



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

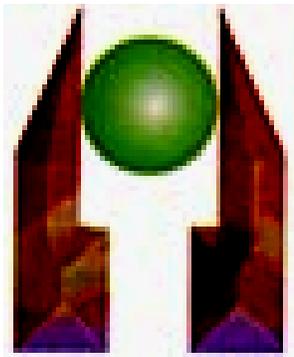
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

“COMPARACION DE DOS REGÍMENES DE MANTENIMIENTO  
DE TRI-LUMA® EN EL TRATAMIENTO DE MELASMA:  
REPORTE PRELIMINAR”

**TESIS DE POSGRADO**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**  
P R E S E N T A :  
**DRA. IRIS MORALES JUÁREZ**

ASESOR DE TESIS: DRA. IVONNE ARELLANO MENDOZA

JEFE DE SERVICIO: DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA



MÉXICO, D. F. AGOSTO 2007



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.

**AUTOR**

---

**DRA. IRIS MORALES JUÁREZ  
RESIDENTE DE DERMATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS**

---

**DRA. IVONNE ARELLANO MENDOZA  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO  
DE POSGRADO EN DERMATOLOGÍA**

**JEFE DE SERVICIO**

---

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

## INDICE

---

I.	RESUMEN .....	1
II.	MARCO TEÓRICO .....	3
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	14
IV.	HIPÓTESIS .....	15
V.	JUSTIFICACIÓN .....	16
VI.	OBJETIVO .....	17
VII.	MATERIAL Y METODOS .....	18
VIII.	RESULTADOS .....	24
IX.	DISCUSIÓN .....	31
X.	CONCLUSIONES .....	36
XI.	BIBLIOGRAFÍA .....	37
XII.	FOTOGRAFÍAS .....	41
XIII.	ANEXOS .....	43

## RESUMEN

---

**Marco teórico:** El melasma es una hipermelanosis facial adquirida y simétrica que afecta las áreas expuestas al sol; principalmente frente, mejillas, ramas mandibulares y labio superior. Es un padecimiento frecuente en la población mexicana, afectando principalmente al sexo femenino en una proporción 9:1 respecto al sexo masculino. Más de la mitad de las mujeres mexicanas presentan melasma durante el embarazo. Por ser una enfermedad visible tiene efectos importantes en la calidad de vida. Se caracteriza por ser recidivante y recalcitrante a los tratamientos, por lo que es necesario contar con un adecuado tratamiento de mantenimiento para sostener la remisión que se logra del melasma con los tratamientos usados.

**Diseño:** ensayo clínico controlado, multicéntrico, aleatorizado, cegado para el investigador.

**Objetivo principal:** comparar la eficacia y seguridad de dos regímenes de tratamiento de mantenimiento por 6 meses con Tri-Luma® crema en pacientes con melasma, indicado posterior a un tratamiento inicial con Tri-Luma® crema en esquema de aplicación nocturna diaria hasta por 8 semanas. Para fin de esta tesis se analizaron los resultados de los pacientes incluidos en el estudio en el centro correspondiente al servicio de Dermatología del Hospital General de México y el corte de análisis se realizó a los 4 meses del tratamiento de mantenimiento.

**Material y métodos:** se incluyeron 20 pacientes de la consulta general de dermatología con diagnóstico clínico de melasma moderado a severo que cumplieran con los criterios específicos de inclusión/exclusión. Los pacientes

recibieron un régimen de tratamiento inicial con aplicación nocturna de Tri-Luma® diario hasta por 8 semanas. Aquellos cuya evaluación de “Severidad Global de Melasma” disminuyó a cero antes de las ocho semanas de tratamiento inicial fueron incluidos para la fase de tratamiento de mantenimiento. Sólo 16 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para la fase de tratamiento de mantenimiento. Ocho pacientes recibieron el **Régimen I** que consistió en aplicar en forma nocturna Tri-Luma® lunes y jueves por 6 meses; ocho pacientes el **Régimen II** con aplicación nocturna de Tri-Luma® con esquema de reducción de la siguiente forma: el primer mes aplicación tres noches de cada semana (lunes, miércoles y viernes); el segundo mes dos noches de cada semana ( martes y jueves); el tercero, cuarto, quinto y sexto mes aplicación una noche de la semana ( lunes). Durante todo el tiempo del tratamiento, tanto en la fase inicial como en la de mantenimiento las pacientes usaron protector solar de amplio espectro SPF 60 por la mañana y medio día todos los días.

La eficacia se estableció en base a la recaída (tiempo que transcurrió desde la visita basal de la fase de mantenimiento hasta la visita en que se presentó la recaída) y la seguridad en base a los eventos adversos relacionados o no con el fármaco en estudio.

**Resultados:** se incluyeron 20 pacientes en el estudio, sólo 16 recibieron tratamiento de mantenimiento. En el Régimen I presentó recaída el 37.5% de los pacientes; en el Régimen 2 presentaron recaída el 62.5% de los pacientes. Los eventos adversos reportados durante la fase de mantenimiento en el Régimen I incluyeron: eritema 50%; en el Régimen II: erupción acneiforme en 25% y queilitis en 12.5%.

## MARCO TEORICO

---

DEFINICIÓN: El melasma, también llamado cloasma o máscara del embarazo, es una hipermelanosis adquirida y simétrica que se localiza en áreas del cuerpo expuestas al sol. Afecta principalmente frente, ramas mandibulares, labio superior y mejillas. <sup>1</sup>

Se dice que es la melanosis adquirida más frecuente.

Por ser un padecimiento que se localiza primordialmente en la cara tiene fuerte impacto psicológico y emocional en las personas que lo padecen.

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

Existe predisposición genética para desarrollar melasma ya que se presenta en miembros de la misma familia y gemelos. <sup>3,4</sup>

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

Más de la mitad de las mujeres mexicanas desarrollan melasma durante el embarazo. <sup>6</sup>

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

ETIOLOGIA: de los múltiples factores etiológicos asociados con el melasma la exposición solar es el más importante. En el estudio realizado por Sánchez et al, la mayoría de pacientes desarrollaron melasma en los meses de verano, algunos notaron que en invierno disminuía la intensidad de éste. Además los pacientes que se trataron con despigmentantes tópicos presentaron recurrencia del melasma posterior a exposición solar.<sup>8</sup> Se sabe que la radiación ultravioleta B incrementa la síntesis de hormona estimulante de los melanocitos y adrenocorticotropina, ambas hormonas se unen al receptor de melanocortina 1 del melanocito induciendo la formación de AMP cíclico, esto lleva a proliferación de melanocitos y al incremento en la síntesis de melanina por estimulación de la actividad de tirosinasa.<sup>9,10</sup>

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

Por la frecuente asociación de melasma con embarazo, uso de anticonceptivos orales,<sup>12</sup> toma de dietilestilbestrol y terapia hormonal de reemplazo en pacientes postmenopáusicas, se han implicado niveles elevados de estrógenos y progesterona como causa de melasma.<sup>13</sup> En un grupo de 212 pacientes que ingerían anticonceptivos orales el 29% desarrolló melasma.<sup>12</sup> Se ha propuesto además que algunos casos de melasma considerados como idiopáticos representan la manifestación de disfunción ovárica subclínica.<sup>14</sup>

En el estudio de Lufti et al.,se encontró que la incidencia de enfermedades tiroideas fue 4 veces mayor con respecto al grupo control.<sup>15</sup>

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

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

**CUADRO CLINICO:** el melasma se localiza en la cara afectando frente, mejillas, labio superior y ramas mandibulares. Ocasionalmente se han descrito casos que pueden afectar cuello y brazos. Se presentan máculas hiperpigmentadas irregulares, color café claro-gris o azulado, mal limitadas y a veces arciformes, con tendencia a confluir. No hay alteraciones en el relieve de la superficie cutánea. Es un padecimiento asintomático, de evolución crónica y progresiva. Se reconocen 3 patrones clínicos: centrofacial, malar y mandibular. El patrón centrofacial es el más común y afecta mejillas, frente, nariz, labio superior y mentón. El patrón malar se limita a mejillas y nariz, el patrón mandibular se localiza sobre ramas mandibulares. <sup>1</sup>

El melasma se ha clasificado de forma clínica e histológica esto se resume en la Tabla 1.<sup>18</sup>

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

Tabla 1. Clasificación de Melasma<sup>18</sup>

**DIAGNOSICO:** se establece generalmente de forma clínica, de manera ocasional se realiza biopsia cutánea para confirmación. (Ver tabla I).

