



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

“ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE
MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO
TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. ANA SYLVIA AGUILAR SARMIENTO

ASESOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA

PROFESOR ASESOR DE TESIS:
DRA. PAULA TORRES CAMACHO

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2019.



DR. EDUARDO LICEAGA





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.

TÍTULO

**“ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON
MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”**

Dr. Jaime Camacho Aguilera

**Director de Educación y Capacitación en Salud
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza

**Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

Dra. Paula Torres Camacho

**Coordinadora de Investigación del Servicio de Dermatología del
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”**

AUTOR DE TESIS

DRA. ANA SYLVIA AGUILAR SARMIENTO

TUTOR DE TESIS

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA

Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

DEDICATORIA

A mis padres

A mi esposo

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ivonne Arellano por permitirme ser parte de este gran servicio de Dermatología y apoyarme en mi formación como especialista, así como el apoyo que ha brindado a este trabajo y la confianza brindada en mí para realizarlo.

A la Dra. Paula Torres, por sus ideas y la dirección que le dió a la elaboración de este trabajo de investigación.

A todos mis maestros por tantas enseñanzas y experiencias compartidas, por su paciencia y tiempo dedicado en mi formación.

A mis padres, quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y dedicación.

A mi esposo, te agradezco por tu apoyo en cada momento, no solo para el desarrollo de mi tesis, sino también para mi vida; eres mi inspiración y mi motivación.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	9
PARTE I. MARCO TEÓRICO	
1. Generalidades.....	11
PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO	
1. Planteamiento del problema.....	14
2. Justificación.....	14
3. Hipótesis.....	15
4. Objetivos.....	15
3.1 Objetivo General.....	15
3.2 Objetivos Específicos	15
5. Metodología.....	15
5.1 Tipo de diseño del estudio.....	15
6. Criterios de selección, de inclusión, de no inclusión y de retiro.....	16
7. Procedimiento.....	17
8. Cronograma.....	18
9. Análisis estadístico.....	19
10. Aspectos éticos.....	19
11. Relevancia y expectativas.....	20
12. Recursos necesarios y disponibles.....	20
13. Conflicto de intereses.....	20
14. Resultados.....	21
15. Discusión.....	30
16. Conclusión.....	31

PARTE III. REFERENCIAS.....32

PARTE IV. ANEXOS

Anexo 1. Registro Iconográfico.....34
Anexo 2. Carta de consentimiento informado.....35
Anexo 3. Hoja de recolección de datos.....39
Anexo 4. Cartas de aprobación comité ética e investigación.....41

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfica 1.....	21
Tabla I.....	21
Gráfica 2.....	22
Gráfica 3.....	22
Tabla II.....	23
Gráfica 4.....	23
Tabla III.....	23
Gráfica 5.....	24
Tabla IV.....	24
Gráfica 6.....	24
Tabla V.....	25
Gráfica 7.....	25
Tabla VI.....	25
Gráfica 8.....	26
Tabla VII.....	26
Gráfica 9.....	27
Tabla VIII.....	27
Gráfica 10.....	28
Tabla IX.....	28
Tabla X.....	29
Gráfica 11.....	29

“ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”

RESUMEN ESTRUCTURADO

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la búsqueda de una mejor opción terapéutica para el melasma nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Es más efectivo el tratamiento con micropunciones más aplicación de ácido tranexámico que el tratamiento solamente con micropunciones en pacientes con melasma que consultan en el servicio de Dermatología?

OBJETIVOS

Comparar la eficacia entre la realización de micropunciones versus micropunciones con aplicación de ácido tranexámico en pacientes con melasma que consulten en el servicio de Dermatología.

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Hay diferencias clínica y estadísticamente significativas en el valor de MASI entre los grupos A y B (A: micropunción con solución neutra; B: micropunción con ácido tranexámico).

METODOLOGÍA

Se realizará un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, comparativo. Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico clínico de melasma. Pacientes atendidos en la consulta externa de Dermatología en el período del 01 de Febrero de 2018 al 31 de Agosto de 2018, con diagnóstico clínico de melasma. Se ha calculado la muestra en base al número de pacientes que acudieron a consulta externa con diagnóstico de melasma durante el 2016, teniendo en cuenta una probabilidad de error α del 0.05, con un mínimo de poder estadístico requerido del 0.80, con un tamaño del efecto esperado (promedio de mejoría de los estudios revisados) del 0.40%, haciendo un total de 60 pacientes.

ANÁLISIS

Para las variables continuas se utilizará media y desviación estándar. Se comparará el porcentaje de mejoría del MASI a través de chi cuadrada de RxC. Para el análisis comparativo se utilizará la prueba de Friedman. Par la presentacioón de resultados se utilizarán tablas y gráficas (líneas, puntos, pastel, barras, histogramas).

Palabras clave: *melasma, micropunciones, ácido tranexámico, MASI*

ANTECEDENTES

Definición y epidemiología

El melasma es una hiperpigmentación facial adquirida frecuente, por lo general simétrica, caracterizada por manchas circunscritas, con intensidad que varía de color café claro a oscuro, en áreas fotoexpuestas. Afecta sustancialmente la calidad de vida de los pacientes, es de evolución crónica y progresiva y hasta la fecha no se cuenta con un tratamiento curativo.^{1,2}

Es un desorden extremadamente común, constituye una de los principales motivos de consulta en dermatología. Afecta principalmente a mujeres entre los 20 y 45 años de edad; sin embargo un 10% del total de casos se presenta en el sexo masculino. Se ha encontrado mayor prevalencia en las poblaciones con fototipos más pigmentados, asociado a exposición a la luz ultravioleta (UV) y luz visible. En Brasil, un país con una fuerte heterogeneidad étnica fluctúa entre el 10 y 35%, casi la mitad de las mujeres afectadas comienzan su enfermedad entre el primer embarazo y la menopausia, el 25% de las pacientes después de iniciar la ingesta de anticonceptivos orales.³

Patogénesis

Es desconocida, sin embargo se han implicado múltiples causas, dentro de los principales se encuentran antecedentes genéticos, mestizaje, exposición crónica a la radiación UV y las hormonas sexuales femeninas. Recientemente se ha considerado el involucro de un proceso inflamatorio en el desarrollo de melasma, así como los genes que codifican la tirosinasa, una enzima clave en la melanogénesis, y las proteínas relacionadas con la tirosina (PRT), PTR1 y PTR2 están comúnmente involucradas en los desórdenes de pigmentación inducidos por factores exógenos y endógenos. Los factores exógenos se encuentran divididos en: físicos, como la radiación ultravioleta (UVA y UVB), radiación infrarroja, trauma mecánico, fricción; en factores químicos, por el uso de cosméticos o dermolimpiadores; dentro de los factores endógenos se encuentran además de los mencionados previamente (antecedentes genéticos, hormonas femeninas), color de piel (fototipos III a V) y la edad.⁴

Cuadro clínico

Se caracteriza por manchas hiperpigmentadas de límites irregulares de color café claro u oscuro. De acuerdo a su distribución topográfica, existen tres tipos de melasma, los cuales son:

- Patrón centrofacial (cuando hay afección de las mejillas, frente, nariz, labio superior y mentón)
- Patrón malar (predominio en región malar)
- Patrón mandibular (si predomina en las zonas maxilares de la cara)

De acuerdo a la localización del pigmento se divide en cuatro patrones:

- Tipo epidérmico

- Tipo dérmico
- Tipo mixto
- Tipo indeterminado

Los sistemas de evaluación que se han utilizado para la medición de la gravedad del melasma se dividen en subjetivo y objetivo. Las técnicas subjetivas incluyen:

- Physician's Global Assessment (PGA)
- Melasma Severity Scale (MSS)
- Melasma Area and Severity Index (MASI)
- Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI)⁵

➤ Physician's Global Assessment (PGA)

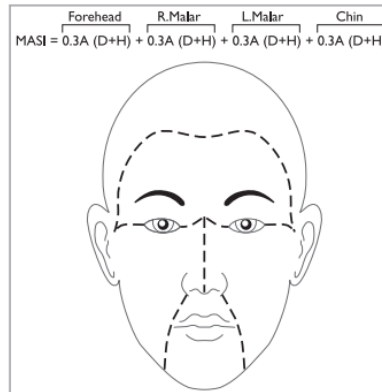
Es una medida subjetiva clínicamente relevante del cambio en la severidad de la pigmentación después del tratamiento comparado con la línea de base. El PGA dinámico es logrado con la fotografía al inicio y después del tratamiento y esto se considera una herramienta importante para evaluar la eficacia terapéutica.

