



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA  
UNAN-MANAGUA

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**TESIS DE INVESTIGACIÓN**

PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

**Eficacia de cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante frente a la Hidroquinona 4% en el manejo terapéutico del Melasma facial en pacientes del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua. Septiembre 2020 – Septiembre 2021**

**Elaborado por:**

Dr. Edgard Antonio Balmaceda García

*Médico Residente de Dermatología*

**Tutor Científico:**

Dr. Inder Zelaya Centeno

*Especialista en Dermatología*

**Asesor Metodológico:**

Msc. Elizabeth Castrillo

*Master en métodos de investigación científica*

Febrero 2021, Managua

## **Dedicatoria**

Primeramente, le dedico este trabajo a Dios, pilar fundamentalmente en la vida, razón de que todas las cosas puedan ser posibles y que nos lleva a alcanzar cada una de las metas que nos proponemos en la vida.

A mis padres Rodolfo Antonio Balmaceda (Q.E.P.D) y Ana Maria García, que me han apoyado en todo el transcurso de mi carrera como médico general hasta alcanzar el título como especialista en Dermatología, y se que aún me seguirán apoyando ya sea desde el cielo o en esta vida terrenal, ya que nadie se enorgullece más que los padres al ver a sus hijos superados.

A mi amada esposa Scarleth Yamileth Roys, que ha sido mi compañera fiel en este trayecto de mi vida y me ha hecho ser una mejor persona, siempre apoyándome e impulsándome en mi desarrollo personal queriendo siempre lo mejor para mi.

A mis maestros que han sido parte esencial en mi desarrollo profesional y han dedicado día a día parte de su tiempo en la enseñanza de esta hermosa carrera.

A mis compañeros y colegas que han estado apoyando constantemente en seguir adelante y crecer como profesional.

A todo el personal del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua, ya ellos también son parte de nuestro desarrollo y son engranajes fundamental para el mantenimiento de este centro.

## **Opinion del tutor**

El melasma es una hiperpigmentación facial adquirida y constituye una de las principales causas de consulta para el dermatólogo, ya sea por razones médicas y cosméticas al afectar la calidad de vida de los pacientes que la sufren.

La etiopatogenia inespecífica y multifactorial de este trastorno ha determinado una diversidad de alternativas terapéuticas, en esta investigación se permite valorar una terapia la cual incorpora la acción sinérgica de 4 alfa-hidroxiácidos y un antioxidante, en comparación con la terapia más utilizada en esta patología que es la Hidroquinona al 4%.

El autor de esta investigación nos muestra la eficacia de dos tratamientos utilizados en el manejo del Melasma Facial, tomando en cuenta las reacciones adversas en cada terapia, comparando los resultados para identificar qué terapia es más eficaz y con menores efectos adversos, con el objetivo de poder ofrecer una terapia adecuada a nuestra población.

Sabemos que el uso de los alfa-hidroxiácidos ha sido parte del manejo de esta enfermedad pero la combinación aplicada de Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% más Niacinamida al 2%, no se ha valorado. Por lo que esta investigación es fundamental para definir cuál es el manejo más adecuado en nuestra población que presenta características étnicas específicas.

**Dr. Inder Zelaya Centeno**  
**Especialista en Dermatología**

## **Agradecimiento**

**A Dios** que me ha permitido llegar a este punto en mi vida, me ha llevado al desarrollo profesional, alcanzando una escalon más en el crecimiento como médico, pidiéndole me lleve siempre de su mano en cada paso de mi vida

**A mis padres** que me han apoyado desde mi nacimiento y me han guiado para poder tomar decisiones acertadas en mi vida que han hecho hoy en día un profesional

**A mi esposa** que me llena de amor cada día y me hace crecer como persona y me apoya en cada proyecto que tomo en esta vida, siempre con el mayor positivismo que me transmite para que todo siempre sea excelente y como no si esta a mi lado.

**A mi tutor Dr. Inder Zelaya**, el cual le ha dedicado horas de trabajo al desarrollo de esta investigación, que me ha guiado de la mano para poder desarrollar este proyecto y para que el mismo sea de gran calidad para ofrecer un estudio del más alto nivel.

**A todo el personal del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua**, especialmente a mis maestros que han sido esenciales en mi desarrollo, y me han enseñado lo maravilloso que es el mundo de la Dermatología, agradezco a todo el personal del centro que siempre nos ayudan a desarrollar todas las funciones que nos corresponden en nuestra práctica

**A los pacientes** que son nuestro libro principal en el aprendizaje de esta especialidad ya que sin ellos no habría nada que aprender y nada que curar.

**Al Gerente de Laboratorio Dermix Julián Armando Martínez Rivera y al Dr. Fabricio Sevilla** que me apoyaron en el desarrollo de esta investigación ya que me han facilitado los insumos médicos para el manejo de los pacientes del estudio.

## Resumen

**Objetivo:** Comparar la eficacia de alfafhidroxiácidos más un antioxidante frente a la Hidroquinona 4% en el manejo del Melasma facial de los pacientes que acuden al Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, Septiembre 2020 – Septiembre 2021

**Diseño metodológico:** Se realizó un estudio cuasi experimental, de tipo correlacional según la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, prospectivo de corte longitudinal. Se estudió a 30 pacientes del sexo femenino, 15 pacientes con tratamiento a base de 4 alfafhidroxiácidos (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7%) más un antioxidante (Niacinamida al 2%) y 15 pacientes con terapia a base de Hidroquinona al 4%, se realizó seguimiento cada 4 semanas durante tres meses y se evaluó mejoría a través de la escala Masi modificada. Se compararon ambos grupos en tablas de frecuencias y porcentaje en un análisis univariado. Se utilizaron tablas y gráficos de barra y pastel. Para el análisis se utilizó el programa SPSS versión 23.

**Resultados:** En las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes los datos más relevantes indican edades entre 22 y 39 años, todas de procedencia Urbana en la mayoría eran de Ocupación Ama de Casa, con Secundaria terminada, en los antecedentes personales y familiares patológicos la mayoría de pacientes no presentaban, en los antecedentes ginecobstetricos; sobre los ciclos menstruales el mayor grupo tenían ciclos regulares, un grupo significativamente mayor tenía más de un parto siendo el máximo de 3 partos, más del 60% utilizaba métodos anticonceptivos siendo el más utilizado los anticonceptivos orales, ninguna de las pacientes utilizaba terapia de reemplazo hormonal. Ambas terapias son eficaces en el manejo del Melasma Facial siendo ligeramente más eficaz la Hidroquinona al 4% con un 56.04% y el manejo con alfafhidroxiácidos más antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) con un 51.31%, evaluado a través mMasi escala internacional.

Las reacciones adversas fueron similares en ambos grupos, presentando ardor, eritema, descamación y prurito. Pero en ambos grupos las reacciones adversas se fueron reduciendo en el transcurso del estudio siendo nulas a los tres meses en las pacientes manejadas con alfafhidroxiácidos más antioxidante (Ácido Kójico, Ácido Mandélico, Ácido Fítico, Ácido Glicólico y Niacinamida) y presentando solo un 20% de reacciones los manejados con Hidroquinona al 4% al finalizar el estudio.

**Conclusión:** Ambas terapias son eficaces en el manejo del Melasma Facial con pruebas estadísticas con un valor de  $P < 0.05$  lo que demuestra que los datos recopilados son estadísticamente aceptados y podemos extrapolar nuestros datos a nuestro universo, siendo ligeramente más eficaz la Hidroquinona al 4% con un 56.04% y el manejo con alfafhidroxiácidos más antioxidante (Ácido Kójico, Ácido Mandélico, Ácido Fítico, Ácido Glicólico y Niacinamida) con un 51.31%. Las reacciones adversas fueron similares al inicio del estudio en ambas terapias, siendo eritema, ardor, prurito y descamación, las reacciones fueron disminuyendo en los meses de seguimiento siendo nulas en el grupo de alfafhidroxiácidos más antioxidante y solamente un 20 % de presentación en el grupo de Hidroquinona al 4%.

Palabras claves: **Melasma, Alfafhidroxiácidos, hidroquinona, antioxidantes**

# ÍNDICE

## Contenido

Pág.

1.	INTRODUCCIÓN .....	1
2.	ANTECEDENTES .....	3
3.	JUSTIFICACIÓN .....	5
4.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	6
5.	OBJETIVOS .....	7
6.	MARCO TEÓRICO .....	8
6.1	Melanogenesis .....	8
6.2	Factores de regulación de la melanogenesis .....	8
6.3	Melasma (Hiperpigmentación) .....	10
6.3.1	Cambios estructurales en melasma .....	10
6.3.2	Cambios en la dinámica de la dermis en el melasma .....	10
6.3.3	Evidencias histopatológicas del melasma .....	11
6.3.4	Epidemiología del Melasma .....	12
6.3.5	Factores de riesgo del melasma .....	13
6.3.6	Diagnóstico del melasma .....	16
6.3.7	Clasificación del melasma según localización de la pigmentación .....	18
6.3.8	Técnicas diagnósticas del melasma .....	18
6.3.9	Escala de MASI (Melasma Area and Severity Index) .....	20
6.3.10	Estudio histopatológico .....	23
6.3.11	Conducta terapéutica del Melasma .....	23
6.3.12	Consideraciones iniciales en la terapia del Melasma .....	23
6.3.13	Principales modalidades terapéuticas del melasma .....	24
6.3.14	Clasificación del tratamiento tópico para melasma .....	25
6.6.15	Tratamiento con Hidroquinona (hq) .....	26
6.6.16	Tratamiento con Alfa-hidroxiácidos (AHA) .....	28
6.6.16.3	Efectos Adversos .....	30
6.6.16.4	Tipos de alfa-hidroxiácidos .....	30
7.	HIPÓTESIS .....	35
8.	DISEÑO METODOLÓGICO .....	36
8.1	Tipo de Estudio: .....	36
8.2	Área de estudio: .....	36
8.3	Universo/ muestra .....	36
8.4	Tipo de muestreo .....	37
8.5	Criterios de inclusión: .....	37
8.6	Criterios de exclusión: .....	37
8.7	Lista de variables .....	37
	OBJETIVO No1 .....	37

OBJETIVO No2 .....	38
OBJETIVO No3 .....	38
OBJETIVO No4 .....	38
8.8 Matriz de operacionalización de variables (MOVI) .....	39
8.9 Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos .....	45
8.10 Consideraciones éticas .....	47
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	48
Resultados .....	49
Discusión. ....	55
Conclusiones.....	57
Recomendaciones.....	58
Conflicto de interés.....	59
11. BIBLIOGRAFÍA .....	60
12. ANEXOS .....	63
Anexo #1. Instrumento de recolección de datos .....	63
Anexo #2. Consentimiento Informado .....	68
Anexo #3. Entrevista .....	70
Anexo #4 Tablas y Gráficos.....	71
Anexo #5 Fotografías de pacientes.....	97

## 1. INTRODUCCIÓN

El melasma facial es una hipermelanosis adquirida, crónica, recurrente y simétrica que se caracteriza por manchas en áreas expuestas al sol, circunscritas, de color café claro a oscuro y ocasionalmente grisáceo, de tono variable. Es un padecimiento cutáneo que afecta la calidad de vida. Su incidencia es de entre 14.5 y 56% en mujeres embarazadas y de 11.3 a 46% en quienes utilizan anticonceptivos orales. El melasma afecta ambos sexos, y no difiere en etnias y edades, pero si se identifica con mayor frecuencia en las mujeres y personas con fototipo IV; en el caso de los hombres según referencias científicas dice ser un 10% de todos los pacientes afectados, según datos de (Arrelano Mendoza, y otros, 2018).

También se ha evidenciado que las características clínicas e histológicas del melasma facial son igual para ambos sexos. Los factores más recurrentes tienden a ser la exposición a radiación solar, el hiperestrogenismo, herencia familiar y fotosensibilización; en el caso de las alteraciones hormonales en hombres son inciertas; al parecer, la influencia de la radiación solar y la fotosensibilización tienen una mayor relevancia y se presenta más en hombres blancos y latinos.

Esta discromía tiene preferencias por los fototipo de piel IV-VI, y si vemos por etnia el predominio se encuentra en personas asiáticas y latinas a nivel global, con un componente multifactorial que influyen como desencadenante del Melasma facial. La causa exacta de esta alteración no ha sido identificada; dado que se involucran en su patogénesis, la predisposición genética, la exposición a radiación ultravioleta, terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos, cosméticos, fototoxicidad, agentes antiepilépticos y disfunción tiroidea, entre otras, en el melasma femenino.

Para el control de esta hipermelanosis se utilizan de igual manera una combinación de la famosa triada: protector solar, cremas despigmentantes y tiempo, esto tomando en cuenta el tipo de piel y la sensibilidad de esta; algunas asociaciones de dermatólogos eliminan el protector solar, señalando que es más funcional los despigmentantes; pero bien conocido es que la exposición solar es el factor predominante como detonante del melasma, por lo tanto se utiliza en el tratamiento del melasma valorando al paciente el tipo de piel, para la selección apropiada del protector solar.

El tratamiento con despigmentantes el estándar de oro por mas de 50 años ha sido la hidroquinona que es un inhibidor de la oxidación enzimática de la tirosina y fenol oxidasas, pero también inhibe la síntesis de ARN y ADN y puede alterar la formación de melanosomas, por lo tanto, dañar selectivamente melanocitos, (Arellano Mendoza, y otros, 2007). Estas actividades suprimen los procesos metabólicos de los melanocitos que inducen disminución gradual de la producción de pigmentos de melanina. Por lo tanto, diferentes estudios llevaron a la conclusión de buscar nuevas alternativas como son los alfa-hidroxiácidos, donde dermatólogos y cosmetólogos han presentado diferentes opciones de estos químicos, que combinados con otras terapias han resultado efectivos para el control del melasma.

En Nicaragua el tratamiento más conocido sigue siendo la hidroquinona en aplicaciones dosificadas una vez al día, de uso nocturno, por su alta fotosensibilidad del fármaco, por períodos cortos, algunos médicos indican usos diarios, otros médicos sugieren tres veces por semana por máximo de 8 semanas para reducir los efectos adversos al máximo.



El melasma en nuestro país no es considerado una enfermedad, pero una hiperproducción de melanina no controlada puede desencadenar pigmentaciones severas, más en Nicaragua que las características climatológicas y los índices de embarazo juvenil pueden prestarse al aumento de la incidencia de la enfermedad, al ser un padecimiento asintomática se trata en la mayoría de los afectados por un tema estético, sin embargo, la propagación de esta en la piel puede afectar psicológicamente al paciente que la padece, influyendo en su calidad de vida social, tal y como citan (Jiménez Rivera & Medina Castillo, 2018) en su estudio donde establecen que “Se ha comprobado que el melasma presenta una importante carga emocional y psicosocial para las mujeres que lo padecen, cambia la manera en la que una persona se ve a sí misma, la manera en la que otros ven a esa persona y la condición literalmente afecta la habilidad de una persona para enfrentarse al mundo”, es por ello, necesario que se realicen estudios relacionados al manejo clínico, ayudando a determinar cuáles son los mejores tratamientos para el paciente.

## 2. ANTECEDENTES

Para la elaboración del presente trabajo se realizó una revisión de investigaciones elaboradas por diferentes autores, con el fin de tener una panorámica de temas relacionados al tratamiento con alfa-hidroxiácidos más antioxidantes y a la hidroquinona en pacientes con melasma facial, se espera que esta información de pautas de como se ha trabajado las variables en estudio, a continuación, se detallan los trabajos investigativos.

Macedo, Kaminsky, Begatin, Hassun, & Talarico (2006), realizaron una investigación determinada *Melasma: Estudio comparativo de una asociación de ácido glicólico con hidroquinona y peelings de ácido glicólico*, el objeto de estudio estuvo compuesto por nueve mujeres con fototipos de Fitzpatrick II a V, entre las edades entre 23 y 65 años. La evaluación se realizó comparando las fotos tomadas antes del tratamiento tópico y luego de los treinta días de uso de la crema despigmentante para observar la mejora lograda. Se obtuvieron los siguientes resultados de los ocho pacientes que participaron en el estudio, cinco (62,5%) presentó una mejora del melasma; cuatro presentaron una ligera mejora y un paciente tuvo una acentuada mejoría, los efectos adversos presentados fueron eritema y el leve ardor.

En cuanto, a la aplicación de la exfoliación con ácido glicólico al 70% produjo inmediatamente eritema y sensación de ardor y una fina exfoliación de la piel que duró de 3 a 5 días, seis pacientes (75%) no mostró ninguna alteración de la condición clínica, hubo un paciente con una ligera mejoría y una con un ligero empeoramiento de la condición clínica. Concluyendo que el uso diario de una crema que contiene un 10% de ácido glicólico y un 2% hidroquinona junto con una adecuada fotoprotección pueden mejorar el melasma, principalmente en las etapas iniciales del tratamiento. El uso de una serie de exfoliaciones con ácido glicólico al 70% no produce mejora adicional más allá de lo visto con la despigmentación inicial.

Rajaratnam, Halpern, Salim, & Emmett (2010) realizaron un estudio denominado *Intervención del Melasma*, el cual consiste en realizar un análisis sobre los diferentes tratamientos sobre el Melasma, en este se incluyeron 20 estudios con un total de 2125 participantes que abarcaban 23 tratamientos diferentes.

Cada estudio incluyó un conjunto diferente de intervenciones. Pueden agruparse en aquellas que incluyen un agente blanqueador como la hidroquinona, cremas de triple combinación (hidroquinona, tretinoína y acetónido de fluocinolona) y terapias combinadas (crema de hidroquinona y exfoliaciones de ácido glicólico), así como terapias menos convencionales que incluyen rucinol, iontoforesis de vitamina C y complejos aclaradores de la piel como Thiospot y Gigawhite.

La crema de triple combinación fue significativamente más eficaz para aclarar el melasma que la hidroquinona sola (RR 1,58; IC del 95%: 1,26 a 1,97) o cuando se comparó con las combinaciones duales de tretinoína e hidroquinona (RR 2,75, IC del 95% 1,59 a 4,74), la tretinoína y la acetónida de fluocinolona (RR 14,00, IC del 95% 4,43 a 44,25), o la hidroquinona y la acetónida de fluocinolona (RR 10,50, IC del 95% 3,85 a 28,60). El ácido azelaico (20%) fue significativamente más eficaz que la hidroquinona al 2% (RR 1,25; IC del 95%: 1,06 a 1,48) en el melasma aclarador, pero no en comparación con la hidroquinona al 4% (RR 1,11; IC del 95%: 0,94 a 1,32).

En dos estudios en los que se comparó la tretinoína con el placebo, los participantes calificaron su melasma como significativamente mejor en uno (RR 13; IC del 95%: 1,88 a 89,74) pero no en el otro. En ambos estudios, mediante otras medidas objetivas, el tratamiento con tretinoína redujo significativamente la gravedad del melasma.

El tiospot fue más eficaz que el placebo (DME -2,61; IC del 95%: -3,76 a -1,47). Los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia fueron leves y transitorios, como irritación de la piel, picazón, ardor y escozor.

Fragoso Covarrubias, Tirado Sánchez, & Ponce Olivera, (2015) realizaron un estudio denominado *Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick*, trabajo investigativo clínico prospectivo, con distribución al azar, abierto, unicéntrico, no controlado, en el que se incluyeron 63 pacientes: 33 pacientes (grupo A) recibieron tratamiento con la triple combinación y en 30 pacientes (grupo B) se aplicó hidroquinona 4% diariamente por la noche durante tres meses. En cada visita mensual, total de tres, se evaluaron los efectos secundarios.

El patrón clínico más frecuente fue el de melasma centrofacial, el MASI promedio del grupo A fue de  $10.68 \pm 5.19$  y el del B de  $7.32 \pm 5.81$  ( $p=.001$ ). En el grupo A la reducción del MASI promedio fue de  $7.2 \pm 4.22$  (2.3-15), mientras que en el grupo B se encontró como promedio un MASI de  $4.98 \pm 4.2$ . Ambos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p=.001$ ). Los efectos secundarios fueron: eritema, ardor e irritación en ambos grupos, principalmente en el grupo A. La triple combinación fue igual de efectiva que la aplicación de hidroquinona, aunque tuvo efectos secundarios con más frecuencia.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El presente estudio tiene la finalidad, mostrar datos comparativos entre la eficacia de alfa-hidroxiácidos más un antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) frente a la Hidroquinona al 4%, que es el tratamiento mayormente utilizado en los pacientes que presentan melasma. La hidroquinona es un agente fenólico despigmentante tópico, se utiliza hasta en 4%, sin embargo, este presenta efectos adversos como dermatitis irritativa de contacto, pigmentación postinflamatoria, ocronosis y decoloración ungueal, más en pacientes con fototipos de III a V, fototipo de piel más abundante dentro del territorio nicaragüense, es por ello, necesario iniciar investigaciones para determinar que tipo de tratamiento se ajusta más al estilo de vida y características fisiológicas.

Nos enfrentamos a un reto grande, que es dirigir un manejo de calidad y con las mínimas reacciones adversas para los pacientes con esta patología, tomando en cuenta que parte de este manejo es fundamental la educación sobre la fotoprotección por medios físicos y tópicos, debemos introducir este conocimiento en los pacientes para que estén conscientes del daño severo de la exposición solar sin protección, para que esta sea la base añadiendo un tratamiento farmacológico, para la mejoría de esta enfermedad y la mejoría en la calidad de vida de los pacientes.

Se pretende ofrecer una nueva opción terapéutica, tomando en cuenta la acción sinérgica de cuatro hidroxiácidos más un antioxidante, (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) que es la formulación con la cual se comparará la hidroquinona al 4%, respaldando su eficacia en este estudio, arrojando datos clínicos específicos, fáciles de medir y evaluar, en los pacientes tratados.

Este trabajo investigativo será de ayuda para el *Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua*, debido a que no existe un estudio previo sobre el manejo de melasma con alfa-hidroxiácidos más antioxidante, por lo que la investigación daría pautas para ser pioneros en este manejo, más aún estando frente a una patología de creciente incidencia, según las estadísticas brindadas por el *Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua (CND)*, en el 2015 fueron atendidos 829 en correspondencia con el 2018 que registro 1129.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El manejo del melasma en nuestra unidad de salud es muy controversial respecto a los fármacos a utilizar y las reacciones adversas que obligan a los pacientes a desistir del tratamiento, por lo que es necesario comparar dos tratamientos muy frecuentes en su manejo y dar una guía comprobada para un manejo eficaz de esta patología por lo que hemos planteado la siguiente interrogante:

¿Cuál es la eficacia de cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) frente a la Hidroquinona 4% en el manejo terapéutico del Melasma facial en pacientes del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua. Septiembre 2020 – Septiembre 2021?

##### **Preguntas de sistematización**

- ¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes en el estudio?
- ¿Cuáles son las características clínico-patológicas del Melasma facial, de los pacientes en estudio?
- ¿Cómo es la eficacia de la hidroquinona en los pacientes tratados a través de los controles de la escala mMASI?
- ¿Cómo es la eficacia de los alfa-hidroxiácidos más un antioxidante en los pacientes tratados a través de los controles de la escala mMASI?
- ¿Qué reacciones adversas pueden presentar los pacientes tratados con alfa-hidroxiácidos más antioxidantes e hidroquinona?

## **5. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Comparar la eficacia de alfa-hidroxiácidos más un antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) frente a la Hidroquinona 4% en el manejo del Melasma facial de los pacientes que acuden al Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, Septiembre 2020 – septiembre 2021.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO:**

1. Presentar las características sociodemográficas de pacientes en estudio.
2. Conocer las características clínicas de los pacientes en estudio y los antecedentes personales patológicos y familiares patológicos de los pacientes en estudio.
3. Determinar el grado de mejoría clínica en los pacientes del estudio
4. Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados

## **6. MARCO TEÓRICO**

### **6.1 Melanogenesis**

La melanogénesis es el proceso bioquímico mediante el cual los melanocitos producen melanina. La síntesis se lleva a cabo en estructuras especializadas dentro del melanocito llamadas melanosomas. Cichorek, M., et al., 2013. Existen dos tipos de melanina, la eumelanina y la feomelanina. Le Pape, E., et al., 2008. La eumelanina aporta el color característico de piel de cada etnia. Su síntesis depende de la biodisponibilidad de sustratos y de la enzima tirosinasa (TYR), de la proteína relacionada con la tirosinasa 1 (TYRP 1) y de la proteína relacionada con la tirosinasa 2 (TYRP2). D'Mello, S.A., et al., 2016. La síntesis de la feomelanina, comienza con una hidroxilación de la tirosina a L-3,4- dihidroxifenilalanina (DOPA) por la enzima TYR, producto que rápidamente se oxida a DOPAquinona. A continuación, en presencia de la cisteína, la DOPAquinona reacciona con ésta y se produce la 3- o 5-cisteinil DOPA. Esta reacción es seguida de una oxidación y una posterior polimerización, dando lugar a la feomelanina. Este tipo de melanina posee una capacidad fotoprotectora menor que la eumelanina. En cambio, la síntesis de eumelanina se caracteriza, al producirse en ausencia de tioles, por seguir una síntesis parcialmente diferente.

