



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**“EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE ANTIOXIDANTES
BASADOS EN AMINOÁCIDOS DE FILAGRINA VERSUS
HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA
FACIAL LEVE A MODERADO EN MUJERES MEXICANAS
CON FOTOTIPO IV (FITZPATRICK)”**

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

PRESENTA :

DRA. SILVIA MARINNE RAMÍREZ DOVALA

**ASESOR DE TESIS:
DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ**

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



MÉXICO D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TITULO:

“EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE ANTIOXIDANTES BASADOS EN AMINOÁCIDOS DE FILAGRINA VERSUS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA FACIAL LEVE A MODERADO EN MUJERES MEXICANAS CON FOTOTIPO IV (FITZPATRICK)”

**DR. FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

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

AUTOR DE TESIS

DRA. SILVIA MARINNE RAMÍREZ DOVALA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

TUTOR DE TESIS

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

CO-TUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
JEFE DE SERVICIO DERMATOLOGÍA
PROFESOR TITULAR DE CURSO DERMATOLOGÍA UNAM
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DERMATOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

DEDICATORIA.

MAMI:

Porque donde estés, siempre estás conmigo...

Porque lo que hoy soy, lo hice gracias a tu ejemplo y fortaleza incansable...

Porque tus ganas de vivir me dieron la fuerza para llegar hasta este momento de mi vida...

Porque me enseñaste a trabajar y el valor de las cosas...

Porque me diste el valor para seguir adelante...

Porque te voy a amar y extrañar por siempre...

Porque vives en mí....

GRACIAS...

ÍNDICE.

Resumen estructurado	1
Antecedentes	1
PARTE I. Marco Teórico	
Definición	6
Epidemiología.....	7
Etiopatogenia	7
Cuadro Clínico.....	9
Diagnóstico	9
Calidad de vida.....	14
Tratamiento	15
PARTE II. Metodología	
Planteamiento del problema.....	36
Pregunta de investigación.....	36
Justificación	37
Hipótesis	37
Objetivos	38
Metodología	38
Población y tamaño de muestra.....	40
Criterios de selección.....	41
Variables	43
Procedimiento	45
Análisis estadístico.....	47
Aspectos bioéticos y bioseguridad.....	47
PARTE III. Resultados	
Pacientes	48
Características del melasma.....	49
Evolución del grupo de estudio.....	50
PARTE IV. Discusión	54
PARTE V. Conclusiones	57
PARTE VI. Anexos	58
PARTE VII. Bibliografía	72

RESUMEN ESTRUCTURADO.

Antecedentes

El melasma es una causa común de hiperpigmentación cutánea, adquirida. Es conocida como “paño”, “máscara del embarazo” o “cloasma”. Constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta dermatológica; ya que al afectar la cara, impacta negativamente en la calidad de vida de quienes la padecen, por lo que no debe considerarse como un problema cosmético. Se considera una hipermelanosis macular, adquirida, simétrica, que afecta las áreas de exposición solar más frecuentes, como la cara, el cuello y los brazos. Es más frecuente en el sexo femenino (90% de los casos) y en los fototipos III-VI (Fitzpatrick), por esto último es muy común en latinos. Se caracteriza por manchas circunscritas de color café claro a oscuro, ocasionalmente grisáceo, de evolución crónica, recidivante, y de patogenia desconocida, que puede llegar a ser recalcitrante. El objetivo principal de tratamiento del melasma es aclarar la intensidad de la hiperpigmentación y reducir la extensión del área afectada, por medio de la disminución de la proliferación de melanocitos, para inhibir la formación de melanosomas y promover la degradación de los mismos, Además, el tratamiento del melasma es útil para mejorar la calidad de vida, educar al paciente para evitar los factores de riesgo y profundizar en el estudio de cada paciente buscando factores endógenos que precipiten la recurrencia de las manchas y que sean susceptibles a la modificación. Uno de los principales factores para alcanzar respuesta satisfactoria es el apego al tratamiento; se debe educar al paciente, buscar cambios en el estilo de vida y ocupación, modificación del vestido y evitar la exposición al sol aún en días nublados. La medida terapéutica más importante en el tratamiento del melasma es la

fotoprotección, esto debido a los efectos mencionados de la luz ultravioleta en los melanocitos.

La hidroquinona es el agente despigmentante más efectivo en el tratamiento del melasma. Ningún tratamiento tópico ha demostrado superioridad en su eficacia. Las combinaciones son de gran utilidad en el manejo de estos pacientes. La hidroquinona se encuentra en concentraciones desde 1.5 a 4%, se ha descrito que la concentración al 2% es eficaz y con menor frecuencia de efectos secundarios asociados.

Los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina son aminoácidos carboxilados, con estructura y función similar a los alfa hidroxilácidos. Actúan promoviendo la exfoliación del estrato córneo y son de utilidad en el tratamiento del melasma ya que reducen la pigmentación cutánea con un mejor perfil de seguridad. Estos agentes químicos han mostrado ser eficaces en el manejo del melasma con pocos efectos secundarios, sin embargo, existen pocos estudios comparativos con el tratamiento estándar y ninguno en población mestiza.

Objetivo

Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina versus hidroquinona 4% en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick) con melasma facial leve a moderado.

Hipótesis

Los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina son más eficaces y tienen una adecuada tolerabilidad comparados con hidroquinona al 4% en el manejo del melasma facial leve a moderado en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick).

Metodología

Se realizó un ensayo clínico aleatorio, no controlado, abierto, comparativo, unicéntrico, para evaluar la eficacia y seguridad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina versus hidroquinona 4% en el melasma facial leve a moderado en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick). La duración del estudio fue de 6 meses. La población que se estudió fue aquella registrada en la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México con diagnóstico clínico de melasma leve a moderado. El tamaño de la muestra fue de 62 pacientes, a las cuales se les realizó una medición basal del MASI. Se dividió aleatoriamente a las pacientes en 2 grupos; al primero o grupo A, se le aplicaron quimioexfoliaciones con antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina y al segundo o grupo B, se le indicó la aplicación diaria de hidroquinona 4%, por la noche. Se realizaron mediciones secuenciales (cada semana) del MASI, así como registro tanto iconográfico como de efectos secundarios para evaluar la tolerabilidad.

Análisis de Resultados

Todos los resultados obtenidos en el estudio se registraron en listados y tablas de resumen. Se realizaron estadísticas descriptivas en cada visita del estudio. Para las variables continuas se incluyeron la media, desviación estándar, máximo y mínimo. Para el análisis comparativo entre las diferentes mediciones se utilizó una prueba de Friedman mientras que para el análisis de la medición basal con cada una de las mediciones se hizo una prueba de t para muestras dependientes. El análisis intergrupar se llevó a cabo mediante una prueba de t para muestras independientes.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 62 mujeres mexicanas, de las cuales 55 presentaban melasma leve (88.7%) y 7 melasma moderado (21.8%), de acuerdo al MASI. Las pacientes fueron valoradas al inicio del estudio (visita 0), encontrando en el grupo A un MASI promedio de 8.96 ± 4.83 (rango 3.4-24). Para el grupo B se determinó un MASI promedio basal de 7.32 ± 5.81 (rango 1.8-23.6).

Al hacer la comparación entre los puntajes del masi a las 0 y 5 semanas, encontramos que tanto en el grupo A como en el grupo B, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría clínica del melasma ($p= 0.001$). Esta disminución, en ambos grupos fue más acentuada a las 5 semanas de tratamiento, observándose en todos los pacientes una mejoría constante. La frecuencia en la presentación de efectos adversos, fue mayor en el grupo A, sin embargo no se requirió tratamiento adicional o suspensión del tratamiento en ninguno de los grupos.

Conclusiones

Los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina, son una nueva alternativa en el tratamiento del melasma leve a moderado. Esta aplicación tiene como ventaja que se realiza una sola vez por semana y que al término del tratamiento se pueden utilizar otros métodos de tratamiento inmediatamente. En comparación con el tratamiento de elección (hidroquinona), se observó que es equiparable en eficacia aunque con mayor número de efectos secundarios.

Palabras Clave:

Melasma, hiperpigmentación, hidroquinona, filagrina.

PARTE I.MARCO TEÓRICO.

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

DEFINICIÓN.

La palabra melasma proviene del griego *melas* que significa negro y cloasma se deriva del griego *cloazain* que significa “ser verde”. Es una causa común de hiperpigmentación cutánea adquirida en la piel fotoexpuesta. Es conocido como “pañó”, “máscara del embarazo” o “cloasma”. Constituye uno de los motivos más frecuentes de consulta, ya que al afectar la cara, impacta negativamente en la calidad de vida de quienes la padecen, por lo que debe considerarse como un problema cosmético.^{1,2,3,4}

Se considera una hipermelanosis macular, adquirida, simétrica, que afecta las áreas de exposición solar más frecuentes como la cara, cuello y brazos. Predomina en el sexo femenino hasta en 90% de los casos y en los fototipos III-IV (Fitzpatrick), estos fototipos se observan frecuentemente en pacientes latinas. Se caracteriza por manchas circunscritas de color café claro a oscuro, ocasionalmente grisáceo, de evolución crónica, recidivante, y de patogenia desconocida, que puede llegar a ser recalcitrante con un impacto negativo en la vida de quienes lo padecen.^{1,4,5}

EPIDEMIOLOGÍA.

Es una enfermedad cosmopolita. No es exclusiva de grupo étnico o raza, aunque predomina en fototipos IV-VI (Fitzpatrick). Afecta principalmente a latinos, afro-americanos, asiáticos y población de islas del Pacífico.^{6,7}

Afecta ambos sexos con predominio del femenino en el 90% de los casos, dentro del grupo de edad de los 30 a los 55 años.^{3,8}

La prevalencia del melasma en México es desconocida debido a la carencia de estudios epidemiológicos publicados; sin embargo, en la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México ocupa el tercer lugar en frecuencia como motivo de consulta. Puede llegar a afectar hasta el 50% de todas las mujeres mexicanas durante el embarazo.^{1,9}

ETIOPATOGENIA.

La etiopatogenia es desconocida, sin embargo, se sabe que tiene mayor prevalencia en pacientes con predisposición familiar, además de, factores exógenos y endógenos asociados. Entre los factores exógenos se encuentran los físicos como radiación ultravioleta (UVA y UVB), infrarrojos, traumas mecánicos por fricción; los químicos como cosméticos y dermolimpiadores. Entre los factores endógenos se encuentran embarazo, uso de anticonceptivos orales, toma de dietilestilbestrol, terapia hormonal de reemplazo en pacientes postmenopáusicas, entre otras, debido a que se ha implicado que niveles elevados de estrógeno y progesterona son causa de melasma; endocrinológicos como enfermedades tiroideas, de glándulas suprarrenales y agravantes como medicamentos y fricción. Se han identificado una amplia variedad de

medicamentos fototóxicos capaces de depositarse en estratos superiores de la epidermis y estimular la síntesis de melanina produciendo pigmentaciones cutáneas del tipo del melasma. Es posible que otras hormonas, como la beta lipotropina, un péptido melanotrópico segregado por la hipófisis, desempeñen algún papel en la patogenia. Lufti y col¹⁰, encontraron que la incidencia de enfermedad tiroidea en melasma fue 4 veces mayor con respecto al grupo control.^{1,4,10-12}

Estos desencadenan o agravan la hiperpigmentación, la cual es secundaria a la hiperfunción de clonas de melanocitos activados, principalmente por exposición a la luz ultravioleta. Este incremento en la pigmentación existe como resultado del aumento en la formación, mecanización y transferencia de melanosomas a los queratinocitos.^{1,4}

Se ha encontrado que la luz ultravioleta B estimula la producción del pigmento por vías directas e indirectas, activa la proliferación de melanocitos, la producción de melanina y la transferencia de los melanosomas a los queratinocitos. Asimismo, genera la activación de los queratinocitos y fibroblastos al liberar sustancias que estimulan a los melanocitos, como el óxido nítrico, induce la producción de factores de crecimiento epidérmico, como la interleucina 1, el factor de crecimiento fibroblástico beta, melanotropinas y el factor de necrosis tumoral, que son mitógenos para los melanocitos.^{1,13}

CUADRO CLÍNICO.

Existen patrones clínicos de distribución del melasma, en base a su topografía, dentro de los que se encuentran el patrón centrofacial que se designa a la afección de las mejillas, frente, nariz, labio superior y mentón; patrón malar cuando las manchas predominan en esta área y patrón mandibular si hay predominio en las zonas maxilares de la cara. Ocasionalmente se han descrito casos que pueden afectar cuello y brazos. Se caracteriza por máculas o manchas de color marrón, gris o incluso azul que confluyen para dar lugar a placas de contornos irregulares que pueden ser lineales o evolucionar hasta una distribución casi estrellada. No hay alteraciones en el relieve de la superficie cutánea. Es un padecimiento asintomático, de evolución crónica y progresiva.^{1,13}

DIAGNÓSTICO.

Se establece generalmente de forma clínica, de manera ocasional se realiza biopsia cutánea para confirmación. A pesar de que realizar el diagnóstico de melasma no implica ciertamente un reto, es importante hacer diagnóstico diferencial con distintas afecciones que pueden acentuar la pigmentación de la piel expuesta al sol. Por lo general éstas son fáciles de diferenciar del melasma si nos basamos en los antecedentes, el patrón de pigmentación, la presencia de inflamación o la evidencia de atrofia.¹³

El examen clínico con luz de Wood ayuda a la determinación de la localización de la melanina, lo que determina la clasificación en 4 tipos: epidérmico, dérmico, mixto e indeterminado, los cuales tienen características clínicas, dermoscópicas e histopatológicas.¹ (Tabla 1)

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

Tabla 1. Características clínicas y fluorescencia del melasma.