➤ Melasma Severity Scale (MSS)

Es un sistema de calificación de cuatro grados que clasifica la severidad del melasma como: 0, lesiones de melasma casi equivalente a la piel normal circundante o con un mínimo residual de pigmentación; 1, suave, ligeramente más oscuro que el entorno de la piel normal; 2, moderado, moderadamente más oscuro que el entorno de la piel normal; 3, severo, marcadamente más oscuro que el entorno normal de la piel.

➤ Melasma Area and Severity Index (MASI)

La escala MASI fue usada por primera vez por Kimbrough-Green y colaboradores y Pandya y colaboradores en donde se demostró que el MASI muestra buena fiabilidad y validez en comparación con el MSS, lecturas mexamétricas y mediciones de área asistidas por computadora. El puntaje MASI se calcula evaluando primero el área hiperpigmentada de la cara. Se evalúan cuatro áreas: frente (F), región malar derecha (MR), región malar izquierda (ML) y mentón (C), correspondiente a 30%, 30%, 30% y 10% de la cara total respectivamente. El melasma en cada una de las cuatro áreas se le da un valor numérico: 1, <10%; 2, 10 - 29%; 3, 30-49%; 4, 50-69%; 5, 70 - 89%; y 6, 90 - 100%. La oscuridad del pigmento es comparada con la piel normal (D) y se evalúa en cada área en una escala de 0 (ausente) a 4 (severo); la homogeneidad (H) de la mancha, es también evaluada en una escala de 0 (mínimo) a 4 (máximo). Calcular la puntuación MASI es igual a la suma de la clasificación de gravedad para D y H es multiplicada por el valor numérico del área involucrada. La puntuación máxima es 48 y el mínimo 0.⁶



Diagnóstico

El diagnóstico del melasma es principalmente clínico, sin embargo hay métodos de ayuda diagnóstica como la luz de Wood, la cual acentúa los cambios de pigmentación por depósito de melanina, así como la dermatoscopia y en ocasiones cuando hay duda diagnóstica se realiza un estudio histopatológico.¹

Tratamiento

El tratamiento del melasma envuelve el uso de agentes despigmentantes como hidroquinona, tretinoína, ácido kójico, ácido azelaico entre otros, las terapias físicas tales como los peelings químicos (ácido glicólico, ácido tricloroacético), terapia láser y la dermoabrasión también han sido evaluadas dentro de las terapias ofrecidas, sin embargo han mostrado grados variables de éxito.

Terapias tópicas

Hidroquinona es un agente que inhibe la conversión de dopa a melanina por medio de la inhibición de la actividad de la tirosinasa. Otro mecanismo de acción propuesto es la inhibición de la síntesis de ADN y ARN, degradación de los melanosomas y destrucción de los melanocitos. Puede causar despigmentación permanente cuando se usa a concentraciones altas por largos periodos de tiempo. Generalmente se usa en concentraciones desde el 2 al 5%. Los efectos adversos incluyen dermatitis irritativa, dermatitis por contacto, pigmentación posinflamatoria, ocronosis y blanqueamiento ungual.

Tretinoína (ácido retinoico o forma ácida de la vitamina A) se cree que tiene un efecto inhibitor sobre tirosinasa, inhibiendo la transcripción de la enzima, así como en el factor de conversión de dopacromo, con una resultante interrupción de la síntesis de melanina. Reduce la hiperpigmentación a través de la inducción de descamación. Las concentraciones van desde el 0.05 al 0.1%, y los efectos adversos asociados son eritema y descamación en el área de aplicación; también ha sido reportada hiperpigmentación postinflamatoria.

Terapias tópicas combinadas

La hidroquinona ha sido estudiada en combinación con otros agentes para proporcionar un mayor éxito terapéutico que la monoterapia. La adición de tretinoína del 0,05% al 0,1% impide la oxidación de la hidroquinona, así como mejora la penetración epidérmica, permitiendo la eliminación del pigmento y el aumento de la proliferación de queratinocitos. Fue propuesta por primera vez en 1975, como fórmula de Kligman (hidroquinona 5%, tretinoína 0,1%, y dexametasona 0,1%). La adición de corticoides a la terapia combinada causa un descenso de los efectos irritativos de los agentes hipopigmentantes, así como inhibe la síntesis de melanina por medio del descenso del metabolismo celular. Esta combinación es la terapia tópica más utilizada a nivel mundial, mostrando incluso una mayor eficacia y efectividad con menor costo a largo plazo. Además en un estudio comparativo entre la triple combinación tópica versus terapias duales combinadas con hidroquinona más ácido retinoico o hidroquinona más acetónido de fluocinolona demostró una mejoría del 77% con la triple terapia vs 46.8% y 27.3% con las terapias duales respectivamente.⁷

Terapias físicas

Existe gran variedad de terapias utilizadas desde la quimioexfoliación, terapias láser principalmente con láser rubí Q-switched, láser CO2 y pico láser. Un concepto reciente, las micropunciones, las cuales fueron descritas por primera vez en 1995 por Orentreich y fue en 1997 cuando se inició su uso para las cicatrices posquirúrgicas.

En el año 2006 Fernández diseñó el modelo de rodillo con múltiples agujas para la inducción de colágeno dérmico. Desde esta fecha su uso se ha extendido expandiéndose desde la inducción de colágeno hasta tratamiento para acné, cicatrices, rejuvenecimiento facial, alopecia, melasma o para aumentar la penetración transepidérmica de fármacos.^{8, 9, 10}

La terapia de inducción al colágeno o micropunciones, es un tratamiento invasivo que mediante pequeñas punciones en la piel permite la formación de microcanales en epidermis hasta dermis, estimulando la neoformación de colágeno, liberación de factores de crecimiento, así como también la administración de medicamentos. El mecanismo exacto que tienen las micropunciones en melasma es desconocido sin embargo se propone que al producir estimulación de fibroblastos y colágeno en dermis superficial produce una mejor protección contra rayos ultravioleta, restauración de la membrana basal, desfavoreciendo el contacto de melanocitos a dermis. Existen artículos sobre micropunciones para tratamiento del melasma en donde se publicó una mejoría del MASI estadísticamente significativa con este procedimiento.^{11, 12}



Mejoría de los pacientes con micropunciones cutáneas.¹²

Otras terapias

Ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico, inhibidor de la plasmina. Se propuso su uso por primera vez para tratamiento del melasma en 1979 por Nijor y desde dicha fecha, su uso se ha propuesto por diferentes vías desde tópica, intradérmica, oral e intravenosa, se ha demostrado en diferentes estudios su eficacia. Desde el advenimiento de las micropunciones cutáneas se describió la aplicación intradérmica y en un estudio reciente de R. Sharm et al. donde se realizó la comparación entre la administración de ácido tranexámico oral versus intradérmico y se encontró una mejoría significativa en ambas vías de administración, sin embargo el grupo al que se le administró por vía oral manifestaron efectos adversos como dispepsia moderada, hipomenorrea y cefalea leve.¹³

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la búsqueda de una mejor opción terapéutica para el melasma nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Es más efectivo el tratamiento con micropunciones más aplicación de ácido tranexámico que el tratamiento solamente con micropunciones en pacientes con melasma que consultan en el servicio de Dermatología?

2. JUSTIFICACIÓN

El melasma constituye una dermatosis muy frecuente con un impacto negativo en la calidad de vida de las y los pacientes que lo padecen. A lo largo de la historia se han propuesto múltiples terapias encaminadas al tratamiento del mismo con una amplia variedad de respuesta clínica. Recientemente se ha iniciado el uso de micropunciones como tratamiento en pacientes con melasma con muy buenos resultados incluyendo poblaciones latinoamericanas con fototipos muy altos como en países como Brasil, sin embargo no hay publicaciones que demuestren esta mejoría en la población mexicana. Es importante desarrollar estas terapias alternativas en nuestra población ya que

mejoran el impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes con un costo a largo plazo menor que solamente con tratamiento tópico.

3. HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Hay diferencias clínica y estadísticamente significativas entre la realización de micropunciones versus micropunciones más aplicación de ácido tranexámico en el tratamiento del melasma.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia entre la realización de micropunciones versus micropunciones con aplicación de ácido tranexámico en pacientes con melasma que consulten en el servicio de Dermatología.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Evaluar los efectos adversos y tolerabilidad de la realización de micropunciones versus micropunciones más aplicación de ácido tranexámico en las y los pacientes que se incluyan en el presente trabajo de investigación.

Conocer las características demográficas de las y los pacientes con melasma que sean incluidos en el presente trabajo de investigación.