**TRATAMIENTO:** ya que el melasma es una enfermedad refractaria y recurrente el tratamiento es difícil. Las metas del tratamiento son: prevenir o reducir la severidad de la recurrencia, reducir el tamaño del área afectada, mejorar el aspecto cutáneo y reducir el tiempo de respuesta a tratamiento , todo esto con pocos efectos adversos.<sup>1</sup> El tratamiento se enfoca a: fotoprotección, inhibir los melanocitos activos, inhibir síntesis de melanina, remover melanina y romper los gránulos de melanina.<sup>19</sup>

**Fotoprotección:** ya se mencionó que el principal factor etiológico del melasma es la exposición solar, por lo tanto la fotoprotección para luz ultravioleta A (UVA) y B

(UVB) es el tratamiento de primera línea. Se deben usar fotoprotectores de amplio espectro con factor de protección solar (FPS) mayor de 30, la aplicación debe realizarse diariamente y continuarse de forma indefinida. <sup>19, 1</sup>

Inhibición de activación de melanocitos: se debe evitar exposición solar, toma de anticonceptivos, embarazo, cosméticos y fármacos fototóxicos. <sup>19</sup>

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

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

Tabla 2. Agentes tópicos para el tratamiento de melasma (Fuentes 1, 5, 19)

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

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

Ácido azelaico: es un ácido dicarboxílico natural, su mecanismo de acción no es completamente conocido. Tiene efecto antiinflamatorio, antibacteriano y antiqueratinizante por lo que muestra efectos benéficos en otras dermatosis. En un

estudio donde se comparó ácido azelaico al 20% vs hidroquinona al 4%, se reportó eficacia semejante. Su aplicación puede causar prurito, picazón y sensación de quemadura en 1-5% de los pacientes. La presentación en México es en gel al 15%. <sup>5, 21, 22</sup>

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

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

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

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

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

Quimioexfoliación: las quimioexfoliaciones con agentes químicos de penetración superficial y media, de aplicación seriada, se usan frecuentemente en pacientes con melasma como terapia coadyuvante al régimen despigmentante de base en casos resistentes a la terapia tópica. Existen pocos estudios controlados que demuestren la efectividad de la quimioexfoliación. El uso de la quimioexfoliación media y profunda se asocia con hiper e hipopigmentación postinflamatoria, cicatrices y ocasionalmente queloides, por lo que se prefiere usar agentes químicos para quimioexfoliación superficial como el ácido salicílico al 30% y el ácido glicólico en concentraciones bajas con esquemas de aplicación seriada.<sup>24</sup>

Dermabrasión: se ha usado en pacientes con melasma recalcitrante, pero en pacientes asiáticas y de piel oscura se ha presentado hiperpigmentación postinflamatoria.<sup>19</sup>

Láser: se han utilizado diversos tipos de láser, sin embargo su eficacia en el tratamiento de melasma no se ha establecido ya que la mayoría de estudios

incluye un número limitado de pacientes. El láser Erbium-YAG se ha recomendado para pacientes con melasma recalcitrante.<sup>2</sup> Recientemente también se ha informado de la utilidad de la fototermolisis fraccionada con láser de CO<sub>2</sub>.

Tratamientos combinados: Se ha llamado terapia combinada al uso de dos o tres fármacos despigmentantes en una sola presentación farmacéutica. Se denominan dobles combinaciones cuando combinan dos despigmentantes y triples combinaciones a la combinación de tres despigmentantes en una sola preparación farmacéutica. Estas terapias se empezaron a utilizar en combinaciones ya que los fármacos disponibles para el tratamiento de melasma aún cuando disminuyen la hiperpigmentación pueden presentar efectos adversos, sobre todo, cuando se emplean a concentraciones altas. El objetivo de éstas combinaciones es incrementar la eficacia y reducir los efectos adversos de los despigmentantes. Como la recidiva es frecuente aún con estas combinaciones, es necesario tratar nuevamente a los pacientes y/o dejar una terapia de mantenimiento. Al ser la hidroquinona el estándar de oro para tratar melasma, es el principal ingrediente en las combinaciones disponibles en nuestro país. (Tabla 3)

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

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

La combinación despigmentante comercializada con el nombre de Tri-Luma® (hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y acetónido de fluocinolona 0.01% en crema hidrofílica) se probó en un estudio a 8 semanas, multicéntrico evaluándose su eficacia y seguridad. Se incluyeron 1290 pacientes de diversas etnias, con fototipo cutáneo de Fitzpatrick I-VI. A las 8 semanas las evaluaciones mostraron

que 75% de los pacientes tenían “mejoría moderada o marcada”, o estaba “casi claro o claro”.<sup>26</sup> Se realizó además un estudio multicéntrico, cerrado a 12 meses para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con Tri-Luma® a largo plazo. Se incluyeron 228 pacientes, de los cuales 173 (76%) completaron el estudio. El 57% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento, los más frecuentes fueron: descamación y eritema en el sitio de aplicación que se presentaron en 30% de los pacientes. Los eventos adversos fueron leves y transitorios, no requiriendo tratamiento, pero no se resolvieron al término del estudio. Otros eventos adversos reportados incluyeron: acné (19%), dermatitis perioral (1%), hiperpigmentación (5%), telangiectasias faciales (3%). No hubo casos de atrofia o adelgazamiento cutáneo, rosácea o hipopigmentación. En general la tolerancia al tratamiento fue buena, solo se discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el 3% de pacientes. En cuanto a eficacia a los 6 meses de tratamiento las lesiones habían remitido o eran leves en el 84% de los pacientes. A los 12 meses la proporción de pacientes llegó al 94%. En cuanto a la evaluación por parte de los pacientes 92.3% consideraron exitoso su tratamiento, se veían sin lesiones o con lesiones muy aclaradas.<sup>2</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

La eficacia y seguridad de Tri-Luma® como tratamiento para el melasma, aplicándolo diariamente por 8 semanas y en forma intermitente hasta por 12 meses, está demostrada en diversos estudios. Sin embargo no hay estudios suficientes que sustenten la eficacia, seguridad y dosis que debe emplearse de Tri-Luma® en terapia de mantenimiento a largo plazo para mantener la mejoría lograda posterior al tratamiento agudo.

Algunos han sugerido que esta formulación triple se debe utilizar en esquema de reducción para el mantenimiento de la mejoría obtenida con la aplicación nocturna diaria por 8 semanas y se han propuesto dos esquemas de la siguiente forma: el primer mes aplicación tres noches de cada semana (lunes, miércoles y viernes); el segundo mes dos noches de cada semana ( martes y jueves); el tercero, cuarto, quinto y sexto mes aplicación una noche de la semana ( lunes). El segundo esquema consiste en aplicar la fórmula triple por la noche 2 veces por semana (lunes y jueves) por 6 meses.

Por lo anterior surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es el régimen de mantenimiento con Tri-Luma® más efectivo y con mayor seguridad que mantenga la mejoría del melasma posterior a la aplicación diaria por hasta 8 semanas?.

Con el objetivo de resolver ésta interrogante se realiza el siguiente estudio.

## HIPÓTESIS

---

Tri-Luma® es efectivo y seguro en uno de los dos regímenes estudiados para mantener la mejoría de melasma alcanzada con el tratamiento previo diario.

## **JUSTIFICACION**

---

El melasma es una enfermedad con alta incidencia en la población general, por afectar de manera predominante la cara tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de existir múltiples opciones terapéuticas tiende a recurrir por lo que es necesario establecer un tratamiento que sea eficaz en el mantenimiento de la mejoría alcanzada posterior a un tratamiento diario por un periodo menor o igual a 8 semanas.

## **OBJETIVO**

---

Comparar la eficacia y seguridad de 2 diferentes regímenes de mantenimiento con Tri-Luma® en pacientes con diagnóstico de melasma, posterior al tratamiento inicial diario por hasta 8 semanas.

## MATERIAL Y METODOS

---

Se incluyeron un total de 20 pacientes de la consulta general del Servicio de Dermatología del Hospital General de México que cumplieron con los siguientes **criterios de inclusión**:

**a.** Hombres y mujeres de 18 años o más

**b.** Con diagnóstico clínico de melasma moderado a severo de acuerdo a la escala de Severidad Global de Melasma

0: Ausente, lesiones de melasma semejantes a piel circundante normal o con hiperpigmentación residual mínima

1: Leve, lesiones ligeramente oscuras con respecto a piel circundante normal

2: Moderada, lesiones moderadamente oscuras con respecto a piel circundante normal

3: Severa, lesiones marcadamente oscuras con respecto a piel circundante normal

**c.** Fototipo cutáneo Fitzpatrick I-IV

**d.** Mujeres en edad reproductiva con prueba de embarazo basal negativa y con método anticonceptivo efectivo durante el estudio: anticonceptivos orales, dispositivo intrauterino, parche o inyección anticonceptiva, abstinencia estricta o pareja con vasectomía.

**e.** Mujeres sin posibilidades de embarazarse (postmenopausia, histerectomía, ligadura tubaria bilateral, ooforectomía bilateral) no requieren prueba de embarazo.

**f.** Pacientes capaces de seguir las instrucciones del estudio y que pueden acudir a las visitas requeridas.

**g.** Firma de consentimiento informado.

**Criterios de exclusión.**

**a.** Mujeres embarazadas, que lactan o planean embarazarse durante el tiempo de realización del estudio

**b.** Condiciones cutáneas faciales en las que a juicio del investigador puede haber riesgos, confusión de los resultados del estudio o que pueden interferir con la participación del paciente en el estudio

**c.** Pacientes con alergia conocida a los ingredientes del medicamento del estudio

**d.** Pacientes que participaron en un estudio dentro de los 30 días previos al enrolamiento.

**e.** Pacientes con un periodo fuera de tratamiento tópico del área a tratar menor a:

Corticoesteroides	2 semanas
Acido glicólico en crema de uso diario	2 semanas
Productos blanqueadores	2 semanas
Tratamiento con luz UV o baño de sol	2 semanas
Retinoides tópicos (incluido retinol)	2 semanas
Láser, luz intensa pulsada, dermabrasión, peeling	3 meses

**f.** Pacientes con un periodo fuera de tratamiento sistémico menor a:

Corticoesteroides	1 mes
Acitretin, etretinato, isotretinoína	4 meses
Ciclosporina, Interferon, Metotrexate	4 meses
Fármacos fotoalérgicos, fototóxicos y/o fotosensibilizantes: clorpromazina, bexapofeno, piroxicam, tetraciclina,	1 mes

tiazidas, ácido nalidíxico, procainamida,  
fenitoína, ciprofloxacino y antimaláricos.