El melasma epidérmico es de color café claro, a la fluorescencia con luz de Wood se observa un realce del color e histopatológicamente el depósito de melanina se encuentra en la capa basal o suprabasal con escasos melanófagos en la dermis papilar. El melasma dérmico es de coloración azul o gris, a la fluorescencia con luz de Wood no se observa realce del color y menor distinción del borde, a la histopatología se encuentra degeneración vacuolar de la membrana basal con presencia de melanófagos en la dermis profunda y menor hiperpigmentación epidérmica. El tipo mixto es de color café oscuro, al examen con luz de Wood se observa realce del color en algunas áreas e histopatológicamente se encuentran los dos patrones mencionados. El tipo indeterminado es de color café oscuro y es difícil para reconocer clínicamente. Se observa con mayor frecuencia asociado a fototipos V – VI; no es evidente a la

fluorescencia con luz de Wood por falta de contraste, e histopatológicamente muestra un patrón mixto o de melasma dérmico.^{4,14,15}

Severidad

La severidad de melasma se mide de acuerdo al método clinimétrico conocido como Índice de Severidad y Área del Melasma (MASI), el cual incluye el porcentaje total de superficie afectada de acuerdo a cuatro áreas: frente (F), área malar derecha (MD), área malar izquierda (MI) y mentón (M), que corresponden al 30%, 30%, 30% Y 10% del total de la cara respectivamente. (Figura 1) Utiliza una escala de medición que va de 0 (sin afección) a 100 (escala gradiente positiva); la severidad del melasma se basa en dos factores: el oscurecimiento o intensidad de la pigmentación (O) y homogeneidad de la pigmentación (H). Se evalúan en escala de 0 a 4 para el oscurecimiento o intensidad de la pigmentación en el siguiente esquema: 0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: marcado y 4: severo. La escala para la homogeneidad de la pigmentación es: 0: mínima, 1: leve, 2: moderada, 3: marcada y 4: máxima.

Para calcular el MASI se suma el oscurecimiento o intensidad de la pigmentación y homogeneidad de la pigmentación y se multiplica por el valor numérico de las áreas afectadas. El puntaje máximo es de 48 y mínimo 0.¹⁴

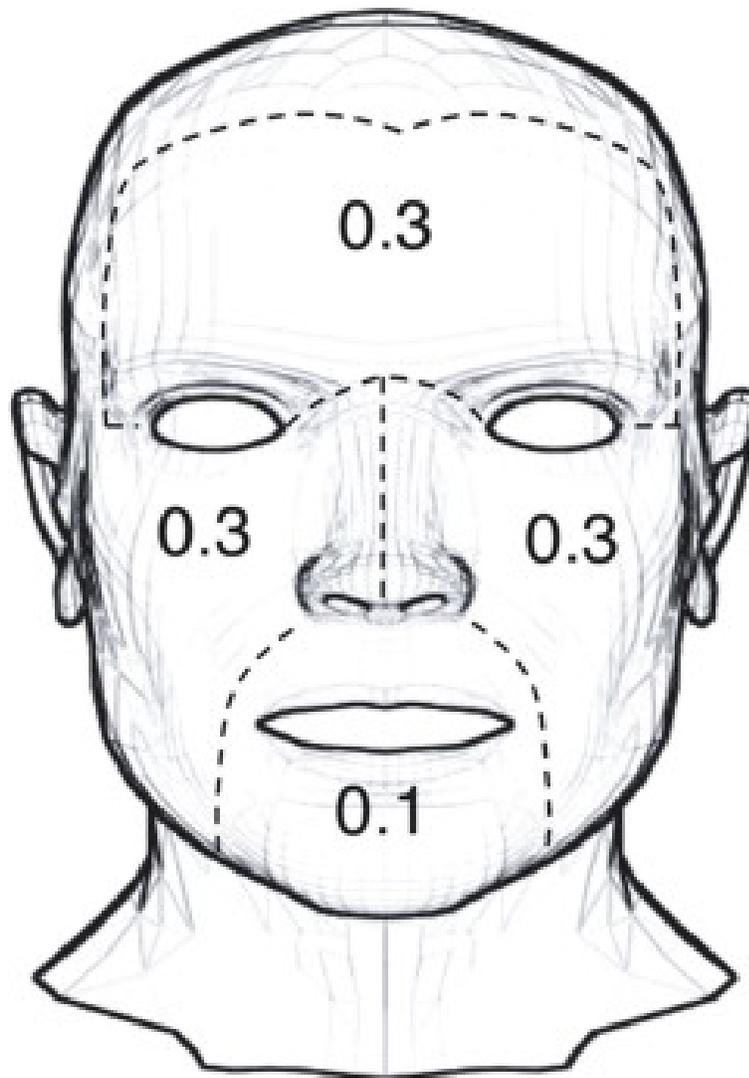


Figura 1. Áreas faciales para clasificación del MASI.

Además también podemos documentar clínicamente la severidad del melasma de acuerdo a la superficie afectada, el color, la homogeneidad de la mancha y tiempo de evolución. Se clasifica en leve, moderado y severo, con características clínicas, de extensión, evolución, puntaje de MASI e histológicas diferentes. (Tabla 2) Donde encontramos que, en nuestro país, el 20% de la consulta de melasma se clasifica en

leve con intensidad de las manchas de color café claro, superficie total afectada menor de 25%, evolución menor de 1 año; MASI menor o igual a 15, histológicamente con patrón epidérmico y sin impacto en la calidad de vida del paciente. El 60% del total de los pacientes con melasma presenta una clasificación moderada con intensidad de la mancha de color café oscuro, con superficie total afectada de 26 a 50%, con evolución mayor a 1 año, MASI de 16 – 31 puntos, histológicamente epidérmico o dérmico e impactando en la calidad de vida. El 20% se clasifica en severo con intensidad de manchas color café oscuro a grisáceo, con superficie total afectada de más de 50%, de varios años de evolución, con un MASI mayor de 32 puntos e impactando de manera importante la calidad de vida de los pacientes.^{1.14}

MELASMA	Leve	Moderado	Severo
Intensidad	Café claro	Café claro	Café oscuro/gris
Superficie total	<25%	26-50%	>50%
Evolución	<1 año	>1 año	Varios años
Puntaje MASI	15	16-31	>32
Histología	Epidérmico	Epidérmico	Epidérmico
Calidad de vida	Poco	Impacta	Impacta

Tabla 2. Parámetros para clasificación del melasma.

Calidad de Vida

La calidad de vida se puede evaluar utilizando la escala MELASQOL (*Melasma Quality of Life Scale*). Según estudios que han usado esta escala, las áreas más afectadas en estos pacientes son la vida social, recreacional y el bienestar emocional. la escala se integra de 10 preguntas con un rango de puntaje que va de 7 a 70 (el puntaje más alto indica una peor relación del paciente en cuanto a su calidad de vida). Estas herramientas han servido para mostrar que el melasma no solo es un problema cosmético, si no que tiene un gran impacto en las personas y en su interacción con la sociedad.¹⁶⁻¹⁸

El diagnóstico diferencial del melasma se debe realizar con otros trastornos cutáneos que causan hiperpigmentación como lo son: la pigmentación postinflamatoria, efélides, léntigo solar, léntigo simple, nevo de Ota, eritema peribucal pigmentario de Brocq, eritromelanosis folicular facial et colli, poiquilodermia de Civatte, eritema discrómico *perstans*, melanosis de Riehl, dermatitis berloque, máculas café con leche, queratosis seborreicas, ocronosis exógena, liquen plano actínico, depósitos cutáneos de mercurio, hiperpigmentación periorbital, etc.⁵

TRATAMIENTO.

El objetivo principal de tratamiento del melasma es reducir tanto la intensidad de la hiperpigmentación, como la extensión del área afectada, por medio de diversos mecanismos como son: la disminución de la proliferación de melanocitos para inhibir la formación de melanosomas y/o promover la degradación de los mismos. La finalidad de administrar un tratamiento para el melasma también incluye la satisfacción del paciente, evitar la recurrencia, mejorar la calidad de vida, educar al paciente para reducir el impacto de los factores asociados al melasma y profundizar en el estudio de cada paciente buscando factores endógenos y exógenos que precipiten la recurrencia de las manchas y que sean susceptibles a la modificación; causando el menor número de efectos adversos. Uno de los principales factores para alcanzar respuesta satisfactoria es el apego al tratamiento. Se debe orientar al paciente, buscar cambios en el estilo de vida y ocupación, modificación del vestido y evitar la exposición al sol aún en días nublados. La medida terapéutica más importante en el tratamiento del melasma es la fotoprotección, esto debido a los efectos mencionados de la luz ultravioleta en los melanocitos. Por lo que es indispensable el uso de bloqueadores solares de amplio espectro al igual que evitar la exposición intencionada al sol.^{1,4,13,14}

FOTOPROTECCIÓN

Se recomienda el uso de protectores solares con Factor de Protección Solar (FPS) mínimo de 30, de amplio espectro (UVA y UVB) con adecuada fotoestabilidad, sustentividad y reaplicación adecuada en cantidad y frecuencia. Se debe instruir al paciente para que realice un total de 3 a 4 aplicaciones durante las horas de mayor intensidad de la radiación solar. La prevención de las radiaciones UVA y UVB es

necesaria para la efectividad de cualquier tipo de tratamiento en el melasma. Los pacientes deben ser advertidos de evitar la exposición solar en horas pico de radiación, utilizar protección física y el uso constante de protector solar. Las pacientes que reciban terapia hormonal deben considerar tratamientos alternativos, ya que esto puede exacerbar o causar la pigmentación. Sin embargo en estudios se ha observado que en algunas mujeres el melasma continúa aún después de suspender la terapia hormonal.^{1,9,13}

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los agentes tópicos se pueden dividir de acuerdo a su origen químico en: compuestos fenólicos: hidroquinona; y compuestos no fenólicos: que por su mecanismo de acción a su vez se dividen en: inhibidores de tirosinasa; inhibidores de la producción de melanina; inhibidores no selectivos de la melanogénesis; inductores de toxicidad selectiva del melanocito; agentes que favorecen la penetración de los despigmentantes y remoción de melanina. Estos se pueden utilizar como monoterapia, o en combinaciones dobles y triples, para aumentar el efecto despigmentante.^{1,4,13,14}

Compuestos fenólicos

Hidroquinona

Es el agente despigmentante más efectivo en el tratamiento del melasma, por lo que se conoce como el “estándar de oro”. Se ha utilizado por más de 50 años. Es un derivado fenólico obtenido de la reducción de benzoquinona con bisulfito de sodio, en la presencia de concentraciones catalíticas de dopa. Su mecanismo se basa en la inhibición de la enzima tirosinasa, lo que reduce la conversión de L-dopa a melanina. Ha sido utilizada por más de 50 años como despigmentante, en tratamiento único o

combinado. El efecto despigmentante se logra gracias a la inhibición de la actividad de la tirosinasa al bloquear la conversión de tirosina a melanina, disminuye la síntesis de ADN y ARN y su efecto se incrementa al combinarse con otros fármacos. Debe utilizarse bajo supervisión médica, en concentraciones de 2 a 4%. Se ha establecido la eficacia de la hidroquinona al 4% combinada con protector solar en pacientes con melasma y pigmentación postinflamatoria. Las concentraciones en las que se encuentra disponible son desde el 1.5 – 4%, se han encontrado efectos secundarios en su uso a las diversas concentraciones, como irritación, sensibilización, dolor de tipo ardoroso, sensación de quemadura, prurito y dermatitis por contacto. Se ha observado que con el uso prolongado, no regulado y a concentraciones mayores al 5%, se pueden presentar efectos secundarios como ocronosis, milium coloide y mayor efecto inflamatorio lo que se traduce en pigmentación postinflamatoria. La hidroquinona se ha comparado con nuevas alternativas para el tratamiento del melasma. En un estudio realizado en la población mexicana, en el que se comparó el tratamiento estándar (hidroquinona 2%), con ácido dióico, no se encontraron diferencias significativas en la eficacia en el manejo de melasma facial moderado a severo.^{6,13,19-21}

Garg *et al* ²², en un estudio comparativo entre hidroquinona 2% y ácido retinoico 0.025% asociados a quimioexfoliaciones con ácido glicólico, encontraron que, debido al mecanismo de acción, la hidroquinona observó una mayor eficacia, inclusive los autores la recomiendan como pretratamiento 2 semanas previas a la aplicación de los quimioexfoliantes.²²

Otros derivados no fenólicos son: mequinol, isopropilcatecol y N-acetil-4s-cisteaminilfenol, los cuales no se encuentran disponibles en México.