5. METODOLOGÍA

- Tipo y diseño del de estudio

Se realizará un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado, comparativo, prospectivo.

- Universo de estudio (población objetivo)

Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico clínico de melasma.

- Población elegible de estudio

Pacientes atendidos en la consulta externa de Dermatología en el período del 01 de Febrero de 2018 al 31 de Agosto de 2018, con diagnóstico clínico de melasma.

- Tamaño de la muestra

Se ha calculado la muestra en base al número de pacientes que acudieron a consulta externa con diagnóstico de melasma durante el 2016, teniendo en cuenta una probabilidad de error α del 0.05, con un mínimo de poder estadístico requerido del 0.80, con un tamaño del efecto esperado (promedio de mejoría de los estudios revisados) del 0.40%, haciendo un total de 60 pacientes.

– **Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio**

Después de realizar el diagnóstico clínico se confirmará por medio de luz de Wood y se tomarán fotografías iniciales, posteriormente se dividirán en dos grupos de manera aleatoria, siendo el grupo A al que se le realizará procedimiento con micropunciones con solución neutra y el grupo B las que se les realizará micropunciones con aplicación de ácido tranexámico al 3%.

6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

– **Criterios de inclusión**

- Mayores de 18 años
- Mujeres y hombres que consulten en el servicio de Dermatología
- Diagnóstico clínico de melasma
- Que estén recibiendo tratamiento con despigmentante facial desde 1 mes previo a la realización del procedimiento
- Firma de consentimiento informado
- Uso diario de protector solar con mínimo de factor de protección solar (FPS) de 50+

– **Criterios de exclusión**

- Embarazadas u otras dermatosis que causen pigmentación facial
- Hipersensibilidad conocida al ácido tranexámico o a compuestos anestésicos (lidocaína/prilocaína)
- Antecedentes de mal apego al tratamiento
- Uso de anticonceptivos orales
- Consumo de cloroquina, bleomicina, psoralenos, clofazimina, minociclina o derivados de estos
- Pacientes con dermatosis faciales pigmentarias, inflamatorias o neoplásicas concomitantes

– **Criterios de eliminación**

- Pacientes que no acudan a más de dos controles seguidos
- Pacientes que retiren el consentimiento informado durante la investigación
- Paciente que se evidencie mal apego al tratamiento
- Que durante el periodo de investigación cursen o inicien con embarazo
- Pacientes que durante los controles subsecuentes muestren empeoramiento de la enfermedad

7. PROCEDIMIENTO

Visita inicial (Día 0)

- Se seleccionará a pacientes con diagnóstico clínico de melasma de la consulta externa de Dermatología del Hospital General de México
- Se revisará al paciente y se verificará si cumple con los criterios de inclusión
- Se le explicará el procedimiento por medio de palabras claras y entendibles hasta que el paciente comprenda y decida voluntariamente si desea participar
- Firma de consentimiento informado
- Se realizará un interrogatorio clínico dirigido
- Se realizará una exploración física dirigida para clasificar la severidad del melasma según MASI
- Se realizará luz de Wood para clasificar el tipo de melasma según Luz de Wood
- Se le asignará a cada paciente un número correlativo y un grupo de estudio A o B de manera aleatorizada
- A cada paciente se le tomarán fotografías basales de frente y de perfil izquierdo y derecho
- A las pacientes del grupo A:
 - o Se les aplicará anestesia tópica con crema EMLA® (lidocaína, prilocaína) 30 minutos previos a la intervención
 - o Se realizará antisepsia con clorhexidina
 - o Se les realizarán dos procedimientos de micropunciones con intervalo de 1 mes, durante las cuales solamente se aplicará una solución neutra que servirá como lubricante que permitirá el movimiento del aparato sobre la piel. Cada procedimiento se realizará por medio de micropunciones usando el aparato Nanopore® con agujas rectas con profundidad de 0.5 mm con movimientos en cada una de las 4 direcciones (vertical, horizontal y oblicuas) durante las cuales se aplicará una solución neutra con arginina, pantenol, ácido hialurónico, silicio, zinc (Meso Cit Basic solution®)
 - o Se les evaluará durante la primera media hora para verificar que no existan efectos adversos
 - o Se les dará consejería acerca de las actividades restringidas y sobre signos y síntomas de posibles complicaciones
 - o Se les asignará su cita próxima para control subsecuente
 - o Se les indicará uso de protector solar posterior a 48 horas del procedimiento y terapia despigmentante por la noche con α -arbutina, ácido ferúlico, retinol, vitamina C, niacinamida (Hidroquin whitening gel®).
- A las pacientes del grupo B:
 - o Se les aplicará anestesia tópica con crema EMLA® (lidocaína, prilocaína) 30 minutos previos a la intervención

- Se realizará antisepsia con clorhexidina
- Se les realizarán dos procedimientos de micropunciones cutáneas con intervalo de 1 mes. Cada procedimiento se realizará por medio de micropunciones usando el aparato Nanopore® con agujas rectas con profundidad de 0.5 mm con movimientos en cada una de las 4 direcciones (vertical, horizontal y oblicuas), durante las cuales se aplicará una solución a base de ácido tranexámico al 3% más 4-n butil resorcinol, pantenol, alfa-arbutina, ácido hialurónico y zinc (Meso Cit Even Skin Tone Solución®).
- Se les evaluará durante la primera media hora para verificar que no existan efectos adversos.
- Se les dará consejería acerca de las actividades restringidas y sobre signos y síntomas de posibles complicaciones
- Se les asignará su cita próxima para control subsecuente
- Se les indicará uso de protector solar posterior a 48 horas del procedimiento y terapia despigmentante por la noche con α -arbutina, ácido ferúlico, retinol, vitamina C, niacinamida (Hidroquin whitening gel®).

Visitas subsecuentes

- Grupo A y B (24 y 72 horas posteriores a cada procedimiento, luego al día 7, 30, 31, 33, 40 y 60)
 - Se investigará acerca de efectos adversos, síntomas y signos a la exploración física
 - Se tomarán fotografías de control para evaluar eritema, cicatrización, mejoría de la dermatosis y trastornos pigmentarios secundarios

Visita final (día 60 ambos grupos)

- Se tomarán fotografías de control
- Se evaluará MASI al final del tratamiento
- Se investigará acerca de efectos adversos y mejoría subjetiva
- Se canalizará nuevamente a la consulta de dermatología para seguimiento posterior y terapia de mantenimiento

8. CRONOGRAMA

- **Calendario**
- Obtención de la información: cinco meses
- Procesamiento y análisis de los datos: dos meses
- Elaboración del informe técnico final: dos meses
- Divulgación de los resultados: tres meses
- Fecha de inicio: Mayo de 2018
- Fecha de finalización: Julio de 2019

9. ANALISIS ESTADÍSTICO

Este trabajo de investigación, es un estudio de dos grupos de pacientes: los que se les realizaron micropunciones con aplicación de solución neutra y a los que se les aplicó ácido tranexámico.

Se realizó un análisis descriptivo para la variable edad (años), evolución del melasma (años), consistente en obtener la media, desviación estándar o típica, los valores máximo y mínimo.

A las variables género, estado civil, escolaridad, consulta, fototipo, topografía del melasma, luz de Wood; se obtuvo su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción.

El análisis gráfico consistió en obtener el histograma para las variables cuantitativas y la de barras para las variables cualitativas.

Para evaluar un grado de asociación descriptivo de grado de MASI inicial con consulta, fototipo, topografía del melasma, grado de MASI final se obtuvo la correspondiente tabla de contingencia, donde se compararon las proporciones entre los grados de MASI inicial en cada categoría de las variable en cuestión, mediante el estadístico Zc (Van Belle et al, 2004).

Con el objeto de evaluar la efectividad del tratamiento de solución neutra y de ácido tranexámico, se generó una variable denominada Disminución de MASI (%), definida como:

$$\text{Disminución de MASI (\%)} = 100 * ((\text{MASI inicial} - \text{MASI final}) / \text{MASI inicial}) \%$$

Los valores obtenidos con esta ecuación indican que tanto del MASI inicial queda como MASI final con respecto a lo que presentaba de inicio, expresado en porcentaje.

Se compararon las medias de disminución de MASI entre los dos tratamientos: solución neutra y ácido tranexámico, mediante la prueba t de Student para dos muestras independientes. (Van Belle et al, 2004).

Previamente a la comparación de medias se realizó la prueba de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de Levene. (Kuehls, 2001).

Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24.

10. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio garantizará el cumplimiento de los acuerdos de la Declaración de Helsinki en materia de investigación en seres humanos, con el compromiso de garantizar, promover y velar por la salud de los pacientes participantes. Se garantizará la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio o retirando su firma del consentimiento informado en el momento requerido. La información personal quedará a resguardo del investigador principal.

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las buenas prácticas clínicas (GCPs), el acta de armonización (ICH) y lo estipulado en el

Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección III, investigación con riesgo mayor al mínimo, al considerar que todo medicamento activo, aunque sea tópico implica algún riesgo para el paciente”

11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

No existe ningún estudio en la población mexicana sobre la aplicación de micropunciones para tratamiento de melasma, sin embargo en otros países con fototipos similares al nuestro se han publicado mejorías estadísticamente significativas con este procedimiento. Es necesario el ofrecer a nuestros pacientes otras opciones terapéuticas para tratar de mejorar la calidad de vida, así como para disminuir e impacto económico que crea el uso de terapias alternativas con menor índice de mejoría.

12. RECURSOS A SOLICITAR POR PARTIDA

Se solicitará el préstamo del aparato Nanopore a laboratorio Sesderma para la realización de las micropunciones cutáneas, así como la donación de solución neutra, solución de ácido tranexámico para aplicación durante los procedimientos, agujas rectas y filtros solares FPS 50+.

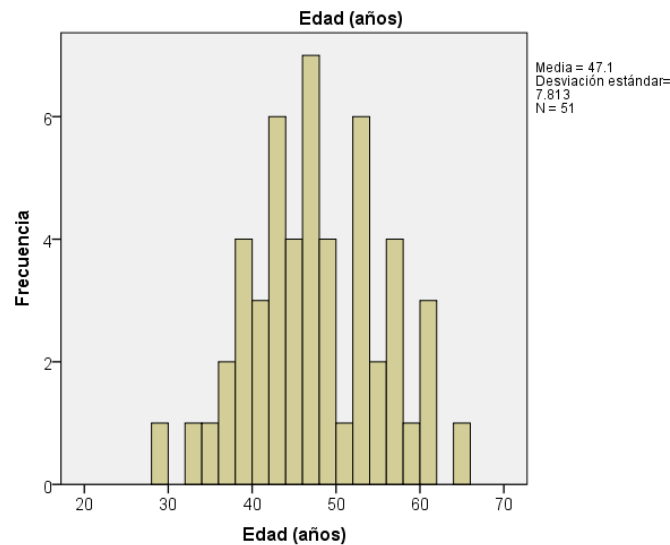
13. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este proyecto de investigación manifiestan no tener conflicto de intereses ni patrocinio alguno para el desarrollo del mismo.

14.RESULTADOS

En este protocolo participaron dos grupos de pacientes con melasma, a quienes mediante micropunciones se les aplicó diferentes sueros para valorar la la mejoría del MASI en cada grupo, en el Grupo A se aplicó ácido tranexámico y en el Grupo B se aplicó solución neutra. Inicialmente participaron 60 pacientes, sin embargo, 51 pacientes lo terminaron, de los cuales 59 fueron mujeres y 1 hombre.

Se realizó un análisis descriptivo para la variable edad (años), la media fue de 47.1 ± 7.8 años, con un rango de valores comprendidos entre los 29 y 64 años. En la Gráfica 1 se muestra el histograma de distribución de frecuencias de la edad.

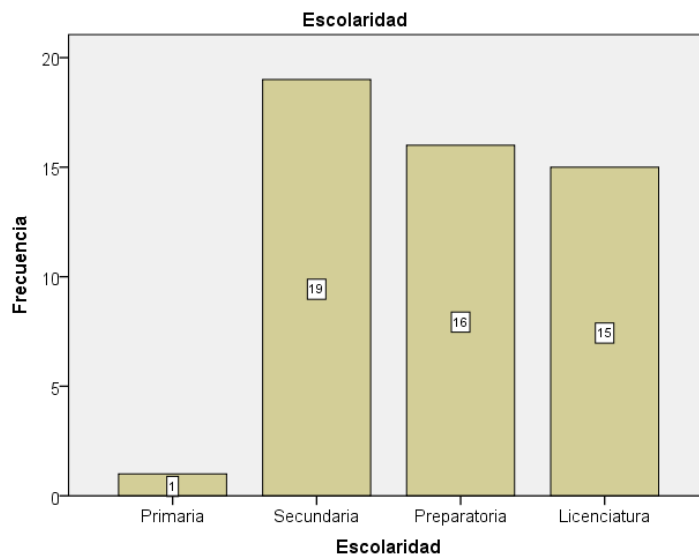


Gráfica 1. Histograma de la distribución de frecuencias de la edad (años) de los pacientes participantes.

En referencia a la escolaridad, en la Tabla I se presenta la distribución de frecuencias de los grados de escolaridad reportados. En la gráfica 2 se presenta la distribución de los grados de escolaridad.

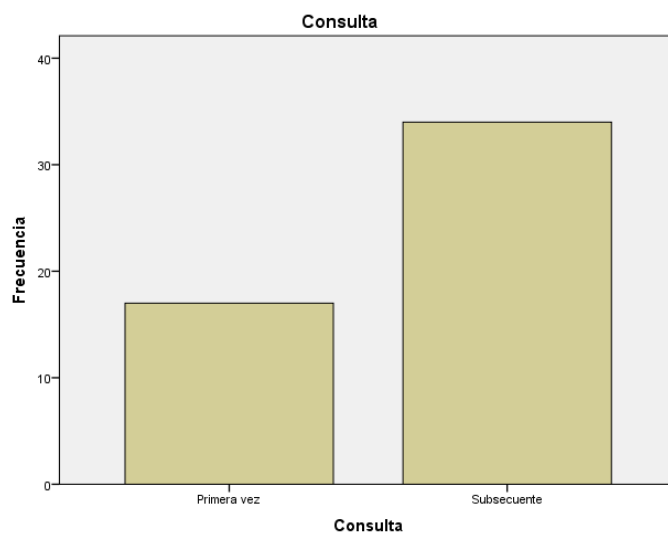
Tabla I. Distribución de frecuencias de los grados de escolaridad reportados.

Escolaridad				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	Primaria	1	2.0	2.0
	Secundaria	19	37.3	39.2
	Preparatoria	16	31.4	70.6
	Licenciatura	15	29.4	100.0
	Total	51	100.0	



Gráfica 2. Distribución de frecuencias de los grados de escolaridad.

De las pacientes en el protocolo, 17 fueron de la consulta de primera vez (prop 0.33) y 34 de subsecuentes (prop 0.67). Se obtuvo su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción.



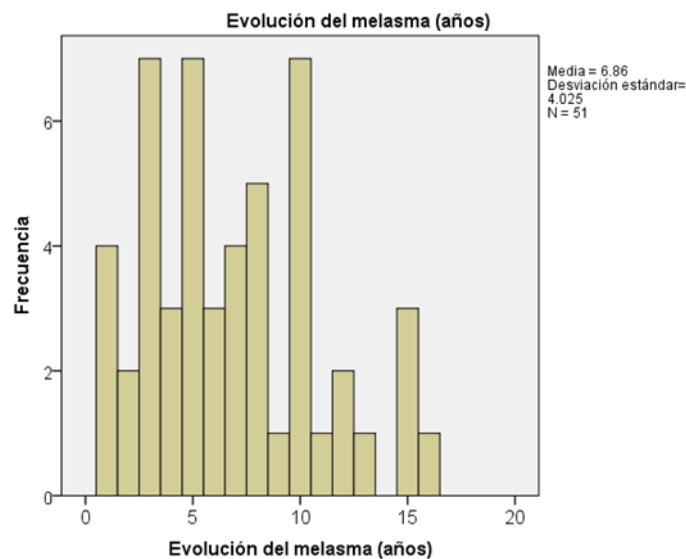
Gráfica 3. Distribución de frecuencias de visita al hospital.

En cuanto al fototipo en los pacientes en la Tabla 2 se muestra la distribución de las frecuencias. Hubo un predominio en el tipo IV con 46 pacientes (prop 0.90), mientras los fototipos III hubo tres casos (prop 0.06) y fototipo V solo 2 casos (prop 0.04).

Tabla II. Distribución de frecuencias de fototipo.

Fototipo			
		Frecuencia	Proporción
Fototipo Fitzpatrick	III	3	0.06
	IV	46	0.90
	V	2	0.04
	Total	51	1.00

La evolución del melasma (años), mostró una media de 6.9 ± 4.0 años, con un rango entre mínimo de 1 año y máximo de 16 años. En la Gráfica 4, se muestra el histograma de distribución de frecuencias de la evolución de melasma en años.