Con lo antes expuesto se puede afirmar que las hipo e hiperpigmentaciones de la piel, son alteraciones que se generan por la estimulación de la síntesis de melanina, como pigmento principal de pigmentación, los factores que insiden pueden ser genéticos, químicos, farmacológicos y exposición solar.

Para comprender las alteraciones, especialmente las más comunes entre los trastornos de hiperpigmentación, debemos establecer primero las bases fisiológicas que permitan entender cabalmente los fenómenos de alteración que generan las manifestaciones clínicas, y por ello desarrollaremos brevemente los aspectos biológicos más importantes relativos a los melanocitos y la pigmentación cutánea.

### **6.2 Factores de regulación de la melanogenesis**

La activación de la síntesis de melanina o la inhibición de esta dependen de muchos factores ya sean endógenos o exógenos. En el caso de los endógenos es estudiada a nivel bioquímico genéticos y el metabolismo de estos polímeros (Urán & Cano, 2008).

Es importante señalar que el proceso de regulación de la melanogénesis y su relación con el crecimiento celular está siendo intensamente estudiado debido, entre otras cosas, a que se utiliza como modelo de control de la relación entre diferenciación y proliferación celular para varios tipos de células de mamíferos de origen neural. Una de las razones por las que los melanocitos son un modelo especialmente apropiado para este estudio es que, especialmente en ratón, existen numerosos fenotipos determinados genéticamente caracterizados por anomalías de la pigmentación. Muchos de ellos sirven como modelo de desórdenes de la pigmentación en humanos, debido a alteraciones producidas a los niveles tisular, celular y subcelular. Se dispone, por tanto, de toda una batería de knock-outs naturales para distintos genes reguladores o estructurales, que ofrecen modelos experimentales de primer orden Tripathi, R. K., et al. (1992).

El oscurecimiento de la piel inducido por radiación UV implica un aumento del número de melanocitos, así como estimulación de la síntesis de melaninas y de la dendricidad de los melanocitos para facilitar la transferencia de pigmentos a los queratinocitos. Este aumento de la pigmentación tiene un efecto fotoprotector contra los efectos carcinógenos de la luz UV,

aunque los mecanismos que median no se conocen bien. Algunas de las hipótesis planteadas son:

- a) Efecto directo: cultivos de melanocitos irradiados con luz UV manifiestan un incremento de la melanogénesis, debido a que aumentan la actividad de tirosinasa y su expresión. Las hipótesis que intentan explicar este efecto apuntan a una alteración de la membrana del melanocito que activaría la vía de la fosfolipasa C y PKC, cuya participación en la regulación de la melanogénesis se ha propuesto con anterioridad. También se ha propuesto que la radiación UV puede conducir a la formación de óxido nítrico (NO) y activar la ruta del cGMP.
- b) Efecto indirecto: los queratinocitos circundantes a un melanocito ejercen una regulación paracrina sobre él. Así, melanocitos cultivados en el medio donde previamente se han cultivado queratinocitos responden con un incremento en número, tamaño y dendricidad. El efecto es mayor cuando los queratinocitos se han expuesto previamente a radiación UV, lo que sugiere que éstos secretan factores específicos responsables de la activación de los melanocitos y constituyen, por tanto, un componente celular clave en la respuesta fisiológica a la radiación UV. Algunos de estos factores secretados son los ya comentadas  $\alpha$ MSH, ACTH, prostaglandinas como PGE, endotelina-1 y NO, que activan las rutas del cAMP y del cGMP. Por otro lado, los queratinocitos también secretan inhibidores de la melanogénesis en respuesta a la luz UV, tales como la interleucina IL1 $\alpha$ , TNF $\alpha$  y bFGF, de modo que el balance de todos estos factores permite ajustar el crecimiento y diferenciación del melanocito.

En la XXIava conferencia del International Pigment Cell Conference (IPCC), el investigador Abdel-Malek, 2011 examinó los factores secretados por los queratinocitos y los fibroblastos en respuesta a la radiación UV, que garantizan la supervivencia de los melanocitos:

- La citoquina IL-1 $\alpha$  y el NGF («Nerve Growth Factor» o factor de crecimiento nervioso) se produce por los queratinocitos tras la estimulación de los rayos UV, lo que permite aumentar la dendricidad, migración y supervivencia de los melanocitos.
- Induce al mismo tiempo la secreción de la endotelina-1 por los queratinocitos y la de la proopiomelanocortina (POMC) por los queratinocitos y los melanocitos. La POMC es al mismo tiempo la precursora de la  $\alpha$ -MSH (alfa-melanotropina) y la ACTH (hormona corticotropina o adrenocorticotropa).
- La endotelina-1 y la  $\alpha$ -MSH actúan sinérgicamente para estimular la proliferación celular y la melanogénesis, reducir la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO o ROS por reactive oxygen species) y la apoptosis inducida por los UV, y, finalmente, para aumentar la reparación de las lesiones de ADN.
- La defensina hBD3 es secretada por los queratinocitos. Se trata de un antagonista de MC-1R (receptor de la melanocortina de tipo 1) que inhibe la proliferación y la melanogénesis inducida por la  $\alpha$ MSH. Cabe recordar que la defensina hBD3 es uno de los elementos de la inmunidad innata, que actúa contra las bacterias Gram positivas y negativas.
- El SCF (factor de crecimiento de células madre) y la neurotrofina 3 son sintetizados tanto por los queratinocitos como por los fibroblastos. Estos factores aumentan la supervivencia de los melanocitos.
- La vitamina D3 es sintetizada por los queratinocitos tras la estimulación ante los rayos UV. Inhibe la apoptosis inducida por los UV y aumenta la reparación del



ADN tanto en los queratinocitos como en los melanocitos. Actúa en sinergia con la  $\alpha$ -MSH para reducir la apoptosis inducida por la radiación UV.

- La neuroregulina (o NRG1) se expresa en los fibroblastos y, en los fototipos oscuros, lo hace de un modo más marcado. Este factor podría desempeñar un papel importante en la determinación de la pigmentación constitutiva.

Se puede concluir que la regulación de la melanogénesis es un proceso complejo, que se ejerce a nivel tisular, celular y subcelular, y en el que participan señales estimuladoras e inhibitoras que inciden no sólo sobre las enzimas melanogénicas, sino también sobre otras proteínas del melanosoma y del melanocito. En cualquier caso, el control del nivel de expresión de tirosinasa y de su acción catalítica es, sin duda, un punto esencial de la regulación de la melanogénesis.

### **6.3 Melasma (Hiperpigmentación)**

Luego una lectura de múltiples autores, se podría decir la hipermelanosis más común es el melasma, correspondiente a una discromía facial donde aumento de la cantidad de melanina produciendo una pigmentación de color café claro a oscuro y ocasionalmente grisáceo en algunos casos de presencia temporal (embarazo) y en otros pacientes es crónica, recurrente y simétrica en áreas expuestas al sol, el origen de esta es multifactorial, los factores más comunes de que suceda el melasma se encuentran las hormonas, la genética o adquirida por exposición a fármacos desencadenantes. (González, Robles, & Ocampo Candian, 2018)

Entre los factores predisponente tiene el primer lugar la exposición a la radiación ultravioleta y de las afectaciones a la piel la radiación UVA y UVB, son las más invasivas sobre el daño progresivo al ADN, invisible a simple vista; la  $\alpha$ -MSH se induce por la producción local de los queratinocitos de proopiomelanocortina en la piel dañada, al igual que ocurre con la estimulación por ACTH.

#### **6.3.1 Cambios estructurales en melasma**

En el melasma, los diversos estudios sobre hallazgos histopatológicos han encontrado un aumento verdadero del número de melanocitos en la capa basal, así como del número de dendritas y de la transferencia del pigmento a los queratinocitos; al mismo tiempo se ha identificado aumento del metabolismo en las células melanocíticas (incremento en el número y tamaño de mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso y ribosomas). En el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México O.D., diversas biopsias de piel de pacientes con melasma permitieron identificar hiperqueratosis localizada, con aplanamiento de los procesos interpapilares, y franca atrofia epidérmica focal en algunos especímenes. Asimismo, existe el hallazgo de engrosamiento marcado de la membrana basal, identificable con la tinción de PAS, semejante a lo ocurrido en las entidades como el lupus eritematoso cutáneo, y la vacuolización de células basales. La dermis presenta abundante elastosis con áreas de franca edema de las fibras de colágena y melanófagos. Se ha demostrado, igualmente, la proliferación vascular incrementada en la dermis superficial y media de los pacientes con melasma. (Los hallazgos histopatológicos se enumerarán en una sección posterior.) (Mercadillo Pérez & Moreno López, 2010)

#### **6.3.2 Cambios en la dinámica de la dermis en el melasma**

La elastosis desempeña un papel clave en la activación fibroblástica en el daño actínico crónico. Existe una rápida fragmentación de las fibras elásticas y degeneración de estas. Los fibroblastos dañados responden con la producción del factor dérmico de

células tallo o madre que, por difusión, sube a la epidermis y estimula a los melanocitos. Con el daño solar crónico, los melanocitos sobre expresan c-Kit, que es el receptor para SCF, con lo que se activa la melanogénesis en ritmo acelerado, y de manera independiente de las hormonas, lo que explicaría los casos de melasma en hombres. La sobre expresión de c-Kit puede ocasionarse de manera intrínseca, por los melanocitos, pero también de manera directa por luz UV (extrínseca); de las células afectadas el mastocito puede sufrir también expresión incrementada en su membrana y activar la tirosinasa. (Mercadillo Pérez & Moreno López, 2010)

Hernández Barrera y colaboradores demostraron, en pacientes con melasma a quienes se les realizó biopsia de piel, el aumento de mastocitos en la dermis, los cuales se encontraron entremezclados con material elastótico; esto habla de un mecanismo de inflamación crónica en los pacientes con melasma relacionado con la expresión de receptor de tirosin-cinasa c-Kit. También, se ha encontrado que las prostaglandinas se incrementan tras la exposición crónica a UVB, como PGD<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>. De éstas, la PGE<sub>2</sub> induce e incrementa el tamaño de los melanocitos y estimula la formación de dendritas, que favorece mayor transmisión de melanosomas. (Mercadillo Pérez & Moreno López, 2010)

Se han asociado largamente y con gran especificidad los efectos de los estrógenos en los melanocitos, por ejemplo, el beta-estradiol, con una relación directamente proporcional en el aumento de la actividad de tirosinasa, acompañado de una reducción en la proliferación celular e incremento de actividad; debe mencionarse aquí que los melanocitos tienen receptores intracitoplásmicos y de membrana para hormonas esteroideas. La radiación ultravioleta B causa expresión de ET-1 (endotelina 1) e interleucina 1 alfa. El estímulo inflamatorio y los queratinocitos viejos pueden provocar más pigmentación que los melanocitos jóvenes, causando un incremento muy notable en el nivel de interleucina 1-alfa, y así desencadenan la cascada inflamatoria y el depósito de pigmento. (Mercadillo Pérez & Moreno López, 2010)

### **6.3.3 Evidencias histopatológicas del melasma**

En el trabajo realizado por el Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios, presento sus hallazgos histopatológicos del melasma, donde describen que la traducción de los mecanismos fisiopatológicos expuestos produce una serie de hallazgos propios del melasma, que, aunque no patognomónicos, son comprensibles debido a las bases expuestas y al nivel de afección, y se clasifican en melasma epidérmico, dérmico y mixto.

#### **6.3.3.1 Melasma epidérmico**

(Mercadillo Pérez & Moreno López, 2010)

- Hiperpigmentación de la melanina en nivel de la capa basal, con eliminación del pigmento hacia las capas superiores.
- Vacuolización de la capa basal.
- Desorden leve de los queratinocitos.
- Edema de la dermis y escasos melanófagos.

#### **6.3.3.2 Melasma dérmico:**

- Aplanamiento y atrofia de la epidermis, con desorden de los queratinocitos.
- Hiperpigmentación basal abundante.
- Vacuolización de la capa basal.
- Elastosis, edema de la dermis superficial.

- Abundantes melanófagos y escaso infiltrado linfocitario.

#### **6.3.3.3 Melasma mixto:**

- Hiperpigmentación de la capa basal con aumento de los melanocitos basales y mayor pigmentación en las capas superiores de la epidermis.
- Vacuolización discreta de la capa basal.
- Edema de las fibras de colágena, elastosis, aumento discreto de la población fibroblástica.
- Melanófagos abundantes y melanina libre entre las zonas de elastosis.

Es necesario mencionar el hallazgo muy variable de atrofia epidérmica, así como que la tendencia a la vasodilatación, que menciona la bibliografía, se encuentra mediada por endotelina-1; el daño a la membrana basal con engrosamiento, mediada por citoquinas y los diversos mecanismos oxidativos; el infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario; la elastosis, marcada; y la elastólisis como producto de daño directo por radiación ultravioleta.

Aunque mucho se ha descubierto en relación con la fisiopatología del melasma, los mecanismos implicados cada vez se ramifican más y las moléculas relacionadas tienen múltiples acciones interrelacionadas.

#### **6.3.4 Epidemiología del Melasma**

El melasma es una de las causas más comunes de hiperpigmentación; en Estados Unidos afecta a cinco millones de personas, muestra predilección por mujeres de mediana edad, principalmente de fototipos cutáneos III a V. (Fitzpatrick, 1997). Aunque no distingue sexo y raza ocurre de manera más frecuente en las mujeres que habitan en áreas tropicales o subtropicales, lo cual no descarta que en hombres también pueda verse (representando sólo un 10% de los casos); en ambos sexos el melasma presenta las mismas características clínicas e histológicas. (Arenas, 2015)

En México el melasma constituye una de las cinco causas más frecuentes de la consulta en centros dermatológicos de concentración en México. Según (Arrelano Mendoza, y otros, 2018), indica que la prevalencia en el embarazo asciende a 50% -70%. Su incidencia es de entre 14.5% y 56% en mujeres embarazadas, y disminuye después del parto; en 33% persiste por tiempo indefinido. También se observa en las mujeres menopáusicas y de 11.3% a 46% en quienes utilizan anticonceptivos orales. La frecuencia es del 2% en los servicios de dermatología y del 6% en la consulta privada.

### 6.3.5 Factores de riesgo del melasma

Según Arellano (2017), en el grupo de consenso de expertos en México, los factores de riesgos predisponentes se pueden dividir en exógenos y endógenos, tal como se muestra en la Tabla 2, los factores se subdividen en factores exógenos, físicos y químicos; así como factores desencadenantes o agravantes que pueden influir en la fisiopatología de dicha enfermedad. Ver Tabla 2 y 3.

**Tabla 2.** Factores de riesgo predisponentes del Melasma

Factores de riesgo	
Factores predisponentes	
Exógeno	Físicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irradiación ultravioleta</li> <li>• Infrarrojo</li> <li>• Trauma mecánico, fricción</li> </ul>
	Químicos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cosméticos</li> <li>• Dermolimpiadores</li> </ul>
Endógenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexo</li> <li>• Color de piel (fototipos III a V)</li> <li>• Edad</li> <li>• Predisposición genética (mestizaje)</li> <li>• Hormonales: embarazo, ginecológicos, tiroides, suprarrenales</li> </ul>
Factores agravantes	
	Medicamentos Fricción

**Fuente:** Arellano, 2017

**Tabla 3.** La etiopatogenia del melasma y los factores de riesgo

<b>Factores de riesgo predisponentes endógenos</b>	
<b>Genéticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La herencia genética es un factor importante en el melasma</li> <li>• La estimulación genética de precursores de la melanogénesis es activada por los rayos ultravioletas, aumento de síntesis de <math>\alpha</math>-MSH y ACTH, por lo que la activación del receptor deriva en la estimulación de la síntesis de eumelanina, aumento de eumelanosomas y transferencia de eumelanosomas a los queratinocitos</li> <li>• La hiperpigmentación del melasma</li> </ul>
<b>Hormonales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carreras (2003) deduce que la aparición del melasma está directamente relacionada con los estados fisiológicos de la mujer y con las alteraciones hormonales.</li> <li>• Desde 1998, Kippenberger y col sugieren que los estrógenos aumentan la expresión de MMA de la tirosinasa y de la proteína-1 y 2 relacionadas con la tirosinasa (TRP-1) y la (TRP-2) que activan la tirosinasa que estimula el melanocito.</li> <li>• Famenini y cols (2014) indican que ocurre durante el embarazo, uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia.</li> <li>• Según (Handel, 2014) evidenció que hasta 6% de las pacientes con melasma tiene remisión espontánea un año después del parto.</li> </ul>
<b>Comorbilidades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las alteraciones tiroideas presentan un riesgo cuatro veces mayor de presentar Melasma, principalmente en mujeres embarazadas o que toman anticonceptivos.</li> <li>• Las enfermedades crónicas, predispone a la hiperpigmentación facial se destacan: enfermedades tiroideas, las inflamatorias intestinales, la enfermedad de Addison, acromegalia, síndrome de Cushing, feocromocitoma, tumores pituitarios, degeneración hepatolenticular, linfomas, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis, síndromes de mala absorción, pelagra y deficiencia de vitaminas A y C</li> </ul>
<b>Procesos inflamatorios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La radiación UVB causa inflamación aguda y elevación de los niveles de histamina, que induce pigmentación (Hernández, 2008)</li> <li>• Rodríguez et al. (2015) han considerado factores relacionados con el proceso inflamatorio involucra a los linfocitos CD4, además se ha encontrado la participación de citosinas inflamatorias, como la interleucina 17, y de otras moléculas inflamatorias, como la ciclooxigenasa-2 (cox-2).</li> </ul>
<b>Factores dérmicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Las células residentes de la dermis, como fibroblastos y mastocitos, también desempeñan un papel importante en la melanogénesis de la piel.</li> <li>• La pigmentación está inducida por la interacción del péptido derivado de la propiomelanocortina (POMC) y de su receptor (MC1R).</li> <li>• La histamina aumenta la síntesis de melanina mediante la unión de ésta con un receptor en los melanocitos, particularmente un H2. (Hernández, 2008).</li> </ul>
<b>Nevus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La presencia de múltiples lentigos y nevo melanocíticos es un posible factor de riesgo para desarrollar melasma. (Adalatkah, 2008)</li> </ul>
<b>Factor de riesgo predisponente exógeno</b>	

<b>Exposición a radiaciones solares ultravioletas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La fotoexposición se ha considerado uno de los factores más importantes para desarrollar melasma, y su exacerbación.</li> <li>• (Questel y Belaubre, 2012)</li> <li>• La radiación UV estimula la melanogénesis por efecto directo en los melanocitos y los efectos indirectos en los queratinocitos y fibroblastos. Se induce la secreción de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y de factores de crecimiento como endotelina-1, factor de crecimiento de fibroblastos beta (FGFB), factor de crecimiento neural (NGF) y la betaendorfina, que es un factor melanogénico paracrino derivado de los queratinocitos. (Lee, 2014). Cestari y cols (2009)</li> </ul>
<b>Cosméticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden influir en la pigmentación ingredientes de ciertos <i>cosméticos</i> como ácidos grasos, contaminantes fotoactivos de aceites minerales, petrolato, cera de abeja, colorantes como Sudán III, la parafenilendiamina e ingredientes de perfumes.</li> </ul>

Elaborado por el autor

<b>Factor de riesgo agravante</b>	
<b>Medicamentos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducen algunas hiperpigmentaciones por depósito de sustancias en el corion.</li> <li>• Estimulan la melanogénesis por una sobreexpresión de hormona estimulante de los melanocitos en la piel afectada;</li> <li>• Los fármacos antipalúdicos que producen un pigmento azul-negro uniforme, en algunos casos es reversibles al suspender la medicación; entre otros como las tetraciclinas, 5-fluoracilo, metotrexate, Amiodarona, clorpromazina.</li> </ul>




### 6.3.6 Diagnóstico del melasma




Identificados todos los factores de riesgo endógeno y exógeno del melasma, para su clínica se clasifica primeramente el tipo de piel del paciente, para ello existen dos escalas de referencia la de Von Luschan y la de Fitzpatrick.

#### 6.3.6.1 Escala de Fitzpatrick

Posteriormente a la escala de von Luschan se ha utilizado la clasificación de Fitzpatrick que fue desarrollada en 1975 por el Dr. Thomas Fitzpatrick, dermatólogo graduado de la Universidad de Harvard. Esta escala categoriza la piel de una persona de acuerdo con su tez, color de cabello, propensión al bronceado y su tolerancia a la luz solar; los llamados fototipos cutáneos. Es una herramienta para la diferenciación con sólo seis definiciones de color de piel (Ver Tabla 5) basada en la sensibilidad a la radiación ultravioleta y su correspondencia a la exposición al sol, cuanto mayor es el valor numérico, más cantidad de melanina genera la piel.

**Tabla 5.** Clasificación Internacional de Fitzpatrick.

<b>Fototipo</b>	<b>Acción del sol sobre la piel</b>	<b>Características pigmentarias</b>	<b>Imagen</b>
<b>Fototipo I</b>	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta nunca y se descama de forma ostensible.	Individuos de piel muy clara, ojos azules, pelirrojos y con pecas en la piel. Su piel habitualmente no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso. (Escandinavo, céltico)	
<b>Fototipo II</b>	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria.	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos claros y pecas, cuya piel que no está expuesta habitualmente al sol es blanca. (Zonas caucásicas)	
<b>Fototipo III</b>	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente.	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol. (Europa central, mediterráneos, orientales)	

<b>Fototipo IV</b>	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con bastante facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol.	Individuos de piel morena o ligeramente amarronada, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales).	
<b>Fototipo V</b>	Raramente se quema, pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata).	Individuos de piel marrón oscuro, ojos negros y pelo oscuro. (amerindios, indio asiáticos, árabes e hispanos).	
<b>Fototipo VI</b>	No se quema nunca y pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata).	Razas negras. (africanos, afroamericanos)	

**Fuente:** Tabla extraída de <https://www.moorspanails.com/blog/clasificacion-fitzpatrick>

**Tabla 6.** Clasificación de la sensibilidad de la piel según el fototipo propuesto por la escala de Fitzpatrick, ampliamente utilizadas en dermatología estética.

<b>Puntuación del tipo de piel y descripción</b>	
Fototipo I	Muy sensible a la luz solar
Fototipo II	Sensible a la luz solar
Fototipo III	Sensibilidad normal a la luz solar
Fototipo IV	La piel tiene tolerancia a la luz solar
Fototipo V	La piel es oscura y su tolerancia es alta
Fototipo VI	La piel es negra y su tolerancia es altísima




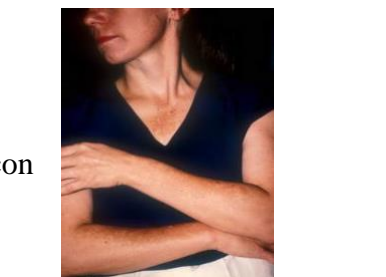
**Fuente:** Tabla extraída de <https://www.moorspanails.com/blog/clasificacion-fitzpatrick>



### 6.3.7 Clasificación del melasma según localización de la pigmentación

Una vez delimitado el fototipo de piel se clasifica en facial y extra facial. El melasma facial se subdivide en tres patrones de presentación clínica abarcando la localización anatómica del melasma. (Ver tabla 7)

**Tabla 7.** Clasificación del melasma según la ubicación de las manchas en el rostro.

<ul style="list-style-type: none"><li>• Centro-facial: ubicada en la frente, mejillas, nariz, región del bigote en labio superior y mentón, es el más común en las mujeres. Disposición: (60-65%)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Malar: se observa en las mejillas y el dorso de la nariz. Es el patrón más predominante en hombres en un 66% de los casos. Disposición: (20%)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Mandibular: se ubica en las ramas mandibulares, zonas maxilares de la cara. Disposición: (15%)</li></ul>	
<ul style="list-style-type: none"><li>• El melasma extra facial se localiza en brazos, antebrazos, cuello y en la región esternal; sin embargo, esta variante no es universalmente aceptada y requiere siempre de estudios complementarios para el diagnóstico diferencial con otras melanodermia (grade c2) (Arellano, 2018)</li></ul>	

Fuente: <https://int.search.myway.com/>

### 6.3.8 Técnicas diagnósticas del melasma

El diagnóstico del melasma es primordialmente clínico, aunque existen métodos auxiliares como:

- 1) Luz de Wood
- 2) Dermatoscopía
- 3) Microscopía de reflectancia confocal
- 4) *Mexameter score*

Estos métodos son de ayuda diagnóstica para determinar la profundidad del pigmento y con ello poder emitir el pronóstico del resultado terapéutico.