Compuestos no fenólicos

Ácido azeláico: Ácido dicarboxílico natural, saturado de 9 carbonos, que posee actividad antitirosinasa. Inicialmente este compuesto se desarrolló para el tratamiento del acné. Su mecanismo de acción no es completamente conocido, pero se sabe que, inhibe la síntesis de DNA y de las enzimas mitocondriales de óxido-reducción, induciendo efectos citotóxicos directos al melanocito. No tiene un efecto de despigmentación efectiva en la piel pigmentada, ya que su especificidad se atribuye a efectos selectivos en los melanocitos anormales. Además reduce los radicales libres, lo que contribuye a la disminución de la hiperpigmentación. *Baliña et al*²⁸ compararon en un estudio doble ciego, la eficacia del ácido azeláico 20% y la hidroquinona 4%, siendo equivalentes en eficacia pero con mejor perfil de seguridad a favor del ácido azeláico. *Verallo-Rowell et al*²³ mostraron que el ácido azeláico supera en eficacia a la hidroquinona al 2%. El ácido azeláico se utiliza en diversas dermatosis como el acné, la rosácea, el melasma y la hiperpigmentación postinflamatoria. Los efectos secundarios más comúnmente reportados con el uso de ácido azeláico son: prurito, eritema moderado y ardor. En México contamos con presentación al 15%.^{3,23-25}

Ácido dióico: es un ácido monoinsaturado dicarboxílico derivado de la biofermentación del ácido oléico con eficiente efecto despigmentante. Actúa interfiriendo con la melanosíntesis celular uniéndose como agonista al receptor perioxosomal nuclear proliferador (que regula la transcripción de tirosinasa) e inhibe la transferencia melanosómica. Sus efectos secundarios reportados son irritación local y prurito. *Tirado et al.*⁶ reportaron en un estudio comparativo con hidroquinona al 2%, que el ácido

dióico es efectivo y tolerable, con efectos secundarios como prurito, ardor, eritema y reacción acneiforme en pacientes mexicanas.

Ácido kójico: es un producto de naturaleza fúngica, que deriva de ciertas especies de *Acetobacter*, *Aspergillus* y *Penicilium*. Actúa inhibiendo la producción de la tirosinasa libre, por medio del bloqueo de la dopa y la dopaquinona, evita la transformación del dopacromo a eumelanina y es un antioxidante potente. Se utiliza en presentaciones que varían del 1 al 4%. Lim *et al*³⁰ en un estudio doble ciego, demostraron que la concentración de ácido kójico al 2% con hidroquinona al 2%, resultó ser más efectiva que ácido glicólico 10% e hidroquinona 2%. Sus efectos secundarios producen dermatitis por contacto y eritema.^{24,26}

Retinoides: La tretinoína fue el primer retinoide utilizado en combinación con hidroquinona, debido a que actúa aumentando su penetración; sin embargo posteriormente se demostró su efecto propio sobre la melanogénesis. Los retinoides son agentes que actúan en múltiples pasos del patrón de melanización. El ácido retinóico actúa reduciendo la actividad de la tirosinasa (inhibiendo su conversión), por lo que reduce la pigmentación por rayos UVB. Actúa a nivel post-transcripcional en la tirosinasa y su proteína relacionada. Se ha descrito su actividad produciendo descamación epidérmica y aumentando el recambio epidérmico, sin embargo, requiere, a diferencia de la hidroquinona, un largo periodo de tiempo para su llevar a cabo su efecto terapéutico (después de las 24 semanas de uso continuo). En México contamos con diferentes retinoides como: tretinoína, ácido retinoico, tazaroteno y adapaleno, este último se ha reportado como el menos irritante de los retinoides tópicos. Sus efectos

secundarios conocidos son irritación, que si es severa puede causar hiperpigmentación postinflamatoria.^{1,26}

Corticosteroides: Presentan una acción no selectiva en la melanogénesis, ya que los melanocitos responden de manera variable a mediadores químicos, tienen un efecto inhibitorio en la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos; y disminuyen el recambio epidérmico por acción citostática. En formulaciones combinadas contribuyen a la disminución de la irritación que producen otros agentes despigmentantes, sin embargo estos agentes no deben ser utilizados como monoterapia, debido a los efectos adversos. Los efectos secundarios reportados son atrofia cutánea, reacciones acneiformes, telangiectasias, rosácea e hipertrichosis; esto en mayor proporción cuando se han empleado como terapéutica única. Además es bien conocida la hipopigmentación reversible, como un efecto indeseable de la aplicación prolongada de este tipo de medicamentos.^{1,3}

Vitamina C: El ácido ascórbico posee propiedades antioxidantes y efecto en la melanogénesis, por medio de la reducción de la conversión de dopaquinona a DOPA y por la prevención de la producción de radicales libres y absorción de la radiación ultravioleta. En comparación con la hidroquinona al 4%, se ha demostrado una mejor acción de este fármaco, sin embargo se puede utilizar como terapia coadyuvante, ya que se ha demostrado además que puede aumentar la penetración de otros medicamentos a concentraciones de hasta 25%.^{3,27}

Niacinamida: Es una amida, conocida como nicotinamida. Es el activo biológico de la niacina (vitamina B3), ésta puede reducir la pigmentación por medio de la prevención de transferencia de los melanocitos-melanosomas al queratinocito. No tiene efecto sobre

la actividad de la tirosinasa. Estudios han demostrado su efectividad por medio de la disminución de la hiperpigmentación y aclaramiento cutáneo.^{3,28,29}

LASER: Estos procedimientos tienen un uso limitado en el tratamiento del melasma. Recientemente se han desarrollado técnicas como láser Erbium, dióxido de carbono (CO2) pulsado y ultrapulsado, luz pulsada intensa (IPL), solos o en combinación con láser alexandrita Q; para exfoliar la piel y al ser utilizado como monoterapia o en conjunto con la dermoabrasión para lograr resultados superiores. Los láseres utilizan energía precisa que puede causar una ablación tisular selectiva. Actualmente hay múltiples tipos de láser, que difieren en su longitud de onda, intensidad y duración de acción. Una de las principales diferencias entre éstos es la longitud de onda, misma que dicta la generación de calor y la destrucción tisular. El láser CO2 se considera ideal para la restructuración cutánea, debido a que su energía es absorbida por el agua, la que es particularmente abundante en la superficie cutánea. El láser Erb:YAG es un tipo más superficial y es una alternativa al láser de CO2. Estos dispositivos emiten pulsos de alta energía en microsegundos, lo que se utiliza para vaporizar la epidermis y la dermis papilar.^{30,31}

La luz pulsada intensa, es una fuente de luz de banda ancha, que emite un espectro continuo de 515 a 1200 nm, con filtros de corte de gama baja. Estudios realizados con este procedimiento han revelado disminución en el MASI de hasta 10 puntos, esto con mayor proporción en aquellos con melasma de tipo epidérmico. Los efectos terapéuticos se atribuyen a la fototermólisis de los melanosomas en la epidermis. Los efectos secundarios que se han reportado con estos procedimientos son la necrosis térmica, eritema inducido e hiperpigmentación; lo que se ha disminuido con

el equipo de enfriamiento que poseen. Sin embargo estos se han reportado en mayor número, en casos de pacientes con fototipos IV-VI, que son los predominantes en pacientes mexicanas.^{31,32}

El uso de láser en el tratamiento del melasma es controversial. Algunos como el láser rubí Q de 694 nm y el láser de 510 nm han demostrado ser poco efectivos y causar potencialmente pigmentación postinflamatoria. El láser de erbio, láser pulsado de CO₂ y ultrapulsado de CO₂ solos o combinados con láser de alexandrita Q, han reportado mejores resultados.³³

DERMOABRASIÓN: Es un procedimiento donde se produce una remoción mecánica de la epidermis y dermis superficial, para reducir o remover arrugas moderadas, cicatrices de acné y manchas. Se realiza por medio de un equipo de alta velocidad, rotatorio con una punta abrasiva que produce la exfoliación de la piel. La microdermoabrasión es una variación más superficial de la dermoabrasión, se realiza por medio de microcristales de aluminio para lograr exfoliación de la superficie cutánea y remoción de los *detritus* celulares. Esta técnica produce una ablación superficial de la epidermis, por lo que se considera inefectiva para disminuir arrugas y cicatrices dérmicas. Las ventajas de este procedimiento son que puede ser repetido a intervalos cortos, no causa dolor y no requiere anestesia; posee la desventaja de que en pacientes con fototipos IV – VI, se puede experimentar hiper o hipopigmentación residual. La recuperación total de este procedimiento es de 2 a 3 semanas.³⁰

TRATAMIENTOS COMBINADOS: Varios agentes tópicos pueden actuar en diferentes estadios de la melanogénesis. Debido a esto se han formulado combinaciones de fármacos para tratar de lograr un mayor efecto terapéutico. Para lograr un efecto

sinérgico, un agente en particular debe ser añadido con otro en un mismo vehículo. Por ejemplo, los esteroides tópicos pueden reducir los efectos irritantes de la hidroquinona y los retinoides. Sin embargo estos también poseen efectos secundarios, por lo que los retinoides pueden prevenir la atrofia cutánea inducida por los esteroides. En general la hidroquinona es el componente principal en la mayoría de las formulaciones. Se combina con medicamentos como ácido glicólico, azelaico, kójico, retinóico y esteroides. Combinación triple: con la fórmula combinada con hidroquinona, tretinoína y acetato de fluocinolona, se han observado resultados de mejoría del 75 a 77% de mejoría, en pacientes con melasma moderado a severo.^{1,3}

QUIMIOEXFOLIACIÓN

Se define como la aplicación de un agente químico en la piel, que causa destrucción controlada de una parte o todo el espesor de la epidermis y en ocasiones de la dermis superficial, provocando exfoliación, seguida de un proceso inflamatorio que causa regeneración de tejido nuevo epidérmico y/o dérmico.³²

Entre los antecedentes históricos destaca que desde el año 3000 A.C. los egipcios utilizaban técnicas de dermoabrasión, sin embargo se tiene descripción de estas hasta el año de 1550 A.C. en el "Papiro de Ebers". A su vez en el antiguo testamento y el Talmud se encuentran descritas costumbres higiénicas y cosméticas de abrasión. En el año 100 A.C. los romanos describieron la primera receta de mascarilla facial, la cual tenía propiedades humectantes y detergentes. En la época actual, desde el siglo XIX se inició el uso de la quimioexfoliación por médicos dermatólogos. En el siglo XX durante 1927 en Francia se inició el uso de fenol; en 1949 Eller y Wolff iniciaron a realizar procedimientos en Estados Unidos; y en 1952 MacKee hizo lo suyo en

Inglaterra. En 1962 Baker y Gordon en Estados Unidos, desarrollaron la era moderna de la quimioexfoliación; en 1970 se inició a utilizar el ácido tricloroacético. En 1980 Scott y Yu, utilizaron los alfa hidroxilácidos. Posteriormente se describió el uso de los lipohidroxilácidos y de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina.³⁴

Los agentes químicos se han convertido en un método popular para tratar trastornos pigmentarios benignos de la piel como el melasma, particularmente por la eliminación del pigmento por medio de exfoliación. El mecanismo de acción se realiza por medio de la aplicación de un químico con formación de necrosis epidérmica/dérmica, lo que produce estimulación del crecimiento epidérmico, destrucción y regeneración tisular y síntesis de colágeno y depósito de matriz extracelular.³⁴

Las quimioexfoliaciones se clasifican en: muy superficiales cuando existe una exfoliación del estrato córneo hasta la capa granulosa; superficiales cuando hay una exfoliación de la epidermis respetando la capa basal; medios cuando hay exfoliación de la dermis papilar y profundos al exfoliar la dermis papilar y reticular.^{32,34} (Figura 2).

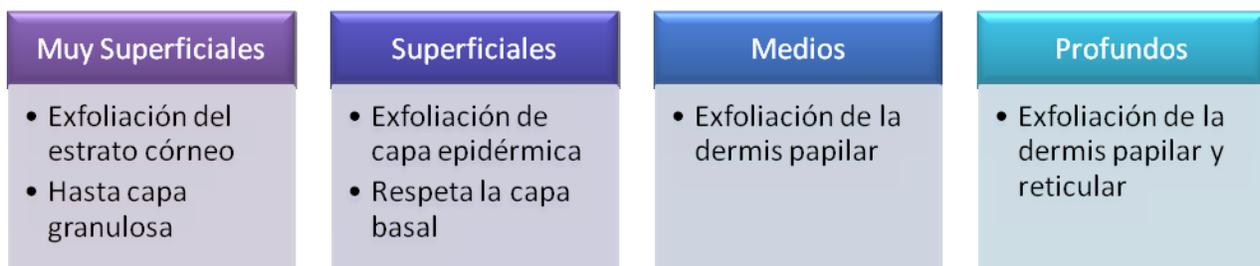


Figura 2. Clasificación de las quimioexfoliaciones.

La clasificación depende de la sustancia, la concentración del químico, el pH y el tiempo de aplicación del mismo. Así mismo existen variables que alteran la penetración de un químico como lo son la estructura química y concentración, el número de aplicaciones y la presión, la preparación de la piel en las semanas previas, la limpieza de la piel antes de realizar el procedimiento, el fototipo, la región anatómica de aplicación y el tiempo del procedimiento.^{34,35} (Figura 3).

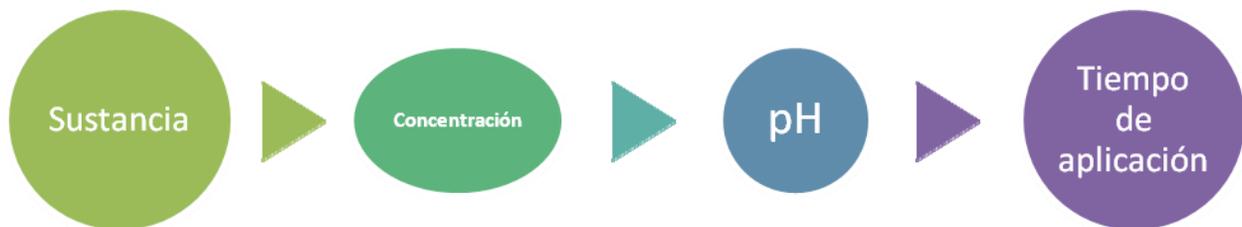


Figura 3. Variables que alteran la penetración de un químico en la piel.