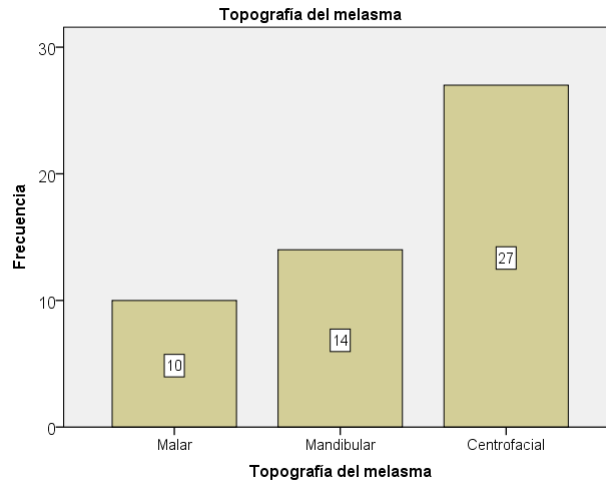
Gráfica 4. Histograma de distribución de frecuencias de evolución de melasma.

En cuanto a topografía del melasma, en la Tabla III, se muestra su distribución.

Tabla III. Se muestra la topografía de melasma.

Topografía del melasma			
		Frecuencia	Proporción
Topografía del melasma	Malar	10	19.6
	Mandibular	14	27.5
	Centrofacial	27	52.9
	Total	51	100.0

Se aprecia que la región de mayor frecuencia es la centrofacial con una prop. de 0.53, seguida de la mandibular con 0.20 de proporción. En la Gráfica 5, se ilustra esta distribución.



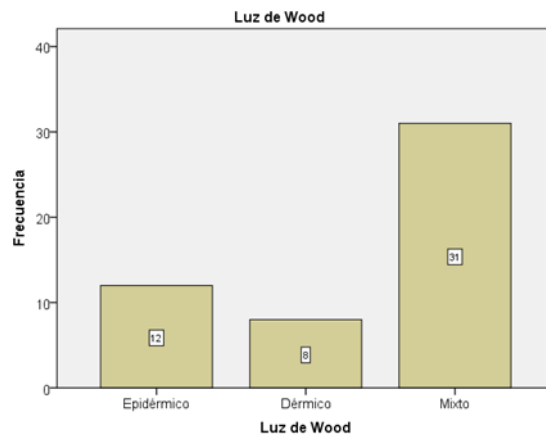
Gráfica 5. Distribución de topografía de melasma.

Con referencia a la Luz de Wood, en la Tabla IV, se muestra su distribución de frecuencias.

Tabla IV. Distribución de melasma de acuerdo a Luz de Wood.

Luz de Wood			
		Frecuencia	Proporción
Luz de Wood	Epidérmico	12	0.24
	Dérmico	8	0.16
	Mixto	31	0.61
	Total	51	1.00

Correspondió a melasma mixto la mayor proporción, 0.61, seguido del melasma epidérmico. En la **Gráfica 6** se muestra la distribución de tipo de melasma de acuerdo a la Luz de Wood.



Gráfica 6. Distribución de tipo de melasma de acuerdo a la Luz de Wood.

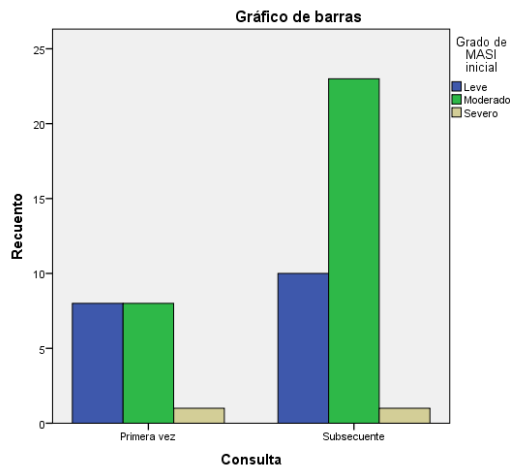
De los 51 pacientes participantes, 30 (prop. 0.59) se les aplicó tratamiento ácido tranexámico mientras que 30 (prop. 0.59) recibieron solución neutra.

MASI inicial

En cuanto al MASÍ inicial, en la Tabla V se muestra su distribución con respecto a consulta, y en la Gráfica 7 se ilustra su distribución.

Tabla V. Distribución de MASÍ inicial de acuerdo a la consulta

		Grado de MASÍ inicial			Total
		Leve	Moderado	Severo	
Consulta	Primera vez	8	8	1	17
	Subsecuente	10	23	1	34
Total		18	31	2	51

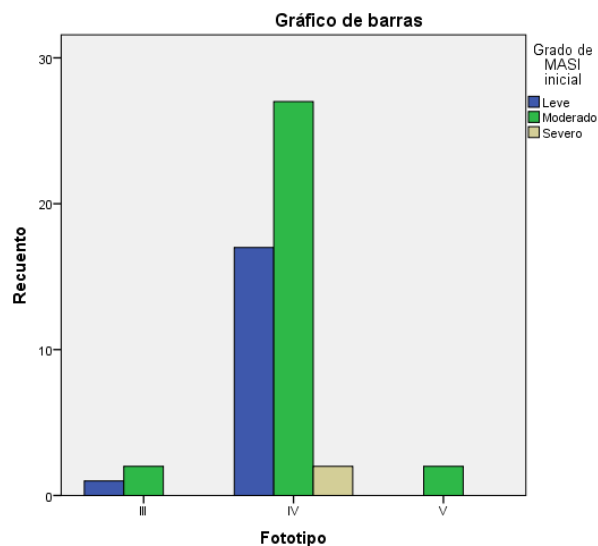


Gráfica 7. Distribución de MASÍ inicial de acuerdo a la consulta.

En cuanto a MASÍ inicial y fototipo, en la Tabla VI se muestra la tabla de contingencia de estas dos variables, mientras en la Gráfica 8, se ilustra su distribución de frecuencias.

Tabla VI. Tabla de contingencia de MASÍ inicial y fototipo.

		Grado de MASÍ inicial			Total
		Leve	Moderado	Severo	
Fototipo	III	1	2	0	3
	IV	17	27	2	46
	V	0	2	0	2
Total		18	31	2	51



Gráfica 8. Gráfica de contingencia de MASI inicial y fototipo.

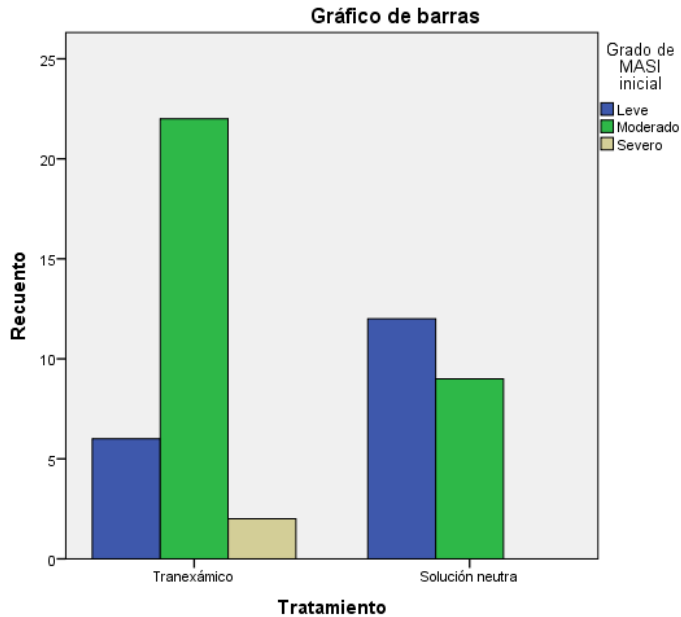
Con respecto a la distribución de MASI inicial y tratamiento, ésta se presenta en la tabla VII.

Tabla VII. Distribución de MASI inicial y tratamiento.

			Grado de MASI inicial			Total
			Leve	Moderado	Severo	
Tratamiento	Ácido Tranexámico	Recuento	6 _a	22 _b	2 _{a, b}	30
		Prop.dentro de Grado de MASI inicial	0.33	0.71	1.00	0,59
	Solución neutra	Recuento	12 _a	9 _b	0 _{a, b}	21
		Prop. dentro de Grado de MASI inicial	0.67	0.29	0.00	0.41
Total		Recuento	18	31	2	51
		Prop. dentro de Grado de MASI inicial	1.00	1.00	1.00	1.00

Cada letra del subíndice denota un subconjunto de Grado de MASI inicial categorías cuyas proporciones de columna no difieren de forma significativa entre sí en el nivel .05.