**g.** Pacientes que requieren terapia concomitante que pueda interferir con el objetivo y/o evaluación del estudio.

**h.** Pacientes en los que se prevea exposición intensa a radiación UV durante el estudio.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron el régimen de tratamiento inicial: una hora y media antes de acostarse lavar la cara con Cetaphil® Dermolimpiador y aplicar Cetaphil® Crema Humectante . Aplicar Tri-Luma® diario media hora antes de acostarse en el área afectada incluyendo un centímetro de piel de aspecto normal alrededor de cada lesión. Uso diario de Helioblock XL® fluido por la mañana y medio día. Durante ésta fase del estudio fueron evaluados cada 2 semanas obteniéndose Severidad Global de Melasma, MASI, Evaluación Estática del Paciente y Eventos Adversos.

Se inició fase de tratamiento de mantenimiento a: pacientes que alcanzaron un valor de Severidad Global de Melasma de 0 (ausente) antes de terminar las 8 semanas. Pacientes que al terminar las 8 semanas tenían un valor de Severidad Global de Melasma de 0 (ausente) o 1 (leve).

Los pacientes se asignaron de forma aleatoria para recibir:

Régimen de Mantenimiento I: por 6 meses, cada lunes y jueves una hora y media antes de acostarse lavar la cara con Cetaphil® Dermolimpiador y aplicar Cetaphil® Crema Humectante. Aplicar cada Tri-Luma® media hora antes de acostarse en el área afectada incluyendo un centímetro de piel de aspecto normal alrededor de cada lesión.

Régimen de Mantenimiento II: una hora y media antes de acostarse lavar la cara con Cetaphil® Dermolimpiador y aplicar Cetaphil® Crema Humectante. Aplicar Tri-Luma® media hora antes de acostarse en el área afectada incluyendo un centímetro de piel de aspecto normal alrededor de cada lesión de la siguiente manera: primer mes lunes, miércoles y viernes. Segundo mes lunes y jueves. Tercero, cuarto , quinto y sexto mes lunes.

Los pacientes fueron evaluados cada mes obteniéndose Severidad Global de Melasma, MASI y Eventos Adversos. Para continuar en la fase de mantenimiento los pacientes deben tener un valor de Severidad Global de Melasma menor o igual a 1 (leve).

Criterios de evaluación de eficacia:

Variable primaria: tiempo en el que se presenta recaída durante la fase de mantenimiento. Es decir el tiempo que transcurre entre la visita inicial de la fase de mantenimiento y la visita en la que se presenta la recaída. La recaída se consideró como: cualquier paciente que cruzo a fase de mantenimiento (con Severidad Global de Melasma de 0 a las 8 semanas de la fase inicial ó Severidad Global de Melasma de 0 o 1 a las 8 semanas) y que presentó un valor de

Severidad Global de 2 o más. La recaída se transformó en una variable dicotómica: no recaída y recaída.

Variables secundarias: Severidad Global de Melasma

MASI: se calculó en base a oscuridad de la lesión, homogeneidad y área afectada.

Evaluación Estática del Paciente: realizada por el paciente en cada visita. Escala: 0:completamente claro, no evidencia de hiperpigmentación; 1: solo evidencia visual de hiperpigmentación menor; 2: evidencia significativa de hiperpigmentación.

Criterios de evaluación de seguridad: se consideraron todos los eventos clínicos observados por el investigador o reportados por el paciente, relacionados o no con el fármaco en estudio.

Un evento adverso serio es aquel en el que se presenta: defunción, riesgo de morir por el evento adverso, requiere hospitalización, resulta en disfunción o discapacidad significativa, o se presenta un defecto congénito al nacimiento.

Severidad del evento adverso: se definió como

Leve: cualquier signo o síntoma que es fácilmente tolerado

Moderada: incomodidad suficiente para causar interferencia con las actividades usuales

Severa: incapacidad para trabajar o realizar las actividades usuales

Relación con el fármaco en estudio: se definió en base a lo siguiente

Definitivamente no relacionado: se reserva para aquellos eventos adversos que ocurren antes de iniciar la administración del fármaco o aquellos que ni de forma remota pueden relacionarse con la participación en el estudio.

Improbablemente: no existe asociación temporal entre el fármaco estudiado y el evento adverso.

Posiblemente: el evento adverso puede o no tener una asociación temporal con la administración del fármaco en estudio, pero no puede clasificarse como improbablemente.

Probablemente: el evento adverso tiene una sucesión temporal con la administración del fármaco en estudio, disminuye al interrumpir el fármaco y no puede ser explicado por las características conocidas del paciente.

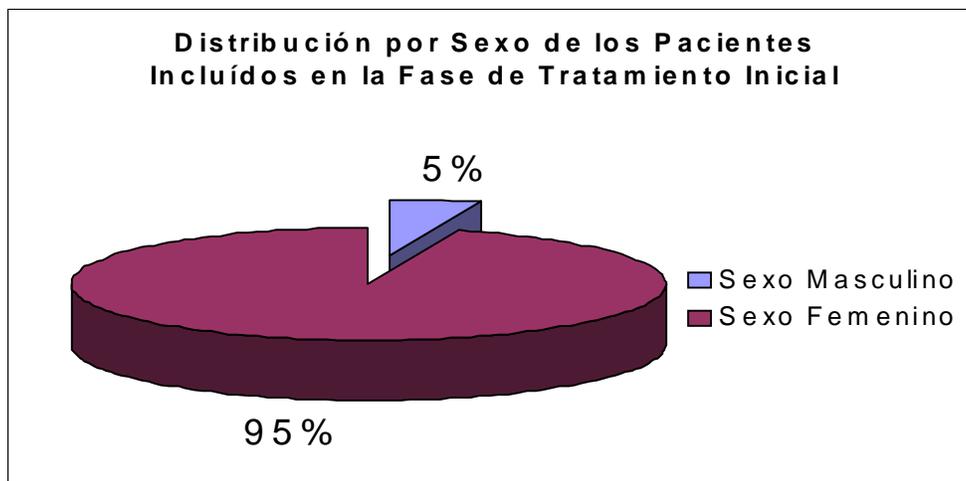
Definitivamente: se reserva para aquellos eventos en los que no existe incertidumbre en relación con el fármaco en estudio.

Este estudio fue realizado en apego a las regulaciones y Buenas Prácticas Clínicas.

## RESULTADOS

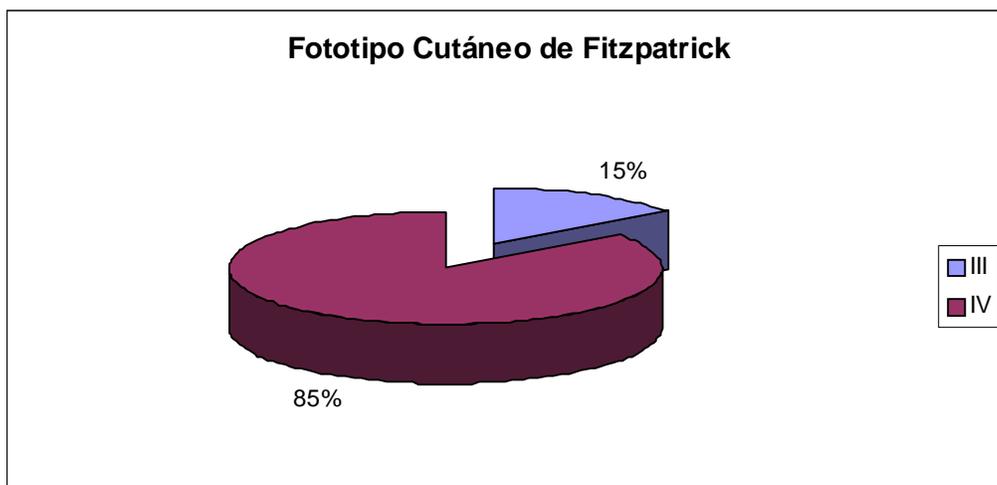
---

Se incluyeron un total de 20 pacientes en la fase inicial de tratamiento, de éstos 19 pertenecen al sexo femenino y 1 al sexo masculino (Gráfica 1). El rango de edad fue de 26-54 años, con promedio de 43.15 años (+/- SD 7.1028).



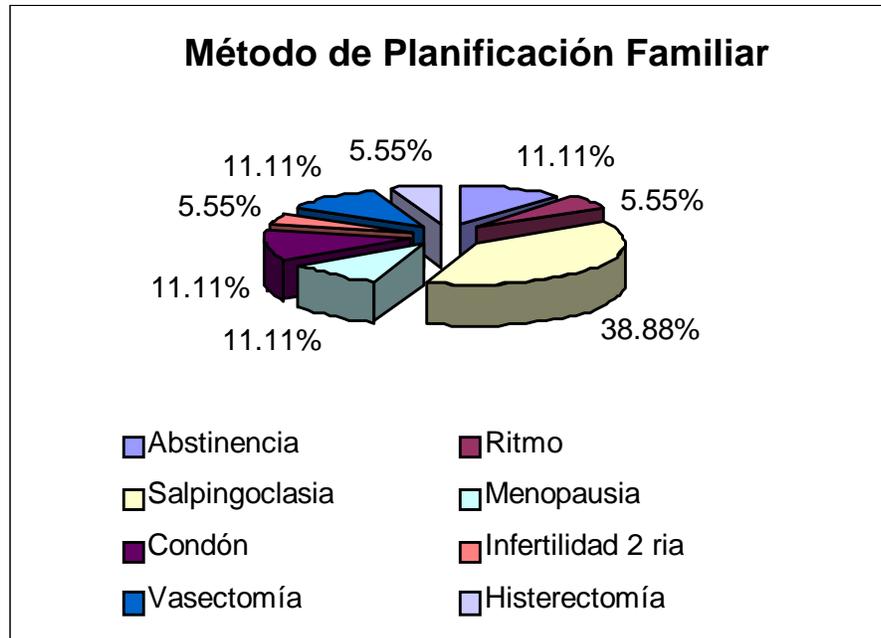
Gráfica 1

Respecto al fototipo cutáneo 17 pacientes pertenecen al tipo IV y 3 al tipo III. (Gráfica 2).