### **Método diagnóstico con Lámpara de Wood**

Este método emplea una lámpara que filtra la luz visible dejando pasar sólo el espectro ultravioleta, en una longitud de onda que abarca de los 320 a los 420 nanómetros el cual permite visualizar el exceso de melanina según su hipotética localización histológica. Con este método se describen cuatro tipos melasma: (1) un tipo epidérmico (70 % de los casos), (2) un tipo dérmico (10-15%), (3) un tipo mixto (el 20 %), y (4) un tipo indeterminado (el 2-3 %) (Kang WH 2002).

Esta lámpara acentúa los cambios de pigmentación por depósito de melanina, emite un haz de luz cuya longitud de onda es de 320-400nm, con penetración hasta la dermis; de acuerdo con el examen con la luz se clasifica el melasma en cuatro patrones de pigmentación:

- **Tipo epidérmico o superficial:** el pigmento se encuentra en toda la epidermis, con la luz de Wood se acentúa la pigmentación; es el tipo más común de melasma, tanto en hombres como en mujeres, es de color marrón claro, acentúa los cambios de pigmentación por depósito de melanina. De acuerdo con Hurley (2002) y Mayor (2005) el patrón de melasma más frecuente al examen bajo la luz de Wood es el epidérmico.
- **Dérmico o profundo:** el pigmento se encuentra en la dermis; con la luz de Wood no hay cambios en la intensidad de la pigmentación, se observan lesiones pálidas gris azuladas, el contraste de color no se realiza bajo la exploración.
- **Mixto:** a través de la luz de Wood, el componente superficial se hace más evidente en algunas áreas, mientras que en el componente profundo no se observan cambios, es de color marrón oscuro bajo la luz normal. Con la luz de Wood, se observa el realce del contraste del color en algunas áreas de la piel lesionada, mientras que en otras no.
- **Indeterminado:** el cual se observa en pacientes con fototipo V o VI; en esta variedad, la luz de Wood no es útil. se encuentra en pacientes de piel oscura. Las lesiones no son evidentes en el examen con la luz de Wood debido a la carencia de contraste. Bajo luz normal, las lesiones pueden observarse de color gris azulado, aunque pueden ser difíciles de reconocer.

La melanina se considera el principal agente absorbente de luz, a como se explico en los efectos de la radiación solar en la piel. Si la localización de la melanina es muy superficial, como en el caso de los pacientes de piel negra, la mayor parte de la luz emitida es absorbida y sólo una pequeña porción es reflejada, por lo que la piel aparece oscura. Este hecho a considerado que la luz de Wood presenta una limitación importante en las pacientes de fototipos muy elevados en los cuales la prevalencia de melasma es incrementada, (Sánchez NP, 1981).

En cuanto a la localización del depósito del pigmento melánico, la precisión de la lámpara de Wood ha sido puesta en entredicho, por no basarse en criterios microscópicos sino en la cuantificación de los diferentes niveles de fluorescencia según la profundidad del pigmento. Por ello, estudios ulteriores, como el de Liu y colaboradores, han abierto nuevas vías de investigación con estrategias más cercanas a los hallazgos histopatológicos. (Liu H, 2011)

### **Método de Dermatoscopía para diagnóstico del melasma**

La Dermatoscopía también llamada microscopía de epiluminiscencia, microscopía de luz refleja o simplemente epiluminiscencia, es una herramienta auxiliar de diagnóstico no invasiva que permite visualizar estructuras y colores que se relacionan con la profundidad del pigmento.

Es otro método que ha cobrado auge en la valoración del melasma, permitiendo la detección oportuna de telangiectasias subyacentes haciendo necesario otros tratamientos complementarios para este componente, que en ocasiones pasa inadvertido antes de la despigmentación. (GRADE C1) (Arellano, 2018)



**Figura 14:** Imagen dermatoscópica de lesión melanocítica, detectada con el dermatoscopio.

**Fuente:** Extraído del artículo Simon-Díaz, P. et al. 2016

El color que se observa con la Dermatoscopia depende de varios factores. Los dos principales cromóforos la melanina, cuyo color varía en función de la cantidad de pigmento y la profundidad a la que se encuentre, según el efecto Tyndall, de una escala de color del negro, cuando se encuentra situado en la

capa córnea, tonalidades marrones en las distintas capas epidérmicas, hasta el azul-grisáceo si el pigmento se localiza en dermis; y la hemoglobina, cuyo rango de colores oscila entre el rojo y los tonos azulados en función también de la localización, del grado de oxidación.

Según Braun RP, 2005 menciona en su trabajo que la Dermatoscopia permite clasificar al melasma sin problema alguno concordando con los patrones objetivos claramente establecidos:

- Melasma epidérmico en el cual se observa la formación de una red regular de color marrón,
- Melasma dérmico en el que se visualiza redes irregulares azuladas,
- Melasmas mixtos en el que se visualiza la combinación de ambas características indicadas

En un estudio comparativo donde se utiliza la visión dermatoscópica y con la lámpara de Wood, se examinaron a 40 pacientes de manera independiente por dos investigadores y realizaron un análisis de concordancia entre ambos métodos y los resultados obtenidos muestran que las lesiones epidérmicas exhiben una red bien marcada, de color uniforme, habitualmente marronácea y espacios claros, característica de melasma recientes. (Tamlar C. 2009 y Yanchapaxi S. 2014). Los melasmas dérmicos poseen una trama o malla irregular, mal delimitada, de una tonalidad más azulada. Las lesiones mixtas tienen áreas de trama más o menos definida (Kang WH2002).

Con lo expuesto por diferentes investigadores se puede afirmar que la dermatoscopia es un método de evaluación prometedor con la posibilidad de realizar una clasificación objetiva del melasma, a través de la disposición del pigmento en la piel sin influencia del fototipo del paciente, las alteraciones vasculares, variaciones en el colágeno dérmico o el uso de productos tópicos. A su vez permite la visualización del componente vascular presente en un gran número de pacientes, que, según publicaciones recientes, puede tener relevancia en materia de patogenia y terapéutica. (Yanchapaxi S. 2014)

### **6.3.9 Escala de MASI (Melasma Area and Severity Index)**

El Escala de MASI es el método clinimétrico que permite establecer con mayor precisión la severidad del trastorno de una manera más sistemática. La evolución del melasma es crónica, con gran tendencia a la recurrencia tras la exposición solar en aquellos casos que remiten. Por esto, el tratamiento es prolongado y los cuidados generales se deben realizar de por vida. (Arellano Mendoza, y otros, 2007)

La severidad del melasma se puede documentar clínicamente en función de la superficie afectada, el color, la homogeneidad de la mancha y por el tiempo de evolución. En la siguiente tabla se clasifica todos los métodos de evaluación en leve, moderado y severo, cabe recalcar, que para la realización de este estudio se utilizara el método numerado como 4 en la tabla que es el MASI, pero la escala modificada del mismo.

**Tabla 9.** Método de evaluación de la severidad del melasma

Método	Evaluación de la Severidad		
	Leve	Moderado	Severo
1. Intensidad de la mancha en comparación con la piel normal	Manchas café claro	Manchas café oscuro	Manchas café oscuro a grisáceo
2. Superficie total	<25%	26% - 50%	>50%
3. Evolución	< de un año	> de un año	Varios años
4. MASI	≤ 15	16-31	≥ 32
5. Histológico	Epidérmico	Epidérmico o dérmico	Epidérmico y dérmico
6. Calidad de vida	Podría no impactar la calidad de vida	Impacta la calidad de vida	Impacta la calidad de vida

*Fuente: Extraída de Arellano, 2007*

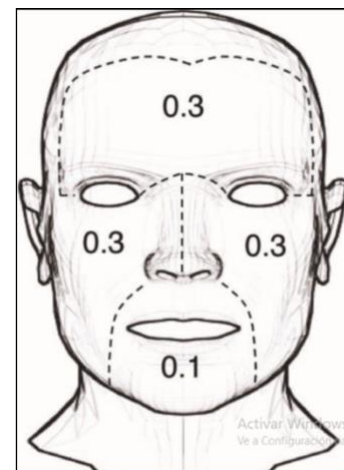
Según Morgado (2018) indicó en sus investigaciones que la gravedad del melasma se puede cuantificar a través de la escala MASI, esta escala es utilizada para valorar la respuesta en la mayoría de los ensayos clínicos a pesar de que en la práctica clínica no es muy utilizada. Como se puede observar en la figura 15 se presenta la manera de cuantificar la escala y se señalan los puntos de corte para calificar a los pacientes como portadores de un melasma leve, moderado o severo.

El MASI inicialmente divide la cara en cuatro áreas: frente (F), malar derecho (MD), malar izquierdo (MI), y el mentón (M, peribucal), que corresponde al 30%, 30%, 30% y 10%, respectivamente, de la superficie total o área (A) de la cara.

Posteriormente los parámetros a calificar son: el porcentaje del total del área afectada en una escala de cero (no afección) a seis (90% a 100% de afección); oscurecimiento o intensidad de la pigmentación (O); homogeneidad de la pigmentación (H) (grade a1) y finalmente, se calcula el porcentaje del área afectada en función con las variables consideradas utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{MASI} = 0.3 (\text{OF} + \text{HF}) \text{AF} + 0.3 (\text{OMD} + \text{HMD}) \text{AMD} + 0.3 (\text{OMI} + \text{HMI}) \text{AMI} + 0.1 (\text{OM} + \text{HM}) \text{AM}$$

Donde 0.3 y 0.1 son los porcentajes respectivos del área facial total a evaluar (Figura 15). El rango de severidad oscila de 0 a 48. En años recientes se ha simplificado la fórmula del MASI eliminando la homogeneidad (h) de las manchas, debido a que es un parámetro subjetivo, difícil de evaluar confiablemente, lo cual ha dado lugar al masi modificado (MMASI) (grade a1) (Arellano, 2018)



**Figura 15.** Representación de cuantificación de la escala MASI  
**Fuente:** Extraída de Arellano, 2007

**Tabla 10.** Melasma Area and Severity Index (MASI)

<b>Índice de severidad y área del melasma (MASI) (0 a 48 puntos)</b>	
<b>Evaluación de A</b>	
Frente (30% de la puntuación)	
Región malar derecha e izquierda (30% de la puntuación cada una)	
Mentón (10% de la puntuación)	
<b>A de la zona afectada (0 a 6 puntos)</b>	
0 = no afectada	
1 = afectación menor del 10%	
2 = afectación entre el 10 y el 29%	
3 = afectación entre el 30 y el 49%	
4 = afectación entre el 50 y el 69%	
5 = afectación entre el 70 y 89%	
6 = afectación entre el 90 y 100%	
<b>Grado de P y H (0 a 4 puntos)</b>	
1 = ausente	
2 = moderado	
3 = marcado	
4 = máximo	
$\text{MASI csore}^a = \text{frente } (0,3 \times A \times [P + H]) + \text{region malar derecha } (0,3 \times A \times [P + H]) + \text{región malar izquierda } (0,3 \times A \times [P + H]) + \text{mentón } (0,1 \times A \times [P + H])$	
A: área; H: homogeneidad; MASI: Melasma Area and Severity Index; P: pigmentación	
<sup>a</sup> En algunos estudios se ha utilizado la escala modificada del masi (MASIm, 0 a 24 puntos), la cual agrupa en un solo ítem llamado oscurecimiento (darkness [D] la P y H, con una puntuación de 0 a 4 (ausente, muy leve, leve, marcado y grave)	

**Fuente:** Elaborada por Morgado, 2018

Recientemente se ha desarrollado un índice más para la evaluación de la severidad del melasma, el cual toma en cuenta el área de afección (lado derecho vs. lado izquierdo de la cara + área nasal) y la intensidad de la pigmentación, graduada del 0 al 4. Sin embargo, dicho índice sólo ha sido aplicado a un fototipo en particular (GRADE C2) (Arrelano Mendoza, y otros, 2018)

En la clínica del melasma de las pacientes en estudio de esta investigación se aplicará el método mMASI (MASI modificado) como valoración clínica, se explica en la siguiente tabla.

Determinación del puntaje de MASI modificado (mMASI) Abreviatura: MASI, área de melasma e índice de severidad		
Ubicación de melasma	Puntuación	Calculo total de escala
Frente	(0.3)(A)(D)	Frente MASI modificado+ Malar Izquierdo MASI modificado+ Malar Derecho MASI modificado+ Barbilla MASI modificado = Total MASI modificado
Malar Izquierdo	(0.3)(A)(D)	
Malar Derecho	(0.3)(A)(D)	
Barbilla	(0.1)(A)(D)	
<b>A. Área de partición clasificada de 0 a 6</b>		<b>D. Oscuridad clasificada de 0 a 4</b>
0 indica ausencia; 1: <10%		0 indica ausente 1: leve

2: 10% a 29%	2: moderado
3: 30% a 49%	3: marcado
4: 50% a 69%	4: severo
5: 70% a 89%	
6: 90% a 100%	

El rango de puntuación total de mMASI es de 0 a 24 y se calcula sumando puntuaciones para 4 áreas de la cara.

**Donde**

- Melasma Leve  $\leq 8$
- Melasma moderado 9 -16
- Melasma Severo  $\geq 16$

(Crespo Azanza, 2018) y (Rodrigues, Ayala Cortés, & Rodríguez Arámbula, 2016)

**6.3.10 Estudio histopatológico**

Otra de las formas diagnósticas del melasma encontramos bien referenciada la prueba histopatológica, técnica invasiva con el consiguiente riesgo estético, por lo que se limita a los casos con dudas diagnósticas, para descartar malignidad. Los primeros estudios histológicos de la literatura han caracterizado al melasma según el depósito del pigmento en tres categorías: epidérmico, epidérmico/dérmico, y dérmico (Sánchez NP, 1991).

**6.3.11 Conducta terapéutica del Melasma**

El tratamiento del melasma es un reto para el dermatólogo, considerando que la clave para un brindar un tratamiento con éxito es el conocimiento de la fisiopatología de las lesiones, un dominio completo de la farmacodinamia de las sustancias químicas, y, por otra parte, es fundamental un amplio conocimiento médico que permita realizar un correcto diagnóstico, entre lesiones hipercrómicas benignas de la piel y las que son malignas, o tienen posibilidad de malignizarse. (Arrellano Mendoza, y otros, 2007)

**6.3.12 Consideraciones iniciales en la terapia del Melasma**

Las terapias empleadas hasta el momento van dirigidas a disminuir la proliferación y el crecimiento de los melanocitos e inhibir la formación de melanosomas y promover su destrucción, pero eliminarlas en su totalidad es bastante complejo. Balkrishnan R 2004.

Existen actualmente variadas opciones de tratamiento que incluyen agentes hipopigmentantes, *peeling* químico, dermoabrasión, láser, entre otros (Grimes PE 1995). El tratamiento que ha prevalecido involucrado tradicionalmente la triada: a) protector solar, b) cremas despigmentantes y c) tiempo” (Yanchapaxi S. 2015). Cada uno de estos en sus amplias variedades, según tipo de piel y sensibilidad de esta.

Siempre se busca la prevención o disminución de la hiperpigmentación que responda a las necesidades del paciente, tanto en severidad como en extensión; el seguimiento y tratamiento continuo esperan la no recurrencia del melasma y lo menores efectos adversos.

Resultados esperados de las terapias y recomendaciones al paciente con melasma.

1. Fotoeducación: permite evitar los factores de riesgo endógenos profundizando en el estudio de cada paciente para alcanzar una respuesta satisfactoria al tratamiento, con ello el apego al mismo. Según (Arrellano Mendoza, y otros, 2018) se pueden alcanzar niveles de apego cercanos a 90% cuando se da una buena relación médico-paciente enfatizando en los aspectos como la cronicidad del trastorno, la búsqueda de cambios en el estilo de vida y la ocupación, evitar la exposición al sol aún en días nublados, y es

indispensable el cambio de hábitos, como el uso de ropa y complementos (sombreros, lentes, paraguas, etc.) para el tratamiento y control del melasma (GRADE B1).

2. Además, debe analizarse la posibilidad económica del paciente para sostener la terapéutica durante el tiempo necesario, a fin de prescribir una alternativa acorde con sus condiciones socioeconómicas que garantice un resultado que cumpla con sus expectativas para minimizar el riesgo de abandono de tratamiento. Si no se logra convencer para modificar los hábitos y costumbres antes mencionados, no se cumplirá con las medidas preventivas, lo que generará fracaso terapéutico, cronicidad, recidiva, multitratamiento y, en consecuencia, un melasma recalcitrante. (Arrelano Mendoza, y otros, 2018)
3. Dentro de las recomendaciones generales brindadas por el médico incluyen la interrupción de cosméticos con fragancias de origen furanocumarínico, medicamentos fototóxicos u otros productos que favorezcan la hiperpigmentación de la piel.
4. Incluir complementos alimenticios que ayudan a mejorar el estado de la piel, a prevenir la aparición de nuevas manchas y a disminuir las existentes; a base de licopeno, vitamina D y otros antioxidantes.
5. Fotoprotección: El GMPETP concluyó que es la medida terapéutica más importante en el tratamiento del melasma, Todos los pacientes, independientemente del grado de severidad del melasma, deben utilizar fotoprotección diaria, constante y permanente (GRADE A1). (Arrelano Mendoza, y otros, 2018)
6. Utilizar exfoliantes adecuados al tipo de piel (físicos, químicos o enzimáticos) de 1 a 3 veces por semana.
7. Despigmentantes por la noche, elección del más adecuado en función del tipo de mancha y tipo de piel: en la medida en que el médico enfatice estas indicaciones y el paciente se apegue a ellas, se obtendrán mejores resultados con la terapia despigmentante.

### **6.3.13 Principales modalidades terapéuticas del melasma**

- a) Protección solar
- b) Cremas con agentes despigmentantes
- c) Retinoides tópicos
- d) Corticoides tópicos
- e) Fórmulas combinadas
- f) *Peelings* químicos
- g) Láser
- h) Otros: Rucinol, ácido tranéxico, antioxidantes
- i) Maquillaje mineral

### **Fotoprotección**

Desde el estudio de Gabard en 1999 resaltaron la importancia de definir primero el tipo de producto fotoprotector a utilizar, para seleccionar el tipo de filtro solar adecuado para cada persona. Actualmente, se debe indicar el uso de pantallas o filtros solares que protejan la exposición tanto a los Rayos UVA como de UVB por sus implicancias clínicas, lo que debe ser permanente y sostenida independiente del tratamiento prescrito.

En el grupo de consenso de (Arrelano Mendoza, y otros, 2018) recomiendan el uso de filtros solares de amplio espectro con Factor de Protección Solar (FPS) de mínimo de 30 o 50, con adecuada fotoestabilidad, sustentividad y con re-aplicación adecuada en cantidad y frecuencia.

TIPOS	CARACTERÍSTICAS
Bloqueador solar o protector solar físico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refleja los rayos del sol (UVA y UVB) de la piel, impidiendo que penetren la dermis.</li> <li>• Característica: espesos al tacto y su color son usualmente blancos.</li> <li>• Consistencia más gruesa y opaca. Llegan a ser poco estéticos.</li> <li>• La mayoría utilizan óxido de titanio u óxido de zinc como ingrediente activo. Aplicar bloqueador solar de 20 a 30 minutos antes de salir al sol.</li> </ul>
Protector solar o protector solar químico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Filtra los rayos ultravioletas (UV) del sol y los mantiene apagados.</li> <li>• Protegen contra los rayos UVB, pero no todos ofrecen contra los UVA.</li> <li>• Característica: Suelen ser transparentes e invisibles al aplicarlos, lo que hace que se difumine con mayor rapidez y deban ser reaplicados.</li> <li>• Algunos están formulados para incluir repelente de insectos, ya sea de tipo natural o que incluye químicos artificiales.</li> <li>• <b>La AAD no recomienda el uso de estos</b></li> </ul>
Pantalla solar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El objetivo es que ningún tipo de radiación llegue a la piel.</li> <li>• Reflejan o dispersan en el rango UV visible de 290 a 770 nanómetros de longitud de onda.</li> <li>• Previene o minimiza el bronceado y las quemaduras por el sol.</li> </ul>
Filtro solar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los filtros solares reflejan, absorben y esparcen tanto los rayos UVA-UVB contra ambos tipos de radiación.</li> <li>• El uso de lociones, cremas o geles que contienen filtros solares puede ayudar a proteger la piel del envejecimiento prematuro y el daño que puede conducir al cáncer de piel.</li> <li>• Los filtros ultravioletas son los ingredientes activos de las cremas solares.</li> <li>• Existen dos tipos de filtros: los químicos y las pantallas minerales. Los filtros son componentes de bloqueadores solares.</li> </ul>

**Tabla 11.** Características de los tipos de fotoprotección, AAD (American Academy of Dermatology).

**Fuente:** <https://cmujer.com.mx/diferencias-bloqueador-protector-filtro-y-pantalla-solar/>

### 6.3.14 Clasificación del tratamiento tópico para melasma

En la investigación realizada por Rivas y cols (2013) consideran que el uso de despigmentantes tópicos es el estándar de oro. Pero el acompañamiento de este es indispensable por lo tanto de tenerse claro cuales serian las combinaciones mas acertadas, y a su vez dar las recomendaciones al paciente.

**Figura 18.** Mecanismo de acción de fármacos Fuente (Arellano Mendoza, y otros, 2007)

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
<b>Fenólico</b>	
<b>Hidroquinona</b>	Inhibe la actividad de la tirosinasa y la síntesis de ADN y ARN induciendo a la disminución en la síntesis de melanina.
<b>No Fenólicos</b>	



<b>Retinoides</b>	Inducen descamación epidérmica, aumentando el recambio epidérmico. Inhibe el factor de conversión de la tirosina y dopacromo sin causar toxicidad al melanocito interfieren con la transferencia de melanosomas a los queratinocitos.
<b>Ácido azelaico</b>	Inhibe la tirosina, bloquea los sistemas de oxidorreducción mitocondriales y la síntesis de ADN.
<b>Ácido kójico</b>	Bloquea la síntesis de dopa y dopaquinona. Previene la transformación de dopacromo a eumelanina.
<b>Vitamina C y E</b>	Promueve la conversión de melanina a melanina incolora (leucomelanina). Se combina con vitamina E para producir una sinergia. Dependiendo del vehículo que se utiliza, puede cambiar su efectividad.
<b>Niacinamida</b>	Inhibe la melanogénesis por disminución de la transferencia de melanosomas.
<b>Corticoides tópicos</b>	No se recomiendan como monoterapia por inhibición no selectiva de la melanogénesis, porque su acción antiinflamatoria disminuye la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y promueve la disminución del recambio epidérmico por acción citostática. En formulaciones combinadas, disminuyen la irritación de otros agentes despigmentantes.
<b>Glabridina</b>	Inhibe la tirosinasa y posee propiedades antiinflamatorias.
<b>Ácido tióctico</b>	Es un inhibidor que compite con la tirosinasa. Inhibe los metabolitos intermedios entre la dopaquinona y los metabolitos indólicos.
<b>Alfa hridroxiácidos</b>	Promueven la exfoliación del estrato córneo. Dispersan la melanina en la capa basal de la epidermis. Se usan en combinación con otros despigmentantes o como terapias ablativas.
<b>Combinaciones</b>	Dos o tres despigmentantes tópicos con la finalidad de aumentar su efecto y disminuir la frecuencia de efectos adversos.

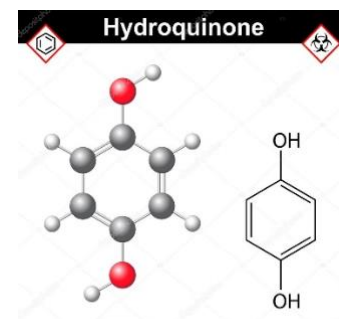
Fuente: (Arellano, 2007)

En este cuadro se describe la función de cada uno de ellos, y es de gran interés en esta investigación dado que el trabajo que realizaremos va enfocado en utilizar hidroquinona y alfa hidroxiaácidos como tratamiento de las pacientes en estudio; por esta razón se describirá en específico estos dos fármacos.