Alfa-Hidroxiácidos (AHA): Son ácidos derivados de frutas y productos naturales, que actúan produciendo epidermolísis. La intensidad de su exfoliación depende de la concentración a la que se apliquen y el vehículo que se utilice. Existen diferentes tipos como ácido glicólico, láctico-pirúvico, tartárico, máltico, cítrico y mandélico.³⁴ (Figura 4).



Figura 4. Alfa hidroxi-ácidos.

El ácido glicólico es un alfa-hidroxiácido considerado como el más eficaz. Puede ser producido por microorganismos como *Rhodotorula sp.* tiene un efecto discohesivo en la epidermis a bajas concentraciones, sin embargo a altas concentraciones puede causar epiermolísis; se considera queratolítico, queratopoyético y estimulante de fibroblastos. Su absorción depende del pH, la concentración a la que se utilice y el tiempo de aplicación. Las desventajas y efectos secundarios de su uso son la fotosensibilidad, hiperpigmentación, irritación, urticaria y adoloramiento al momento del procedimiento.^{34,36}

En estudios recientes se ha demostrado que los agentes químicos solos e en combinación con medicamentos tópicos como tretinoína e hidroquinona como uso diario, producen resultados satisfactorios para los pacientes. Esto debido a que se produce una exfoliación de las capas superficiales de la epidermis por medio de los agentes químicos, lo que ocasiona un efecto más rápido, ya que otros agentes como los que se mencionan pueden requerir hasta 10 meses para iniciar su acción. En los resultados de las comparaciones entre estos medicamentos se ha demostrado que los agentes químicos favorecen la eficacia de los tratamientos tópicos en personas con fototipos III – V, esto sobre todo cuando se utiliza la terapia combinada, en proporción mayor con hidroquinona al 4%.^{37,38}

Beta Hidroxiácidos (BHA): Dentro de este grupo de medicamentos se encuentra el ácido salicílico (orto-hidroxibenzóico). Es un ácido derivado del sauce, que a concentraciones de 3 a 5% se considera como queratolítico. Su mecanismo de acción se basa en la remoción de lípidos intercelulares para facilitar la penetración de otros agentes y posee propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas. Se encuentra en

presentación en ungüento al 50% y formulaciones en combinación con etanol al 10, 20 y 30%, en mujeres con fototipo V y VI de Fitzpatrick. Posee las ventajas de tener un alto perfil de seguridad en los fototipos I-VI, es un exfoliante excelente en pacientes con acné, la uniformidad en su aplicación se logra con mayor facilidad y posee un efecto anestésico que aumenta la tolerancia; las desventajas encontradas son que posee una profundidad de exfoliación limitada, eficacia mínima en fotodaño significativo, eritema y xerosis y el efecto secundario más grave de todos, el salicilismo.^{34,36}

Ácido retinóico: mencionado anteriormente, el ácido retinóico es un derivado de la vitamina A, que ejerce acción directa a nivel celular, es de uso común para realizar quimioexfoliaciones en concentraciones del 3 a 5%. Su mecanismo de acción se debe a incremento en la fibroplasia, regulación en la diferenciación celular, incremento en la angiogénesis y colagenosis.³⁹

Ácido tricloroacético (TCA): Se utilizó por primera vez en 1882 por P.G. Unna y posteriormente en 1926 por Roberts. Es un compuesto inorgánico que se presenta en forma cristalina, posee la cualidad de que no se requiere aclarar posterior a su aplicación. Su mecanismo de acción es por medio de la precipitación de proteínas, citólisis y queratocoagulación. El grado de penetración tisular de este medicamento depende de la concentración a la que se utilice, de la preparación de la piel y el sitio anatómico donde se aplique y el tiempo del procedimiento. Este ácido a concentración de 10 a 20% realiza una exfoliación muy superficial, del 25 a 35% realiza una exfoliación superficial, del 40 a 50% una exfoliación media y a concentraciones mayores a 50% una exfoliación profunda.^{35,36} (Tabla 3).

Concentración	Intensidad
10 – 20%	Muy superficial
25 – 35%	Superficial
40 – 50%	Medio
>50%	Profundo

Tabla 3. Tipo de quimioexfoliación según el porcentaje de TCA

Cabe mencionar que en áreas de piel no facial, la aplicación de éste produce un mayor proceso de cicatrización y la recuperación es más lenta. En el área facial la abundante proporción de la unidad pilosebácea favorece una reepitelización más rápida. Los efectos secundarios más frecuentes a su aplicación son ardor y dolor al momento del procedimiento, lo que se puede disminuir realizando una sedación leve con fármacos del tipo benzodiazepinas, por ejemplo diacepam de 5 a 10 mg en dosis única o lorazepam de 0.25 a 0.5 mg dosis única. Al momento de la aplicación debemos valorar el grado de escarchado que se forma posterior a la aplicación de TCA, tenemos que un nivel 1 se traduce en eritema con áreas de escarchado y se produce una quimioexfoliación superficial, con concentraciones menores al 30%. A los 2 a 4 días posteriores se produce una descamación superficial. El nivel 2 se produce un escarchado blanco con áreas de eritema; este nivel es indicativo de una exfoliación media, que incluye la totalidad de la epidermis, lo que se alcanza con concentraciones de TCA mayores a 30%. En el nivel 3 se produce un escarchado blanco sólido sin eritema, que es indicativo de una quimioexfoliación profunda hasta la dermis papilar, lo que se alcanza con concentraciones mayores al 30%, dependiendo del número de

aplicaciones. Las complicaciones más frecuentes son infecciones (bacterianas, virales o fúngicas), cambios pigmentarios, eritema, milia, acné, cicatrización; ésta última se previene con cuidados adecuados post-quimioexfoliación y esteroides tópicos de mediana potencia para las áreas de eritema. Las ventajas de la utilización del TCA es el costo menor, una vida media larga y estable, que no tiene toxicidad sistémica y que puede ser utilizado a concentraciones variables para quimioexfoliaciones superficiales, medias y profundas; la principal desventaja es que a concentraciones mayores a 40% puede tener una penetración no fiable y formación de cicatrices. Como tratamiento a queratosis actínicas, melasma de tipo epidérmico, efélides, hiperpigmentación superficial, lentigos y cicatrices deprimidas, la quimioexfoliación con TCA presenta una respuesta excelente; para queratosis seborreicas, queratosis hipertróficas, melasma de tipo dermoepidérmico e hiperpigmentación mixta presenta una respuesta variable y para queratosis seborreicas hipertróficas, melasma dérmico e hiperpigmentación profunda, se ha encontrado pobre respuesta.^{35,36}

Solución de Jessner: Se ha utilizado por más de 100 años como un agente terapéutico para tratar lesiones epidérmicas hiperqueratósicas. Se considera un agente queratolítico, utilizado para realizar quimioexfoliaciones superficiales. La formulación está basada en resorcinol 14gr, ácido salicílico 14gr, ácido láctico 14gr en etanol al 95% (en cantidad suficiente para obtener 100 ml); existe una fórmula para solución de Jessner modificada que consiste en ácido salicílico 17%, ácido láctico 17%, ácido cítrico 8% en etanol al 95% (en cantidad suficiente para obtener 100 ml). El mecanismo de acción es por medio de la pérdida de la cohesión del corneocito e inducción de edema inter e intracelular, generalmente esta solución induce quimioexfoliación hasta

nivel de la dermis papilar. El resorcinol se consideró uno de los principales componentes de la formulación original a principios del siglo XX. Sin embargo éste a concentraciones de 10 a 50% se asoció a efectos secundarios como dermatitis por contacto alérgica e irritativa y cambios de coloración, es por esto que se formuló la solución modificada, que sustituyó al resorcinol por ácido cítrico. Se utiliza para el tratamiento de acné, melasma, hiperpigmentación post-inflamatoria, lentigos y fotodaño. Contraindicada en casos donde hay inflamación activa o infección del área a tratar; así como en pacientes con alergia conocida al resorcinol, ácido salicílico o láctico. Se debe preparar la piel para la aplicación de esta solución, por medio de agentes despigmentantes, retinoides tópicos, alfa-hidroxiácidos y otros agentes exfoliantes tópicos. La preparación impacta a su vez en la penetración del agente y la eficacia del procedimiento, aplicándose 2 a 6 semanas previas. Los efectos secundarios son mínimos y se pueden presentar como alergia a resorcinol, alteraciones tiroideas, eritema e irritación. Las ventajas de la aplicación son que presenta un excelente perfil de seguridad, que puede ser utilizado en todos los tipos de piel, que presenta eficacia con un mínimo tiempo de acción y que en combinaciones aumenta la penetración del TCA. Las desventajas que presenta se relacionan a la toxicidad del resorcinol, incluyendo la disfunción tiroidea, las variaciones en la fabricación de la solución, inestabilidad a la exposición a la luz y aire y la exfoliación.³²⁻³⁶

Resorcinol: En 1982 Unna describió al resorcinol para quimioexfoliaciones en concentraciones de 10, 20 y 30%, posteriormente la fórmula se modificó para lograr obtener concentraciones hasta de 50%. La fórmula química es parecida al fenol estructural y químicamente; es soluble en agua y alcohol. Tiene propiedades

bactericidas y queratolíticas, se considera un agente reductor. Se utiliza en forma de pasta de Unna, cuya formulación es resorcinol 40gr, óxido de zinc 10gr, cerssatita 20gr y axungia benzoinatada 28gr. Sus indicaciones son para acné en fase activa (lesiones pápulo-pustulares), hiperpigmentación post-inflamatoria, melasma epidérmico, fotodaño y efélides. Las contraindicaciones son fototipos mayores al V de Fitzpatrick, alergia a resorcinol, embarazo y herpes simple en fase activa. Se debe realizar preparación de la piel con tretinoína al 0.05% 2 semanas antes del procedimiento.

Las ventajas son que es de fácil aplicación, tiene buena penetración, es seguro en fototipo V de Fitzpatrick y no es doloroso. Las desventajas son que presenta un alto efecto descamativo, no debe utilizarse en verano por el riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria y se desconoce su acción en rejuvenecimiento facial.^{34,35,40}

Ácido pirúvico: es un alfa cetoácido, grupo químico que posee propiedades de los ácidos y cetonas. Es efectivo en concentraciones de 40 a 60%. Se convierte fisiológicamente en ácido láctico, es soluble en agua y alcohol, tiene acción queratolítica y propiedades desmoplásicas, incrementa producción de fibras de colágena, elastoma y glucoproteínas; y tiene actividad anti-microbiana. Se indica para acné inflamatorio, especialmente microquístico, piel seborréica, cicatrices moderadas de acné, verrugas vulgares, queratosis actínicas y fotodaño moderado. Las contraindicaciones son historia de infección por virus de herpes simple, lupus eritematoso discoide, embarazo y exposición solar prolongada. Se debe realizar preparación como crema de ácido pirúvico al 8% o de ácido glicólico al 8 -15%, lo que reduce el grosor del estrato córneo, lo que ayuda a una penetración más profunda del agente. Las ventajas es que produce un eritema muy leve, descamación ligera,

recuperación rápida y que se puede utilizar en fototipos III y IV de Fitzpatrick; las desventajas es que produce ardor e irritación durante la aplicación así como vapores irritantes a la mucosa de vías respiratorias superiores.^{35,36}

Lipo-Hidroxiácidos: son derivados del ácido salicílico. Actúan en la interfase corneosoma-corneocito, así como en las proteínas transmembrana, estimulan la renovación epidérmica y depósito de matriz extracelular; posee un pH de 5.5 a concentraciones de 5 a 10%.³⁴

Fenol: se describió en 1834 por Ferdinand Runge, posteriormente en 1841 por Gerhardt y en 1960 Baker y Gordon lo dieron a conocer. Es un hidrocarburo aromático, derivado del alquitrán de hulla, actualmente hay múltiples fórmulas para su aplicación. Se utiliza para realizar una quimioexfoliación profunda. Los efectos secundarios que se pueden presentar son cicatrización, reacción acneiforme, cardiotoxicidad, atrofia cutánea, milia, cambios en la pigmentación e infección. Principalmente este agente químico se ha descrito directamente tóxico al miocardio, principalmente los pacientes han desarrollado taquicardia, latidos ventriculares prematuros, bigeminismo y taquicardia, tanto, auricular como ventricular; el resto de los efectos observados son hipertensión, osteoporosis, disfunción tiroidea, diabetes mellitus, hiperlipidemia y depresión. Posee las ventajas de mejoría en piel con fotodaño, líneas de expresión periorales y rejuvenecimiento facial; las desventajas son que se deben tener cuidados especiales y que se requiere de entrenamiento médico especializado para poder aplicarlo.^{34,40}

Combinaciones: las principales combinaciones descritas son ácido glicólico al 70% y ácido tricloroacético al 35%, que se utilizan para mejorar la hiperplasia dermo-

epidérmica causando un menor eritema, quistes de milia y pigmentación post-inflamatoria. Solución de Jessner más TCA al 35%, se debe aplicar primero la solución de Jessner y esperar de 2 a 3 minutos para evaluar el escarchado y posteriormente aplicar el TCA, valorando el nivel de escarchado para verificar la profundidad de la quimioexfoliación.^{34,36}

Antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina (AFA): son aminoácidos tri-carboxilados, que se han encontrado parecidos a los alfa hidroxilácidos y se presentan en concentraciones del 20 a 60%. Están basados en filagrina que es una proteína epidérmica estructural, clave para el mantenimiento de la barrera cutánea, ya que la queratina y la filagrina son las principales proteínas queratinocíticas y forman parte del factor natural de humectación (NMF).^{38,41} (Tabla 4).

Factor Natural de Humectación	
Aminoácidos libres	40%
Amoniaco	7%
Ácido úrico y otros	17%
Ácido carboxílico	12%
Na, K, Ca, Mg	12%
Urea	7%
Lactatos, citratos y fosfatos	2%

Tabla 4. Componentes del factor natural de humectación.