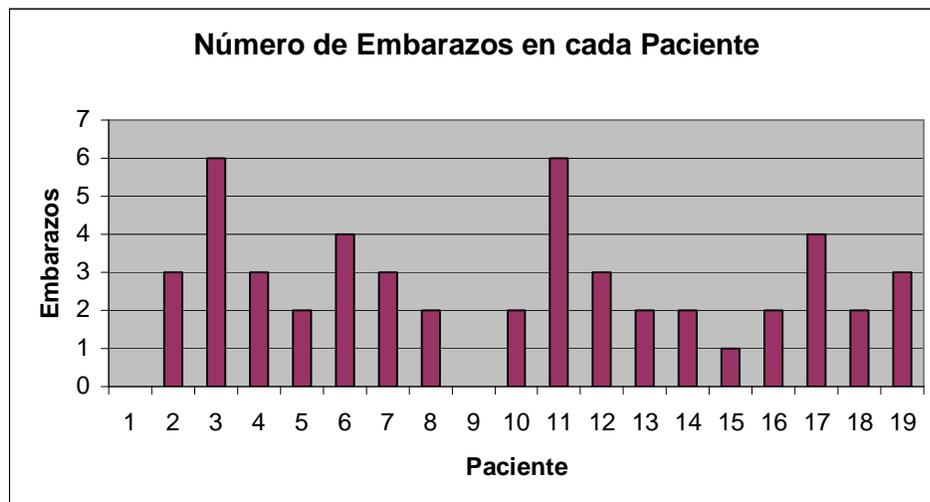
Gráfica 2

En la Grafica 3 se encuentra el método anticonceptivo de las pacientes que se incluyeron en el estudio.



Gráfica 3

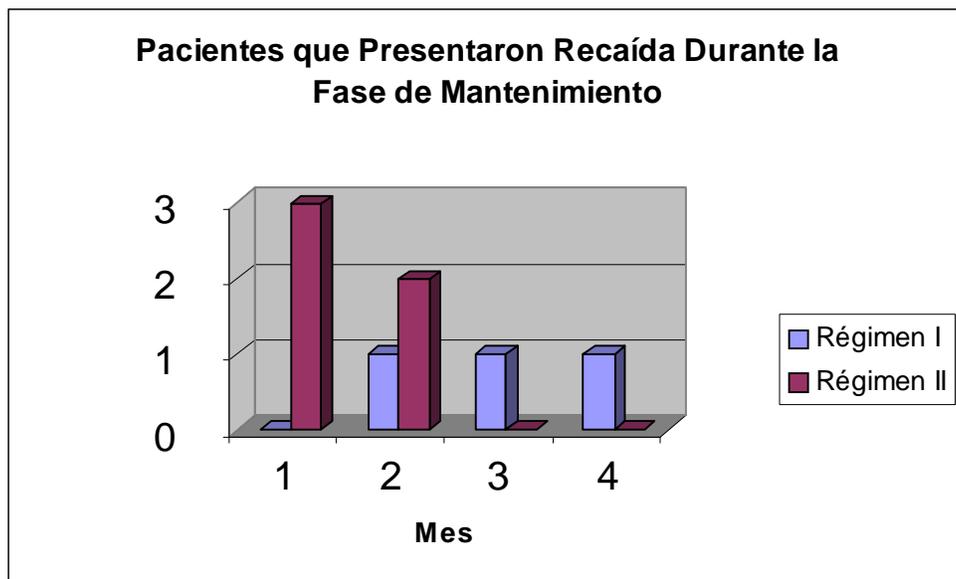
De las 18 pacientes del sexo femenino 17 (89.5%) ya se habían embarazado y sólo 2 (10.5%) no. (Gráfica 4)



Gráfica 4

De los 19 pacientes que concluyeron la fase de tratamiento inicial 16 pasaron a fase de mantenimiento: 15 del sexo femenino y 1 del sexo masculino.; 8 (50%) fueron asignados de forma aleatoria al Régimen I y 8 (50%) al Régimen II. Tres pacientes no pasaron a fase de mantenimiento, dos presentaban un valor de severidad global de 2 al término de la fase de tratamiento inicial; un paciente cumplió el criterio de inclusión para la fase de mantenimiento, sin embargo el Patrocinador no proporcionó tratamiento.

En el Régimen I presentaron recaída 3 pacientes (37.5%) y continuaron en el estudio más allá del cuarto mes 5 pacientes (62.5%). En el Régimen II presentaron recaída 5 pacientes (62.5%) y sólo 3 pacientes (37.5%) continuaron el estudio más allá de 4 meses. ( $P= 0.65$ ). (Gráfica 5)



Gráfica 5

La Severidad Global de Melasma basal en los 19 pacientes incluidos fue de 3 en 13 pacientes (68.42%) y de 2 en 6 pacientes (31.57%). Al término de la fase de Tratamiento Inicial quince pacientes tenían un valor de Severidad Global de

Melasma de 1, dos pacientes de 0, 1 paciente de 3 y 1 paciente de 2. Es decir el 89.47% presentó un valor de Severidad Global de Melasma menor o igual a 1.

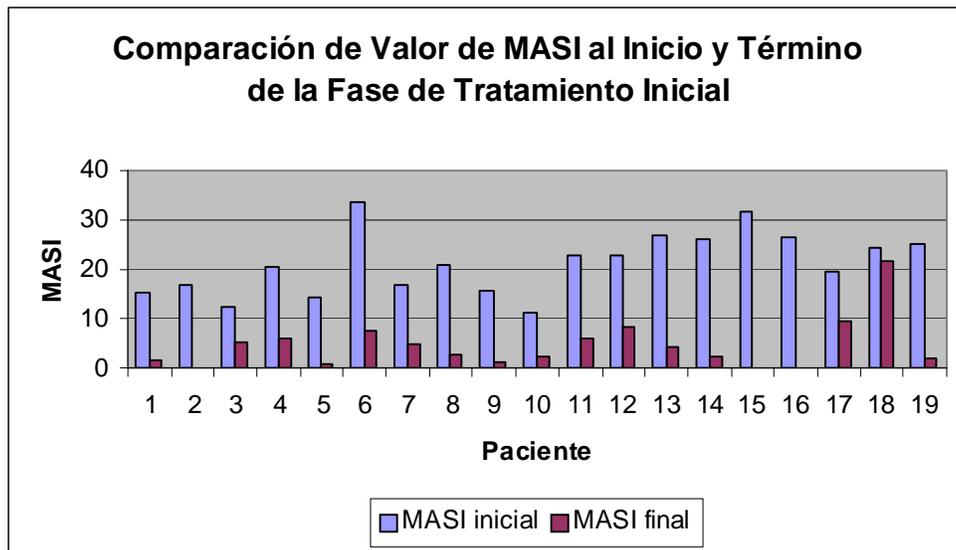
En la visita inicial de la Fase de Mantenimiento la Severidad Global de Melasma fue de 1 en 14 pacientes y 0 en 2 pacientes .

Se comparó el valor de Severidad Global entre cada régimen de tratamiento y la muestra es homogénea. (Tabla 4)

Evaluación de Severidad Global	
U de Mann-Whitney	32.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000

Tabla 4

El MASI de la Fase Inicial fue en promedio de 21.25 (intervalo 11.1-33.5), al término de la misma se redujo a 4.6 (intervalo 0-21.5). El paciente que no presentó buena respuesta al Tratamiento Inicial tuvo un MASI al inicio de 24.6 y al final de 21.6. (Grafica 6)



Gráfica 6

La media del MASI del grupo de pacientes asignados al Régimen I fue de 3.65 (intervalo 0-7.8), el de los pacientes asignados al Régimen II de 3.13 (intervalo 0-8.3). Ambos grupos son homogéneos. (Tabla 5)

MASI basal	
U de Mann-Whitney	19.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.172

Tabla 5

Al comparar el valor del MASI durante el seguimiento en cada uno de los regímenes con los obtenidos en la Fase de Tratamiento Inicial tenemos: (Tabla 6)

Régimen I de Mantenimiento					
	Basal-Fin tratamiento inicial	Fin tratamiento inicial-1 <sup>er</sup> mes	Fin tratamiento inicial-2 <sup>o</sup> mes	Fin tratamiento inicial-3 <sup>er</sup> mes	Fin de tratamiento inicial-4 <sup>o</sup> mes
Z	-2.521	-1.963	-1.761	-1.890	-1.841
Asymp. Sig. (2-tailed)	*.012	.050	.078	.059	.066
Régimen II de Mantenimiento					
	Basal-Fin tratamiento inicial	Fin tratamiento inicial-1 <sup>er</sup> mes	Fin tratamiento inicial-2 <sup>o</sup> mes	Fin tratamiento inicial-3 <sup>er</sup> mes	Fin de tratamiento inicial-4 <sup>o</sup> mes
Z	-2.521	-1.963	-1.761	-1.890	-1.841
Asymp. Sig. (2-tailed)	*.012	.050	.078	.059	.066

Tabla 6. Friedman \* $<0.05$

La Evaluación Estática del Paciente al inicio fue de 2 en 18 pacientes (94.73%) y de 1 en 1 paciente (5.26%). Al término de la fase inicial fue de 1 en 15 (78.94%), 0 en 2 pacientes (10.53%) y de 2 en 2 pacientes (10.53%).