### 6.6.15 Tratamiento con Hidroquinona (hq)

Es una sustancia de textura pulverulenta, aspecto cristalino y color blanco. También es un compuesto fenólico derivado del benceno, Su fórmula molecular es  $C_6H_4(OH)_2$ ; conocido químicamente como 1,4-dihidroxibenceno, Su nombre sistemático es 1,4-benzenodiol o p-dihidroxibenceno, es hidrosoluble muy inestable principalmente con su éter monobencílico (monofenona), que genera despigmentación irreversible.

**Mecanismo de acción:** es mediante la inhibición de la oxidación enzimática de la tirosina y fenol oxidasas. Se une covalentemente a histidina o interactúa con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa. También inhibe la síntesis de ARN y ADN y puede alterar la formación de



**Figura 16.** Fórmula química de la Hidroquinona

**Fuente:**

<https://sp.depositphotos.com/81846520/stock-illustration-hydroquinone-chemical-formula.html>

melanosomas, por lo tanto, dañar selectivamente melanocitos. Estas actividades suprimen los procesos metabólicos de los melanocitos que inducen disminución gradual de la producción de pigmentos de melanina.

Es decir, actúan sobre el melanocito al interferir con la melanogénesis e impedir el efecto de la tirosinasa para que la tirosina se convierta en DOPA, también actúan en la oxidación; pueden producir destrucción de melanocitos, causada por metabolitos intermediarios que originan muerte celular por vacuolización de citoplasma y alteración de orgánulos. Sólo actúan en la formación de la nueva melanina, y se ha documentado disminución del número de melanosomas e incremento de las células de Langerhans. Esta forma de despigmentación ha tratado de explicarse por la teoría de autodestrucción de melanocitos, o por un mecanismo autoinmunitario.

Según las consideraciones en el consenso del equipo de expertos del estudio de Arellano (2018), la hidroquinona es un agente despigmentante, con muy buen perfil de seguridad sistémica, por lo que se puede utilizar de forma tópica hasta en 4%; no tiene efectos adversos sistémicos de relevancia, según nivel de evidencia GRADE B2.

Se incrementa su efecto despigmentante al combinarse con otros fármacos, tal como se puede encontrar en el mercado en la presentación de alternativas que incluyen las dobles y triples combinaciones. Con la triple combinación (hidroquinona/tretinoína/ fluocinolona acetona) se han obtenido resultados con 75% a 77% de mejoría en melasma moderado o severo. La tretinoína previene de la oxidación de la hidroquinona y aumenta su penetración epidérmica. Esta combinación se desarrolló para potenciar la eficacia de cada ingrediente, acortar la duración del tratamiento y reducir el riesgo de efectos adversos.

En la actualidad, puesto que es eficaz y aún no se ha logrado mayores avances, sigue utilizándose la fórmula propuesta por Albert Kligman en 1975, conocida como el Trío de Kligman que se trata de una combinación de hidroquinona, ácido retinoico y un corticoide. El corticoide se utiliza para calmar el efecto irritante del ácido retinoico. Esta combinación debe utilizarse durante 4 a 8 semanas con reducción progresiva hasta la suspensión; debido a que el compuesto incluye esteroide tópico no es recomendable utilizarla por más tiempo debido al riesgo de atrofia cutánea.

#### **6.6.15.1 Indicaciones para la Hidroquinona**

La hidroquinona se emplea en el tratamiento de efélides (pecas), melasma, hiperpigmentación postinflamatoria y lentigo actínico. Numerosos estudios demuestran su eficacia en el tratamiento de estos desórdenes de la pigmentación1.

Se recomienda el uso preparados 2 veces/día. Si aparece irritación, aplicar 1 vez/día (noche), y si la irritación persiste, suspender el tratamiento. Para que el tratamiento sea eficaz, se debe prolongar durante varios meses, no excediendo los seis. Parece que no hay diferencia de eficacia entre las concentraciones del 2 y el 5%, si bien al 2% es menos irritante.

En pacientes latinoamericanos se recomienda la combinación triple como primera línea, o doble (hidroquinona más retinoide tópico) en caso de contraindicación para el uso de esteroide. Alternativamente, puede utilizarse en monoterapia al 4%, retinoide tópico o ácido azelaico al 20%, nivel de evidencia grade a1. (Arellano, 2018)

Con respecto a la utilización prolongada de las cremas de hidroquinona (en concentración 6 al 8%) en el estudio de Frindlay et al. (1975) observaron casos de ocronosis en la población negra en Sudáfrica. Estudios posteriores mostraron que frecuentemente causaban hiperpigmentación post-inflamatoria en estas poblaciones con el uso de concentraciones cada vez mayores, a pesar de los datos de irritación, sensación de ardor, el cuadro clínico se malinterpretaba como una indicación de que la crema era potente en sus efectos blanqueadores de la piel, su uso continuado dio lugar a la hiperpigmentación irregular (Engasser, P. 1981).

#### **6.6.15.2 Contraindicaciones**

Los principales efectos adversos cutáneos reportados si las concentraciones son mayores de 4% incluyen: dermatitis por contacto irritativa y alérgica leve a moderada en el área de aplicación, pigmentación postinflamatoria, ocronosis cuando se usa por períodos prolongados, decoloración ungueal, siendo estos reversibles, acromia en confeti y milium coloide; por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con piel sensible, antecedentes de dermatitis y que se encuentren bajo vigilancia médica (GRADE A1). (Rendón, 2006)

Al igual, el uso prolongado ha registrado ocronosis, los estudios ultraestructurales muestran depósitos de un material amorfo electrodenso en las fibrillas elásticas y degeneración de estas. En exposición ocupacional prolongada puede tener efectos genotóxicos y causar cánceres hemolinfáticos como leucemia; en estudios en animales causa cáncer renal.

Otra reacción es la leucodermia que afecta cualquier parte de la piel; predomina en cara, manos y pies: está constituida por manchas acrómicas lenticulares o en forma irregular, de tamaño variable, a menudo permanentes, que aparecen en el sitio o a distancia de la aplicación de la hidroquinona o sus derivados.

#### **6.6.15.3 Toxicidad de la Hidroquinona**

Según datos de la FDA (1982), indicó que la hidroquinona en productos farmacéuticos de venta libre en 1.5 a 2% fue reconocida como segura y efectiva. Después de revisar los datos sobre toxicidad sistémica relacionada a esta sustancia, el Panel de Revisión Asesor de la FDA en su propuesta sugirieron que una prueba de parche abierto debe hacerse en un área pequeña antes de usar el producto en el rostro. Para el año 2006 la FDA recomendó realizar estudios adicionales con el fin de determinar si existen riesgos adicionales en los humanos sobre el uso de hidroquinona.

La toxicidad tópica surge debido a que es un oxidante fuerte que convierte rápidamente en el melanocito los productos tóxicos, pbenzoquinone y hydroxybenzoquinone, estos subproductos pueden causar despigmentación (Draelos, 2007).

Es un agente tóxico por ingestión directa produciendo una irritación del tracto intestinal, según con estudios de laboratorio al ingerir tan solo un gramo causa tinnitus (zumbido en los oídos), náuseas, vómito, dificultad para respirar, cianosis (coloración azulada de la piel), convulsiones (movimientos musculares involuntarios), delirio (perturbación de la realidad) y colapso (notable disminución de la actividad física y mental, pulso débil). La mortalidad sobreviene luego de la ingestión de 5 gramos.

#### **6.6.16 Tratamiento con Alfa-hidroxiácidos (AHA)**

Los alfa hidroxiácidos son los más representativos dentro del grupo de los hidroxiácidos. Pertenecen a una clase de compuestos químicos que consisten en un ácido carboxílico sustituido con un grupo hidroxilo en el carbono adyacente en la posición alfa. También denominados

ácidos frutales ya que suelen obtenerse de frutas y vegetales. Estos ácidos mejoran la textura y la calidad de la piel. (Vera Toledo, López Rojas, & Torres Yépez, 1995)

Pueden ser naturales o sintéticos; son hidrosolubles, la naturaleza linear alifática de la estructura de los AHA influye en su solubilidad en el agua dándoles la característica hidrofílica, siendo más apropiados para pieles normales o secas. A diferencia de lo beta-hidroxiácidos que son liposolubles.

Se han estudiado tanto los efectos clínicos como histológicos de estos ácidos, siendo de suma importancia para la correcta aplicación hacer un buen diagnóstico de la piel en la cual se va a utilizar (tipo, zona, patología, sensibilidad, etc.) para poder elegir el pH, la concentración, la base, las asociaciones, la frecuencia, la duración, etc., y así ofrecer el mejor tratamiento al paciente.

#### **6.6.16.1 Propiedades de los alfa hidroxiácidos**

La homeostasis u homeodinámica (Damasio, 1999) es un proceso natural en todo nuestro cuerpo en donde mueren millones de células para dar paso a células nuevas brindando una apariencia más radiante, principalmente en la etapa de la juventud cuando la transformación se da muy rápidamente.

En el transcurso de los años hay una gradual desaceleración en el recambio celular, causando una acumulación de células muertas en la superficie de la piel dejando la piel áspera y escamosa, engrosada, descolorida, más arrugada, opaca dando un aspecto de cansado y envejecido por aumento de la flaccidez y firmeza de la piel de la cara; por lo que se considera que promueve la renovación natural de la piel.

Entre los factores que afectan el recambio celular está los factores ambientales, el paso del tiempo, fotoenvejecimiento de la piel o daño solar, la pérdida de estrógeno en la menopausia, el estrés, la piel seca, piel grasa y acnéica, hiperqueratosis pueden afectar este proceso natural.

Está científicamente demostrado que estos compuestos mejoran a una apariencia saludable de la piel en cuestión de días con su uso continuado. Además, favorece estimulando la formación del colágeno y elastina por la propia piel y atenúan en forma genuina las arrugas y líneas de expresión proporcionando más flexibilidad y luminosidad al rostro.

#### **6.6.16.2 Indicaciones de Uso**

Los alfa hidroxiácidos no pueden exfoliar en las áreas aceitosas de la cara, como el centro de la frente, nariz y barbilla, en individuos con piel muy grasa es importante desengrasar la piel completamente para obtener beneficios óptimos. En el tratamiento del acné se usa en concentraciones al 2% o menos y, recientemente, en altas concentraciones se ha utilizado para peeling químico por su efecto exfoliante siendo su beneficio más evidente en este grupo.

Los AHA son potenciadores ya que facilitan la absorción de los otros componentes (cremas), estos pueden atravesar a las capas internas de la piel, mejorando la absorción de los principios activos y, por otra parte, disminuye la pérdida de agua en la epidermis proporcionando una adecuada hidratación a la piel.

Desde 1974 se han publicado acerca de las propiedades terapéuticas de los alfa hidroxiácidos en distintas patologías dermatológicas como acné, piel seca, poros dilatados, comedones, espinillas, microquistes, hiperpigmentación por cualquiera de sus causas, las que

son manejadas con cremas cosméticas que suelen estar en concentraciones inferiores al 20% y se pueden usar sin preocuparse por la exposición al sol ya que no son fotosensibles, así que no absorben radiaciones solares. (Vera Toledo, López Rojas, & Torres Yépez, 1995)

La FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos) recomienda que la concentración de AHA no supere el 10% en los productos de venta libre. En los productos de uso cotidiano, como limpiadores, tónicos y cremas hidratantes suelen tener concentraciones más bajas de alrededor del 5% ya que tienen un efecto acumulativo. Los productos más concentrados, como los que se usan para el peeling facial, se deben aplicar solo dos o tres veces por semana. Los productos para exfoliaciones que se realizan en una clínica bajo una estricta supervisión médica pueden tener concentraciones de hasta el 70%. (Neutrogena, 2017)

### 6.6.16.3 Efectos Adversos

Si nunca se ha usado los AHA, se experimentan ligeros efectos secundarios mientras la se adapta al producto, por ejemplo, ardor, picor, ampollas o dermatitis (eccema). Para reducir el riesgo de sufrir estos efectos secundarios, se recomienda el uso de productos de AHA cada dos días. A medida que la piel se acostumbra.

También hay que tener mucho cuidado con la exposición al sol. Los efectos exfoliantes de los AHA (Alfa Hidroxiácidos), pueden hacer que la piel sea más sensible a los rayos UV hasta una semana después de su uso, por lo que se debe usar protector solar diariamente (SPF 50) y aplicarlo con frecuencia para evitar quemaduras solares. (YCL, 2020)

### 6.6.16.4 Tipos de alfa-hidroxiácidos

Son exfoliantes químicos (figura 21) que eliminan la acumulación de células muertas para dejar la piel más suave. La exfoliación es necesaria para tratar el envejecimiento, el daño del sol, las manchas oscuras y el acné.

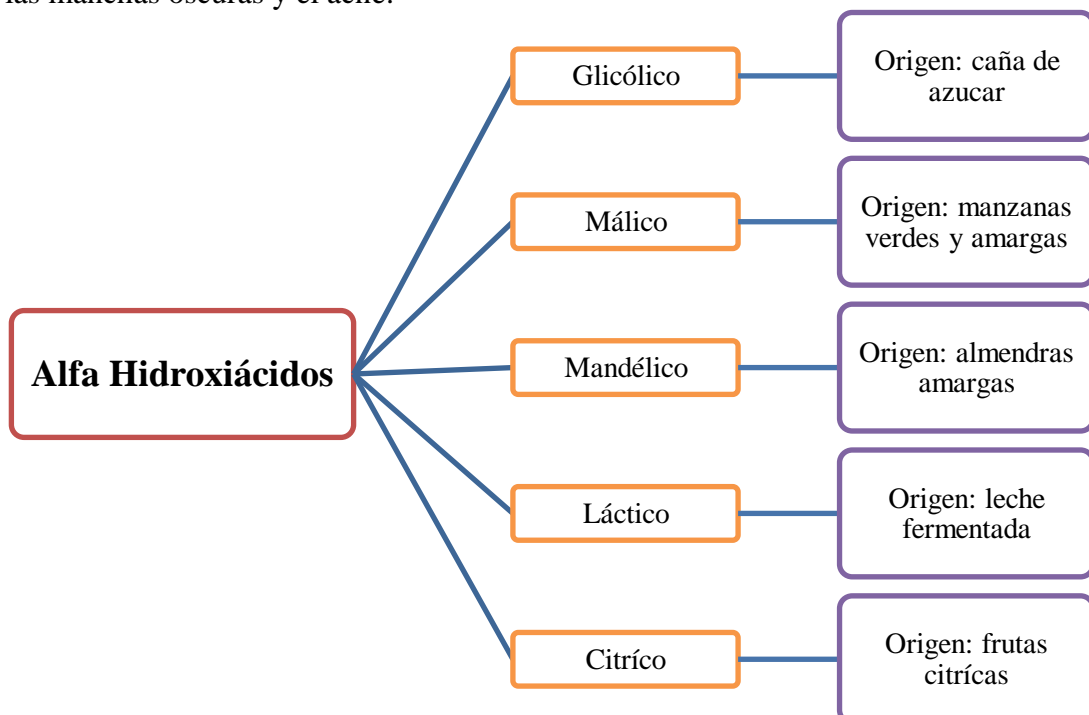


Figura 21. Tipos de AHA.

Fuente: <https://hortensia.com.uy/blog/el-nuevo-alfabeto-que-son-los-acidos-aha-y-bha-45>

Los compuestos de esta clase se usan a escala industrial e incluyen las siguientes sustancias que difieren en sus estructuras moleculares; el Ácido glicólico, el Ácido láctico, el Ácido málico, el Ácido mandélico, el Ácido cítrico, el Ácido tartárico.

Existen diversos productos con base a alfa hidroxiaácidos dentro de sus formulaciones, lo recomendado es que sea el dermatólogo el que asesore la selección del más indicado para que cubra cada tipo de necesidad. Actualmente se está combinando 3 hidroxiaácidos, creándose los trihidroxiaácidos (THA) o ácidos de fruta triples: el ácido glicólico se combina con el ácido málico y el ácido cítrico; por el momento no se cuenta con datos disponibles para demostrar el aporte de los cócteles de ácidos alfa hidroxiaácidos, los cuales tienen mayor aplicación en dermatología principalmente el ácido láctico y el ácido glicólico.

En el presente estudio se utiliza los alfa hidroxiaácidos en combinaciones en un solo producto en el que se incluyen el ácido glicólico, el ácido mandélico, el ácido kójico y el ácido fítico mas un antioxidante en este caso Niacinamida.

- **Ácido glicólico (ag):**

Es un ácido orgánico natural, monocarboxílico que se extrae de la caña de azúcar no tóxico, no teratogénico, no fotosensibilizante. Su pequeño tamaño molecular conteniendo sólo dos átomos de carbono permite una mejor penetración más rápida y efectiva en la piel, por este motivo es el único de lograr un efecto de peeling químico superficial y profundo. No se conoce toxicidad sistémica por absorción cutánea.

En la epidermis penetra a través del estrato córneo y en el nivel de formación de este, compite con los enlaces iónicos que unen los corneocitos, disminuyendo su cohesión y originando un nuevo estrato córneo, una piel más saludable, elástica y flexible. A concentraciones altas produce epidermólisis, por lo que se utiliza para peeling químico cutáneo. En la dermis: interviene en la biosíntesis de glicosaminoglicanos dérmicos, induce la síntesis de colágeno.

Se emplea en piel con resequedad, elastosis, hiperpigmentación, piel grasa, ictiosis, acné, manchas seniles, arrugas, psoriasis y otras condiciones que se acompañan de hiperqueratosis como verrugas planas, queratosis solares/seborreicas.

En los estudios de Rendón (2006) y Guevara (2003) se señala que el ácido glicólico en monoterapia no es efectivo en el tratamiento del melasma. Según Arellano (2018) su uso en esta patología se limita a la combinación con otros despigmentantes en concentraciones del 5 al 10%, en los cuales incrementa su eficacia, dicha información con un nivel de evidencia GRADE B1.

### **Ácido mandélico**

El ácido mandélico es un ácido derivado de las almendras amargas, tiene las mayores moléculas, por lo que tarda más tiempo en actuar, y presenta una absorción más lenta pero podría ser la mejor opción para las pieles sensibles. Su ligera acción abrasiva elimina imperfecciones y reduce marcas en el rostro. Además, funciona contra la hiperpigmentación, las manchas en la cara producidas por el sol o por la edad, reduce el grosor de la capa córnea de la piel y facilita que la epidermis sea renovada ya que disminuye la cohesión de los corneocitos, activa la regeneración celular y promueve un estrato córneo mas fino, flexible e hidratado

El ácido mandélico posee un pKa de 3.41, por lo que su capacidad para incrementar la síntesis de colágeno, elastina y glicosaminoglicanos (GAGs) en la dermis papilar es mayor que la de otros AHAs como el ácido glicólico (pKa = 3.83). Químicamente, el ácido mandélico posee una estructura similar a la de otros antibióticos de amplio espectro. Controla y normaliza la cantidad de grasa al penetrar en el folículo piloso y reduce la presencia de P. acnés, mejorando el aspecto de pieles con pústulas inflamatorias, comedones, acné papular, folitculitis y rosácea. Además, la preparación de la piel con ácido mandélico 2-4 semana antes y después de la realización del láser resurfacing, previene la formación de infecciones bacterianas.

### **Ácido Kójico**

Este ácido ofrece los mismos beneficios que la hidroquinona, pero sin su toxicidad, Ha sido demostrado que inhibe la tirosinasa al quelar el cobre necesario para la activación de la enzima lo que le da propiedad despigmentante sobre lesiones vertiginosas y efélides. Actúa en los melanocitos, inhibiendo la síntesis de melanina al bloquear la transformación de la L-TIROSINA, aminoácido precursor de la melanina.

Se encuentra a concentraciones del 1-4% y en combinaciones con hidroquinona o con ácido glicólico; se ha visto que la combinación de ácido kójico con ácido glicólico al 5% funciona tan bien como la hidroquinona al 2%. El grupo de Arellano (2018) hace mención que en la investigación realizada por Burnett (2010) indica que la FDA autoriza el uso tópico sólo en concentración de 2%, siendo esta concentración considerada segura; sin embargo, en monoterapia es efectivo sólo al 4%, y con un efecto despigmentante débil, con un grade b2; en cambio la adición de ácido kójico al 2% a otros despigmentantes aumenta la efectividad de la mezcla en el tratamiento del melasma (GRADE C1)

Tiene una acción blanqueadora y exfoliante sobre las imperfecciones de la piel, se utiliza para tratar las manchas negras en la piel. Se completa con un moderado efecto antibiótico. Para evitar la recidiva de las lesiones se requiere emplear un eficaz bloqueante solar. (Barriga, 2010)

Es producido por especies de Aspergillus y Penicillium, y gran número de cadenas fúngicas aisladas a partir de alimentos fermentados procedentes de Japón, es fácilmente soluble en agua etanol y acetona.

### **Ácido Fítico**

Tiene un mecanismo de acción bloqueando la entrada de hierro y cobre en la formación de la melanina. Tiene una acción de quelación (desintoxica, antioxidante) sobre el hierro, el cobre y el calcio. Además de una acción antioxidante eficaz para tratar el melasma epidérmico cuando se asocia con ácido glicólico en concentraciones de 2% a 4%. Se recomienda su uso en porcentaje de 3% siempre asociado a otros AHA no como terapia única.

### **Ácido Láctico**

Es un monocarboxílico presente en la leche agria, las moléculas de ácido láctico son un poco más grandes, por lo que causan menos irritación, entre sus beneficios está que aporta una hidratación profunda y necesaria para pieles secas o con tendencia a la hiperqueratosis en

talones o codos. Se ha recomendado su uso como monoterapia en concentración de 90%, en peelings cada dos semanas por 5 sesiones observando mejorías después de la quinta semana, presentando mejoría significativa en MASI modificado reduciendo afectación de moderada a leve, los efectos adversos mas frecuentes presentados solo en un 50% de los pacientes tratados, fueron eritema, ardor y prurito leve.

### **Ácido cítrico**

Es un tipo de AHA tricarboxílico presente en las frutas cítricas, se emplea como antioxidante. Entre sus beneficios se destaca que regula el pH de los cosméticos en los que se incluye dentro de sus formulaciones haciéndolos más adecuados para la dermis y menos agresivos.

### **Ácido málico**

Es un dicarboxílico presente en la manzana y ayuda a acelerar el metabolismo cutáneo.

### **Ácido Tartárico**

Es un dicarboxílico presente en las uvas, y sirve para aclarar la piel y eliminar las manchas solares que aparecen con la edad.

## **6.6.17 Tratamiento con Niacinamida**

La deficiencia de vitamina B3 (ácido nicotínico, niacina) provoca la enfermedad sistémica pelagra, que provoca dermatitis, diarrea, demencia y posiblemente la muerte, según su gravedad y duración. La vitamina B3 se utiliza en la síntesis de la familia de coenzimas NAD<sup>+</sup>, contribuyendo al metabolismo energético celular y a los sistemas de defensa. Aunque la nicotinamida (niacinamida) se usa principalmente como complemento nutricional de la vitamina B3, sus usos farmacéuticos y cosmeceúticos se han explorado ampliamente.

La suplementación de nicotinamida restaura el NAD<sup>+</sup> celular y energía mitocondrial, atenúa el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria, mejora la matriz extracelular y la barrera de la piel, e inhibe el proceso de pigmentación en la piel. El tratamiento tópico de nicotinamida, solo o en combinación con otros principios activos, reduce la progresión del envejecimiento cutáneo y la hiperpigmentación en ensayos clínicos.

La nicotinamida aplicada tópicamente es bien tolerada por la piel. Actualmente, no hay pruebas convincentes de que la nicotinamida tenga dianas moleculares específicas para controlar el envejecimiento y la pigmentación de la piel. Se presume que esta sustancia contribuye a mantener la homeostasis de la piel al regular el estado redox de las células junto con varios metabolitos producidos a partir de ella. Así, se sugiere que la nicotinamida será útil como ingrediente cosmeceútico para atenuar el envejecimiento cutáneo y la hiperpigmentación.



#### **6.6.17.1 Regulacion del proceso pigmentario por Niacinamida**

La nicotinamida tiene un efecto variable sobre la síntesis de melanina en el monocultivo de melanocitos. Hay informes de que la nicotinamida aumentó, disminuyó o no tuvo un efecto significativo sobre la actividad de la tirosinasa y la síntesis de melanina.

Por otro lado, en el cocultivo de melanocitos y queratinocitos, el modelo de tejido cutáneo reconstituido o la piel viva, la nicotinamida disminuyó constantemente el contenido de melanina o la pigmentación. Además, la nicotinamida ralentizó la transferencia de melanosomas de los melanocitos a los queratinocitos.

Esto sugiere que la interacción entre los melanocitos y los queratinocitos es importante en la pigmentación de la piel y que la nicotinamida puede afectar indirectamente a los melanocitos al afectar principalmente a los queratinocitos.