Estos antioxidantes se derivan de la médula de la caña de azúcar y tienen las propiedades de un peso molecular menor de 100, pH menor de 2.0, efecto queratolítico, capacidad antioxidante y eliminación de radicales libres negativos; por lo que con su aplicación se logra un efecto dual de antioxidación y exfoliación. Actúan promoviendo la exfoliación del estrato córneo, dispersan la melanina en la capa basal de la epidermis, se pueden utilizar como terapia ablativa para lograr una quimioexfoliación y como antioxidantes. Se han encontrado de utilidad en el tratamiento del melasma ya que reducen la pigmentación con menor irritación que se asocia a la utilización de otros agentes, para la quimioexfoliación como el ácido tricloroacético y el ácido glicólico. Entre sus efectos se han encontrado además efectivos en la reducción de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias del acné. Debido a su acción antioxidante han mostrado mejorar tanto acné como rosácea. Debido a que estos aminoácidos se reconocen como parte integral de la humectación natural de la piel normal, hacen que sea un buen antioxidante que elimina protones para ayudar a la limpieza de óxidos negativos que se acumulan en los tejidos corporales secundarios a la exposición solar y agentes ambientales. Estos agentes químicos además han demostrado que son eficaces con menor presentación de efectos secundarios como eritema, ardor y escama. Esto se relaciona a que son antioxidantes efectivos creados por la disolución y acidificación de los aminoácidos naturales en el estrato córneo como resultado de la proteólisis de la filagrina, que es el principal factor de retención de hidratación de la piel, por lo que se obtiene una menor resequedad y una piel más saludable con su uso. Los pacientes que se han tratado con estos agentes, han mostrado una gran efectividad con menor recurrencia durante el seguimiento, esto

puede deberse al efecto antioxidante y humectante que protege a los pacientes de la fotosensibilización, además de que no muestra incidencia de pigmentación postinflamatoria y tiene un inicio más rápido de acción que otros agentes químicos. Se indican en melasma, prevención de fotoenvejecimiento, rejuvenecimiento facial, acné y para realizar tratamientos en pacientes con fototipos IV – V (Fitzpatrick) donde se contraindican otros agentes quimioexfoliantes y en pacientes con piel sensible.

Poseen la ventaja de una técnica de aplicación fácil y no se requiere preparación de la piel previa, así como una menor irritación, mayor tolerancia a concentraciones altas y que se puede combinar con otros procedimientos no ablativos; con las desventajas de que causan eritema, ardor y descamación leves y que poseen un costo elevado.^{41,42} En pacientes latinoamericanas se han realizado gran diversidad de estudios para probar las diferentes modalidades de tratamiento, dando como recomendación final el uso de hidroquinona así como la triple combinación con hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y acetato de fluocinolona o en pacientes intolerantes a alguno de los componentes, el uso de doble combinación o tratamientos no fenólicos.
41,42

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia, utilidad y tolerabilidad de estos aminoácidos debido a que no se ha realizado ninguna comparación entre hidroquinona y agentes químicos como los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina en pacientes mexicanas; ya que encontrando efectos positivos en su uso, se puede recomendar como una opción válida y útil de tratamiento en esta enfermedad, que tiene una gran repercusión en la calidad de vida de estas pacientes.⁴¹⁻⁴⁴

PARTE II. “EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE ANTIOXIDANTES BASADOS EN AMINOÁCIDOS DE FILAGRINA VERSUS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA FACIAL LEVE A MODERADO EN MUJERES MEXICANAS CON FOTOTIPO IV (FITZPATRICK)”

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina son agentes químicos que actúan como exfoliantes y antioxidantes, son efectivos debido a que se reconocen como parte integral de la humectación natural de la piel normal y causan menos efectos secundarios como eritema, escama y ardor. Este mecanismo es novedoso y no se encuentra compatibilidad al respecto con otro medicamento despigmentante, por lo que se necesita determinar si estos efectos *in vitro* y escasos *in vivo*, son reproducibles en pieles mestizas comparados con el tratamiento estándar del melasma, específicamente en aquellas con fototipo IV, que es uno de los más comunes en México, se consideró trascendental debido a que hasta el momento no hay estudios comparativos similares publicados.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Son más eficaces y tolerables los antioxidantes basados en aminoácidos filagrina que la hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial leve a moderado en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick)?

JUSTIFICACIÓN

El melasma es una dermatosis que al afectar la cara, impacta negativamente en la calidad de vida de quienes lo padecen. Se desconoce su prevalencia en México, sin embargo se ubica entre las cinco primeras causas de consulta dermatológica en nuestro país y llega a afectar hasta la mitad de todas las mujeres mexicanas durante el embarazo. Por la frecuencia de presentación se considera una entidad con gran impacto en la población. Existe una nueva opción de tratamiento que no ha sido probada en pieles mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick), que son los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina, los cuales en estudios clínicos llevados a cabo en otros países han mostrado una mayor eficacia y una adecuada tolerabilidad, comparados con otros agentes quimioexfoliantes, por lo que se requiere iniciar el estudio de los mismos, comparándolos con el tratamiento estándar utilizado, hidroquinona 4%. Esto con el fin de valorar su eficacia y tolerabilidad, así como efectos comparativos entre ambos esquemas de tratamiento.

HIPÓTESIS

Los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina son más eficaces y tienen buena tolerabilidad comparados con hidroquinona 4% en el manejo del melasma facial leve a moderado en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick).

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina versus hidroquinona 4% en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick) con melasma facial leve a moderado.

ESPECÍFICO

Evaluar la eficacia basado en el Índice de Área y Severidad del Melasma (MASI) de los aminoácidos basados en filagrina utilizando el Índice de Área y Severidad del Melasma (MASI).

-Evaluar la tolerabilidad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina durante el tratamiento, a través de la monitorización de sus eventos adversos.

METODOLOGÍA

Tipo y diseño del estudio:

Ensayo clínico aleatorio, abierto, unicéntrico, no controlado. El proyecto fue autorizado por el comité de ética con número de oficio CE/010/259, con fecha el 7 de Abril de 2010 y por el comité de investigación con número de oficio CI/010/001, con fecha el 18 de Enero de 2010. Posteriormente con oficio aprobatorio de la dirección de investigación con número DI/03/10/192 y clave de registro DIC/10/109/04/041, con fecha el 14 de Abril de 2010.

Intervención del investigador:

Se realizó la selección de los pacientes de acuerdo al diagnóstico clínico de melasma facial leve a moderado. Se conformaron 2 grupos: al primero de 31 pacientes a los que se les realizó aplicación de antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina en concentración creciente en 20, 30, 40 , 50 y 60 volúmenes, 1 aplicación por semana, por 5 semanas. Al segundo grupo de 30 pacientes, se le indicó la aplicación de hidroquinona 4% diariamente por las noches por 5 semanas.

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

Se realizó control iconográfico basal y a la quinta semana del tratamiento.

Direccionalidad:

Estudio prospectivo.

Temporalidad:

Duración de 6 meses.

Número de poblaciones estudiadas:

Se realizó un ensayo clínico en 2 poblaciones de pacientes con melasma facial leve a moderado con fototipo IV (Fitzpatrick). Al primer grupo se le evaluó eficacia y tolerabilidad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina. Comparado con el segundo grupo al que se evaluó los efectos de eficacia y tolerabilidad de hidroquinona 4%.

Número de mediciones hechas:

Se valoró la mejoría clínica en base al MASI con una medición basal y a la semana 5 en ambos grupos.

Método de recolección de datos:

Se realizó una hoja de colección de datos en los cuales se registró el MASI a la semana 1, 2, 3, 4, 5. Se registraron los antecedentes de los efectos secundarios mostrados en cada visita y datos personales de los pacientes, así como control fotográfico de frente y perfiles en cada visita. (Anexo B)

POBLACION Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

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

Se formaron 2 grupos: al primero (31 pacientes) se les aplicaron antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina en concentración creciente en 20, 30, 40, 50 y 60 volúmenes, 1 aplicación por semana, por 5 semanas. Al segundo grupo (30 pacientes) se le indicó hidroquinona 4% por la noche por 5 semanas.

El tamaño de la muestra se calculó usando la siguiente fórmula:

$$2P(1-P) (Z\alpha + Z\beta)^2/d^2$$

P= proporción de eficacia del medicamento o estudio contra el que se va a comparar el medicamento (0.2).

$$Z\alpha= 1.96.$$

$$Z\beta= 1.28.$$

d= Es la diferencia que se espera encontrar entre los dos tratamientos (0.4)

Desarrollo de la fórmula:

Sustitución.

$$2 (0.2) (1-0.2) (1.96 + 1.28)^2/(0.4)^2$$

Total de pacientes 20.98. (21 pacientes por grupo).

Veintiún pacientes por grupo más 3 pacientes considerando un 15% de pérdidas durante el seguimiento.

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

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres mexicanas con diagnóstico clínico de melasma facial.
- Registrados en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.
- Con fototipo IV (Fitzpatrick).
- Con consentimiento informado por escrito del paciente.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- Pacientes con tratamiento para el melasma al menos 1 mes antes del estudio.
- Pacientes con antecedente de mal apego al tratamiento.
- Pacientes con alguna dermatosis inflamatoria y/o neoplásica maligna en el área del melasma.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina o a derivado de la hidroquinona.
- Pacientes con uso de anticonceptivos orales o de depósito.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes en tratamiento con fototerapia.
- Pacientes con consumo de fosfato de cloroquina ó derivados.
- Pacientes con uso de otro agente experimental o no en cara en los últimos 30 días.
- Pacientes con infecciones que afecten el área del melasma.
- Pacientes que, en base al curso previo de la enfermedad o la opinión del investigador, no se controlarán con el tratamiento del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

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

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que hubieran recibido tratamiento tópico para melasma o no en el área facial de estudio.

VARIABLES

Variables en estudio dependiente (Desenlace).

1.- Severidad del Melasma

- Categoría: Cuantitativa
- Escala de Medición: Discreta
- Unidad de Medición: Unidades (puntos)

Operacionalización: La medición de la severidad del melasma se hará mediante el Índice de Área y Severidad del Melasma (MASI) que consiste en la siguiente ecuación: $0.3 (DF+HF) AF + 0.3 (DMR + HMR) AMR + 0.3 (DML + HML) AML + 0.1 (DC + HC) AC$, donde D se refiere a lo oscuro de la mancha, H es la homogeneidad del pigmento, A es área, F es frente, MR es malar derecha, ML es malar izquierda, C es mentón y los valores de 0.3 y 0.1 son los porcentajes del área facial total. En este sistema, la cara se divide en 4 parte, la frente, las 2 mejillas y el mentón y a cada uno le corresponde un 30%, salvo al mentón que le corresponde un 10%. El área afectada se cataloga desde 0 (sin compromiso) a 6 (90 a 100% de afección facial); lo oscuro de la mancha se cataloga de 0 a 4 así como la homogeneidad de la mancha.

Variables independientes (Predictoras).

2.- Tipo de tratamiento

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal (dicotómica)
- Unidad de medición.- *Antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina o Hidroquinona 4%.*

3.- Evolución del melasma

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: Continua (de razón)
- Unidad de medición: semanas
- Operacionalización.- Evolución del melasma desde el momento de hacerse detectables las manchas por la paciente.

4.- Tipo de melasma

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

PROCEDIMIENTO

1. El paciente fue seleccionado de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México en base a criterios de selección.
2. Al considerar al paciente como apto para el estudio, se procedió a realizar una entrevista dirigida donde se interrogó al paciente acerca del consentimiento informado para participación en el estudio (Anexo A).
 1. Se aplicó el cuestionario de colección de datos, por medio de un nuevo interrogatorio y exploración física dirigida (Anexo B)
 2. A los sujetos seleccionados se les asignó un número de sujeto único con el que se identificó y un grupo de estudio marcado como grupo A y grupo B.
 3. A las pacientes del grupo A se les realizaron 5 procedimientos de quimioexfoliación semanales de la siguiente manera:
 - Limpieza del área con solución salina 0.9%.
 - Aplicación de solución de antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina con un hisopo estéril en toda la superficie de la cara
 - Se mantuvo por un periodo de 5 minutos o hasta la aparición de efectos secundarios como eritema, ardor, prurito
 - Se aclaró con solución salina 0.9%.
 - Se realizaron 5 aplicaciones en concentraciones crecientes de 20, 30, 40, 50 y 60 volúmenes.
 - Posterior a cada aplicación se realizó evaluación clínica, de efectos secundarios, MASI y control fotográfico de frente y perfiles.

-
- Se solicitó al paciente la aplicación de protector solar con FPS mayor a 30 cada 4 horas durante el día y que se utilizara protección física contra luz ultravioleta, durante el tiempo de estudio.
 - A los pacientes del grupo B se les proporcionó un frasco con hidroquinona 4% solución, que aplicaron diariamente por las noches, durante un periodo de 5 semanas. Se citó al término de dicho tiempo para valorar efectos secundarios, evaluación clínica, MASI y control fotográfico. Además se les solicitó la aplicación de protector solar con FPS mayor a 30 cada 40 horas durante el día y la utilización de protección física contra luz ultravioleta, durante el tiempo de estudio.

En ambos grupos se dio seguimiento al mes de concluido el tratamiento.