Al ser asignados a los Regímenes de mantenimiento y comparar ambos grupos el valor de la Evaluación Estática del Paciente fue homogéneo. (Tabla 7)

Evaluación Estática del Paciente Al inicio de la Fase de Mantenimiento	
U de Mann-Whitney	28.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	.317

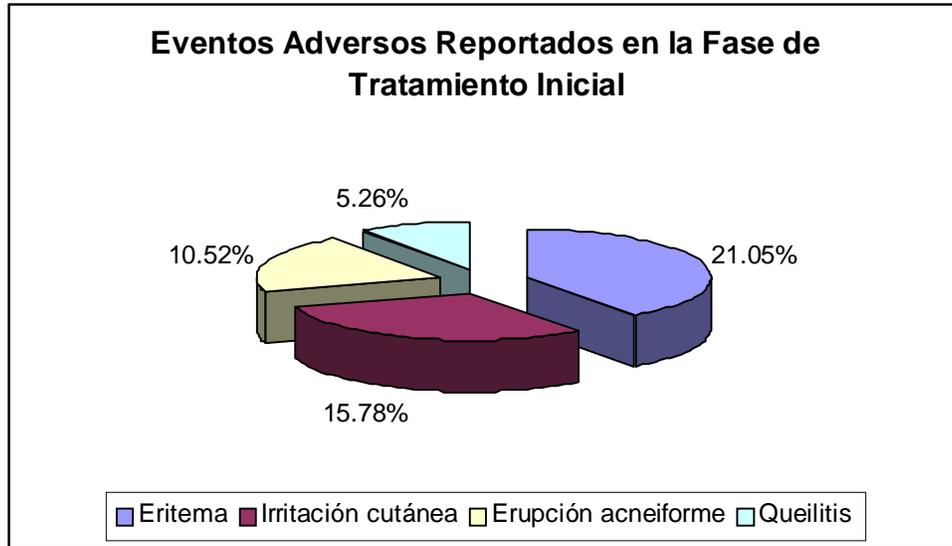
Tabla 7

En ambos Regímenes se compararon los valores de la Evaluación Estática del Paciente durante el seguimiento con la fase inicial: (Tabla 8)

Régimen I De Mantenimiento					
	Basal-Fin tratamiento inicial	Fin tratamiento inicial-1 <sup>er</sup> mes	Fin tratamiento inicial-2 <sup>o</sup> mes	Fin tratamiento inicial-3 <sup>er</sup> mes	Fin de tratamiento inicial-4 <sup>o</sup> mes
Z	-2.530	-1.414	-1.414	.000	-.577
Asymp. Sig. (2-tailed)	*.011	.157	.157	1.000	.564
Régimen II de Mantenimiento					
	Basal-Fin tratamiento inicial	Fin tratamiento inicial-1 <sup>er</sup> mes	Fin tratamiento inicial-2 <sup>o</sup> mes	Fin tratamiento inicial-3 <sup>er</sup> mes	Fin de tratamiento inicial-4 <sup>o</sup> mes
Z	-2.828	-1.732	-1.732	.000	.000
Asymp. Sig. (2-tailed)	*.005	.083	.083	1.000	1.000

Tabla 8. \*Friedman <0.05

De los eventos adversos relacionados con el medicamento durante la fase de tratamiento inicial se reportaron: irritación cutánea (eritema y ardor en sitio de aplicación del medicamento) en 3 pacientes (15.78%), eritema en 4 pacientes (21.05%), erupción acneiforme 2 pacientes (10.52%), queilitis en 1 paciente (5.26%). Todos estos eventos adversos de intensidad leve. (Gráfica 7)



Gráfica 7

Los eventos adversos de la Fase de Mantenimiento correspondían a la Fase Inicial y que no habían remitido: en el Régimen I eritema en 4 pacientes (50%); en el Régimen II: erupción acneiforme en 2 pacientes (25%) y queilitis en 1 paciente (12.5%).

Los eventos adversos clasificados como improbablemente relacionados durante la Fase Inicial fueron: tendinitis en 1 paciente, fiebre tifoidea en 1 paciente, reflujo gastroesofágico en 1 paciente, anemia en 1 paciente e infección vaginal en 1 paciente. Durante la Fase de Mantenimiento: en el Régimen I síndrome de intestino irritable en 1 paciente, diarrea en 1 paciente; en el Régimen II faringoamigdalitis en 1 paciente, diarrea en 1 paciente y abdominoplastía estética en 1 paciente. Todos éstos eventos adversos requirieron toma de medicamentos, en el caso de la abdominoplastía estética la paciente permaneció hospitalizada por 6 horas.

## DISCUSIÓN

---

Se incluyeron 20 pacientes en este estudio de los cuales el 95% correspondía al sexo femenino y el 5% al sexo masculino, lo cual coincide con los datos epidemiológicos del melasma. Se sabe que predomina en el sexo femenino hasta en el 90%.

El promedio de edad de los pacientes incluidos fue de 43.15 años con un intervalo de 26-54 años. En la literatura encontramos que el grupo de edad más afectado es de 30 a 55 años. Lo cual coincide con nuestros resultados.

Predominó, como era esperado, el fototipo cutáneo IV ya que éste es el tipo cutáneo más frecuente en la población mexicana, siendo éste fototipo cutáneo de los más afectados por el melasma.

Se observó que de las pacientes del sexo femenino sólo el 10.5% no se había embarazado, apoyando éste resultado la importancia del factor hormonal como factor etiológico de ésta enfermedad.

Ninguno de los pacientes del sexo femenino tenía como método anticonceptivo hormonales, es importante hacer mención de éstos hallazgos ya que uno de los factores para el desarrollo del melasma es la toma de anticonceptivos, reportándose una incidencia de hasta en el 29%.

De 19 pacientes que concluyeron la fase de tratamiento inicial 16 pasaron a fase de mantenimiento: 15 del sexo femenino y 1 del sexo masculino.; 8 (50%) fueron asignados al régimen I y 8 (50%) al régimen II. De los tres pacientes que no pasaron a fase de mantenimiento, dos pacientes presentaban un valor de Severidad Global del Melasma de 2 al término de la fase de tratamiento inicial, un paciente logró la mejoría requerida sin embargo el Patrocinador no dio el

medicamento ya que no se esperaba que pasaran más de 16 pacientes a la fase de mantenimiento.

En el Régimen I presentaron recaída el 37.5% de los pacientes y continuaron en el estudio más allá del cuarto mes el 62.5%. En el Régimen II presentaron recaída el 62.5% y sólo el 37.5% continuó en el estudio más allá de 4 meses. Hubo una pérdida del 50% de los pacientes entre ambos regímenes, lo cual afecta de forma importante los resultados ( $P=0.65$ ). Sin embargo podemos concluir que el Régimen I es más eficaz para mantener la remisión del melasma lograda durante la Fase de Tratamiento Inicial, las recaídas son más frecuentes en el 2º, 3º y 4º mes de la fase de Mantenimiento. En el Régimen II las recaídas se presentaron en el 37.5% de los pacientes al primer mes de iniciar la reducción del medicamento, en el 25% al segundo mes de la Fase de Mantenimiento. No existen datos en la literatura con los cuales comparar éstos resultados, ya que el estudio que existe a largo plazo se refiere al uso de Tri-Luma® diario por 12 meses. Las diferencias encontradas en éstos grupos aunque significativas al obtener porcentajes, no son representativas nuevamente por el tamaño de la muestra y la pérdida de un número importante de pacientes.

La Severidad Global de Melasma basal antes del inicio de la Fase de Tratamiento inicial fue de 3 en el 68.42% y de 2 en el 31.57%. Al término de la fase de tratamiento inicial 15 pacientes tenían un valor de Severidad Global de Melasma de 1, es decir las manchas eran ligeramente más oscuras que la piel circundante; 2 pacientes de 0, lesiones semejantes al color de la piel normal ; 1 paciente de 3; lesiones muy marcadas con respecto a la piel normal; 1 de 2, lesiones moderadamente oscuras con respecto a la piel normal. El 89.47%

presentó un valor de Severidad Global de Melasma menor o igual a 1, en los estudios se reporta ésta respuesta hasta en el 75% de los pacientes. El motivo de falla terapéutica en 3 pacientes fue la exposición solar intensa a pesar de las instrucciones precisas que se dieron por escrito. Al llevar a cabo el proceso de aleatorización se encontró que la Severidad Global de Melasma al inicio de la fase de mantenimiento fue semejante entre ambos regímenes, es decir los grupos son homogéneos. Se observa que al continuar en la Fase de Mantenimiento no hay modificación significativa de la mejoría lograda durante la Fase de Tratamiento Inicial.

La media de el valor del MASI al inicio de la fase inicial de Tratamiento fue de 21.25 y al término de la misma éste se redujo 4.6, es decir hubo una reducción del 80% . Sólo un paciente prácticamente no tuvo cambio en éste parámetro ya que el MASI inicial fue de 24.6 y al terminar la Fase Inicial fue de 21.6. Nuevamente esta falla terapéutica importante fue secundaria a mal apego a las instrucciones de fotoprotección. De forma semejante a la Severidad Global de Melasma, al analizar de forma comparativa el valor del MASI de los pacientes del Régimen I y el Régimen II, no se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, por lo que nuevamente afirmamos que ambos grupos son homogéneos. Al comparar la reducción del MASI lograda con el tratamiento inicial y en el periodo de mantenimiento, no hay diferencia significativa para ambos regímenes; podemos decir que ambos regímenes mantienen la mejoría lograda durante la fase de tratamiento inicial.