## **7. HIPÓTESIS**

El tratamiento con cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) tendrá mayor eficacia y menores efectos adversos que el uso de Hidroquinona al 4% en el manejo del melasma facial en los pacientes que asisten al Centro Nacional de Dermatología "Dr. Francisco José Gómez Urcuyo" durante el periodo de Septiembre 2020- Septiembre 2021

## 8. DISEÑO METODOLÓGICO

### 8.1 Tipo de Estudio:

De acuerdo con el método de investigación el presente estudio es cuasiexperimental, donde se manipulan intensionalmente una o más variables independientes, en este estudio habrá dos grupos a los cuales se les aplicará cada uno de los tratamientos alfa-hidroxiácidos más antioxidante ( $X_1$ ) e hidroquinona ( $X_2$ ), para analizar las consecuencias que la manipulación tiene sobre la variable dependiente (eficacia de los tratamientos), valorado a través del método MASI modificado (**mMASI**). De acuerdo con la clasificación de Hernández, Fernández y Baptista 2014, el tipo de estudio es de correlación. De acuerdo, al tiempo de ocurrencia de los hechos y registro de la información, el estudio es prospectivo, por el período y secuencia del estudio es longitudinal y según el análisis y alcance de los resultados el estudio es analítico (Canales, Alvarado y Pineda, 1996).

En el ámbito (clínico y de salud pública.), la presente investigación es un estudio clínico, el cual se fundamenta en la aplicación del Enfoque Mixto, promueve la integración completa, es de carácter explicativo y se orienta por una generalización analítica para construir y probar teorías (Hernández, Fernández y Baptista 2014).

### 8.2 Área de estudio:

El estudio se realizó en Managua, específicamente en el Centro Nacional de Dermatología – “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, ubicado en Monseñor Lezcano en Managua-Nicaragua, durante el período comprendido entre, Septiembre 2020 – Septiembre 2021

#### **Población de estudio**

Los pacientes que acuden a la consulta en el Centro Nacional de Dermatología – “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, con Melasma facial.

### 8.3 Universo/ muestra

Pacientes que asisten Centro Nacional de Dermatología – “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, con manifestaciones clínicas de melasma para definir la eficacia de los alfa-hidroxiácidos más antioxidantes frente a la hidroquinona mediante la aplicación de estos tratamientos en las pacientes en estudio.

El cálculo probabilístico del tamaño de muestra se realizó utilizando OpenEpi, versión 3, la calculadora de código abierto SSCohort, disponible en el sitio web, utilizando los métodos Kelsey y Fleiss para epidemiología observacional, y tomando como referencia la prevalencia de la enfermedad que afecta entre de 11.3 a 46% mujeres según (Arellano Mendoza, y otros, 2007), utilizando el 11.3% para el cálculo se obtuvo un tamaño muestral de 30 pacientes.

Se realizó la siguiente separación:

15 pacientes que recibirán el tratamiento  $X_1$  (**alfa-hidroxiácidos más antioxidante**)

15 pacientes que recibirán el tratamiento  $X_2$  (**Hidroquinona**).

### **Tamaño muestral: transversal, de cohorte, y ensayo clínico**

Nivel de significación de dos lados(1-alpha)	95
Potencia (1-beta,% probabilidad de detección)	80
Razón de tamaño de la muestra, Expuesto/No Expuesto	1
Porcentaje de No Expuestos positivos	5
Porcentaje de Expuestos positivos	57
Odds Ratio:	25
Razón de riesgo/prevalencia	11
Diferencia riesgo/prevalencia	52

	<b>Kelsey</b>	<b>Fleiss</b>	<b>Fleiss con CC</b>
Tamaño de la muestra - Expuestos	13	12	15
Tamaño de la muestra- No expuestos	13	12	15
Tamaño total de la muestra	26	24	30

#### **8.4 Tipo de muestreo**

El muestreo probabilístico, aleatorizado conformado por los pacientes con manifestaciones clínicas de melasma facial que asisten al Centro Nacional de Dermatología – “Dr. Francisco José Gómez Urcuyo”, donde se seleccionarán de forma intercalada los pacientes que recibirán el tratamiento 1 y 2, de la siguiente manera el paciente 1 incluido en el estudio será tratado con X<sub>1</sub> (**alfahidroxiácidos más antioxidante**), el paciente 2 será tratado con X<sub>2</sub> (**Hidroquinona**), el paciente 3 con X<sub>1</sub>, paciente 4 con X<sub>2</sub>, así sucesivamente, los pacientes serán captados en un periodo comprendido de septiembre 2020 – septiembre 2021.

#### **8.5 Criterios de inclusión:**

- Pacientes con melasma facial
- Mujeres de 20 a 45 años
- Pacientes que estén libre de medicación previa para Melasma Facial.
- Aceptación de participar en el estudio.
- Pacientes que no han sido tratadas con hidroquinona o alfa-hidroxiácido más antioxidante
- Pacientes atendidos en consulta externa y/o emergencia del Centro Nacional de Dermatología.

#### **8.6 Criterios de exclusión:**

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes en lactancia materna.
- Pacientes con alergia conocida a los componentes de los fármacos en estudio.
- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que no puedan acudir a los controles programados.
- Pacientes que no cumplan con el tratamiento y las indicaciones pertinentes.
- Pacientes que presenten RAM graves a los tratamientos.
- Pacientes sin trastornos mentales orgánicos conocidos

#### **8.7 Lista de variables**

##### **OBJETIVO No1**

##### Datos generales

- Edad

- Procedencia
- Ocupación
- Escolaridad

### **OBJETIVO No2**

#### Antecedentes Personales patológicos

- Comorbilidades
- Antecedentes Familiares

#### Antecedentes ginecobstétricos

- Menarca
- Ciclos menstruales
- Planificación familiar
- Número de partos
- Menopausia
- Uso de terapia de reemplazo hormonal

#### Examen clínico inicial

- Descripción de la piel
- Tiempo de evolución
- Fenotipo de piel según clasificación de Fitzpatrick
- Patrón clínico de localización
- Diagnóstico con el uso de lámpara de Wood
- Contorno
- Simetría
- Escala mMASI inicial
- Evolución clínica de la paciente durante el periodo de estudio
- Efectos adversos presentes durante el periodo de estudio
- Escala mMASI final

### **OBJETIVO No3**

- Porcentaje de mejoría de los pacientes en estudio

### **OBJETIVO No4**

- Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados

### 8.8 Matriz de operacionalización de variables (MOVI)

Objetivos específicos	Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de recolección de datos e información y actores	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
<b>OBJETIVO 1</b> Presentar las características sociodemográficas	<b>Datos generales de los pacientes</b>	Edad	Años (cumplidos)	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	Continua
		Procedencia	Urbano		Cualitativa	Nominal
			Rural			
		Escolaridad	Analfabeta		Cualitativa	Nominal
			Primaria			
			Secundaria			
			Técnico			
		Ocupación	Universidad		Cualitativa	Nominal
			Ama de casa			
			Obrera			
			Jubilada			
		Otros				

Objetivos específicos	Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de recolección de datos e información y actores	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
<b>OBJETIVO 2</b> Conocer las características clínicas, los antecedentes patológicos personales y familiares	<b>Antecedentes patológicos</b>	Comorbilidades	Enfermedades o condiciones que puedan estar relacionadas con melasma	Ficha de recolección de datos	Cualitativa	Dicotómica
<b>OBJETIVO 2</b> Conocer las características clínicas, los antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes en estudio	Antecedentes Familiares	Primer grado de consanguineidad	Enfermedades o condiciones que pueden presentar familiares en primer grado de consanguinidad relacionado con melasma	Ficha de recolección de datos	Cualitativa	Dicotómica
	Antecedentes ginecobstétricos	Menarca	Año de inicio de la menstruación	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	Continua
		Ciclos	Regular		Cuantitativa	Nominal
			Irregular		Cuantitativa	Continua
Partos	Número de partos					

Objetivos específicos	Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de recolección de datos e información y actores	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
		Método anticonceptivo	Anticonceptivo oral		Cualitativa	Dicotómica
			Mensual			
			Trimestral			
			Condón			
			DIU			
			Implante subdérmico			
			Anticonceptivo de emergencia			
		Menopausia	Uso de terapia hormonal			
	Examen clínico inicial	Descripción de la piel	Enfermedades o condiciones encontradas en la piel del rostro de los pacientes al momento del estudio	Ficha de recolección de datos	Cualitativa	Dicotómica
<b>OBJETIVO 2</b> Conocer las características	Examen clínico inicial	Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el inicio de la hiperpigmentación a la	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	Continua



Objetivos específicos	Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de recolección de datos e información y actores	Tipo de variable	Categorías Estadísticas	
clínicas, los antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes en estudio		Fenotipo de piel según clasificación de Fitzpatrick	fecha del estudio (en años)	Ficha de recolección de datos	Cuantitativo	Ordinal	
			Tipo I				
			Tipo II				
			Tipo III				
			Tipo IV				
			Tipo V				
		Tipo VI					
		Patrón clínico de localización	Centro Facial		Cualitativa	Dicotómica	
			Maxilar				
			Mandibular				
		Diagnóstico con el uso de lámpara de Wood	Epidérmico				
			Dérmico				
Mixto							
Simetría	Simétricas	Cualitativa	Ordinal				
	Asimétricas						
Contorno	Regular	Cualitativa	Ordinal				
	Irregular						
<b>OBJETIVO 2</b> Conocer las características clínicas, los antecedentes patológicos personales y familiares de los pacientes en estudio	Valoración inicial del Melasma	mMASI	Leve	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	$\leq 8$	
			Moderado			9 -16	
			Severo			$\geq 16$	
	Primera Evaluación	mMASI		Leve	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	$\leq 8$
				Moderado			9 -16
				Severo			$\geq 16$
	Segunda Evaluación	mMASI		Leve	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	$\leq 8$
				Moderado			9 -16
				Severo			$\geq 16$

Objetivos específicos	Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de recolección de datos e información y actores	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
	Tercera Evaluación	mMASI	Leve Moderado Severo		Cuantitativa	$\leq 8$ 9 -16 $\geq 16$
	Evaluación Final	mMASI	Leve Moderado Severo		Cuantitativa	$\leq 8$ 9 -16 16
<b>OBJETIVO 3</b> Determinar el grado de mejoría clínica en los pacientes del estudio	Porcentaje de mejoría del paciente respecto a primer control y último	Diferencia de mMasi Inicial- mMasi Final/mMasi Inicial*100	Valor del porcentaje de mejoría	Ficha de recolección de datos	Cuantitativa	Ordinal
<b>OBJETIVO 4</b> Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados a	Reacciones Adversas	Alfahidroxiácidos más antioxidantes	Ardor Prurito Eritema Eccema Dolor Descamación	Ficha de recolección de datos	Cualitativa	Dicotómica
<b>OBJETIVO 4</b>		Hidroquinona	Ardor		Cualitativa	Dicotómica

Objetivos específicos	Variable Conceptual	Sub-VARIABLES o Dimensiones	Variable operativa/ Indicador	Técnicas de recolección de datos e información y actores	Tipo de variable	Categorías Estadísticas
Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados	Reacciones Adversas		Prurito	Ficha de recolección de datos		
			Eritema			
			Eccema			
			Dolor			
			Descamación			
			Pigmentación			

### **8.9 Métodos, Técnicas e Instrumentos para la Recolección de Datos**

El estudio se llevó a cabo de Fuentes Primarias, estas definidas por Canales, como aquellas de las cuales se obtiene la información por medio del contacto directo con el sujeto de estudio, a través de las técnicas como son la entrevista, observación y el cuestionario. (F. H. de Canales, 1994)

En cuanto al enfoque de la presente investigación, por el uso de datos cuantitativos y análisis de la información cualitativa, así como por su integración y discusión holística-sistémica de diversos métodos y técnicas cuali-cuantitativas de investigación, esta investigación se realiza mediante la aplicación del *Enfoque Filosófico Mixto de Investigación* (Hernández, Fernández, & Baptista, 2014, págs. 532-540).

#### **Fuente de obtención de la información**

La información primaria se obtendrá a través de la ficha de recolección de datos, elaborada a cada uno de los pacientes durante la consulta inicial, para instaurar el diagnóstico de melasma facial.

#### **Técnica para la obtención de la información**

Posterior a la captación del paciente, se procede al llenado de su expediente clínico brindando la información general del paciente, consecutivamente se procede a dar lectura del consentimiento informado al paciente para que este la firme, se continuará realizando el examen clínico donde se caracterizaran las lesiones en piel del paciente, finalmente se le entrega el tratamiento para el cual ha sido seleccionado de forma aleatoria, explicando detenidamente las indicaciones de su uso, y se proporcionará una cita mensual del control durante 3 meses de seguimiento, para el presente estudio se elaboró una ficha de recolección de datos, el cuál se llenará durante la entrevista a los paciente.

#### **Método de Obtención de los Tratamientos**

##### **Tratamiento 1. Alfahidroxiácidos más antioxidantes.**

Es una fórmula en crema de acción sinérgica de 4 alfahidroxiácidos (Ácido Glicólico al 7%, Ácido Kójico al 2%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Mandélico al 6%) y un antioxidante (Niacinamida al 2%), se brindará una presentación en crema de 40g facilitada por laboratorios Dermix para el presente estudio, dicha fórmula puede ser aplicable a todo tipo de pieles, el cual se aplicó sobre la piel previamente limpia, una vez al día en la noche, poniendo una capa fina. Este será acompañado por un fotoprotector solar 50+, que será aplicado en el siguiente horario 7:00am, 11:00am y 2:00pm brindados a los pacientes en la farmacia del CND. Las terapias utilizadas fue en concepto de donación a través de Laboratorio Dermix

##### **Tratamiento 2. Hidroquinona 4%**

Hidroquinona 4% fue obtenida a través de los insumos de la farmacia del CND, se entregó a los pacientes diagnosticados con melasma facial que han sido seleccionados de forma aleatoria para ser tratados con el tratamiento X2, se les brindó una presentación en crema, brindándoles las siguientes indicaciones aplicar sobre el rostro previamente limpio una vez al día, por la noche, evitando contacto con los ojos, heridas abiertas, mucosa o piel irritada, es recomendarle el lavado de

manos luego de la aplicación, igual se les indicó que es esencial proteger la zona a tratar de la exposición solar, igual se les brindó un fotoprotector solar 50+, que será aplicado en el siguiente horario 7:00am, 11:00am y 2:00pm.

### **Instrumento**

Para la presente investigación se elaboró una Ficha de recolección de información, la cual estará codificada para cada paciente con seis dígitos, tomando como referencia la fecha de nacimiento.

Se aplicaron 2 instrumentos de recolección de datos, se describen a continuación:

- **Instrumento 1 (Anexo número 1):** consta de 4 ítems, el primer ítem corresponde a preguntas abiertas y cerradas que dan salida al objetivo No1, el ítem 2, está constituido por preguntas abiertas y cerradas que dan salida al objetivo No2, el ítem 3 corresponde al porcentaje de mejoría dando salida al objetivo No3, y el ítem 4 a través de preguntas cerradas que dan salida al objetivo No4 que corresponde a las reacciones adversas asociadas a las terapias.

### **Procesamiento de la Información**

Primeramente, se diseñó la base de datos correspondiente, luego se tabuló la información proveniente de las fichas de recolección de los datos con fuente de expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se realizó el control de calidad de las informaciones recolectadas, después se analizaron los datos y se realizó el plan de análisis estadísticos pertinentes a través del programa estadístico Spss v23 para Windows, y en Microsoft Excel 2021 se elaboró las tablas y gráficos. Se elaboró un informe en Microsoft Word 2021. Los resultados del estudio se presentaron en diapositivas a través de Microsoft Power Point 2021.

### **Plan de análisis**

Se llevó a cabo en el estudio, los siguientes análisis: Análisis de frecuencias y descriptivos para analizar los antecedentes patológicos, familiares y no patológicos de los pacientes en estudio, a fin de contrastarlos con las investigaciones realizadas sobre melasma, luego se realizó una comparación de medias entre los resultados de el tratamiento  $X_1$  (alfahidroxiácidos+antioxidante) versus tratamiento  $X_2$  (hidroquinona 4%), comparando el tiempo de mejoría clínica de los pacientes y los resultados según el índice de severidad del melasma, al igual se hará una comparación de medias para determinar los efectos adversos provocados por ambos tratamientos, todo ello se realizará a través del programa estadístico SPSS V23.

### **Análisis estadístico**

Para las variables cuantitativas - numéricas se realizarán una estadística descriptiva calculando medidas de dispersión y tendencia central con Media y desviación estándar si su distribución de probabilidad es normal o la mediana y el rango intercuartil en caso contrario, también se calculará el Índice del intervalo de confianza del 95%, con sus identificaciones del límite menor y límite mayor.

Para los análisis de contingencia de las variables cualitativas - categóricas se calcularán las frecuencias porcentuales, y se aplicará la prueba estadística T-student.

### **8.10 Consideraciones éticas**

El presente estudio presenta las características de un estudio cuasi experimental según lo establecido por (Hérmendez Sampieri, y otros, 2014), por lo cual se guiará y respetará por los lineamientos estipulados en la Declaración de Helsinki, cumpliendo con los siguientes requisitos básicos de un estudio de este carácter.

El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

El médico que combina la investigación médica con la atención médica debe involucrar a sus pacientes en la investigación sólo en la medida en que esto acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico o terapéutico y si el médico tiene buenas razones para creer que la participación en el estudio no afectará de manera adversa la salud de los pacientes que toman parte en la investigación. (Asociación Médica Mundial, 2017)

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria. Aunque puede ser apropiado consultar a familiares o líderes de la comunidad, ninguna persona capaz de dar su consentimiento informado debe ser incluida en un estudio, a menos que ella acepte libremente.

## 9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Fecha Calendario	Actividades	Fecha de Cumplimiento
Noviembre – Diciembre 2019	Revisión bibliográfica Fase exploratoria	15 de diciembre 2019
Diciembre 2019	Elaboración de instrumento de recolección de información	15 diciembre 2019
Noviembre 2019– Febrero 2020	Redacción del protocolo	17de febrero 2020
Febrero 2020	Entrega del protocolo a docencia del hospital	17 de Febrero 2020
Febrero- Marzo 2020	Validación del instrumento	17 de Febrero 2020
Marzo – Noviembre 2020	Recolección de la información	16 de noviembre 2020
Febrero - Abril 2021	Procesamiento de los datos	15 de abril 2020
Mayo 20201	Elaboración de tablas y gráficos	30 de mayo 2020
Enero 2020 – Enero 2021	Revisión bibliográfica	4 de enero 2021
Noviembre 2021	Redacción de resultados	6 de enero 2021
Noviembre 2021	Redacción de discusión	15 de noviembre 2021
Noviembre 2021	Redacción de conclusiones y recomendaciones	25 de noviembre 2021
Enero – Febrero 2022	Elaboración preliminar del informe final	8 de febrero 2022
Febrero 2022	Entrega del Informe Final de la tesis	Febrero 2022
Febrero 2022	Defensa de tesis para optar el título de especialista	Febrero 2022

## 10.Resultados

Se realizó estudio cuasiexperimental para evaluar dos terapias en una misma patología, dividiendo los pacientes en dos grupos X1 y X2, los cuales estaban conformados por 15 pacientes del sexo femenino cada uno.

**Grupo X1, tratado con formulación de alfa-hidroxiácidos más antioxidante (Ácido Glicólico al 7%, Ácido Kójico al 2%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Mandélico al 6% más Niacinamida al 2%)**

**OBJETIVO No 1;** Presentar las características sociodemográficas de pacientes en estudio..

- Las pacientes se encontraban entre las edades de 26 a 39 años
- El 100% de pacientes (15) de procedencia urbana.
- La ocupación más frecuente fue Ama de Casa con 60%(9) seguido de Profesional con 26.67% (4) y Comerciante con 13.3%(2),
- Según la escolaridad la mayoría de las pacientes presentaban Secundaria terminada con 46.67% (7), posteriormente en frecuencia seguían Universitaria con 26.67% (4), Técnico con 13.3% (2) y Primaria con 13.3% (2)

**OBJETIVO No 2;** Conocer las características clínicas de los pacientes en estudio y los antecedentes patológicos y familiares patológicos de los pacientes en estudio

- En los antecedentes personales patológicos la mayoría de las pacientes no presentaban ningún antecedente en un 66.67% (10) y solamente presentaron Sobrepeso un 20% (3) y Diabetes el 13.3% (2)
- En los antecedentes ginecoobstétricos, las pacientes con menor edad de menarca fue 10 años en un 13.3%(2), 11 años el 6.67% (1), 12 años el 33.33%(5), 13 años el 20% (3), 14 años el 13.3% (2) y 15 años el 13.3%(2), sobre los ciclos menstruales presentaban ciclos regulares el 66.67% de pacientes (10) e irregulares 33.33% de pacientes (5). En el número de partos, el 33.33% de pacientes eran nulíparas (5), el 33.33% de pacientes (5) habían tenido 1 parto, el 26.67% de pacientes (4) 2 partos y el 6.67% de pacientes (1) 3 partos. En el uso de anticonceptivos hormonales el 60% de pacientes (9) utilizaban y el 40% de pacientes (6) no utilizaban, el 100% de pacientes no utilizaba terapia de reemplazo hormonal.
- En los antecedentes patológicos familiares asociados a trastornos pigmentarios el 40% de pacientes (6) tenían antecedentes de Melasma y un 60% pacientes (9) no tenía ningún antecedente.
- Sobre las características clínicas de las pacientes en estudio el 100% de pacientes (15) presentaba manchas pigmentarias con una evolución variable; el 6.67% (1) tenía un año de evolución, el 46.67% (7) 2 años de evolución, el 26.67% (4) 3 años de evolución, y el 13.33% (2) 4 años de evolución, un 6.67% (1) 5 años de evolución
- El 100% de las pacientes (15) tenían fototipo según Fitzpatrick tipo IV



- En la localización del Melasma Facial, el 93.33% de pacientes (14) presentaban patrón centrofacial y un 6.67 % (1) patrón mandibular.
- Según el patrón de Melasma Facial por inspección de lámpara de Wood, el 80% (12) presentaban patrón mixto y un 20% (3) patrón dérmico
- En las características de las manchas, el contorno regular se presentó en el 60% de pacientes (9) e irregular en un 40% de pacientes (6). Sobre la simetría de las manchas, el 66.67% de pacientes (10) presentaban simetría y el 33.33% de pacientes(5) asimetría
- Sobre el mMasi Inicial presentaron puntuaciones desde 3 hasta 23, con la siguiente disposición el 6.67% de pacientes (1) puntuación de 7, el 6.67% de pacientes (1) puntuación de 8, el 20% de pacientes (3) puntuación de 14, el 33.33% de pacientes (5) con puntuación de 15, y el 26.67% de pacientes (4) con puntuación de 16 y el 6.67% de pacientes (1) con puntuación de 23.

**OBJETIVO No 3:** Determinar el grado de mejoría clínica en los pacientes del estudio

Se evaluó porcentaje de mejoría en los pacientes tomando en cuenta la diferencia entre el mMasi inicial y el mMasi final/ mMasi Inicial\*100

### Grupo X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
PORCENTAJE DE MEJORIA DEL PX1	40.25	1	1
	42.22	1	1
	45.00	1	1
	46.50	2	2
	50.14	1	1
	50.29	1	1
	51.67	3	3
	54.50	1	1
	57.43	1	1
	58.33	1	1
	59.00	1	1
	64.57	1	1
Total		15	15

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
PORCENTAJE DE MEJORIA DEL PX1	15	24.32	40.25	64.57	51.3160	6.68534	44.694

En el porcentaje de mejoría observamos una media del 51.32% con un mínimo de mejoría del 40.25% y un máximo de mejoría del 64.57%.

Se realizó Prueba de T students para muestras relacionados mMasi Inicial y mMasi Final del Grupo X1 obteniendo un valor del estadístico de prueba (valor de T) de 12.8539, alfa 0.05 y un valor crítico de 1.76 y esta prueba tiene un valor  $P=0.000000002$  concluyendo que la terapia X1 es eficaz en el tratamiento del Melasma Facial.