En la Gráfica 9 se muestra la distribución de MASI inicial y tratamiento.



Gráfica 9. Distribución de MASI inicial y tratamiento.

MASI final

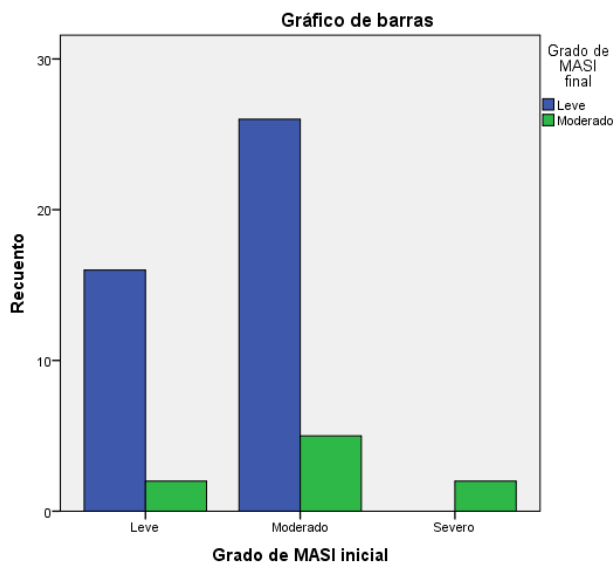
Los resultados de MASI final asociado con otras variables ya mencionadas en párrafos anteriores se presentan a continuación.

En cuanto a MASI inicial y final, en la Tabla VIII se presenta la tabla de contingencia de ambos MASI.

Tabla VIII. Tabla de contingencia de MASI inicial y final.

		Grado de MASI final		Total
		Leve	Moderado	
Grado de MASI inicial	Leve	16	2	18
	Moderado	26	5	31
	Severo	0	2	2
Total		42	9	51

En la Gráfica 10 se presenta la distribución de MASI inicial y final.



Gráfica 10. Distribución de MASI inicial y final.

En cuanto a respuesta de tratamientos con respecto a MASI inicial y final, en la Tabla IX se presentan las distribuciones correspondientes.

Tabla IX. Comportamiento del MASI inicial y final con tratamientos.

Tratamiento			Grado de MASI final		Total
			Leve	Moderado	
Ácido Tranexámico	Grado de MASI inicial	Leve	6	0	6
		Moderado	20	2	22
		Severo	0	2	2
	Total	26	4	30	
Solución neutra	Grado de MASI inicial	Leve	10	2	12
		Moderado	6	3	9
	Total	16	5	21	
Total	Grado de MASI inicial	Leve	16	2	18
		Moderado	26	5	31
		Severo	0	2	2
	Total	42	9	51	

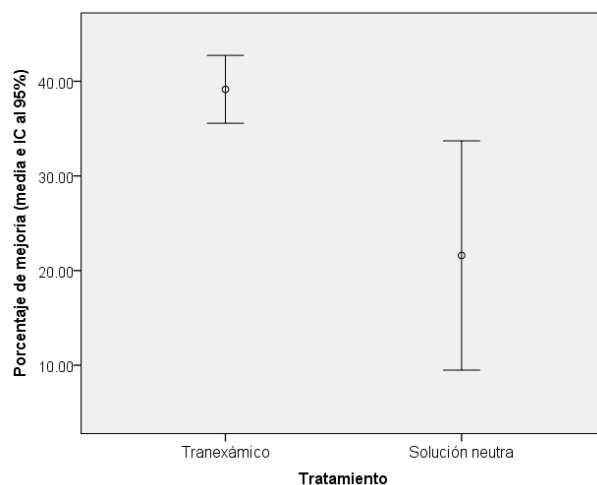
A modo de recordatorio, en la sección de análisis estadístico vista anteriormente, en cuanto al análisis de los valores de MESI en los grupos que recibieron el ácido tranexámico y la solución neutra en los tiempos inicial y final, se mencionó que se obtuvo el porcentaje de mejoría de cada tratamiento.

En la Tabla X se muestran los valores de la media, desviación estándar para tratamiento y el valor de P de la estadística de tc de Student. La prueba de Levene para homogeneidad de varianzas entre tratamiento resulto estadísticamente significativa (P = 0.001).

Tabla X. Se muestran los valores de la media, desviación estándar para tratamiento y el valor de P de la estadística de tc de Student.

	Tratamiento	N	Media	Desviación estándar	Valor de P
Porcentaje de mejoría	Ácido Tranexámico	30	39.1497	9.60827	0.008
	Solución neutra	21	21.5983	26.60095	

En la Gráfica 11 se muestran las medias con su intervalo del porcentaje de mejoría de tratamiento.



Gráfica 11. Se muestra las medias del porcentaje de mejoría.

Se aprecia que las medias de cada grupo son significativamente diferentes y otra propiedad es que el tratamiento con ácido tranexámico es más corto, lo que representa que los resultados obtenidos con ello son más consistentes que los resultados con solución neutra.

15. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, en cuanto al rango de edad encontrado hay correlación en las edades referidas en otros estudios, la mayoría de las pacientes fueron del sexo femenino, y creemos que se debe a la búsqueda una mejor apariencia de la piel. En cuanto a la población estudiada en el protocolo, pudimos observar que el mayor número de pacientes correspondía a pacientes de la consulta externa de Dermatología que ya tenían varias citas subsecuentes, por lo que pensamos que aceptan otras alternativas terapéuticas invasivas que el tratamiento convencional, nos podemos percatar que la terapia tópica convencional no satisface o no proporciona los resultados deseados por los pacientes.

Se reportó fototipo IV en el 90% de las pacientes, que es el más común en nuestra población, el cual se puede correlacionar con las pacientes de las series reportadas en la India y en Brasil. La evolución de la enfermedad de 6.9 ± 4.0 años, nos indica una larga evolución y el deseo de las pacientes de darle una solución a una problemática que han llevado por años. La topografía en su mayoría centrofacial en un 52.9% y también correlaciona con la evolución, ya que los casos mas severos se encontraron en pacientes con mas años de evolución en la aparición de las manchas. La luz de Wood tradicionalmente se ha reconocido como una herramienta de clasificación de la profundidad del melasma. Aún cuando no se recomienda como único parámetro para predecir la respuesta del melasma a la terapéutica, existen diferentes publicaciones que sugieren una mejor respuesta terapéutica en los pacientes con melasma epidérmico. En nuestra serie 31 pacientes se clasificaron como de tipo mixto con esta herramienta y no influyo en su respuesta terapéutica.

Encontramos un MASI inicial correspondiente a melasma moderado en 71% de los casos. En cuanto al seguimiento, se perdieron 9 pacientes en el transcurso del protocolo, por lo que fueron retirados del mismo. En relación a los efectos adversos reportados en las citas subsecuentes, solo se menciona leve ardor en la primera aplicación de gel despigmentante, el cual desapareció en aplicaciones posteriores, así como también eritema transitorio posterior a la realización de las micropunciones, el cual no requirió ningún tipo de manejo adicional.

En cuanto al MASI final se obtuvo una mejoría del 21.5% en el grupo de solución neutra y de 39.1% en el grupo de ácido tranexámico, la cual es similar a los resultados obtenidos por Budamakuntla et al, quienes compararon el uso de ácido tranexámico en mesoterapia y en micropunciones, haciendo referencia a una penetración uniforme del medicamento con el uso de micropunciones obteniendo mejores resultados¹¹. Es importante recalcar, como previamente se menciona en la elaboración de este protocolo,

que se les indicó a los pacientes el uso de protector solar cada 4 horas y del gel despigmentante, ya que hubiera sido imposible lograr la mejoría clínica sin un esquema terapéutico completo, por lo que podemos recomendar este procedimiento microinvasivo como un coadyuvante efectivo en melasma moderado y severo recalcitrante a tratamiento.

16. CONCLUSIONES

Mediante la realización de este protocolo de investigación concluimos que el uso de micropunciones para melasma es un herramienta de utilidad, ya que no solo favorece la administración de medicamentos sino que también creemos que al inducir la producción de colágeno, mejora la calidad de la piel haciéndola más resistente y menos vulnerable contra los estímulos externos que producen la aparición de esta dermatosis. También, el uso de ácido tranexámico mostró ser estadísticamente superior a la aplicación de solución neutra durante el procedimiento, esto lo atribuimos a que actúa sobre la etiología vascular del melasma, sin el riesgo potencial de producir sus efectos adversos raros de su administración oral, como lo son la trombosis venosa o dispepsia.