En cuanto a la Evaluación Estática del Paciente al inicio de la fase de tratamiento inicial fue de 2 (es decir evidencia significativa de hiperpigmentación)

en el 94.73% y de 1 (evidencia de hiperpigmentación menor) en el 5.27%. Al término de la fase de tratamiento inicial la Evaluación Estática del Paciente fue de 1 en quince el 78.94%, 0 en el 10.53% y de 2 en el 10.53%. Es decir el 84.21% de los pacientes se veían con evidencia hiperpigmentación menor o sin hiperpigmentación, ésta cifra es semejante a lo reportado en el estudio de Torok. Al asignar a los regímenes de mantenimiento y comparar ambos grupos no hubo diferencias significativas en el valor de Evaluación Estática del paciente, nuevamente se corrobora que ambos grupos son homogéneos. El valor obtenido al término de la fase de mantenimiento se conservó en los pacientes que continuaron en ambos regímenes. Se concluye que ambos regímenes son capaces de mantener la mejoría percibida por el paciente. En un estudio a largo plazo que incluyó 228 pacientes, de los cuales 173 (76%) completaron el estudio, a los 6 meses el 92.3% consideraron exitoso su tratamiento, se veían sin lesiones o con lesiones muy aclaradas.

Los eventos adversos reportados durante la Fase de Tratamiento Inicial incluyeron: irritación cutánea (eritema y ardor en sitio de aplicación del medicamento) en el 15.78%, eritema en el 21.05%, erupción acneiforme en el 10.52%, queilitis en el 5.26%. Todos estos eventos adversos de intensidad leve y que mejoraron al incrementar las medidas de fotoprotección y humectación cutánea. En la fase de mantenimiento se encontró en el Régimen I: eritema en el 50% de los pacientes y en el Régimen II: erupción acneiforme en el 25% y queilitis en el 12.5%. Torok y cols. en su estudio encontraron que los eventos adversos por la terapia a largo plazo con Tri-Luma® fueron leves y transitorios, no requiriendo

tratamiento; no se resolvieron al término del estudio. El 57% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con el tratamiento: descamación y eritema en el sitio de aplicación que se presentó en el 30% de los pacientes. Otros eventos adversos reportados incluyeron: acné (19%), dermatitis perioral (1%), hiperpigmentación (5%), telangiectasias faciales (3%). No hubo casos de atrofia o adelgazamiento cutáneo, rosácea o hipopigmentación.

Los eventos adversos improbablemente relacionados que se reportaron no se mencionan en otros estudios; todos los pacientes recibieron el tratamiento médico apropiado remitiendo en la mayoría de los pacientes sin secuela. En la paciente que presentó anemia se demostró que el origen fueron pérdidas por sangrado uterino anormal, recibiendo manejo que continúa hasta la fecha. La paciente que se realizó abdominoplastía estética sólo tendrá como secuela la cicatriz quirúrgica.

Aunque la muestra de pacientes es pequeña, los resultados son semejantes a los obtenidos en el estudio de Torok. Cabe destacar la queilitis como un evento adverso no reportado el cual estuvo relacionado con la aplicación del medicamento en la zona de semimucosa; éste evento remitió al indicar al paciente no aplicar el medicamento en esa zona.

Se requiere de el análisis de los resultados de los otros centros que conducen éste estudio para establecer la validez de éstos datos aquí presentados, ya que la muestra de pacientes es pequeña y no es posible extrapolar estos resultados a la población en general.

## CONCLUSIONES

---

1. En éste estudio el Régimen de Mantenimiento con Tri-Luma® que presentó mayor eficacia para evitar la recidiva fue el Régimen I, es decir posterior a completar la fase de tratamiento inicial, el medicamento se debe aplicar dos veces por semana (lunes y jueves) durante al menos 4 meses.
2. Se presenta mejoría en las 3 variables de eficacia: Severidad Global de Melasma, MASI Y Evaluación Estática del Paciente; con respecto a las mediciones basales hasta en un 80%.
3. Los eventos adversos que se reportan con mayor frecuencia están relacionados con el sitio de aplicación, son de intensidad leve y no requieren tratamiento adicional.
4. Ambos regímenes de mantenimiento son capaces de mantener en algunos pacientes la mejoría alcanzada durante la Fase de Tratamiento Inicial.
5. Se requiere llevar a cabo el análisis de los resultados de todos los centros participantes en éste estudio para poder extrapolar éstos resultados a la población en general.

## BIBLIOGRAFIA

---

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

10. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, et al. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981; 46:698–710
11. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of Hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 181:91–98
12. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1997; 199:95-99
13. Johnston GA, Sviland L, McLelland J. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. *Br J Dermatol* 1998; 139:932
14. Hassan I, Kaur I, Sialy KR, et al: Hormonal milieu in the maintenance of melasma in fertile women. *J Dermatol* 1998; 25:510-512
15. Lufti RJ, Fridmanis M, Misrunas AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:28–31
16. Trout C. Disorders of Hyperpigmentation. *Dermatology*, Jean L Bologna; 2003: 975-977
17. Kang WH, Yoon KH, Lee E-S, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002; 146: 228–237
18. Victor F, Gelber J, Rao B. Melasma: A Review. *J Cutan Med Surg* 2004; 97–102
19. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37: 897-903

20. Garcia A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1999; 22:443-447
21. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, et al: Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol* 1989; 143(suppl) :58-61
22. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991; 41:780-798
23. Kim NY, Pandya AG. Pigmentary diseases. *Med Clin North Am* 1998; 2:1185-1207
24. Lim JTE, Tham SN: Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg* 1997; 23:177-179
25. Manaloto RMP, Alster T. Erbium: YAG Laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999; 25:121-123
26. Grimes P. Community-based trial of a triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2006; 77 (33): 17784
27. Torok H, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, Tretinoin 0.05%, Fluocinolone Acetonide 0.01%. A Safe and Efficacious 12-Month Treatment for Melasma. *Cutis*. 2005;75:57-62
28. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999; 25(4): 282-4

29. Guevara IL. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42(12): 966-72
30. Grimes PE. A micro sponge formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Cutis* 2004; 74(6): 362-8
31. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72(1): 67-7

## FOTOGRAFIAS

---

Paciente que recibió tratamiento en Régimen I



Visita Inicial



Fin de Fase Inicial



6ª Visita Mantenimiento

Paciente que recibió tratamiento en Régimen II:



Visita Inicial



Fin de Fase Inicial



6ª Visita Mantenimiento

## ANEXOS

---

**Severidad Global de Melasma:** valorada en cada visita por el investigador, usando la siguiente tabla:

Ausente	0	Lesiones de melasma semejantes a la piel circundante normal o con hiperpigmentación residual mínima
Leve	1	Lesiones ligeramente oscuras con respecto a la piel circundante normal
Moderada	2	Lesiones moderadamente oscuras con respecto a la piel circundante normal
Severa	3	Lesiones marcadamente oscuras con respecto a la piel circundante normal

**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	Barbilla
Oscurecimiento comparado con piel normal (0-4)	O <sub>F</sub>	O <sub>MD</sub>	O <sub>MI</sub>	O <sub>B</sub>
Homogeneidad de la hiperpigmentación (0-4)	H <sub>F</sub>	H <sub>MD</sub>	H <sub>MI</sub>	H <sub>B</sub>
Valor del área afectada (0-6)	A <sub>F</sub>	A <sub>MD</sub>	A <sub>MI</sub>	A <sub>B</sub>

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 del área: 0= no afectado, 1=< 10%, 2= 10-29%, 3= 30-49%, 4= 50-69%, 5= 70-89% y 6= 90-100%

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

**Evaluación Estática del Paciente:** realizada por el paciente en cada visita usando la siguiente escala:

0= Completamente claro, no evidencia de hiperpigmentación

1= Solo evidencia visual de hiperpigmentación menor

2= Evidencia significativa de hiperpigmentación



**Salud**

Hospital General de México O.D.

## **Carta de Consentimiento Informado**

### **Título del estudio:**

Comparación de dos regímenes de mantenimiento de Tri-Luma® en el tratamiento de Melasma

Número de Paciente: \_\_\_\_\_

Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

Número de Centro: \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador Principal: \_\_\_\_\_

### **Hoja de Información del Paciente**

Usted está siendo invitado a formar parte de un estudio de investigación. Antes de que usted decida si desea o no tomar parte, es importante que usted entienda porqué se está haciendo este estudio, y qué sucedería si usted estuviera de acuerdo en participar.

Favor de leer esta información detenidamente antes de tomar una decisión acerca de participar en este estudio de investigación. Piénselo cuidadosamente, y si tiene preguntas, su médico gustosamente se las aclarará, o discútalas con sus amigos, parientes o el médico de su elección si así lo desea. Si algo no está claro, o si usted desea más información, favor de preguntarnos.

Su participación en el estudio es voluntaria. Corresponde a usted decidir si toma o no parte en este estudio. Si usted decide tomar parte, se le entregará esta hoja de información para que la conserve y se le solicitará firmar el formato de consentimiento.

Gracias por tomarse su tiempo en leer esto

### **Introducción y Propósito**

Este es un proyecto de investigación, en donde el efecto de un medicamento ya autorizado/comercializado en México para el Melasma será probado como un tratamiento a largo plazo.

El Melasma es un oscurecimiento natural de la piel de su rostro ocasionado por la excesiva producción de melanina -el pigmento que causa que su piel se broncee. Es por esto que el sol, el cual aumenta la producción de melanina usualmente empeora su Melasma.



Salud

Hospital General de México O.D.

El Melasma puede ser leve, moderado o severo, dependiendo de en qué medida su cara se decolora y qué tanto su piel se ha vuelto más oscura de lo normal. Es una condición normal de la piel que ocurre predominantemente en las mujeres. De hecho, se estima que aproximadamente 6 millones de mujeres en el mundo tienen Melasma. Mejor conocido como la "máscara del embarazo", el Melasma literalmente significa piel oscura. Usted no tiene que estar embarazada (y tampoco tiene que ser mujer) para desarrollar Melasma. Cualquiera puede tenerlo, aunque parece ser más común en personas con un tono de piel ligeramente claro, especialmente las personas de origen hispánico y las asiáticas.