**OBJETIVO No4:** Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados

Tomando en cuenta las RAM que se presentaron, se evaluaron en cada uno de los meses de seguimiento, observándose las siguientes reacciones; ardor, eritema y prurito

### **GRUPO X1**

En el Primer mes de seguimiento el 40% de pacientes (6) presentó ardor, el 53.33% de pacientes (8) eritema y el 6.67% de paciente (1) prurito

Segundo mes de seguimiento el 60% de pacientes (9) presentó ardor, el 33.33% de pacientes (5) presentaron eritema y el 16.67% de paciente (1) no presentó ninguna reacción adversa

Tercer mes de seguimiento, el 100% de pacientes (15) no presentaron ninguna reacción adversa a la terapia

### **Grupo X2, tratado Hidroquinona al 4%**

**OBJETIVO No 1;** Presentar las características sociodemográficas de pacientes en estudio.

- Las pacientes se encontraban entre las edades de 22 a 31 años
- El 100% de las pacientes (15) de procedencia urbana
- La ocupación más frecuente con 73.33% fue Ama de Casa (11) seguido de el 13.33% Profesional (2) y un 13.33% Comerciante (2)
- Según la escolaridad la mayoría de las pacientes presentaban Secundaria terminada con un 53.33% (8), posteriormente en frecuencia seguían Primaria con un 20% (3), Técnico con un 13.33% (2) y Universitaria un 13.33%(2)

**OBJETIVO No 2;** Conocer las características clínicas de las pacientes en estudio y los antecedentes personales patológicos y familiares patológicos de las pacientes en estudio

- En los antecedentes personales patológicos el 66.67% de las pacientes (10) no presentaba ningún antecedente conocido y solamente presentaron Sobrepeso el 26.67% (4) e Hipertensión el 13.33% (2)
- En los antecedentes ginecoobstétricos, las pacientes con menor edad de menarca fueron de 11 años en un 26.67% (4), 12 años en un 60% (5), 13 años en un 26.67% (4), 14 años en un 6.67% (1), 15 años en un 6.67%(1),

sobre los ciclos menstruales presentaban ciclos regulares en un 60% (9) pacientes e irregular un 40% (6) pacientes. En el número de partos, el 20% de pacientes (3) eran nulíparas, el 46.67% de pacientes (7) habían tenido 1 parto, el 26.67% de pacientes(4) 2 partos y un 6.67% de pacientes (1)3 partos. En el uso de anticonceptivos hormonales el 60% de pacientes (9) utilizaban y un 40% de pacientes (6) no utilizaban, el 100% de las pacientes (15) no utilizaban terapia de reemplazo hormonal.

- En los antecedentes patológicos familiares asociados a transtornos pigmentarios el 40% de pacientes (6) tenían antecedentes de Melasma, un 6.67% de pacientes (1) Léntigos y un 53.33% de pacientes (8) no tenían ningún antecedente conocido.
- Sobre las características clínicas de las pacientes en estudio el 100% (15) presentaban manchas pigmentarias con una evolución variable; el 33.33% de pacientes (5) tenía un año de evolución, el 46.67% de pacientes (7) 2 años de evolución, el 13.33% de pacientes(2) 3 años de evolución y un 6.67% de pacientes (1) 4 años de evolución.
- El 100% de las pacientes (15) tenían fototipo según Fitzpatrick tipo IV
- En la localización del Melasma Facial, el 86.67% de pacientes (13) presentaban patrón centrofacial, un 6.67% de pacientes (1) mandibular, y un 6.67% de pacientes (1) maxilar.
- Según el tipo de Melasma Facial por inspección de lámpara de Wood, presentaba patrón mixto el 86.67% de pacientes (13) y un 13.33% de pacientes (2) patrón dérmico
- En las características de las manchas, el contorno regular se presentó en un 66.67% de pacientes (10) e irregular en un 33.33% de pacientes (5). Sobre la simetría de las manchas, el 66.67% de pacientes (10) presentaban simetría y un 33.33% de pacientes (5) asimetría
- Sobre el mMasi Inicial presentaron puntuaciones mínimas desde 8 y máximas hasta 23, con la siguiente disposición el 13.33% de pacientes (2) puntuación de 8, un 6.67% de pacientes (1) puntuación de 12, el 26.67% de pacientes (4) puntuación de 14, un 26.67% de pacientes (4) con puntuación de 15, un 13.33% de pacientes (2) con puntuación de 16, un 6.67 % de pacientes (1) con puntuación de 22 y un 6.67% de pacientes (1) con puntuación de 23.

**OBJETIVO No 3:** Determinar el grado de mejoría clínica en los pacientes del estudio

Se evaluó porcentaje de mejoría en los pacientes tomando en cuenta la diferencia entre el mMasi inicial y el mMasi final/ mMasi Inicial\*100

**Gupo X2**

	PACIENTE X2		Total
		PX2	
PORCENTAJE DE MEJORIA DEL PX2	41.67	1	1
	42.22	1	1
	50.29	1	1
	51.67	1	1
	52.75	1	1
	54.67	1	1
	57.43	2	2
	58.33	3	3
	59.00	1	1
	64.57	1	1
	67.00	2	2
Total		15	15

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
PORCENTAJE DE MEJORIA DEL PX2	15	25.33	41.67	67.00	56.0460	7.57680	57.408

En el porcentaje de mejoría observamos una media del 56.04% con un mínimo de mejoría del 41.67% y un máximo de mejoría del 67%.

Se realizó Prueba de T students para muestras relacionados mMasi Inicial y mMasi Final del Grupo X2 obteniendo un valor de T 9.88 con valor P=0.000000054, alfa 0.05 y un valor de t de 1.76 concluyendo que la terapia X2 es eficaz en el tratamiento del Melasma Facial.

**OBJETIVO No4:** Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados

Tomando en cuenta las RAM que se presentaron, se evaluaron en cada uno de los meses de seguimiento, observándose las siguientes reacciones; ardor, eritema, descamación y prurito

**GRUPO X2**

Primer mes de seguimiento el 40% de pacientes (6) presentaron ardor, el 20% de pacientes (3) eritema, el 13.3% de pacientes (2) presentaron descamación y el 26.67% de pacientes (4) ninguna reacción .

Segundo mes de seguimiento el 46.67% de pacientes (7) presentaron ardor, un 6.67% de pacientes (1) presentó descamación, un 20% de pacientes (3) presentaron eritema y el 26.67% de pacientes (4) no presentaron ninguna reacción

Tercer mes de seguimiento un 6.67% de pacientes (1) presentó ardor, el 13.33% de pacientes (2) presentaron eritema y un 80% de pacientes (12) no presentaron ninguna reacción adversa a la terapia utilizada.

Comparando ambas terapias utilizadas a través de prueba T Student de muestras independientes para valorar porcentaje de mejoría del Melasma Facial, se obtuvieron los siguientes datos, un valor crítico de t de 2.0485, el valor del estadístico de prueba (valor T) -1.8077 con un alfa de 0.05 (margen de error del 5%), se obtuvo un valor de P de 0.08 para dos colas (Terapia X1=Terapia X2) y el valor P de una cola a la derecha (Terapia X1 >Terapia X2) de 0.0470, pudiendo inferir con estos datos que la Terapia X1 es igual a la Terapia X2, y al revisar prueba para determinar si hay alguna diferencia esta sería de mejoría el valor de P, nos apoya que es ligeramente significativa.

Tomando en consideración todo lo antes descrito se logró concluir que la Hipotesis alterna es la aceptada, para la eficacia del tratamiento del Melasma Facial por lo tanto en este estudio la hidroquinona al 4%, presentó resultados terapéuticos ligeramente mejores que los alfa-hidroxiácido más antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%). Cabe recalcar que tomando en cuenta las reacciones adversas presentadas en los pacientes de ambos grupos, el grupo X1 de pacientes con tratamiento de alfa-hidroxiácidos más antioxidantes presentó reacciones adversas nulas al tercer mes de seguimiento, en contrario el grupo X2 de manejo con hidroquinona al 4%, el 20% de los pacientes presentó alguna reacción adversa.

## Discusión.

El presente estudio evaluó la eficacia de 4 alfa-hidroxiácidos más 1 antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) y Hidroquinona al 4% en el manejo del Melasma Facial, se captaron 30 pacientes los cuales se dividieron en dos grupos; Grupo X1 (alfahidroxiácido mas antioxidante) y Grupo X2 (Hidroquinona al 4%), cada grupo se conformó por 15 pacientes escogido al azar, se evaluaron durante 3 meses con seguimientos mensuales, evaluándolos mediante la escala de mMasi, tomando así en cuenta el porcentaje de mejoría calculado por **el mMasi Inicial-mMasi Final/mMasi inicial\*100**, dándonos un dato porcentual de mejoría clínica según terapia utilizada.

Las características sociodemográficas encontradas en el estudio no difieren de las características encontradas en la bibliografía, tomando en cuenta que solo se evaluarón pacientes del sexo femenino, ya que este es el sexo más frecuente afectado.

En los antecedentes personales patológicos y familiares patológicos se encontraron en la mayoría de los pacientes que no existía ningún antecedente lo que se relaciona con la etiopatogenia de esta enfermedad ya que en la mayoría de casos no existen causas familiares o enfermedades asociadas al desarrollo de esta enfermedad más que la exposición solar, la predisposición genética, el uso de anticonceptivos orales.

Sobre las características clínicas todos los pacientes evaluados presentaron fototipo tipo IV el cual se relaciona con las características epidemiológicas de los pacientes con esta patología y ya que se trata de una población latina se confirma que la mayor afectación se produce en fototipos oscuros según (Arellano Mendoza, y otros 2018), en la localización de las lesiones el patrón centrofacial correspondía en promedio al 90% lo que concuerda con la epidemiología mundial y el estudio denominado *Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick* donde indica que el patrón centro facial fue el más frecuente, en la clasificación según lámpara de Wood para la localización del pigmento el 83.33% de los pacientes era de tipo Mixto lo que también concuerda con la epidemiología mundial de esta patología

Refiriéndonos al porcentaje de mejoría de los pacientes de ambos grupos podemos decir que ambas terapias son eficaces ya que ambas superaron más del 50% de mejoría en los tres meses de seguimiento, siendo para el Grupo X1 de alfa-hidroxiácido más antioxidante del 51.31% en promedio y para el Grupo X2 de Hidroquinona al 4% del 56.04% en promedio, siendo ligeramente más eficaz la terapia a base de Hidroquinona al 4% lo que concuerda con los antecedentes expuesto en el estudio denominado *Intervención del Melasma* (Rajaratnam, Halpern, Salim, & Emmett 2010) donde evaluaron más de 20 estudios sobre diferentes tratamientos y los que incluyeron que terapias a base de Hidroquinona al 4% eran más eficaces que las otras terapias presentadas, cabe recalcar que la diferencia en los porcentajes de mejoría no es estadísticamente significativa.

Las reacciones adversas más frecuentes de ambos grupos fueron el eritema y el ardor, pero se observó que las reacciones fueron disminuyendo durante los seguimientos del estudio, ya que en el último control del Grupo X1 no presentaron ninguna reacción adversa y en el Grupo X2 aún presentaron un 20% de pacientes reacciones adversas siendo 2 pacientes (13.33%) con eritema y 1 paciente (6.67%) ardor, lo que concuerda con el estudio denominado *Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick* donde los efectos secundarios presentados fueron ardor, eritema e irritación. Podemos inferir que los pacientes con ambas terapias sufrieron un período de adaptación a los fármacos utilizados pero los del Grupo X1 de alfa-hidroxiácido más antioxidante aceptaron esta terapia sin presentar reacciones adversas a los 3 meses de uso y el Grupo X2 de Hidroquinona al 4% persistían con reacciones adversas pero en menor frecuencia destacando que el 80% de estos ya no presentó ninguna reacción a los tres meses de seguimiento.

## Conclusiones

1. En las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes los datos más relevantes indican edades entre 22 y 39 años, todas de procedencia Urbana en la mayoría eran de Ocupación Ama de Casa, con Secundaria terminada, en los antecedentes personales patológicos la mayoría de pacientes no presentaban, al igual sucede con el caso de antecedentes familiares patológicos, en los antecedentes ginecobstetricos; sobre los ciclos menstruales el mayor grupo tenían ciclos regulares, un grupo significativamente mayor tenía más de un parto siendo el máximo de 3 partos, más del 60% utilizaba métodos anticonceptivos siendo el más utilizado los anticonceptivos orales, ninguna de las pacientes utilizaba terapia de reemplazo hormonal.
2. Ambas terapias son eficaces en el manejo del Melasma Facial siendo ligeramente mas eficaz la Hidroquinona al 4% con un 56.04% y el manejo con alfa-hidroxiácidos mas antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) con un 51.31%.
3. Las reacciones adversas fueron similares en ambos grupos, presentando ardor, eritema, descamacion y prurito. Pero en ambos grupos las reacciones adversas se fueron reduciendo en el transcurso del estudio siendo nulas a los tres meses en las pacientes manejadas con alfa-hidroxiácidos mas antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) y presentando solo un 20% de reacciones los manejados con Hidroquinona al 4% al finalizar el estudio.



## **Recomendaciones**

### **1. Al Ministerio de Salud**

- a.** Realizar un protocolo para el manejo del Melasma Facial para que existan lineamientos a seguir en esta enfermedad que afecta tanto la calidad de vida de nuestros pacientes
- b.** Agregar al manejo del Melasma Facial el uso de Alfahidroxiácidos en combinación de Antioxidantes, en pacientes que no toleran las reacciones presentadas por la terapia convencional
- c.** A los médicos en formación de la especialidad en Dermatología continuar con las investigaciones clínicas sobre el Melasma Facial, ya que hasta el momento ninguna de las terapias permite una resolución completa de esta enfermedad
- d.** Continuar con el manejo de esta patología en el Centro Nacional de Dermatología ya que son el único centro a nivel nacional que les puede ayudar a los pacientes que sufren esta patología

### **2. A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua (UNAN-Managua)**

- a.** Seguir apoyando a los estudiantes de posgrado en la realización de estudios investigativos de alta calidad que puedan competir a nivel mundial.

**Conflicto de interés:** El tratamiento de alfa-hidroxiácidos más antioxidante (Ácido Kójico al 2%, Ácido Mandélico al 6%, Ácido Fítico al 3%, Ácido Glicólico al 7% y Niacinamida al 2%) así como el protector solar FPS 50 fueron garantizados a todos los pacientes por laboratorios DERMIX, sin ningún interés de por medio

## 11. BIBLIOGRAFÍA

- Carlos Manterola, e. a. (2014). Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados. *Revista Chilena Infectología*, 705-718. Recuperado el 23 de febrero de 2020, de <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>
- Arrelano Mendoza, I., Ocampo Candiani, J., Rodríguez Castellanos, M., Jesús Silva, M., Estrada Aguilar, L., Ortíz Becerra, Y., . . . Marcadillo Pérez, P. (2018). Guía de Diagnóstico y manejo de melasma. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 12-23.
- Arrelano Mendoza, I., Arias Gómez, I., Barba Gómez, J., Elizondo Rodríguez, A., García Vargas, A., Garza Buentello, E., . . . Rodríguez Castellanos, M. (2007). Melasma: Consenso del grupo mexicano para el estudio de los trastornos pigmentarios. *Dermatología Cosmética, médica y quirúrgica*, 112-122.
- Jiménez Rivera, X., & Medina Castillo, D. (2018). Melasma y calidad de vida: estudio clínico prospectivo y descriptivo de 142 pacientes. *Medicina Cutánea*, 104-111. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2018/mc182e.pdf>
- Anónimo. (S.F.). TEJIDOS. MEMBRANAS. PIEL. DERIVADOS DE LA PIEL. *Enfermera Virtual*, 1-37. Obtenido de <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/95/Tejidos%2C%20membranas%2C%20piel%20y%20derivados.pdf?1358605323>
- González Bosquet, L. (2003). Los efectos nocivos de la radiación solar y la forma de combatirlos. *El Sevier*, 68-76. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-los-efectos-nocivos-radiacion-solar-13047747>
- Gómez González, M. (2017). *El Color y la Edad de la Piel: El Fotoenvejecimiento*. Sevilla: Universidad de Sevilla.
- Prima-Derm. (26 de Julio de 2016). *Genes que determinan el color de piel*. Obtenido de Prima-Derm: <https://prima-derm.com/blog/2016/07/26/genes-que-determinan-el-color-de-piel/>
- La hipodermis - Etat Pur*. (26 de Julio de 2017). Obtenido de Eta Pour: <http://www.etatpur.es/index.php/hipodermis>
- Montaudié, H., Bertolotto, C., Ballatti, R., & Passeron, T. (2014). Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis. *Elsevier*, 1-11.
- López Santillán, I., & Figueroa Gutiérrez, A. (2016). Estudio de la Herencia Poligénica. *Educación y Salud*, 16-21. Obtenido de <https://www.uaeh.edu.mx/scige/boletin/icsa/n4/p1.html>
- Aris, M. (2009). Origen del melanocito normal y maligno. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 1-5. Obtenido de [https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/20625/CONICET\\_Digital\\_Nro.24313.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://ri.conicet.gov.ar/bitstream/handle/11336/20625/CONICET_Digital_Nro.24313.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- Jímenez Lancho, V. (2017). Estudio de la capacidad antioxidante, melanogénica y fotoprotectora de 5 extractos vegetales. *UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE*, España.
- Marcadillo Pérez, P., & Moreno López, L. M. (2010). Fisiopatología del melasma. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 210-220. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2010/dcm103l.pdf>

- Macedo, F., Kaminsky, S., Begatin, E., Hassun, K., & Talarico, S. (2006). Melasma: A comparative study of the combination of glycolic acid and hydroquinone in association with glycolic acid peeling. *MediagráficaArtemisa*, 11-16. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2006/mc061c.pdf>
- Rajaratnam, R., Halpern, J., Salim, A., & Emmett, C. (2010). Interventions for melasma. *Cochrane Library*, 12-16. Obtenido de <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003583.pub2/full>
- Fragoso Covarrubias, C., Tirado Sánchez, A., & Ponce Olivera, R. (2015). Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick. *Dermatología Revista Mexicana*, 263-270. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2015/rmd154b.pdf>
- Urán, M., & Cano, L. (2008). Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. *Scielo*, 357-377. Obtenido de [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-93922008000200007](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000200007)
- Marín, D., & Pozo, A. (2005). Pigmentación de la piel (I). Melaninas: conceptos generales e implicaciones cosméticas. *Elsevier*, 116-118. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-pigmentacion-piel-i-melaninas-conceptos-13070745>
- González, N., Robles, J. C., & Ocampo Candian, J. (2018). Hiperpigmentaciones Adquiridas. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 50-62. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm181i.pdf>
- Arenas, R. (2015). *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento, 6e*. Colombia: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.
- Arrellano Mendoza, I., Arias Gómez, I., Elizondo Rodríguez, A., Barba Gómez, J., García Vargas, A., Garza Buentello, E., . . . Rodríguez Castellanos, M. A. (2007). Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 112-122.
- Medina Arango, A. P., Valencia Quintero, L. J., & Arredondo Ossa, M. I. (2015). Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. *CES Medicina*, 7-21.
- Crespo Azanza, G. (2018). *Índice de severidad y área de afectación como factores de influencia en la calidad de vida de los pacientes con melasma. Área de Dermatología. Hospital Luis Vernaza. Enero - Junio del 2018*. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
- Rodrigues, M., Ayala Cortés, A. S., & Rodríguez Arámbula, A. (2016). Interpretability of the Modified Melasma Area and Severity Index (mMASI). *JAMA Dermatol*, 1051–1052. Obtenido de <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/article-abstract/2519450>

- Hernández Sampieri, R., Fernández Collado, C., Baptista Lucio, M., Méndez Valencia, S., Mendoza Torres, C. P., & Toledo Castellanos, M. Á. (2014). *Metodología de la Investigación. Sexta Edición*. México: McGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
- Asociación Médica Mundial. (21 de Marzo de 2017). *Declaración de Helsinki de la AMM - Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos*. Obtenido de Asociación Médica Mundial: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
- Vera Toledo, J. L., López Rojas, L. Y., & Torres Yépez, Z. (1995). Los Alfa Hidroxiácidos: sus usos terapéuticos en dermatología. *Dermatología Venezolana*, 145-148.
- Neutrogena. (21 de Julio de 2017). *Beneficios de los alfa hidroxiácidos (AHA) para la piel y cómo usarlos*. Obtenido de Neutrogena: <https://www.neutrogena.es/consejos-belleza-cuidado-de-la-piel/rostro/beneficios-alfa-hidroxiacidos-piel>
- YCL. (13 de Diciembre de 2020). *¿Que són los Alfa Hidroxiácidos (AHA's)?* Obtenido de Ypur Cosmetic Lab: <http://www.yourcosmeticlab.com/question-los-alfa-hidroxiacidos-ahas/>
- Adalatkah, H., Sadeghi Bazargani, H., AMini Sani, N., & Zeynizadeh, S. (2008). Melasma and its association with types of nevi women, *BMC Dermatology*, 1-5. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18680608>
- Alcalá Pérez, D., Espinosa Villaseñor, N., & Santa Cruz, F. (1 de Abril de 2015). *Melasma en Hombres*. Obtenido de Rev Cent Dermatol: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2015/cd151b.pdf>

## 12. ANEXOS

### Anexo #1. Instrumento de recolección de datos

Instrumento de recolección de datos

**Eficacia de cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante frente a la Hidroquinona 4% en el manejo terapéutico del Melasma facial en pacientes del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua. Septiembre 2020 – Septiembre 2021**

Nº Ficha: \_\_\_\_\_

Nº expediente: \_\_\_\_\_

#### 1. Datos generales

**Grupo de tratamiento:**

**Código de Px** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ años

**Departamento:**  
\_\_\_\_\_

**Lugar de procedencia:** Urbano \_\_\_ Rural  
\_\_\_\_\_

**Ocupación** Ama de casa    Obrero    Profesional \_\_\_ Jubilado  
\_\_\_\_\_  
Otros    especifique:    Ninguno  
\_\_\_\_\_

**Escolaridad:** Analfabeto    Primaria    Secundaria \_\_\_ Técnico  
\_\_\_\_\_  
Universidad    Ninguno  
\_\_\_\_\_

**Estado Civil** Casada    Soltera    Acompañada    Viuda  
\_\_\_\_\_

#### 2. Antecedentes Personales patológicos

Comorbilidades \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 2.1 Antecedentes Familiares

Enfermedades \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 2.2 Antecedentes ginecoobstétricos

Menarca: \_\_\_\_\_ años

Ciclos regular \_\_\_\_\_ irregular \_\_\_\_\_

Nº de Partos \_\_\_\_\_

Uso de métodos anticonceptivos Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tipo de anticonceptivo:

- Anticonceptivo Oral
- Inyectable Mensual
- Inyectable trimestral
- DIU
- Anticonceptivo de emergencia
- Preservativo

Menopausia Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Uso de Terapia de reemplazo hormonal Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

## 2.3 Examen Clínico inicial

Enfermedades o condiciones encontradas en las piel del rostro de los pacientes al momento del estudio \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

2.4 Tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

## 2.5 Fenotipo de piel según clasificación de Fitzpatrick

Tipo I \_\_\_\_\_

Tipo II \_\_\_\_\_

Tipo III \_\_\_\_\_

Tipo IV \_\_\_\_\_

Tipo V \_\_\_\_\_

Tipo VI \_\_\_\_\_

## 2.6 Patrón clínico de localización

Centro facial \_\_\_\_\_ Maxilar \_\_\_\_\_ Mandibular \_\_\_\_\_

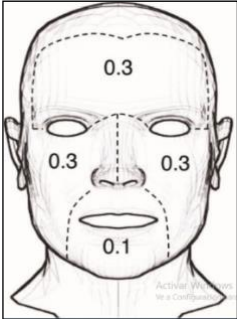
## 2.7 Diagnóstico con el uso de lámpara de Wood del patrón de pigmentación:

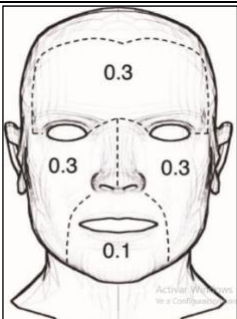
Epidérmico \_\_\_\_\_ Dérmico \_\_\_\_\_ Mixto \_\_\_\_\_

2.8 Simetría Simétricas \_\_\_\_\_ Asimétricas \_\_\_\_\_

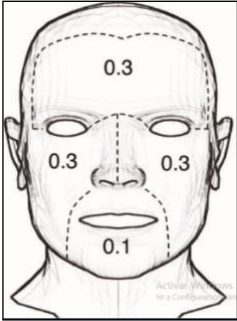
2.9 Contorno Regular \_\_\_\_\_ Irregular \_\_\_\_\_

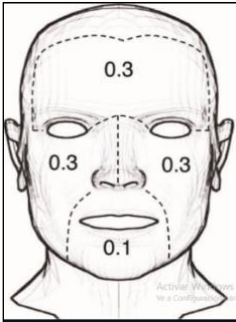
## 2.10 Valoración del Índice de severidad y área del melasma (MASI) inicial