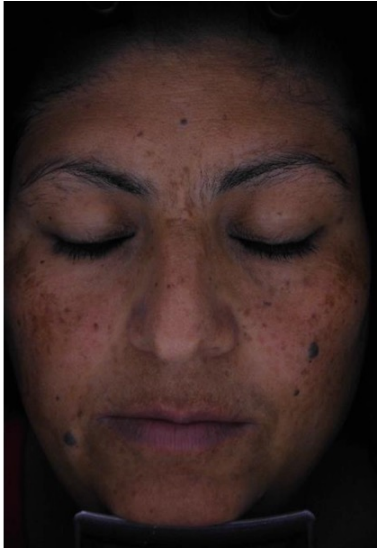
Es cierto que con esta terapéutica no atacamos factores como la predisposición genética, racial, ni los cambios hormonales. Sin embargo es una opción terapéutica accesible, que realizada de manera adecuada provee múltiples beneficios. Es importante mencionar que en el seguimiento de los pacientes la calidad de la piel alcanzó su mejor nivel pasados tres meses de la realización de la última sesión de micropunciones.

PARTE III. REFERENCIAS:

1. Arellano Mendoza I, Arias Gómez I, Barba Gómez J, *et al.* Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *Dermatología cosmética médica y quirúrgica*. 2007;5 (2):112-122.
2. Andrade Lima E. IPCA. 1st ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan; 2016.
3. Becker S, Schiekofler C, Vogt T. Melasma. *Hautarzt*. 2017;68(2):120-126.
4. Lee A. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015;28(6):648-660.
5. Abou-Taleb D, Ibrahim A, Youssef E. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatol Surg*. 2017;43(2):210-217.
6. Pandya A, Berneburg M, Ortonne J. Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol*. 2006;156(s1):21-28.
7. Rendon M, Berneburg M, Arellano I. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(5):S272-S281.
8. Hou A, Cohen B, Haimovic A. Microneedling: A comprehensive review. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):321-339.
9. Yadav S, Singh A. Microneedling: Advances and widening horizons. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):244.
10. Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N. Skin Needling to Enhance Depigmenting Serum Penetration in the Treatment of Melasma. *Plast Surg Int*. 2011;2011:1-7.
11. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh D. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(3):139.
12. Lima E. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol*. 2015;90(6):919-921.

13. R. Sharm et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study, CED, 2016; 1-33
14. Medina-Murillo, Rodriguez. Dermoabrasión con microagujas. Rev Hosp Jua Mex 2015; 82(1): 26-30.
15. Alster, Graham. Microneedling: A Review and Practical Guide. Dermatol Surg 2017;0:1–8.
16. Fernandes D. Minimally invasive percutaneous collagen induction. Oral Maxillofac Surg Clin N Am 2005;17:51–63.
17. Andrade Lima, E. (2016). IPCA. 1st ed. Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan.
18. Lima et al. Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study. BMC Dermatology (2017) 17:14.
19. Kuehl, Robert O. Diseño de Experimentos. 2ª edición. Internacional Thomson Editores México, 2001.
20. Van Belle G, Fisher DL, Heagerty JP, Lumley T 2004. Biostatistics: A Methodology for the Health Sciences. Willey-Interscience.

PARTE IV. ANEXO
ANEXO1. REGISTROS ICONOGRÁFICOS



ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA” SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

“ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”

Investigadores:

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza.

Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Profesora titular del Curso de Posgrado en la Especialidad de Dermatología, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. RFC: AEMI591225TT9 Tel: 27892000 ext. 1055.

Dra. Xiomara Lizeth Portillo Morales, Investigadora asociada.

Dra. Ana Sylvia Aguilar Sarmiento, Investigadora asociada.

Dra. Paula Torres Camacho, Investigadora asociada.

- Proyecto de investigación con riesgo mayor al mínimo.

Esta forma de consentimiento informado puede tener palabras que usted no entienda. Le sugerimos que solicite a los médicos que realizan el estudio que le expliquen cualquier palabra que usted no comprenda en su totalidad.

Se le ha realizado el diagnóstico de melasma, se trata de una enfermedad de la piel que se caracteriza por presentar manchas oscuras en la cara. Esta enfermedad no compromete su cuerpo ni su vida, solamente su piel. Por este motivo se le invita a participar en un estudio para investigar los resultados de un nuevo tratamiento que se ha llamado micropunción, este tratamiento consiste en hacer muy pequeñas perforaciones en su piel con agujas estériles. Con el aparato Nanopore® se pueden realizar 900 micro orificios por segundo. A los pacientes que acepten participar en el estudio se les asignará en forma aleatoria un suero, que se usará en el momento de la micropunción sobre la piel.

A los pacientes del grupo A, se le realizarán dos procedimientos de micropunciones con separación de un mes cada uno, este procedimiento consiste en realizar las pequeñas perforaciones de 0.5 mm con micro agujas estériles en su cara con un aparato llamado Nanopore®. Antes de cada procedimiento se realizará la aplicación previa de anestesia local (para disminuir el dolor) con crema EMLA (lidocaína más prilocaína) la cual de dejará actuar por 30 minutos y posteriormente se realizará un aseo enérgico de su cara (antisepsia). Durante el procedimiento de micropunciones se aplicará sobre su piel una solución neutra que contiene arginina, pantenol, ácido hialurónico, silicio, zinc (Meso Cit Basic solution®). El día del procedimiento y el siguiente a este no deberá aplicar ninguna sustancia sobre su cara, solamente aseo con agua y jabón. A partir de las 48 horas posteriores al procedimiento usted deberá aplicar el protector solar que le fue

proporcionado en forma uniforme en toda su cara cada 4 horas mientras haya luz de día, aunque usted no esté afuera de su casa. A partir de las 48 horas posteriores al procedimiento y hasta una noche previa al siguiente usted deberá aplicar el gel despigmentante Hidroquin whitening gel (α -arbutina, ácido ferúlico, retinol, vitamina C, niacinamida) que le fue proporcionado.

A los pacientes del grupo B, se le realizarán dos procedimientos de micropunciones con separación de un mes cada uno, este procedimiento consiste en realizar las pequeñas perforaciones de 0.5 mm con microagujas estériles en su cara con un aparato llamado Nanopore®. Antes de cada procedimiento se realizará la aplicación previa de anestesia local (para disminuir el dolor) con crema EMLA (lidocaína más prilocaína) la cual se dejará actuar por 30 minutos y posteriormente se realizará un aseo enérgico de su cara (antisepsia). Durante el procedimiento de micropunciones se aplicará sobre su piel una solución que contiene ácido tranexámico al 3% más 4-n butil resorcinol, pantenol, alpha-arbutina, ácido hialurónico y zinc (Meso Cit Even Skin Tone Solución®). El día del procedimiento y el siguiente a éste no deberá aplicar ninguna sustancia sobre su cara, solamente aseo con agua y jabón. A partir de las 48 horas posteriores al procedimiento usted deberá aplicar el protector solar que le fue proporcionado en forma uniforme en toda su cara cada 4 horas mientras haya luz de día, aunque usted no esté afuera de su casa. A partir de las 48 horas posteriores al procedimiento y hasta una noche previa al siguiente usted deberá aplicar el gel despigmentante Hidroquin whitening gel (α -arbutina, ácido ferúlico, retinol, vitamina C, niacinamida) que le fue proporcionado.

1. Al aceptar participar en este estudio, usted se compromete a acudir al servicio de Dermatología para citas de revisión en un total de 9 ocasiones, donde se evaluará si hubo mejoría clínica o alguna reacción no deseada del procedimiento como podrían ser comezón, que las manchas que ya presentaba se hagan más oscuras o se vuelvan blancas, formación de un tipo de alergia llamada “granuloma”, dolor, rojez, costras y en algunos casos infección en el sitio de las punciones. Al aceptar participar, usted está de acuerdo en que se le tomen fotografías clínicas, las cuales pueden ser usadas para la presentación de los resultados del presente estudio o publicaciones en revistas médicas, nos comprometemos a cuidar en todo momento la confidencialidad de su identidad.
2. En el caso de la crema despigmentante se han descrito en algunos casos: irritación, resequedad, comezón, ardor, así como cambios de coloración de la piel en el sitio de aplicación.
3. Si usted presenta:
 - a. Alergia a la anestesia local conocidas como lidocaína o prilocaína, alergia al ácido tranexámico o alergia a algún otro medicamento; favor de comentarlo a los investigadores.
4. Durante el estudio (60 días) usted no podrá hacer uso de albercas, sauna o baños de vapor; uso de tratamientos cosméticos, mascarillas, realizarse faciales o exfoliaciones, tallarse la cara con esponja, zacate o estropajo, ni usar ninguna otra crema que no le haya sido otorgada por los investigadores.
5. El medicamento le será proporcionado por los investigadores, en el caso de las micropunciones (tratamiento que consiste en hacer muy pequeñas perforaciones en su piel con agujas estériles) se le realizarán dentro de las instalaciones del

servicio de Dermatología del Hospital General de México, ninguna de las consultas, medicamentos o procedimientos tendrá costo alguno.