El tratamiento que está realizándose consiste de una combinación de tres ingredientes activos (fluocinolona acetona al 0.01 %, hidroquinona al 4%, tretinoína al 0.05%), comercializados bajo el nombre comercial de Tri-Luma® y autorizado para recetar por prescripción médica desde 2002 en México.

El tratamiento con Tri-Luma® ha sido probado anteriormente en varios grupos de pacientes, tanto en los Estados Unidos como en América Latina. Estos estudios han mostrado que el tratamiento es efectivo para mejorar y frecuentemente aclarar el Melasma luego de ocho semanas de tratamiento.

Sin embargo, en ocasiones, de acuerdo con la severidad del Melasma o el tipo de piel, pueden volver algunas manchas de color pardo a los pocos días o pocas semanas luego de que el tratamiento se ha interrumpido.

El propósito de este estudio es encontrar el mejor régimen de tratamiento para evitar una recaída del Melasma, y con este propósito, serán comparados dos diferentes tratamientos a largo plazo con Tri-Luma®.

Como necesitamos hacer comparaciones, este es un estudio aleatorizado que significa que los pacientes serán puestos en dos grupos y luego comparados (estos grupos son seleccionados mediante una computadora).

Si su Melasma se ha vuelto claro o casi claro luego de la primera fase del tratamiento, usted estará en posibilidades de participar en la segunda fase, llamada "Fase de Mantenimiento"; usted luego será colocado en uno de los grupos y seguirá uno de los regímenes.



La duración del estudio es de hasta 8 semanas para la Fase de Tratamiento Inicial y de hasta 24 semanas (6 meses) para la Fase de Mantenimiento. De acuerdo con las valoraciones de su médico, y de cómo evolucione su Melasma al tratamiento, estos dos períodos podrán ser acortados.

Se incluirán trescientos pacientes para el estudio en México y Brasil.

### **Su participación en el estudio**

Se le solicita participar en este estudio debido a que su médico ha determinado que usted tiene por lo menos un área con Melasma de moderado a severo en su rostro, y que ha estado presente durante al menos tres meses, siendo usted un adulto con 18 años cumplidos o mayor. Al firmar el formato de consentimiento, usted será evaluado por el médico para ver si califica para participar en el estudio.

Además del Melasma, usted debe gozar de buena salud en general. Si usted es una persona del sexo femenino, con potencial de embarazo, su médico ya ha determinado que usted no se encuentra embarazada actualmente y que usted está utilizando un método anticonceptivo efectivo, y que lo utilizará durante el período que dure el estudio.

Usted no debe estar tomando algún medicamento, o presentar alguna otra condición de la piel que pudiera interferir con la evaluación ó el cambio en su Melasma durante el tratamiento con los productos del estudio.

Usted podría no participar si, por su trabajo ó su estilo de vida no es capaz de evitar más que una exposición mínima al Sol, ó al Sol excesivo, ó si usted toma regularmente baños de Solo utiliza una cama de bronceado.

Si ocurren efectos no deseados luego de que se realice el tratamiento, nos gustaría que usted nos hiciera el favor de reportarlos al médico del estudio.

### **Procedimientos del estudio**

Si usted decide formar parte del estudio, se le solicitará que visite el hospital algunas veces durante un período de 32 semanas (8 meses) como máximo.

También se le solicitará que lleve una tarjeta de participación en el estudio cada vez que visite a su médico; esta tarjeta contendrá información acerca del estudio y detalles para ponerse en contacto con su médico. Usted deberá mostrar su tarjeta de participación en el estudio a cualquier doctor o enfermera a los que vaya a ver mientras está formando parte del estudio.

Si es usted una persona del sexo femenino y tiene potencial de embarazo, se le solicitará que presente una muestra de orina, de manera que pueda realizársele una



prueba de embarazo. También se le pedirá que use métodos anticonceptivos para impedir que usted salga embarazada mientras forme parte en el estudio. Si usted se embaraza mientras se encuentra bajo el estudio usted será retirada del mismo para garantizar la seguridad del bebé nonato, y su embarazo será monitoreado de manera muy cercana hasta el parto.

Hoy es la primera visita. Si usted es elegible y está de acuerdo en participar en este estudio al firmar/llevar el formato de consentimiento informado, el médico le hará algunas preguntas para ver si usted puede formar parte del estudio.

### Qué sucede en la Fase de Tratamiento inicial (máximo 8 semanas)

Durante la:		Su médico:	El farmacéuta del estudio:
1ª visita	Día 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Discutirá el estudio con usted</li> <li>-Le preguntará acerca de su historial médico y los tratamientos que usted ha tomado y que , actualmente está tomando</li> <li>-Evaluará su Melasma anotando diferentes características (oscuridad, área de la lesión)</li> <li>-Le dará el cuestionario "MelasQol"<sup>*1</sup> para que sea contestado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Le dará el primer tubo de tratamiento y los cosméticos a usar diariamente durante el estudio (limpiador, humectante y filtro solar)</li> <li>-Le dirá cómo usarlos y le dará instrucciones escritas separadas que se llevará a su casa, resumiendo cómo aplicar el tratamiento y los cosméticos.</li> <li>-Le dará un documento llamado "Calendario de Tratamiento del Paciente" en el que usted registrará cada vez que se aplique su tratamiento</li> </ul>
2ª, 3ª, 4ª visitas	Cada 2 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>--Discutirá con usted acerca de cómo se ha sentido desde que inició el tratamiento</li> <li>-Checará que usted se aplicó correctamente el producto y que su piel no está demasiado irritada</li> <li>-Evaluará su Melasma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Revisará su diario, para checar si usted no ha olvidado alguna aplicación.</li> <li>-En la 3a visita, le entregará el segundo tubo de tratamiento, así como otros tubos de cosméticos y filtro solar</li> </ul>
<b>IMPORTANTE: Si su Melasma se ha aclarado, usted estará en condiciones de empezar con la</b>			
<b>Fase de Mantenimiento</b>			
Última visita	Día 0 + 2, 4, 6 u 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Discutirá su condición general y lo examinará</li> <li>-Evaluará y calificará su Melasma en la misma forma que en</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Recogerá su diario y los tubos de tratamiento (usados y sin usar)</li> </ul>

<sup>1</sup> **MelasQol** es un cuestionario que contiene 10 preguntas simples acerca de su Melasma. Sus respuestas nos ayudarán a entender mejor sus necesidades y expectativas hacia este padecimiento.



	primera visita -Le dará el cuestionario "MelasQol" para que sea contestado
<b>IMPORTANTE</b>	De acuerdo a la evaluación de su médico, usted podrá iniciar la Fase de Mantenimiento.  <b>Si su Melasma no se ha aclarado lo suficiente, no podrá participar en la Fase de Mantenimiento y por lo tanto terminará su participación en el estudio.</b>

**Qué sucede en la Fase de Mantenimiento  
(máximo 24 semanas)**

Durante la		Su médico:	El farmacéuta del estudio:
1ª visita	Día 0+ 2, 4, 6 u 8 semanas	-Confirmará que usted está entrando en la fase de Mantenimiento <b>Importante:</b> esta visita ocurre el mismo día que la última visita de la Fase de Tratamiento Inicial	-Le entregará el primer estuche de tratamiento, (conteniendo producto + filtro solar) y cosméticos -Le dirá en qué grupo está usted y qué días de la semana debe aplicarse el producto -Le dará un nuevo "Calendario de Tratamiento del Paciente"
Luego de visitas 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 6ª	Cada 4 semanas	-Discutirá con usted cómo se siente -Verificará que usted se ha aplicado correctamente el producto y que su piel no se encuentra demasiado irritada -Evaluará su Melasma	-Revisará su diario y checará que usted no olvidó alguna aplicación -Le dará otro kit de tratamiento y recogerá el previo
<b>IMPORTANTE: Si su Melasma empeora, usted no podrá seguir adelante y usted será retirado del estudio.</b>			
Última visita	Después de 2, 4, 6 u 8 semanas de la Fase Inicial + 4 semanas	-Discutirá sus condiciones generales y lo examinará -Evaluará su Melasma -Le entregará el cuestionario "MelasQol" para que sea contestado. * 1	-Recogerá su diario y los tubos de tratamiento (usados y sin usar)



**IMPORTANTE:**

- **Su médico no sabrá en qué régimen está usted. Él no podrá escoger uno u otro para usted. Usted NO deberá discutir con el médico del estudio el régimen que esté usando pero usted SI puede discutirlo con la persona que le dio el medicamento.**
- **Usted deberá traer consigo su diario (calendario de tratamiento del paciente) en cada visita**
- **Usted deberá traer consigo sus tubos (aún si los mismos no están vacíos) en la tercera y última visita**

Además usted está siendo invitado a participar en una parte adicional de este estudio, que involucra que el médico del estudio tome algunas fotografías de su cara. El que estas fotografías sean tomadas es voluntario y corresponderá a usted decidir si esto se hace o no.

Si usted decide no permitir que las fotografías sean tomadas, todavía podrá formar parte del estudio de investigación si usted así lo desea. Cualquiera que sea su decisión sobre participar o no en la toma de fotografías usted deberá llenar el formato de consentimiento de fotografías que se encuentra en la parte final de este Documento, en donde asentará si está de acuerdo o no en la toma de fotografías.

**¿ Tengo qué formar parte en la toma de fotografías?**

Si usted decide participar en la toma de fotografías, usted todavía será libre de retirarse en cualquier momento y sin dar ninguna razón. Si usted se retira de la parte de fotografías del estudio, las fotografías tomadas previamente podrán ser utilizadas; sin embargo, no se tomarán fotografías adicionales.