Escala mMASI inicial	Evaluación de las cuatro áreas	Puntuación del área de la zona afectada	Grado de pigmentación
	Frente: _____% Región malar derecha: _____% Región malar izquierda: _____% Mentón: _____% <b>Total:</b> _____%	0 = no afectada 1=afectada menor 10% 2=afectada el 10 – 29% 3= afectada el 30 – 49% 4= afectada el 50 – 69% 5= afectada el 70 – 89% 6= afectada el 90 – 100% <b>Puntuación:</b> _____	0 = ausente 1=leve 2=moderado 3= marcado 4=máximo  <b>Grado:</b> ____
<b>Calificación de la gravedad</b>	Leve ____	Moderado ____	Severo ____

Escala mMASI 1er mes Tratamiento	Evaluación de las cuatro áreas	Puntuación del área de la zona afectada	Grado de pigmentación
	Frente: _____% Región malar derecha: _____% Región malar izquierda: _____% Mentón: _____% <b>Total:</b> _____%	0 = no afectada 1=afectada menor 10% 2=afectada el 10 – 29% 3= afectada el 30 – 49% 4= afectada el 50 – 69% 5= afectada el 70 – 89% 6= afectada el 90 – 100% <b>Puntuación:</b> _____	0 = ausente 1=leve 2=moderado 3= marcado 4=máximo  <b>Grado:</b> ____
<b>Calificación de la gravedad</b>	Leve ____	Moderado ____	Severo ____



Escala mMASI 2do mes de tratamiento	Evaluación de las cuatro áreas	Puntuación del área de la zona afectada	Grado de pigmentación
	Frente: _____ % Región malar derecha: _____ % Región malar izquierda: _____ % Mentón: _____ %  <b>Total:</b> _____ %	0 = no afectada 1=afectada menor 10% 2=afectada el 10 – 29% 3= afectada el 30 – 49% 4= afectada el 50 – 69% 5= afectada el 70 – 89% 6= afectada el 90 – 100% <b>Puntuación:</b> _____	0 = ausente 1=leve 2=moderado 3= marcado 4=máximo  <b>Grado:</b> ____
<b>Calificación de la gravedad</b>	Leve ____	Moderado ____	Severo ____

Escala mMASI FINAL 3er mes tratamiento	Evaluación de las cuatro áreas	Puntuación del área de la zona afectada	Grado de pigmentación
	Frente: _____ % Región malar derecha: _____ % Región malar izquierda: _____ % Mentón: _____ % <b>Total:</b> _____ %	0 = no afectada 1=afectada menor 10% 2=afectada el 10 – 29% 3= afectada el 30 – 49% 4= afectada el 50 – 69% 5= afectada el 70 – 89% 6= afectada el 90 – 100% <b>Puntuación:</b> _____	0 = ausente 1=leve 2=moderado 3= marcado 4=máximo  <b>Grado:</b> _____
Calificación de la gravedad	Leve _____	Moderado _____	Severo _____

3. Porcentaje de mejoría  
\_\_\_\_\_ %

$mMasi\ Inicial - mMasi\ Final / mMasi\ Inicial *100=$

4. Efectos adversos según mes de seguimiento

Parámetros para evaluar	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Final del estudio
<b>MASI modificado</b>				
<b>Efectos adversos</b>				
Ardor				
Descamación				
Eritema				
Prurito				
Dolor				
Pigmentación				
Eccema				

## Anexo #2. Consentimiento Informado

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Facultad de Ciencias Médicas. UNAN Managua  
Centro Nacional de Dermatología  
Consentimiento Informado para el Estudio

### **Eficacia de cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante frente a la Hidroquinona 4% en el manejo terapéutico del Melasma facial en pacientes del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua. Septiembre 2020 – Septiembre 2021**

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ identificada con N° de cédula:

\_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_; con diagnóstico de melasma facial; he sido informada por el Dr. Edgar Antonio Balmaceda García acerca del estudio que se realizará en esta institución y acepto voluntariamente y autorizo para que se me realice el procedimiento propuesto: tratamiento despigmentante con aplicación de la formulación que contiene ácido glicólico al 7%, ácido kójico al 2%, ácido mandélico al 6%, ácido fítico al 3% y Niacinamida al 2%. Dicha técnica la cual consiste en aplicar una micro dosis de la formulación en el área de la cara donde se localiza la afectación del melasma, con el fin de obtener una disminución de la hiperpigmentación cutánea de dicha lesión, Se realiza previamente una valoración del fototipo de piel, se registrará datos de importancia clínica de la paciente en una ficha que incluye datos generales, antecedentes patológicos, anamnesis, examen clínico. Me comprometo a cumplir con las condiciones de uso del tratamiento que se aplicará durante la noche, todos los días de la semana durante un período de tres meses y usar el protector solar para que los resultados sean verídicos y reproducibles. Los efectos secundarios que pueden presentarse son alergias, eccema irritativo de contacto, ligero escozor en las primeras aplicaciones. Las contraindicaciones de este tratamiento son: Mujeres embarazadas y en período de lactancia, antecedentes de patología endocrinológica y alergia a los compuestos en estudio. Los costos de este procedimiento serán totalmente gratis.

Declaro que he sido informada plenamente sobre riesgos, ventajas, beneficios y las posibles complicaciones del procedimiento que se me ha descrito y que me fueron aclaradas todas mis dudas proporcionándome el tiempo suficiente para ello

Doy mi consentimiento voluntariamente que se me realice el tratamiento despigmentante con la aplicación de la formulación que contiene Ácido glicólico al 7%, Ácido kójico al 2%, Ácido mandélico al 6%, Ácido fítico al 3% y Niacinamida al 2%, también que se efectúe algún tipo de intervención complementaria que sea necesaria y conveniente durante el procedimiento y que quede a juicio del profesional. Además de utilizar mis fotos y los datos de mi ficha para su utilización con fines académicos.

Este procedimiento será supervisado por la directora del Centro Nacional de Dermatología Dra. María Eugenia Medina y el Dr. Inder Zelaya Centeno.

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del médico tratante

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Facultad de Ciencias Médicas. UNAN Managua  
Centro Nacional de Dermatología

Consentimiento Informado para el Estudio

**Eficacia de cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante frente a la Hidroquinona 4% en el manejo terapéutico del Melasma facial en pacientes del Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua. Septiembre 2020 – Septiembre 2021**

Fecha: \_\_\_\_\_

Yo \_\_\_\_\_ identificada con N° de cédula:

\_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_; con diagnóstico de melasma facial; he sido informada por el Dr. Edgard Antonio Balmaceda García acerca del estudio que se realizará en esta institución y acepto voluntariamente y autorizo para que se me realice el procedimiento propuesto: tratamiento despigmentante con aplicación de la formulación que contiene Hidroquinona al 4%. Dicha técnica la cual consiste en aplicar una micro dosis de la formulación en el área de la cara donde se localiza la afectación del melasma, con el fin de obtener una disminución de la hiperpigmentación cutánea de dicha lesión, Se realiza previamente una valoración del fototipo de piel, se registrará datos de importancia clínica de la paciente en una ficha que incluye datos generales, antecedentes patológicos, anamnesis, examen clínico, resultado. Me comprometo a cumplir con las condiciones de uso del tratamiento que se aplicará durante la noche, todos los días de la semana durante un período de tres meses y usar el protector solar para que los resultados sean verídicos y reproducibles. Los efectos secundarios que pueden presentarse son alergias, eccema irritativo de contacto, ligero escozor en las primeras aplicaciones. Las contraindicaciones de este tratamiento son: Mujeres embarazadas y en período de lactancia, antecedentes de patología endocrinológica y alergia a los compuestos en estudio. Los costos de este procedimiento serán totalmente gratis.

Declaro que he sido informada plenamente sobre riesgos, ventajas, beneficios y las posibles complicaciones del procedimiento que se me ha descrito y que me fueron aclaradas todas mis dudas proporcionándome el tiempo suficiente para ello

Doy mi consentimiento voluntariamente que se me realice el tratamiento despigmentante con la aplicación de la formulación que contiene Hidroquinona al 4%, también que se efectuó algún tipo de intervención complementaria que sea necesaria y conveniente durante el procedimiento y que quede a juicio del profesional. Además de utilizar mis fotos y los datos de mi ficha para su utilización con fines académicos.

Este procedimiento será supervisado por la directora del Centro Nacional de Dermatología Dra. María Eugenia Medina y el Dr. Inder Zelaya Centeno.

\_\_\_\_\_  
Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del médico tratante

### Anexo #3. Entrevista

**Entrevista a expertos para el estudio:  
Eficacia de cuatro alfa-hidroxiácidos más un antioxidante frente a la Hidroquinona 4%  
en el manejo terapéutico del Melasma facial en pacientes del Centro Nacional de  
Dermatología de Nicaragua. Septiembre 2020 – Septiembre 2021**

Fecha: \_\_\_\_\_

Categoría del médico: Especialista \_\_\_\_ Médico Residente \_\_\_\_

1. ¿Dentro de su práctica clínica hospitalaria ha encontrado a pacientes con Melasma? Sí \_\_\_\_  
No \_\_\_\_
2. ¿Podría identificar algunas características sociodemográficas que se han relacionado con Melasma? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
3. Según su opinión, ¿Cuáles han sido los factores de riesgo mayormente implicados en los pacientes con Melasma? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
4. ¿Ha aplicado la Escala MASI en la valoración de los pacientes con Melasma?  
Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
5. Según su experiencia, ¿Cuál es el manejo terapéutico que ha realizado a los pacientes con Melasma?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
6. ¿Podría indicar alguna Guía de manejo de pacientes con Melasma? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_
7. ¿Cuál es la guía? \_\_\_\_\_
8. ¿Existe alguna guía, algoritmo o protocolo intrahospitalario para valoración de paciente con Melasma? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_  
  
¿Cuál? \_\_\_\_\_
9. ¿Existe alguna guía, algoritmo o protocolo a nivel del MINSa para valoración de paciente con Melasma? Sí \_\_\_\_ No \_\_\_\_  
  
¿Cuál? \_\_\_\_\_

## Anexo #4 Tablas y Gráficos

**OBJETIVO No 1;** Presentar las características sociodemográficas de las pacientes en estudio.

Tabla y Gráfico No 1 Edad del paciente  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
EDAD DEL PX	26	2	2
	27	2	2
	28	2	2
	31	1	1
	32	2	2
	33	1	1
	34	1	1
	36	1	1
	37	1	1
	38	1	1
	39	1	1
Total		15	15

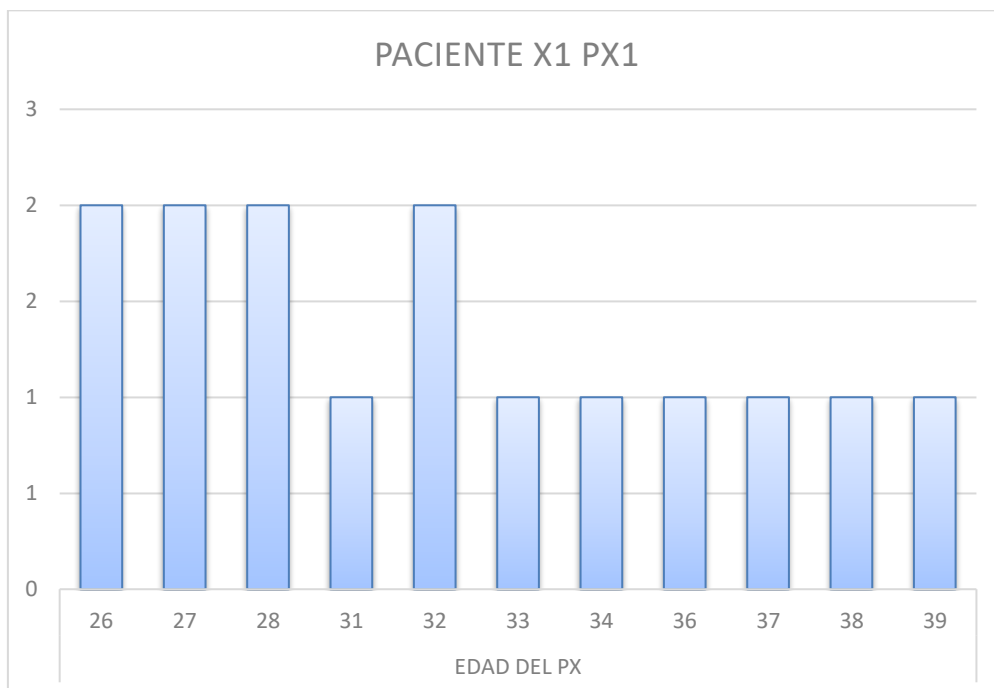


Tabla y Gráfico No2 Edad del paciente  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
EDAD DEL PX	22	1	1
	24	2	2
	25	2	2
	26	1	1
	28	1	1
	29	4	4
	30	2	2
	31	2	2
Total		15	15

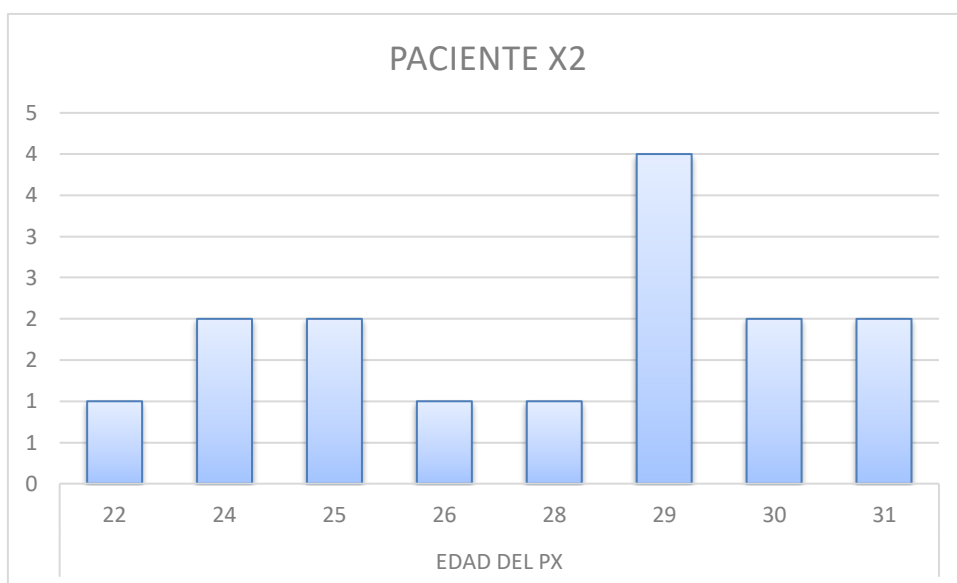


Tabla y Gráfico No 3 Ocupación del paciente  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
OCUPACION	AMA DE CASA	9	9
	PROFESIONAL	4	4
	OTROS(COMERCIANTE)	2	2
Total		15	15

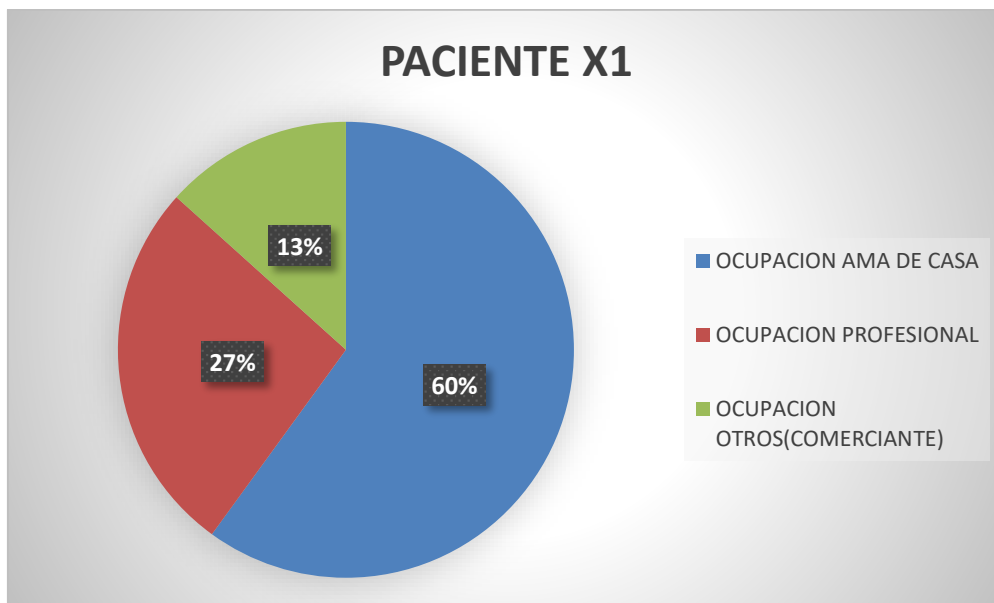


Tabla y Gráfico No 4 Ocupación del paciente  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
OCUPACION	AMA DE CASA	11	11
	PROFESIONAL	2	2
	OTROS(COMERCIANTE)	2	2
Total		15	15



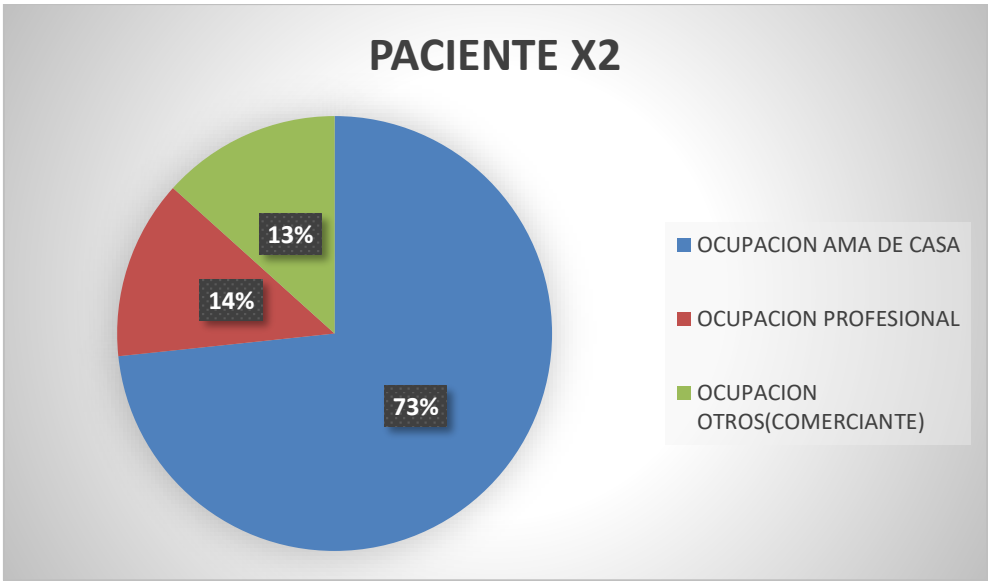


Tabla y Gráfico No 5 Escolaridad del paciente GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
ESCOLARIDAD	PRIMARIA	2	2
	SECUNDARIA	7	7
	TECNICO	2	2
	UNIVERSITARIO	4	4
Total		15	15

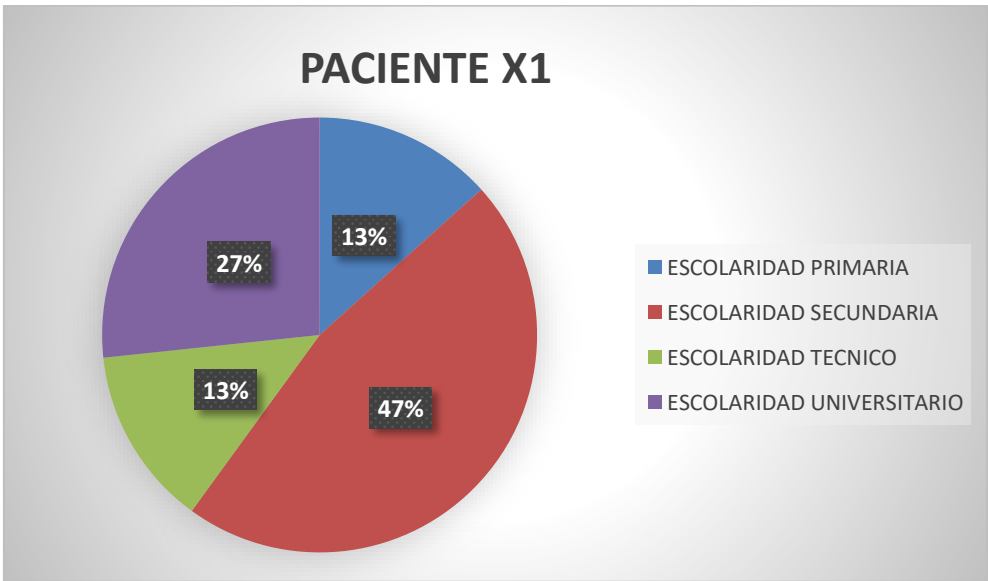
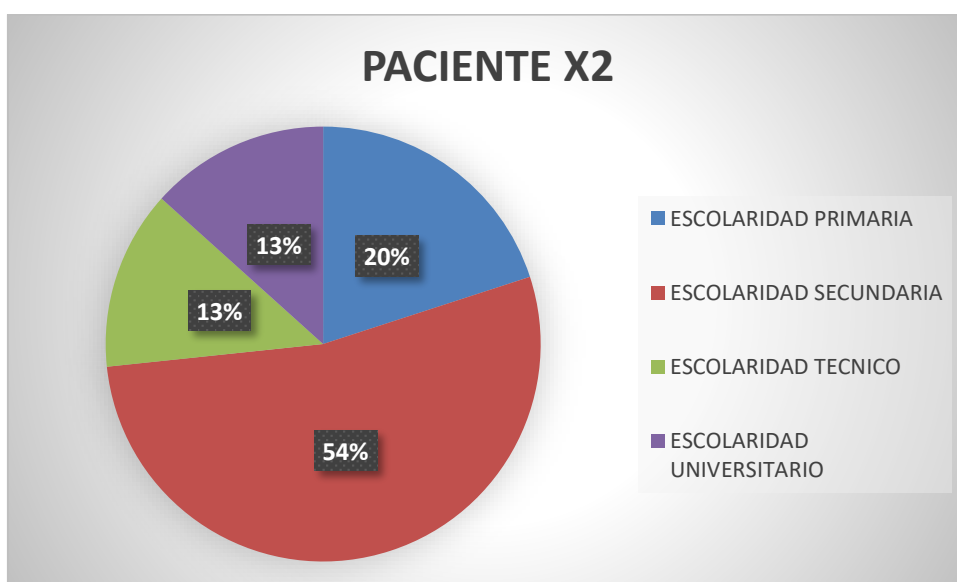


Tabla y Gráfico No 6 Escolaridad del paciente  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	Total
		PX2	
ESCOLARIDAD	PRIMARIA	3	3
	SECUNDARIA	8	8
	TECNICO	2	2
	UNIVERSITARIO	2	2
Total		15	15



**OBJETIVO No 2:** Conocer las características clínicas de las pacientes en estudio y los antecedentes personales patológicos y familiares patológicos de las pacientes en estudio

Tabla y Gráfico No 7 Antecedentes Personales Patológicos  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	Total
		PX1	
APP	DIABETES	2	2
	SOBREPESO	3	3
	NINGUNA	10	10
Total		15	15

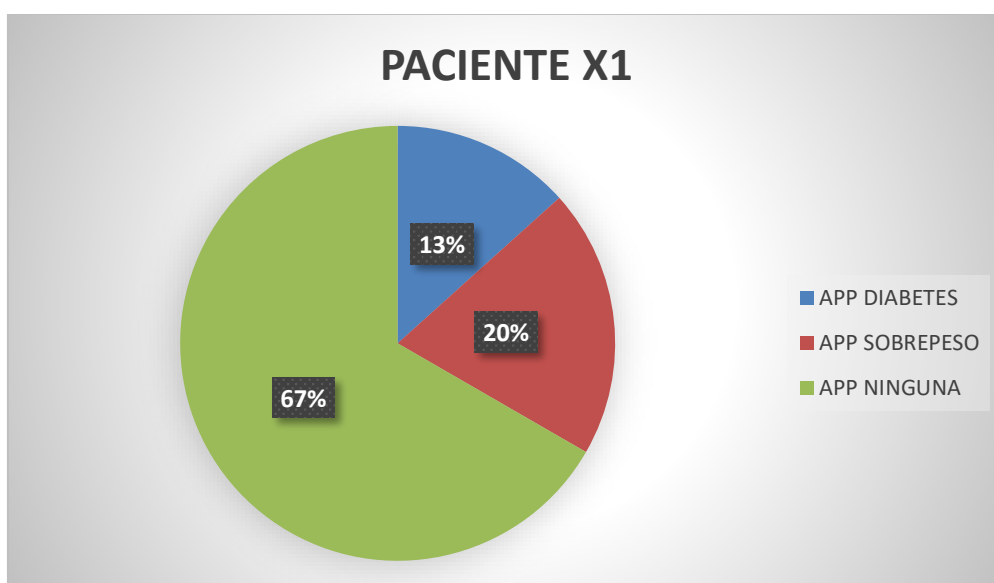


Tabla y Gráfico No 8 Antecedentes Personales Patológicos  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	Total
		PX2	
APP	HIPERTENSION	1	1
	SOBREPESO	4	4
	NINGUNA	10	10
Total		15	15