4. Se requirió un total de 6 visitas durante el estudio en el grupo A y de 3 visitas en los pacientes del grupo B. En el grupo A, se realizaron revisiones programadas: a la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta semanas y posteriormente al primer mes posterior al tratamiento. En el grupo B se realizó una revisión basal, a la quinta semana y al primer mes posterior al tratamiento.
5. La evaluación de la eficacia será a través de la comparación del MASI basal y el MASI final. Se realizó también iconografía convencional a color con cámara digital Sony Cybershot de 8.1 megapíxeles. La seguridad se evaluó registrando los eventos adversos. Se dio seguimiento a los pacientes durante el primer mes posterior al estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD

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

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

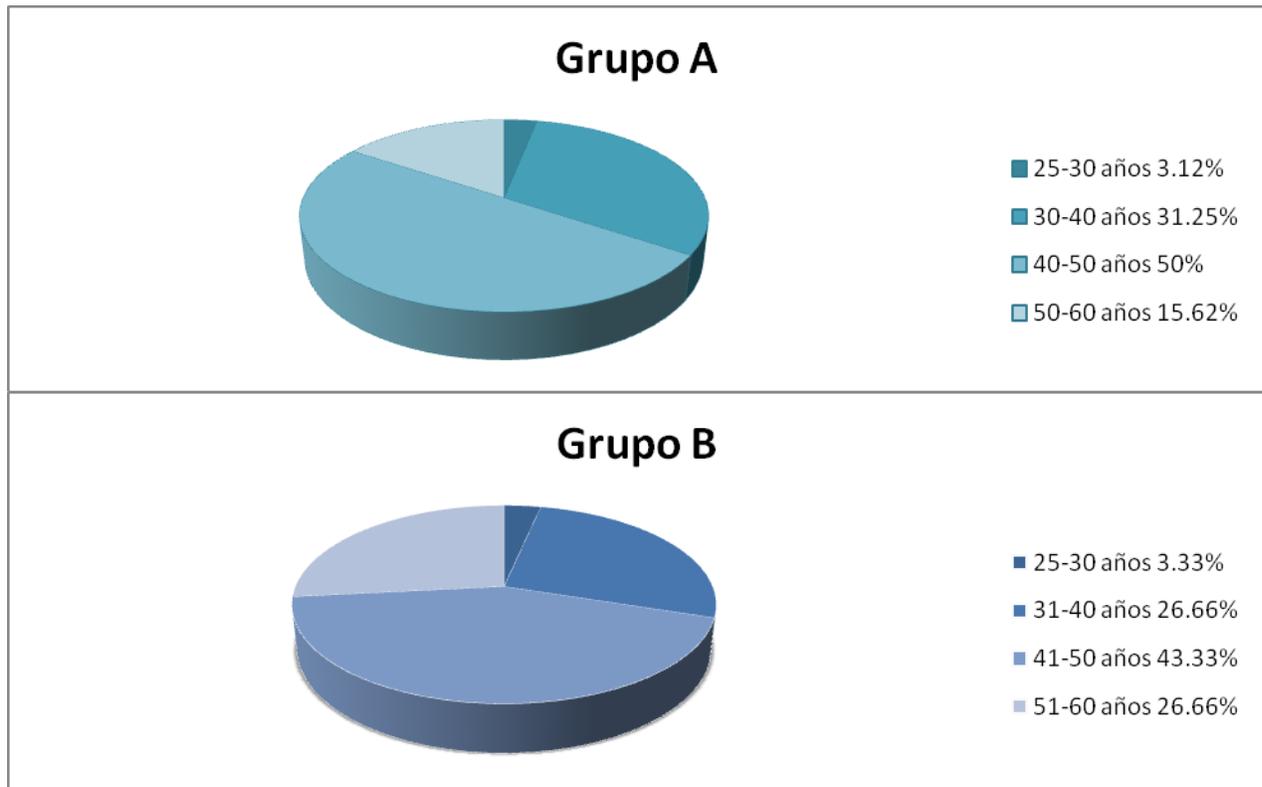
Se realizó participación consiente de los pacientes en relación a la utilización de hidroquinona 4% y antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina, cuya acción fue necesaria como parte sustancial de su tratamiento y parte fundamental para la realización de este estudio, para poder determinar la eficacia y tolerabilidad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina comparados con hidroquinona 4%. Se explicarán los riesgos a los que pudieran ser sometidos por efectos secundarios de ambos tratamientos.

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

PARTE III. RESULTADOS.

Pacientes.

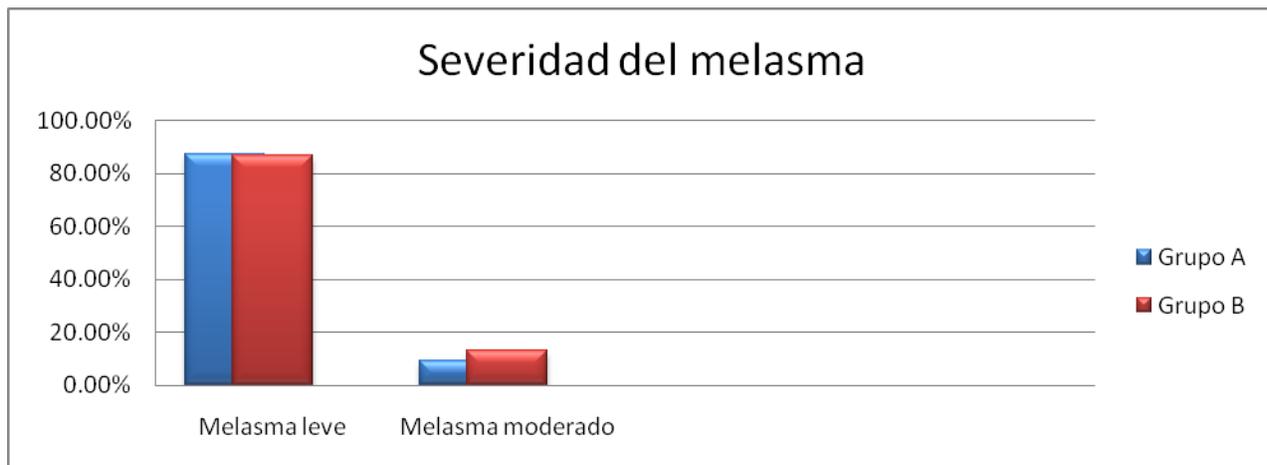
Se estudió un total de 71 pacientes de los cuales 62 fueron elegibles para el estudio. Fueron divididos de manera arbitraria en 2 grupos A y B. Al grupo A se le realizaron 5 quimioexfoliaciones en concentraciones crecientes de 20, 30, 40, 50 y 60 volúmenes con seguimiento semanal y un mes posterior a la suspensión del tratamiento. Al grupo B se le dio un frasco de hidroquinona 4% y se indicó aplicación nocturna diaria. A ambos grupos se le indicó un fotoprotector con espectro UVA/UVB mayor a 30. El promedio de edad del grupo fue 43.82 ± 7.39 (intervalo 29-59). El grupo A con un promedio de edad de 42.88 ± 6.84 años (rango 29-59 años) y el grupo B con 44.83 ± 7.91 años (rango 29-58 años). (Gráfica 1)



Gráfica 1. Edad de las pacientes Grupos A y B.

Características del melasma

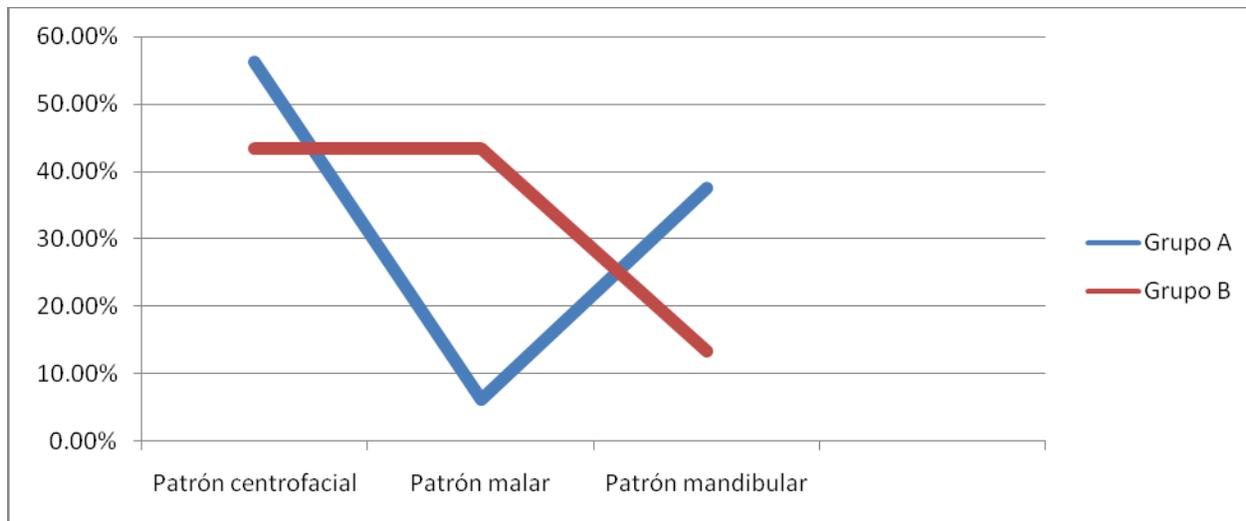
El melasma fue estadificado en base a su severidad de acuerdo al MASI en 2 grupos: melasma leve con un puntaje de MASI menor o igual a 15 y en melasma moderado con un puntaje de MASI entre 16 y 31 puntos. En el grupo A se incluyeron 28 pacientes con melasma leve (87.5%) y 3 pacientes con melasma moderado (9.3%), mientras que en el grupo B, se incluyeron 26 pacientes con melasma leve (86.6%) y 4 pacientes con melasma moderado (13.3%). (Grafica 2) No encontramos diferencias en la respuesta al tratamiento en base a la severidad clínica ($p= 0.085$).



Gráfica 2. Severidad del melasma en Grupos A y B,

En relación a la topografía del melasma, en el grupo A se encontró patrón centrofacial; al afectar mejillas, frente, nariz, labio superior y mentón, en 18 pacientes (56.2%), con patrón malar, al predominar manchas en esta región, en 2 pacientes (6.2%) y con patrón mandibular, al predominar las manchas en las zonas maxilares de la cara en 12 pacientes (37.5%). En el grupo B, se encontró patrón centrofacial en 13

pacientes (43.3%), patrón malar en 13 pacientes (43.3%) y con patrón mandibular en 4 pacientes (13.3%). (Gráfica 3)



Gráfica 3. Patrones de distribución facial de melasma en Grupos A y B.

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

Evolución del grupo de estudio.

Se incluyeron en el estudio 62 mujeres mexicanas, de las cuales 55 presentaban melasma leve (88.7%) y 7 melasma moderado (21.8%), de acuerdo al MASI.

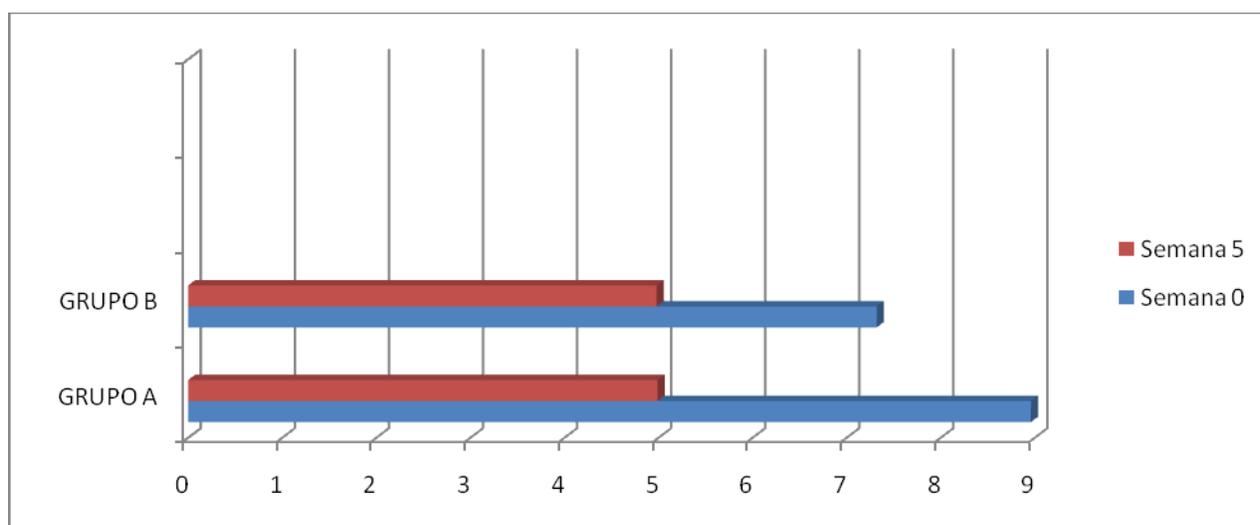
Las pacientes fueron valoradas al inicio del estudio (visita 0), encontrando en el grupo A un MASI promedio de 8.96 ± 4.83 (rango 3.4-24). Para el grupo B se determinó un MASI promedio basal de 7.32 ± 5.81 (rango 1.8-23.6).

Todas las pacientes fueron revaloradas a las 5 semanas de tratamiento (visita 5), encontrando como promedio en el grupo A un MASI promedio de 4.99 ± 3.27 (rango

0.6-10.1), mientras que para el grupo B se encontró como promedio un MASI de 4.98 ± 4.2 (rango 0.9-19.6). (Gráfica 4)

Al comparar el puntaje basal del MASI entre ambos grupos, encontramos que no había diferencias al inicio del estudio ($p= 0.232$) y se mantiene sin diferencia estadística a las 5 semanas de tratamiento ($p= 0.991$).