**¿Qué me sucederá si participo en la toma de fotografías?**

En cada visita de estudio, serán tomadas diferentes fotografías tales como:

- de la totalidad de su cara
- las áreas objetivo (barbilla, mejillas,...)
- un acercamiento de la zona hiperpigmentada

Se le solicitará remover cualquier cosa que pudiera estorbar la toma fotográfica, por ejemplo, joyería o maquillaje y cualquier cabello será retirado.



### **¿Mi participación en la toma de fotografías afectará mi confidencialidad?**

Las fotografías no tendrán su nombre en ellas y no será posible identificarlo(a) a partir de las fotografías.

Todas las fotografías tomadas en este estudio tendrán sus ojos oscurecidos cuando las fotografías sean reveladas. Las fotografías serán rotuladas con el número de estudio, el nombre del investigador, sus iniciales y el número de tratamiento únicamente.

**¿Qué les sucederá a las fotografías? Personas autorizadas por Galderma Research & Development, la compañía patrocinadora del estudio, podrá utilizar las fotografías en publicaciones o presentaciones. Las fotografías se utilizarán para mostrar a los médicos ya loS pacientes qué sucede cuando las lesiones de Melasma como la suya son tratadas durante algunos meses con Tri-Luma®,**

### **Tratamiento Alternativo**

Si usted elige no participar en el estudio, usted podrá recibir tratamientos alternativos para su(s) condición(es), como Hidroquinona sola ó combinada con otro producto, como sea(n) recomendada(s) por su médico.

### **Participación voluntaria**

Su participación en este estudio es voluntaria y, si usted decide formar parte, usted será libre de retirarse en cualquier momento y sin dar razón alguna, esto no afectará el estándar de atención que usted recibirá.

Favor de informar a su médico del estudio acerca de su decisión de retirarse del estudio de investigación, de manera que él/ella pueda arreglar los cuidados salud que usted reciba.

La terminación de su participación en el estudio podrá ocurrir si usted retira su consentimiento para participar, si ocurriese(n) evento(s) adverso(s) severo(s), o si el estudio fuese detenido por el patrocinador o por las autoridades que aprobaron la realización del mismo.

Favor de tomar nota: El médico del estudio o la compañía patrocinadora tendrá el derecho de retirarlo del estudio a su discreción en cualquier momento, si los procedimientos del estudio no están siendo seguidos o por razones de tipo médico,



administrativo o de otro tipo.

Los tratamientos y el cuidado del estudio son gratuitos

### **Riesgos y beneficios**

Riesgos: Los efectos adversos más frecuentemente reportados para el Tri-Luma® son enrojecimiento, desprendimiento de la piel/descamación, sensación de ardor, sequedad de la piel y comezón.

Usted podrá o no experimentar los efectos enlistados arriba, o podrá experimentar otros efectos no reportados previamente.

En la mayoría de los casos, los efectos colaterales se resolverán cuando el tratamiento sea suspendido.

Usted recibirá específicamente cualquier información nueva relevante acerca del medicamento de estudio, que pueda afectar su decisión de continuar con el estudio.

Beneficios: Los beneficios de Tri-Luma® podrían incluir la mejora de sus lesiones de Melasma. En tanto que este tratamiento ha mostrado que trata de manera efectiva el Melasma, usted podría no experimentar personalmente beneficios directos de su participación en este estudio. Usted recibirá el medicamento del estudio y otros productos cosméticos sin costo alguno para usted durante todo el período de estudio.

### **Confidencialidad**

Si usted decide participar en el estudio, los registros médicos de su hospital podrán ser inspeccionados por la compañía que patrocina la investigación y/o por representantes de la compañía patrocinadora, con fines de analizar los resultados. Estos podrán asimismo ser examinados por personal de la compañía patrocinadora y/o por representantes de la compañía patrocinadora y las autoridades sanitarias para verificar que el estudio está siendo llevado a cabo de manera correcta. Su nombre, sin embargo, no será revelado fuera del hospital.

Los datos obtenidos de este estudio podrán ser publicados en las revistas científicas o presentados en una reunión científica, pero su identidad no será revelada.

### **Compensación por daños o perjuicios**

Si el estudio resultase en una lesión o enfermedad física, y si usted ha seguido las instrucciones dadas por el personal del estudio, se le brindará atención médica



inmediata.

El patrocinador no le compensará cuando los resultados de dicha lesión o daño resultase de cualquier procedimiento fuera de lo establecido por el protocolo del estudio.

Se le proporcionará tratamiento médico sin costo para usted por cualquier lesión física que usted pueda sufrir y que si está directamente relacionada con la investigación.

El término "lesión directamente relacionada con la investigación" quiere decir que su lesión física fue causada directamente por el medicamento, el cual fue administrado adecuadamente, o por los procedimientos realizados apropiadamente, los cuales son requeridos por el estudio, que sean diferentes del procedimiento de cuidado estándar o tratamiento médico que usted hubiera recibido si no hubiera participado en el estudio.

En el caso de lesión física directamente relacionada con la investigación, el tratamiento médico necesario, dentro de los estándares de tratamiento establecidos, será proporcionado para ayudarlo en la recuperación de dicho daño. El tratamiento por daños directamente relacionados con la investigación puede incluir pruebas de laboratorio, rayos-X y otros procedimientos utilizados en diagnóstico y tratamiento.

El patrocinador, Galderma Research & Development pagará cualquier gasto justificado por cualquier tratamiento médico necesario y/o tratamiento inmediato (incluyendo gastos de hospitalización) que resulten de una lesión directamente relacionada con la investigación, incluyendo cualquier compensación que usted podría tener derecho a recibir bajo las leyes que apliquen. Ninguna otra compensación será cubierta.

Este acuerdo para proporcionar compensación o tratamiento médico sin costo, no es, un acuerdo de pagar la compensación o tratamiento de daños o enfermedades que no sean directamente resultado de esta investigación.

A el (la) paciente no le causará ningún costo participar en este estudio

Galderma Research & Development no le compensará otros costos relacionados con la lesión / padecimiento, que no estén establecidos específicamente en este acuerdo.



**Salud**

Hospital General de México O.D.

como por ejemplo salarios perdidos. Por participar en este estudio, usted no renuncia a ningún derecho legal.

### **Contactos**

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de México

### **Contacto para Mayor Información**

Usted puede hacer preguntas acerca de la Hoja de Información del Paciente y del Formato de Consentimiento ya sea ahora o en cualquier momento durante el estudio. Si usted presenta algún efecto colateral, o si usted tiene alguna pregunta sobre el estudio de investigación, daño a la salud relacionado con la investigación o compensación en conexión con este estudio, por favor contacte a:

**Dra. Maria Ivonne Arellano Mendoza**  
**Dr. Balmis No.148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc**  
**C.P. 06726, México, D.F.**  
**Tel: 01 (55) 2789-2000 ext 1052**

Si usted tiene alguna pregunta sobre sus derechos como participante del estudio, por favor contacte a:

- I. **Dra. Hilda Hidalgo Loperena , Presidente de la Comisión de Ética**  
**Dr. Balmis No.148 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc**  
**CP 06726, México D.F.**  
**Tel: 01 (55) 2789-2000 ext 1368**

### **Consentimiento Informado para Participar en el Estudio: "Comparación de regímenes de mantenimiento de Tri-Luma® en el tratamiento de Melasma"**

#### **Favor de tachar el recuadro inicial**

1. Confirmando que he leído y entendido la hoja de datos de información fechada el: 03 de Agosto de 2006, Versión en español 3 con respecto al estudio arriba mencionado y he tenido la oportunidad de hacer preguntas.
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirarme en cualquier momento, sin dar razón alguna, sin que mis cuidados médicos o derechos legales se vieran afectados


**Salud**

Hospital General de México O.D.

3. Entiendo que las secciones de cualquiera de mis notas médicas podrán ser revisadas por personal de Galderma Research & Development y/o por representantes de la compañía patrocinadora, por las autoridades sanitarias cuando y donde sea relevante por mi participación en el estudio de investigación. Doy permiso para que estas personas tengan acceso a mis registros.
4. Estoy de acuerdo en formar parte del estudio anterior.

**Consentimiento Informado para la toma de Fotografías en el Estudio: "Comparación de dos regímenes de mantenimiento de Tri-Luma® en el tratamiento de Melasma"**

*Favor de tachar Sí o No*

- |  | Sí                       | No                       |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. Entiendo que mi fotografía se hará anónima por:<br>-obscurecimiento de los ojos post-procesamiento, previo al uso/publicación; identificación por el número de estudio, nombre del investigador, número de visita, mis iniciales y el número de tratamiento únicamente. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Entiendo que las fotografías serán almacenadas (archivadas) por y serán propiedad de Galderma Reserach & Development y se utilizarán en publicaciones a las que se hace referencia en este estudio.   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Estoy de acuerdo en que mis fotografías sean tomadas con las declaraciones anteriores.  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

\_\_\_\_\_  
Nombre del paciente  
( con letra de molde )

\_\_\_\_\_  
Fecha (DD/MMM/AAAA)

\_\_\_\_\_  
Firma



---

Nombre de la persona  
que obtiene el consenti-  
miento ( con letra de  
molde)

---

Fecha (DD/MMM/AAAA)

---

Firma

---

Nombre del Testigo 1  
(con letra de molde)

---

Fecha (DD/MMM/AAAA)

---

Firma del Testigo 1

---

Relación con el Paciente

---

Domicilio Testigo 1

---

Nombre del Testigo 2  
(con letra de molde)

---

Fecha (DD/MMM/AAAA)

---

Firma del Testigo 2

---

Relación con el Paciente

---

Domicilio Testigo 2

1 para el paciente y 1 para ser conservado en la Carpeta del Investigador en el centro