6. Este nuevo estudio nos permitirá valorar los resultados de este tratamiento, que consiste en asociar micropunciones, despigmentante y protección solar para el tratamiento del melasma, sin embargo, es importante que conozca que este estudio puede fallar y no podemos garantizarle la curación de su enfermedad o la mejoría en la tonalidad de la mancha.
7. Los médicos encargados del estudio están para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca de su tratamiento, los procedimientos que se van a realizar, riesgos o beneficios que usted pueda obtener o cualquier otro asunto relacionado a su enfermedad y los productos que se utilizan en este estudio. Si existieran dudas o preocupación en cualquier momento de la investigación, estas serán aclaradas por cualquiera de los investigadores en cualquier momento.
8. Usted se encuentra en plena libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio; su decisión de no participar o de retirarse, no tendrá ninguna represalia ni afectará la atención médica que se le proporcione en el servicio de Dermatología.
9. Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por el hecho de firmar esta carta de consentimiento.
10. Le garantizamos que toda la información que tengamos en este estudio permanecerá confidencial, dentro de los límites que marque la ley, sin embargo, autoriza que las fotografías y videos que le sean tomados puedan publicarse o usarse en revistas o congresos conservando oculta su identidad.
11. Usted tendrá derecho a conocer los resultados del estudio en cualquier momento del mismo, también a que se le explique lo que significan dichos resultados, aunque sabemos que existe el riesgo de que estos no le parezcan satisfactorios y puedan afectar la voluntad de seguir participando en el estudio.
12. No hay costo alguno por el procedimiento, medicamentos ni por las consultas relacionadas con el estudio. El tratamiento y las consultas serán gratuitas sólo durante el estudio. La atención de problemas de salud que no se relacionen con este estudio seguirá siendo su responsabilidad, como lo hace normalmente.
13. Ni usted ni sus familiares recibirán compensación económica o paga alguna por la participación en el presente estudio.
14. Su firma como paciente indica que ha leído y que comprende la información de esta carta. Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio, que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Usted garantiza que su participación en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado).

Nombre del paciente

Fecha

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza

Firma:

Investigador principal/ Jefe del Servicio de Dermatología.

Fecha:

Testigo 1 (Nombre)

Fecha: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2 (Nombre)

Fecha: _____

Dirección: _____

Relación con el paciente _____

Si el paciente o los familiares creen que existe algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte(n) de inmediato a la Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, Dra. Xiomara Lizeth Portillo Morales o a la Dra. Ana Sylvia Aguilar Sarmiento al conmutador 2789-2000 ext. 1055 ó 1053 las 24 horas del día, o a la Dra. María del Carmen Dubón Peniche Presidenta del Comité de Ética, quien supervisa que se realicen todos los lineamientos antes descritos, al teléfono 2789-2000 ext. 1164.

**ANEXO 3
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Título del proyecto de investigación: **“ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”**

Ciudad de México; a ___ de ___ de 201__

Iniciales de paciente: _____

Número de expediente: _____ Número de registro único: _____

Genero: _____ Edad: _____ Estado civil: _____

Escolaridad: _____

Atención médica: _____

Primera evaluación	
Evolución (años)	
Fototipo de Fitzpatrick (Fototipo I-IV)	
Topografía (Centrofacial, malar, mandibular)	
Luz de Wood (Epidérmico, dérmico, mixto, indeterminado)	
MASI (Formula)	
Tratamiento previo	
Fotografías con cámara dermoanalizadora de frente, de perfil izquierdo y derecho	

Visitas	Tipo de suero	Revisión 1	Revisión 2
Suero			
Suero			

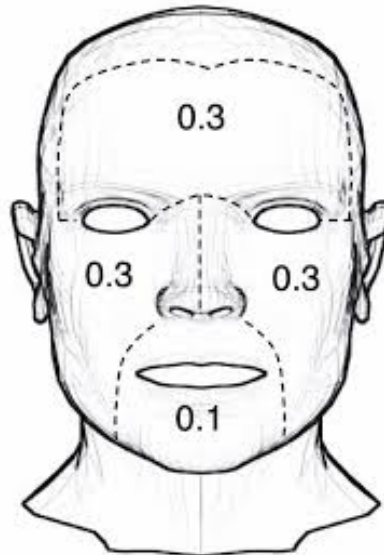
Última evaluación	
Luz de Wood (Epidérmico, dérmico, mixto, indeterminado)	
MASI (Formula)	
Fotografías con cámara dermoanalizadora de frente, de perfil izquierdo y derecho	

MASI (Índice de severidad y área de melasma): se calcula en base a oscuridad de la lesión, homogeneidad y área afectada.

	Frente	Malar derecha	Malar izquierda	Mentón
Oscurecimiento comparado con piel normal (0-4)	O _F	O _{MD}	O _{MI}	O _M
Homogeneidad de la hiperpigmentación (0-4)	H _F	H _{MD}	H _{MI}	H _M
Valor del área afectada (0-6)	A _F	A _{MD}	A _{MI}	A _M

Escala de oscurecimiento: 0 = ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=marcado y 4=severo.
Escala de homogeneidad: 0=mínima, 1=leve, 2=moderada, 3=marcada y 4=máxima.
Valor de área: 0=no afectada, 1=<10%, 2=10-29%, 3=30-49%, 4=50-69%, 5= 70-89% y 6=90-100%.

$$\mathbf{MASI} = 0.3(O_F + H_F) A_F + 0.3(O_{MD} + H_{MD}) A_{MD} + 0.3(O_{MI} + H_{MI}) A_{MI} + 0.1(O_B + H_B) A_B$$



**ANEXO 4
CARTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



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

Of. No. DI/03/18/171

Ciudad de México, a 16 de abril de 2018

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA
Servicio de Dermatología
Presente

Estimada Dra. Arellano:

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: **“ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”**, con clave de registro DI/18/109/03/025, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”
Atentamente
Director de Investigación

DR. SERGIO AGUSTÍN ISLAS ANDRADE

SAIA/adg*



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

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

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

**ANEXO 5
CARTA DE APROBACIÓN DE ESTUDIO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



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

No. de Of. CE/18/175
Ciudad de México a 10 de abril de 2018

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA
Servicio de Dermatología
Presente

Estimada Dra. Arellano:

Notificamos a Usted, la autorización del protocolo titulado: **"ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA"**

La última versión ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de este Hospital el día 3 de abril del presente, para su realización a cargo de usted en el Servicio de Dermatología.

Toda vez que el Protocolo original así como el Consentimiento Informado sufran modificaciones, éstas deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

Agradeciendo a usted renovar la autorización de su ensayo al año de emitido éste oficio, debiendo presentar un informe bien elaborado para su revisión y aprobación de éste Comité.

Una vez que concluya el estudio le solicitamos amablemente nos envíe un informe de los resultados obtenidos.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

"Esta carta tiene una vigencia de un año a partir de la fecha en que fue aprobada"

Atentamente

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN PENICHE
Presidente del Comité de Ética en Investigación

MACDP/GMM/adg*



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hggn.salud.gob.mx

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

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

**ANEXO 6
CARTA DE AUTORIZACIÓN DE ESTUDIO**

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



“DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN”
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

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

No. de Of. CI/114/18
Ciudad de México a 10 de abril de 2018.

DRA. MARIA IVONNE ARELLANO MENDOZA
SERVICIO: DERMATOLOGÍA
P R E S E N T E:

Notificamos a usted la autorización del protocolo titulado: “ESTUDIO COMPARATIVO PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA CON MICROPUNCIONES MÁS ÁCIDO TRANEXÁMICO O SOLUCIÓN NEUTRA”

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”

DR. LUIS G. MOLINA FERNÁNDEZ DE LARA
El Presidente del Comité de Investigación



DIRECCIÓN DE
INVESTIGACIÓN
www.hgms.salud.gob.mx

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

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