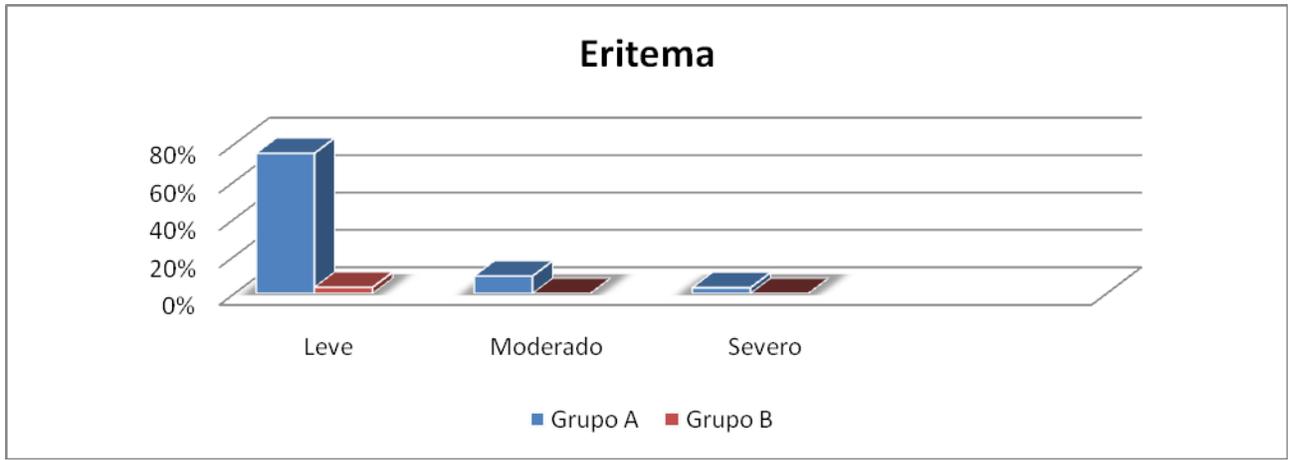
Al hacer la comparación entre los puntajes del masi a las 0 y 5 semanas, encontramos que tanto en el grupo A como en el grupo B, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la mejoría clínica del melasma ($p= 0.001$). Esta disminución, en ambos grupos fue más acentuada a las 5 semanas de tratamiento, observándose en todos los pacientes una mejoría constante.



Gráfica 4. Comparación de MASI entre semana 0 y 5 de tratamiento.

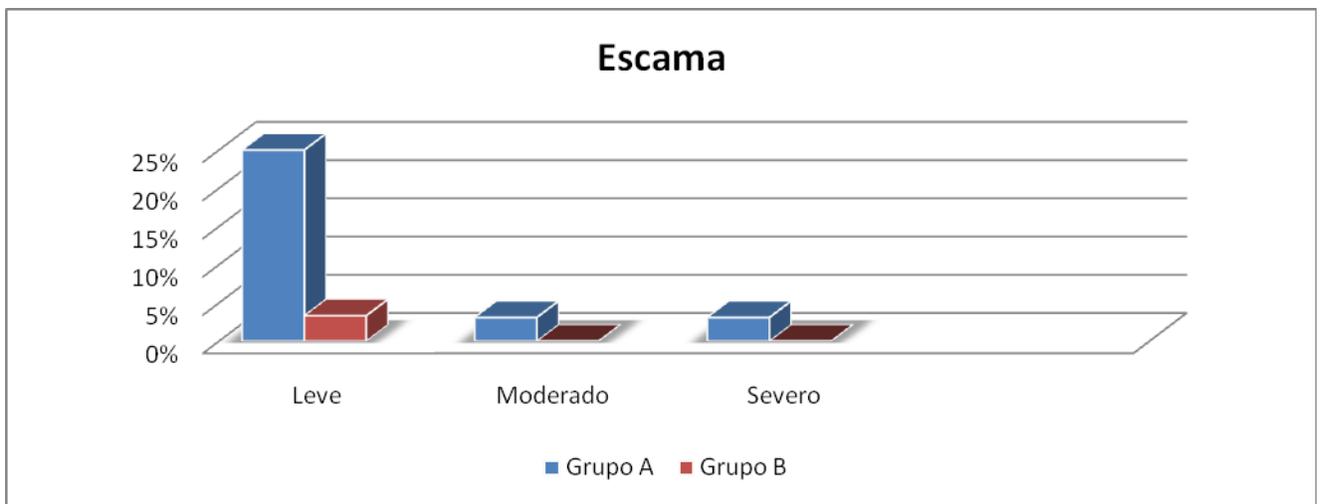
La frecuencia en la presentación de efectos adversos, fue mayor en el grupo A: eritema leve en 24 pacientes (75%), moderado en 3 pacientes (9.3%) y severo en 1

paciente (3.1%). Mientras que en el grupo B solo se presentó eritema leve en 1 paciente (3.33%) (Gráfica 5)



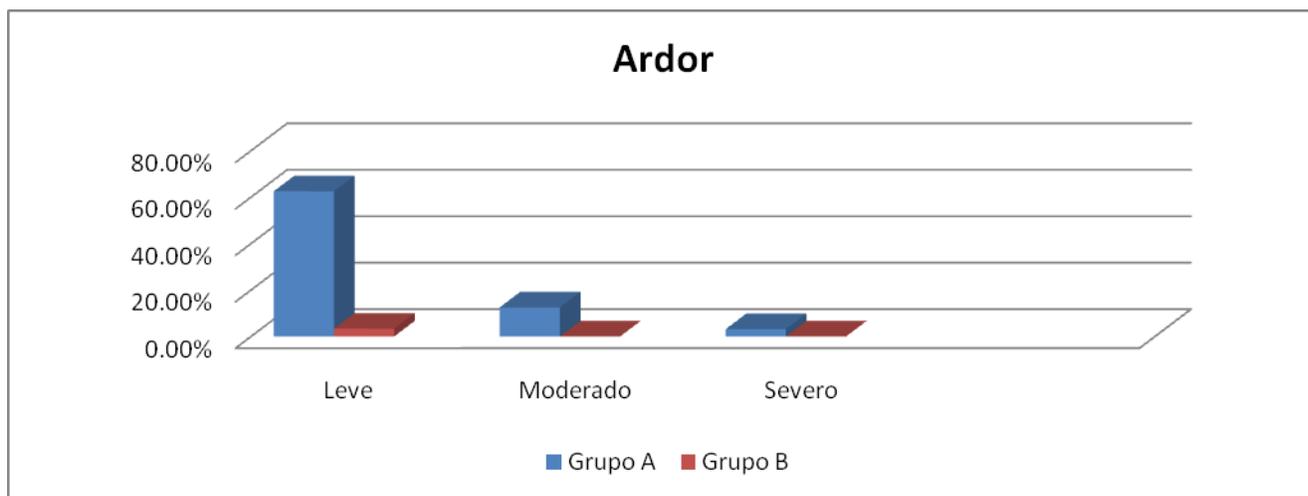
Gráfica 5. Efectos secundarios en grupos A y B. Eritema.

En el grupo A se presentó escama o descamación leve en 8 pacientes (25%), moderada en 1 paciente (3.1%) y severa en 1 paciente (3.1%); mientras que en el grupo B solo se presentó escama leve en 1 paciente (3.33%). (Gráfica 6).



Gráfica 6. Efectos secundarios en grupos A y B. Escama.

Por último en el grupo A se presentó ardor el cual fue leve en 20 pacientes (62.5%), moderado en 4 pacientes (12.5%) y severo en 1 paciente (3.1%); en el grupo B se reportó ardor leve en 1 paciente (3.33%). No se requirió tratamiento adicional o suspensión del tratamiento en ninguno de los grupos. (Gráfica 7).



Gráfica 7. Efectos secundarios en grupos A y B. Ardor.

PARTE IV. DISCUSIÓN.

El melasma es una hipermelanosis adquirida de la piel fotoexpuesta, frecuente, cosmopolita y una de las 5 causas más comunes de consulta dermatológica. Puede llegar a afectar hasta la mitad de las mujeres con piel mestiza durante el embarazo y hasta el 40-50% de mujeres con fototipos III a IV.^{1,2,4}

De los motivos más comunes por lo que las pacientes buscan tratamiento médico se incluyen: motivos cosméticos y/o por la creencia errónea de que se trata de una condición secundaria a trastornos hepáticos o renales.

La importancia del melasma radica en que repercute negativamente en la calidad de vida del paciente, aunque en muchos ámbitos se considera una entidad meramente cosmética.

En el ámbito dermatológico, se le asocia a un trastorno significativo en los pacientes que lo padecen, que en ocasiones puede afectar su estabilidad física y emocional. lo anterior ha generado la necesidad de evaluar y definir conductas terapéuticas eficaces y seguras, debido a que no existe un tratamiento universalmente efectivo, ya que los medicamentos tópicos existentes poseen diferentes grados de eficacia, que aunado al carácter recidivante del melasma, lo constituyen como un reto terapéutico para el clínico.

En la actualidad se cuenta con una amplia variedad de agentes tópicos, que utilizados como monoterapia o en combinación, proporcionan al facultativo un arsenal terapéutico que en algunas ocasiones otorga resultados variables y poco alentadores. Otras

opciones de tratamiento del melasma incluyen las quimioexfoliaciones y los tratamientos físicos como el laser.^{32,34}

A todos los pacientes con melasma se les debe informar y concientizar sobre el curso natural de su enfermedad y la necesidad de la adherencia a un tratamiento a largo plazo. Se deben detectar los posibles factores exógenos agravantes y poner especial atención sobre la ingesta de hormonales. A su vez se deben explicar las medidas de fotoprotección y adecuar un fotoprotector de amplio espectro en base a las características de la piel del paciente.

Realizamos un ensayo clínico controlado, abierto, comparativo, unicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina versus hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma leve a moderado en mujeres mexicanas con fototipo IV (Fitzpatrick), en el servicio de Dermatología del Hospital General de México, mediante la selección de pacientes de la consulta externa del servicio y firma de consentimiento informado de los mismos.

Se seleccionaron 62 pacientes, divididos en 2 grupos, que fueron tratados con uno de 2 esquemas de tratamiento ya mencionados.

Se realizaron evaluaciones semanales de la eficacia y seguridad de ambos tratamientos, hasta completar 5 semanas de tratamiento. No se encontró diferencia en la eficacia entre los 2 esquemas de tratamiento, siendo los 2 eficaces en el manejo del melasma. No obstante, el tratamiento con hidroquinona mantuvo un mejor perfil de seguridad que el otro tratamiento, aunque el tratamiento con aminoácidos basados en filagrina tienen una posología más cómoda para el paciente ya que pueden realizarse una vez por semana.

La hidroquinona, pese a tener una eficacia ampliamente probada como despigmentante, presenta serios inconvenientes que limitan su uso. Es difícil obtener una formulación cutánea con hidroquinona que presente una adecuada estabilidad química. La hidroquinona es además, un agente oxidante altamente reactivo que se combina en forma rápida con el oxígeno. Las cremas que contienen hidroquinona sufren un cambio de coloración hacia un tono amarillento a medida que el proceso oxidativo se lleva a cabo.^{20,44} La oxidación de la hidroquinona no solamente implica una reducción de la eficacia del producto, sino también la generación de productos tóxicos para los melanocitos, como la benzoquinona y la hidrobenzoquinona. Asimismo, el uso de hidroquinona se ha relacionado con otros eventos adversos, como la dermatitis por contacto alérgica e irritativa, cambios en la coloración de las uñas, hiperpigmentación postinflamatoria, ocronosis, etc. La ocronosis se define como el depósito de pigmento a nivel de dermis papilar y representa el evento adverso crónico más importante de la hidroquinona, siendo la presentación de este evento, directamente proporcional al tiempo de uso de hidroquinona. Se ha informado además, que la administración oral de hidroquinona en animales de laboratorio se asocia con efectos carcinogénicos, aunque no se ha establecido tal efecto en humanos.²⁰

La aplicación tópica de los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina no se ha asociado con estas complicaciones, por lo que representaría una opción que ofrece un adecuado perfil de seguridad con igual eficacia en el manejo del melasma. En el estudio, observamos una mayor cantidad de eventos adversos en el grupo de antioxidantes que en el grupo con hidroquinona, sin embargo, tales efectos resultaron

de baja intensidad, reversibles incluso sin tratamiento y no representaron riesgo mayor para el paciente.

PARTE V.CONCLUSIONES.

- ✓ El melasma es una enfermedad frecuente en población mexicana.
- ✓ Representa una enfermedad frecuentemente tratada por razones cosméticas o en base a creencias erróneas.
- ✓ El tratamiento del melasma no siempre ofrece resultados satisfactorios, a pesar de existir numerosas opciones y esquemas diversos.
- ✓ El manejo puede ser un reto y requiere tratamientos prolongados con agentes tópicos.
- ✓ Los resultados pueden ser poco satisfactorios en gran número de casos y los medicamentos pueden causar reacciones secundarias.
- ✓ La hidroquinona es el tratamiento de elección del melasma.
- ✓ Los efectos tóxicos de la hidroquinona sobre el melanocito, así como sus efectos secundarios en ocasiones limitan su uso.
- ✓ Los antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina, son una nueva alternativa en el tratamiento del melasma leve a moderado.
- ✓ Esta aplicación tiene como ventaja que se realiza una sola vez por semana y que al término del tratamiento se pueden utilizar otros métodos de tratamiento inmediatamente.
- ✓ En comparación con el tratamiento de elección (hidroquinona), se observó que es equiparable en eficacia aunque con mayor número de efectos secundarios.

