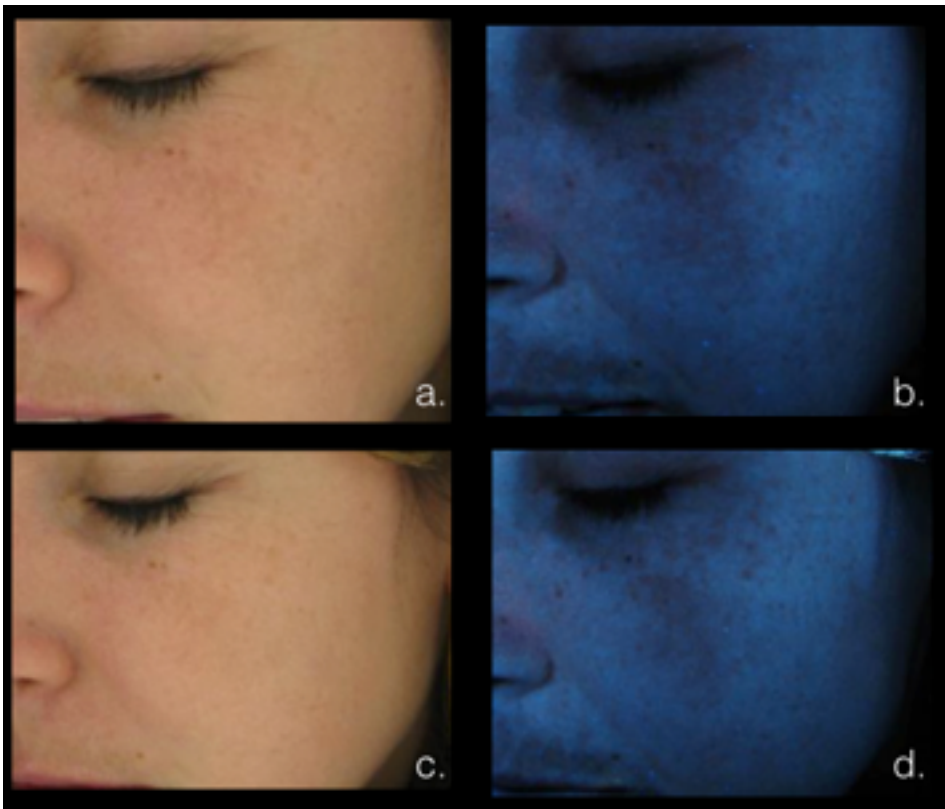


Imagen 4. a. Imagen inicial. b. Imagen inicial con luz UV. c. Mejoría después de 4 semanas de tratamiento. d. Imagen con luz UV después de 4 semanas de tratamiento.