-
-
- ✓ Sin embargo los efectos adversos del uso de antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina (eritema, escama y ardor) son transitorios, tardíos y remiten sin tratamiento.

PARTE VI. ANEXOS.

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

ANEXO A.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE ANTIOXIDANTES BASADOS EN AMINOÁCIDOS DE FILAGRINA VS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA LEVE A MODERADO EN PACIENTES CON FOTOTIPO IV DE FITZPATRICK”

Investigadores:

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

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

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza. Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

I. Se le invita a participar en un estudio de investigación para tratar el melasma, la cual es una enfermedad en la que los pacientes presentan manchas en la cara, no afecta su salud física y que usted padece.

Los medicamentos que va a usar se llaman antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina e hidroquinona 4%. El objetivo del estudio es evaluar el tratamiento del melasma con una exfoliación profunda (peeling) realizada con antioxidantes basados en aminoácidos de filagrina (quimioexfoliación), que se comparará con el uso de hidroquinona en concentración al 4%.

II. Si participa en este estudio, requeriremos que acuda 8 veces al servicio de Dermatología del Hospital General de México, durante la primera visita tomaremos todos los datos necesarios para su participación. Si usted acepta participar en este estudio, puede ser incluido en el grupo al que se realizará la exfoliación 1 vez por

semana durante 5 semanas, aplicada por su médico, o el uso diario de hidroquinona 4% por las noches. Se requerirá que además utilice un protector solar (con FPS mayor a 30) cada 4 horas durante el día, además de protección física contra la luz solar con gorra, sombrilla o sombrero diariamente.

III. Los eventos adversos que el tratamiento puede llegar a tener incluyen irritación, comezón y ardor por un tiempo corto, solo en el sitio donde se aplique el medicamento.

El medicamento le será proporcionado por el investigador, en el caso de la exfoliación se le realizará el procedimiento dentro del servicio de Dermatología del Hospital General de México. En el caso de aplicarse el medicamento tópico, tendrá que hacerlo diariamente por las noches usted mismo.

III. Es posible que este nuevo estudio nos permita tener resultados de un tratamiento efectivo y seguro para el melasma, sin embargo, es importante que conozca que este estudio puede fallar y puede darnos resultados no útiles. Su participación en el estudio podría ser de beneficio para usted y disminuir las manchas en su cara o no serlo y no provocar ningún cambio, pero si podría ayudar a otras personas que tienen melasma, todo esto gracias a los resultados que se obtengan del estudio.

IV. Gracias a la información que resulte, se podría tener otra opción para el manejo del melasma.

V. El médico encargado del estudio está para servirle y para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca de su tratamiento, los procedimientos que se van a realizar, riesgos, beneficios que usted pueda obtener o cualquier otro asunto relacionado a su enfermedad y los productos que se utilizan en este estudio.

VI. Usted tiene completa libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento del estudio y dejar de participar en el si así lo desea, no por esto habrá modificación en la atención que requiera por parte del Servicio de Dermatología, ni cambiará la atención que reciba dentro del hospital. Usted no renuncia a ninguno de sus derechos legales por el hecho de firmar esta carta de consentimiento. Su firma como paciente indica que ha leído y que comprende la información de esta carta.

Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio y que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Usted garantiza que su participación en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado).

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

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

VIII. 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.

IX. A Usted no se le cobrará nada por el medicamento ni por las consultas relacionadas con el estudio. El tratamiento y las consultas serán gratuitas solo durante el estudio. La atención de problemas de salud que no se relacionen con este

estudio seguirá siendo su responsabilidad, como lo hace normalmente. Ni Usted ni sus familiares recibirán compensación económica o paga alguna por la participación del paciente en el estudio. Sin embargo si existen gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de algún problema relacionado con el estudio y el tratamiento que se le va a aplicar, que requiera ser revisado por un médico, este servicio será proporcionado en su totalidad por los investigadores hasta su resolución.

He Leído y comprendido éste documento.

Acepto participar.

Nombre o huella digital del paciente _____

Firma: _____

Fecha _____

Testigo 1(Nombre y Firma)

Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Testigo 2 (Nombre y Firma) _____

Fecha _____

Dirección _____

Relación con el paciente _____

Si Usted o sus familiares creen que hay tiene problema relacionado con este estudio y el tratamiento que se está aplicando, por favor contacte (n) de inmediato a:

Dra. Rosa María Ponce Olivera Tel. 5652-3999, celular 5554-03-2049 (las 24hrs).
2780-2000 Ext.1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs).

Dr. Andrés Tirado Sánchez al celular 5530-48-6622 las 24hrs.

Comité de Etica Tel. 2780-2000 Ext. 1164.

ANEXO B.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Título del Proyecto de Investigación:

“EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE ANTIOXIDANTES BASADOS EN AMINOÁCIDOS DE FILAGRINA VERSUS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA FACIAL LEVE A MODERADO EN MUJERES MEXICANAS CON FOTOTIPO IV (FITZPATRICK)”

México, D.F. a _____ de _____ del 2010.

Nombre _____

Número de expediente _____

Número de registro único _____

Edad _____

Tipo de melasma _____

Evolución del melasma en meses _____

Grupo: A B

Programa de visitas. Valoración de Eficacia del Tratamiento

Visita	MASI
Semana 1	
Semana 2	
Semana 3	
Semana 4	
Semana 5	

Programa de visitas. Valoración de la Seguridad del Tratamiento.

Visita	Efectos Adversos
Semana 1	
Semana 2	
Semana 3	
Semana 4	
Semana 5	

ANEXO C.

CARTAS DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN



COMISION DE INVESTIGACION

Of. No. CI/010/001

México, D. F., a 18 de enero de 2010



SECRETARÍA
DE SALUD



DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Estimada Dra. Ponce:

Por este conducto, notificamos a Usted, la autorización del protocolo titulado **“EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE AMINOÁCIDOS BASADOS EN FILAGRINA VS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA LEVE A MODERADO EN PACIENTES CON FOTOTIPO IV DE FITZPATRICK”**.

Sin más por el momento quedo de Usted.

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”

Atentamente,
El Presidente de la Comisión de Investigación

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

JBC/GVS/cvc.



"2010, Año de la Patria. Bicentenario de la Independencia y
Centenario del Inicio de la Revolución"



Of. No. DI/03/10/192

México, D. F., a 14 de abril de 2010.

DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que el proyecto de investigación titulado "EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE AMINOÁCIDOS BASADOS EN FILAGRINA VS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA LEVE A MODERADO EN PACIENTES CON FOTOTIPO IV DE FITZPATRICK", con clave de registro DIC/10/109/04/041, así como el consentimiento informado, fueron presentados a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron su **A P R O B A C I O N**. Le informo que el apoyo de los recursos para su proyecto, dependerán de la disponibilidad del presupuesto asignado a la Dirección de Investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente
Director de Investigación


DR. DAVID KERSHENOVICH S.

NOTA: Este protocolo será apoyado con presupuesto federal.

DKS/YRT/cvc.



COMISION DE ETICA

Of. No. CE/010/250

México, D. F., a 7 de abril de 2010.



SECRETARÍA
DE SALUD



DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Estimada Dra. Ponce:

Notificamos a usted, la autorización del protocolo titulado **“EFICACIA Y TOLERABILIDAD DEL USO DE AMINOÁCIDOS BASADOS EN FILAGRINA VS HIDROQUINONA 4% PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA LEVE A MODERADO EN PACIENTES CON FOTOTIPO IV DE FITZPATRICK”**.

La última versión, ha sido aprobada por la Comisión de Ética de este Hospital el día 6 de abril del presente, para su realización a cargo de Usted en el Servicio de Dermatología.

Así mismo ha sido revisado y aprobado el Consentimiento Informado, para ser utilizado en este estudio.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de 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 este oficio, debiendo presentar anexo a su solicitud, un resumen del desarrollo de la investigación a su cargo.

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”

Atentamente

DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
Presidenta de la Comisión de Ética

HHL/EGE/cvc

ANEXO D.

FOTOS



Paciente 1. Grupo A. Fotografía basal. MASI 10.7



Paciente 1. Grupo A. Fotografía a las 5 semanas de tratamiento. MASI 6.1



Paciente 2. Grupo A. Fotografía basal MASI 7.3



Paciente 2. Grupo A. Fotografía a las 5 semanas de tratamiento. MASI 4.4



Paciente 3. Grupo B. Fotografía basal. MASI 11.7



Paciente 3. Grupo B. Fotografía a las 5 semanas de tratamiento. MASI 6.4

PARTE VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano-Mendoza I; Arias-Gómez I; Barba-Gómez J; Elizondo-Rodríguez A; García-Vargas A; Garza-Buentello E. y cols. Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *Dermatología CMQ* 2007; 5:112 – 2.
2. Salem A; Gamil H; Ramadan A; Harras. Melasma: treatment evaluation. *J Cosmet Laser Ther* 2009; 11: 145–50
3. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. *Indian J Dermatol* 2009;54:303-9
4. Kauh Y; Zachian T. Melasma. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455:491-9
5. Pandya A; Berneburg M; Ortonne JP; Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Br J Dermatol* 2007; 156: 21
6. McGrath J. Filaggrin and the great epidermal barrier grief. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 67-74
7. Tirado A; Santamaría A; Ponce R. Efficacy of diodic acid compared with hydroquinone. *Int J Dermatol* 2009;48:893-95
8. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453-7
9. Rendon M; Berneburg M; Arellano I; Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S272-81
10. Cestari T; Arellano I; Hexsel D; Ortonne JP. Melasma in Latin America: Options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 760-72
11. Lufti RJ; Fridmanis M; Misrunas 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
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. Gupta A; Gover M; Nouri K; Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1048-65
 15. Kimbrough-Green CK; Griffiths CE; Finkel LJ; Hamilton TA; Bulengo-Ransby SM; Ellis CN; et al. Topical retinoic acid (tretinoín) for melasma in black patients. *Arch Dermatol* 1994; 130:727-33
 16. Taylor S; Westerhof W; Im S; Lim J. Noninvasive techniques for the evaluation of skin color. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 282-90
 17. Grimes P; Nordlund JJ; Panya AG; Taylor S; Rendon M; Ortonne JP. Increasing our understanding of pigmentary disorders. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 255-61
 18. Balkrishnan R; McMichael AJ; Camacho FT; Saltzberg F; Housman TS; Grummer S; et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol* 2003; 149: 572-77
 19. Freitag FM; Cestari TF; Leopoldo LR; Paludo P; Boza JC. Effect of melasma on quality of life in a sample of women living in southern Brazil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 655-62
 20. Levitt J. The Safety of Hydroquinone: A Dermatologist Response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:854-72
 21. Taylor SC; Torok H; Jones T; Lowe N; Rich P; Tschen E; et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72: 62-72
 22. Haddad AL; Matos L; Brunstein F; Ferreira LM; Silva A; Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42: 153-56
 23. Kumar V; Sarkar R; Agarwai R. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents (2% hydroquinone and 0.025% retinoic acid) in the treatment of melasma with glycolic acid peels. *Dermatol Surg* 2008; 34: 1032-40

-
24. Verallo-Rowell VM; Verallo V; Graupe K; Lopez-Villafuerte L; Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta Derm Venereol*. 1989;143:58–61.
 25. Nguyen Q, Bui T. Azelaic acid: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its therapeutic role in hyperpigmentary disorders and acne. *Int J Dermatol* 1995;34:75-84
 26. Baliña LM; Graupe K. The treatment of melasma 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol*. 1991;30:893-5
 27. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg*. 1999;25:282-4
 28. Espinal-Perez LE; Moncada B; Castanedo-Cazares JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004;43:604-7
 29. Greatens A; Hakozaki T; Koshoffer A; Epstein H; Schwemberger S; Babcock G; *et al*. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol* 2005;14:498-508
 30. Hakozaki T; Minwalla L; Zhuang J; Chhoa M; Matsubara A; Miyamoto K; Greatens A; *et al*. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol* 2002;147:20-31
 31. Friedman S; Lippitz J.. Chemical peels, dermabrasion and laser therapy, *Dis Mon* 2009;55:223-35
 32. Li YH; Chen JZ; Chen Wei H; Wu Y; Liu M; Xu YY; *et al*. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg* 2008;34:693-701
 33. Aurangabadkar S; Mysore V. Standar guidelines of care: Lasers for tattoos and pigmented lesions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:S111-S125
 34. Khunger N. Standar guidelines of care for chemical peels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 5 - 12

-
35. Fischer T. Chemical peels in aesthetic dermatology: an update 2009. *JEADV* 2010;24: 281-292
 36. Fabbrocini G. Chemical Peels: What's new and what isn't new but still works well. *Facial Plast Surg* 2009;25:329–336
 37. Tosti A; Grimes P; De Padova M. *Atlas a Color de Exfoliaciones Químicas*. 1ª. Edición. México. Editorial Amolca 2008.
 38. Sarkar R; Kaur C; Bhalla M; Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002; 28: 828-32
 39. Misticone S. “Peeling” de ácido retinóico al 7% en estrías cutáneas: una opción terapéutica útil y segura. *Dermatol Ven* 2007: 45:18-22
 40. Landau M. Cardiac complications in deep chemical peels. *Dermatol Surg* 2007;33:190–193
 41. Sanad E; Aly B; Sabry H; Saleh A; Samy H. Evaluation of amino acid filaggrin based antioxidants (AFAs) as a chemical peeling agent. *J Pan Arab League of Dermatol* 2006; 17:47-56
 42. McGrath J. Filaggrin and the great epidermal barrier grief. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 67 – 74
 43. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:59-66
 44. Tse W. Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when we stop. *J Dermatolog Treat* 2010;21:272-5