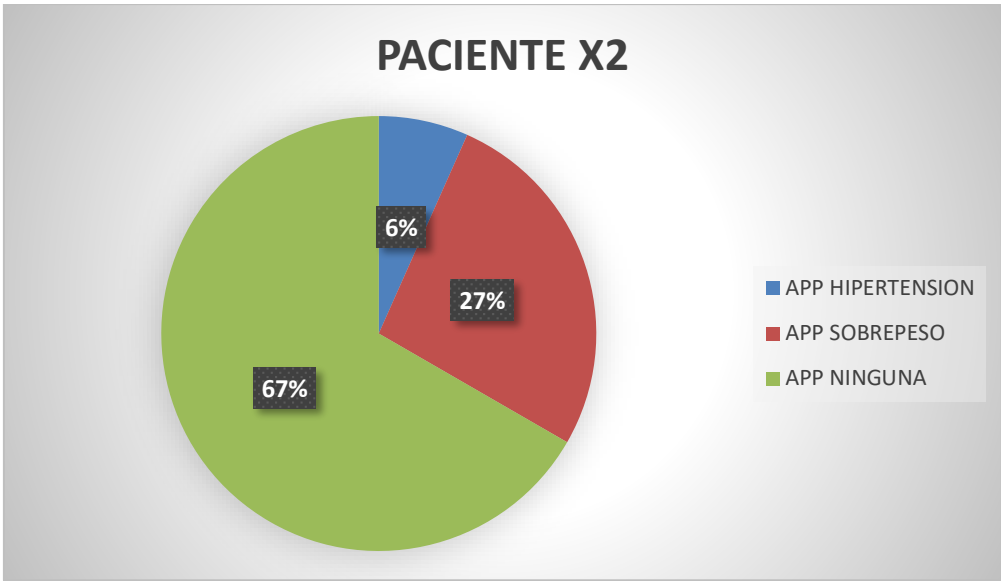


Tabla y Gráfico No 9 Antecedentes Familiares Patológicos GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
AFP	MELASMA	6	6
	NINGUNA	9	9
Total		15	15

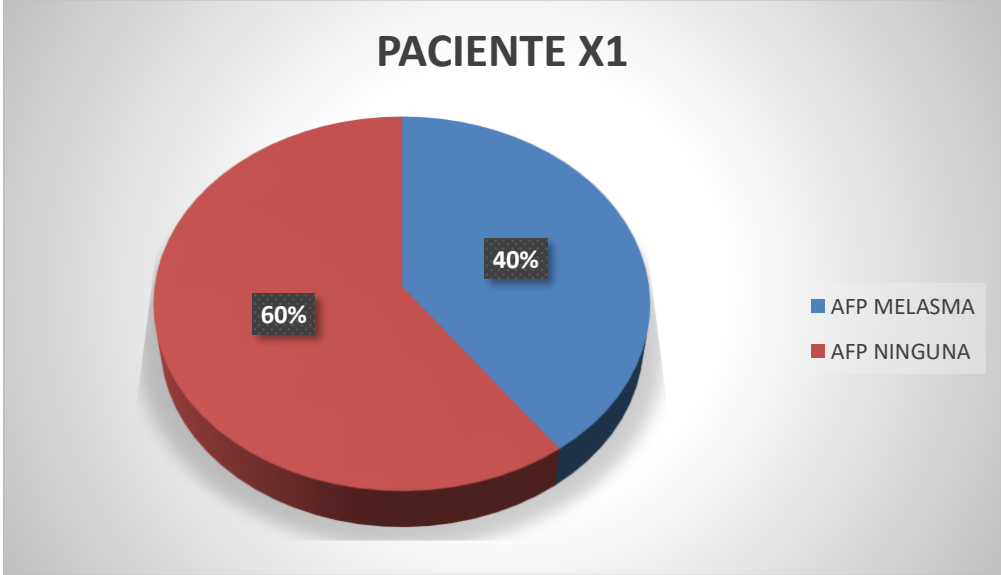


Tabla y Gráfico No 10 Antecedentes Familiares Patológicos  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
AFP	LENTIGO	1	1
	MELASMA	6	6
	NINGUNA	8	8
Total		15	15

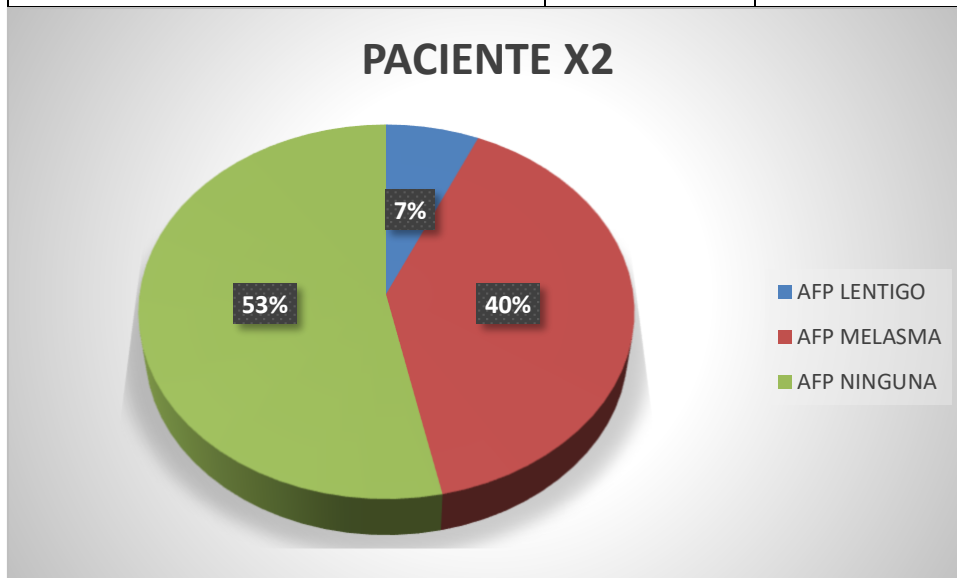


Tabla y Gráfico No 11 Antecedentes Ginecobstétricos, Menarca  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
AGO(MENARCA)	10	2	2
	11	1	1
	12	5	5
	13	3	3
	14	2	2
	15	2	2
Total		15	15

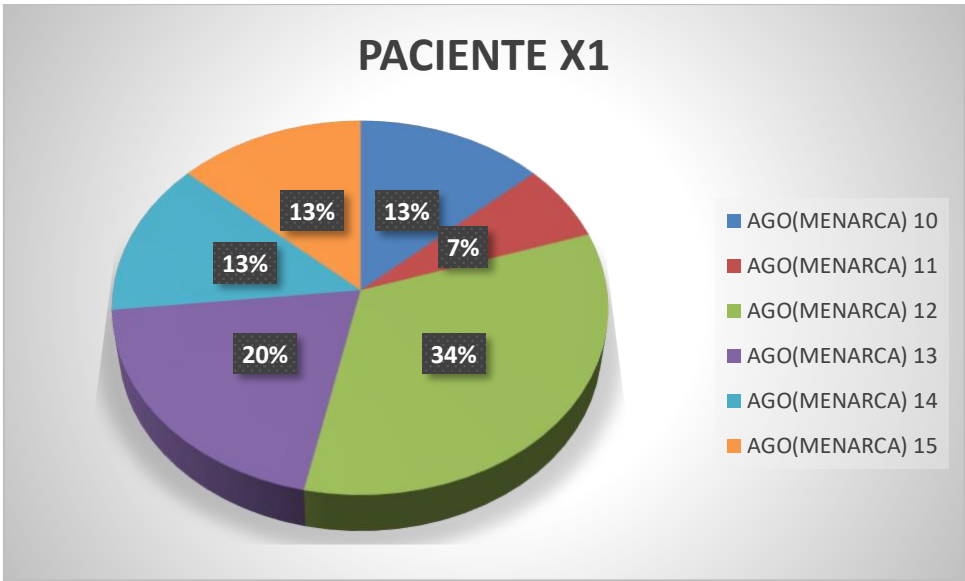


Tabla y Gráfico No 12 Antecedentes Ginecobstétricos, Menarca  
GRUPO X2

Recuento			
		PACIENTE X2	
		PX2	Total
AGO(MENARCA)	11	4	4
	12	5	5
	13	4	4
	14	1	1
	15	1	1
Total		15	15

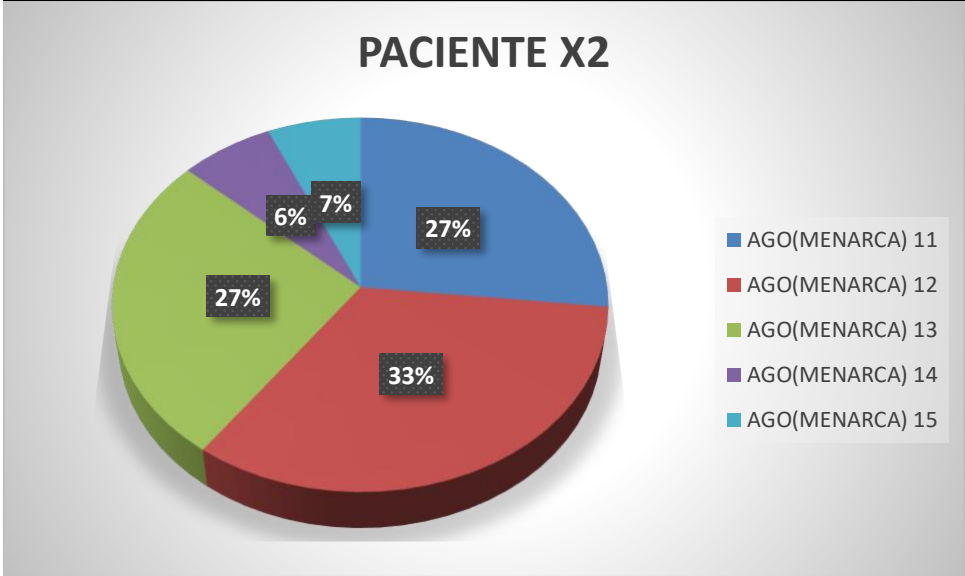


Tabla y Gráfico No 13 Antecedentes Ginecobstétricos, Ciclos menstruales GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
AGO(CICLOS)	REGULAR	10	10
	IREGULAR	5	5
Total		15	15

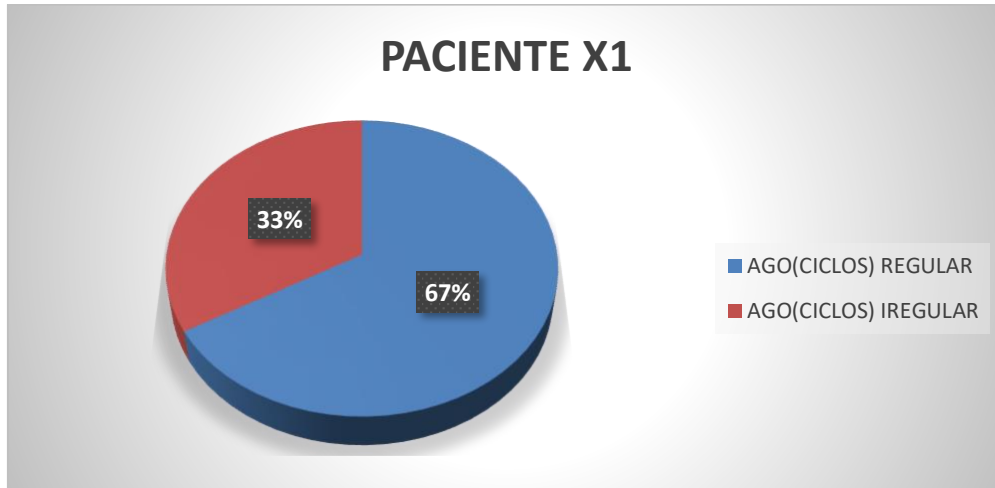


Tabla y Gráfico No 14 Antecedentes Ginecobstétricos, Ciclos menstruales GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
AGO(CICLOS)	REGULAR	9	9
	IREGULAR	6	6
Total		15	15

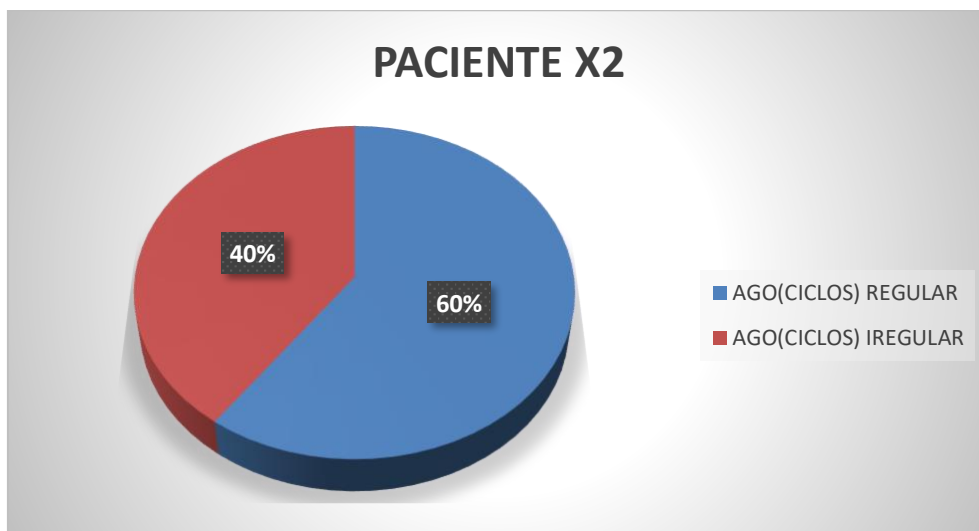


Tabla y Gráfico No 15 Antecedentes Ginecobstétricos, Cantidad de partos  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
AGO (PARTOS)	0	5	5
	1	5	5
	2	4	4
	3	1	1
Total		15	15

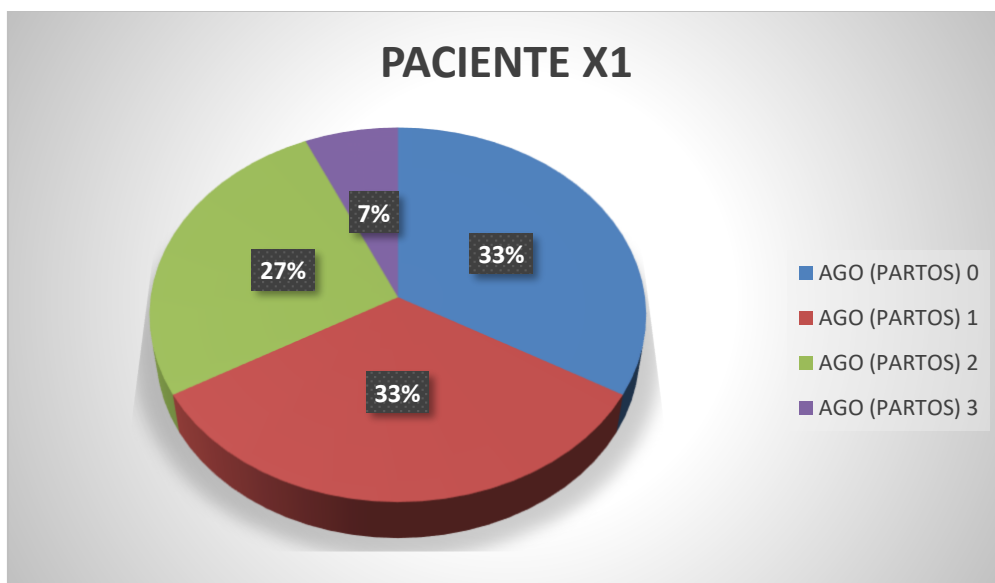


Tabla y Gráfico No 16 Antecedentes Ginecobstétricos, Cantidad de partos  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
AGO (PARTOS)	0	3	3
	1	7	7
	2	4	4
	3	1	1
Total		15	15



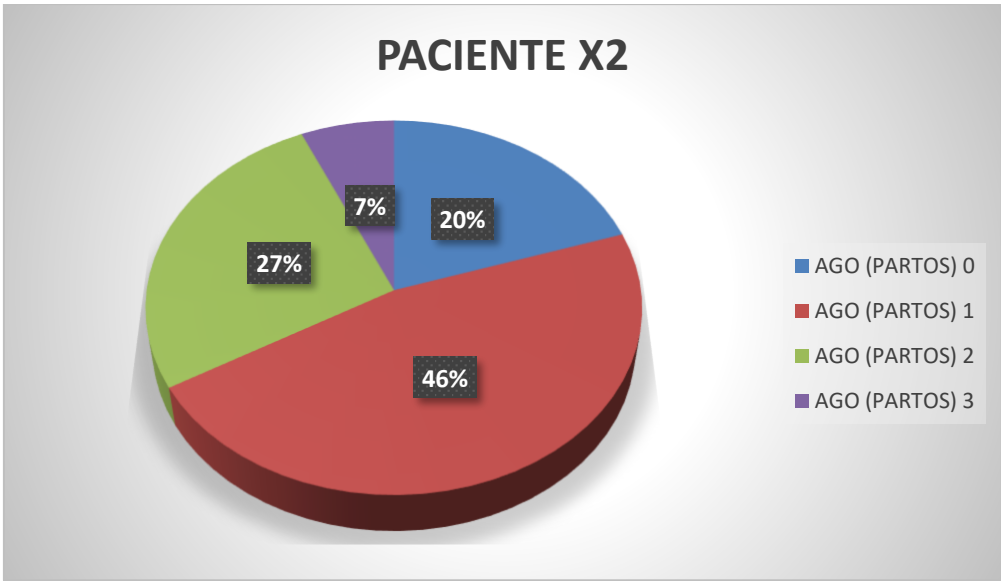


Tabla y Gráfico No 17 Antecedentes Ginecobstétricos, Uso de anticonceptivos GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
AGO(USO DE ANTI)	SI	9	9
	NO	6	6
Total		15	15

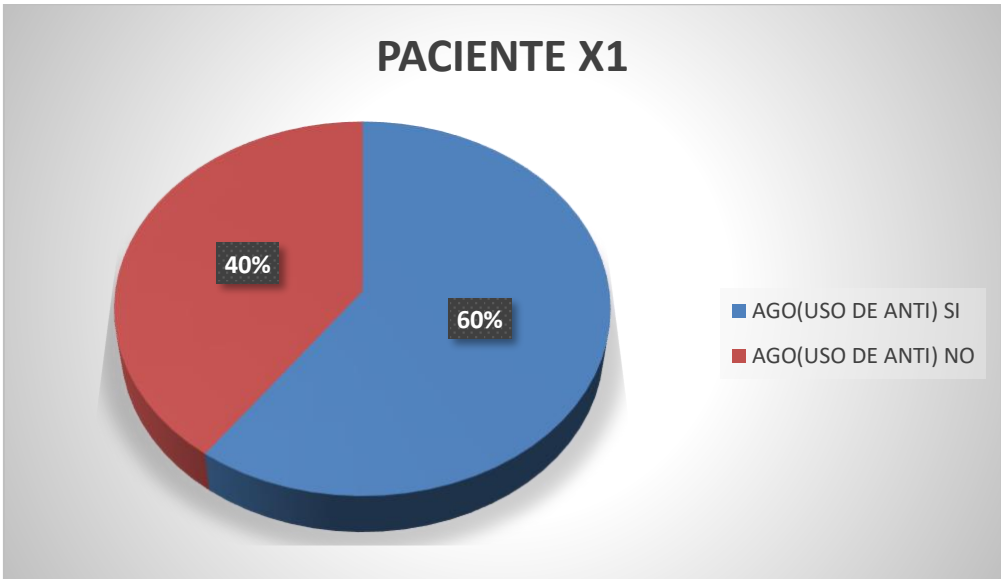


Tabla y Gráfico No 18 Antecedentes Ginecobstétricos, Uso de anticonceptivos  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
AGO(USO DE ANTI)	SI	9	9
	NO	6	6
Total		15	15

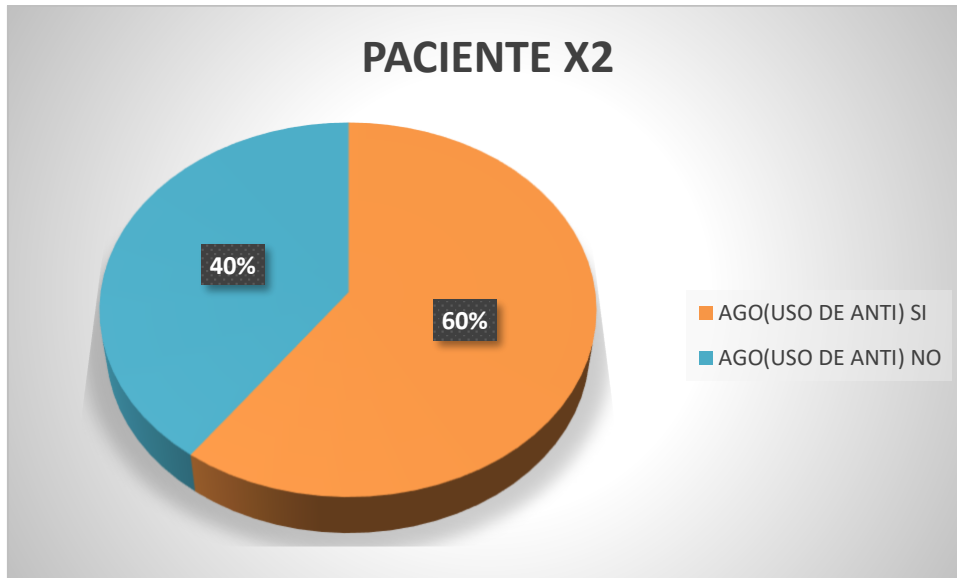


Tabla y Gráfico No 19 Características Clínicas, Tiempo de evolución  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
TIEMPO DE EVOLUCION	1 año	1	1
	2 año	7	7
	3 año	4	4
	4 año	2	2
	5 año	1	1
Total		15	15

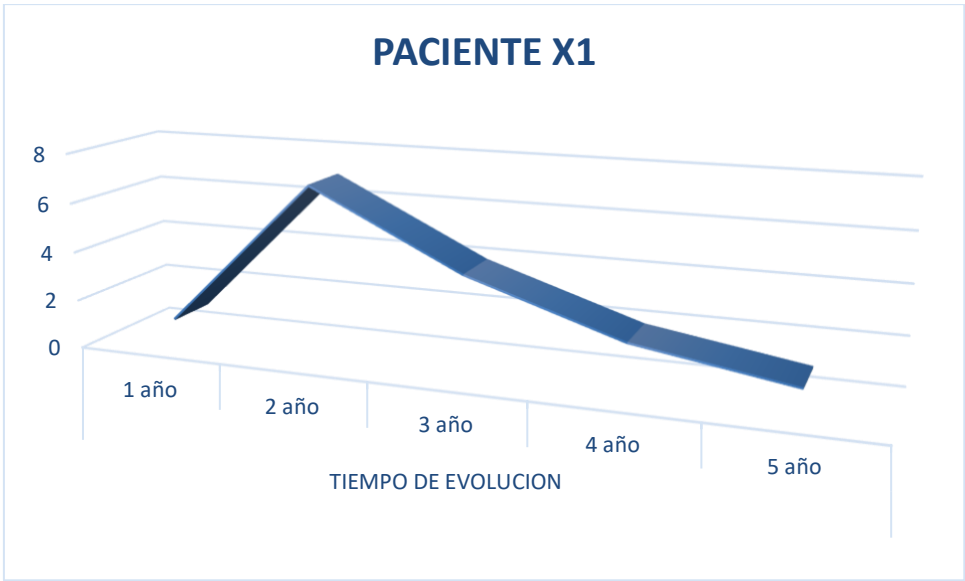


Tabla y Gráfico No 20 Características Clínicas, Tiempo de evolución GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
TIEMPO DE EVOLUCION	1 año	5	5
	2 año	7	7
	3 año	2	2
	4 año	1	1
Total		15	15

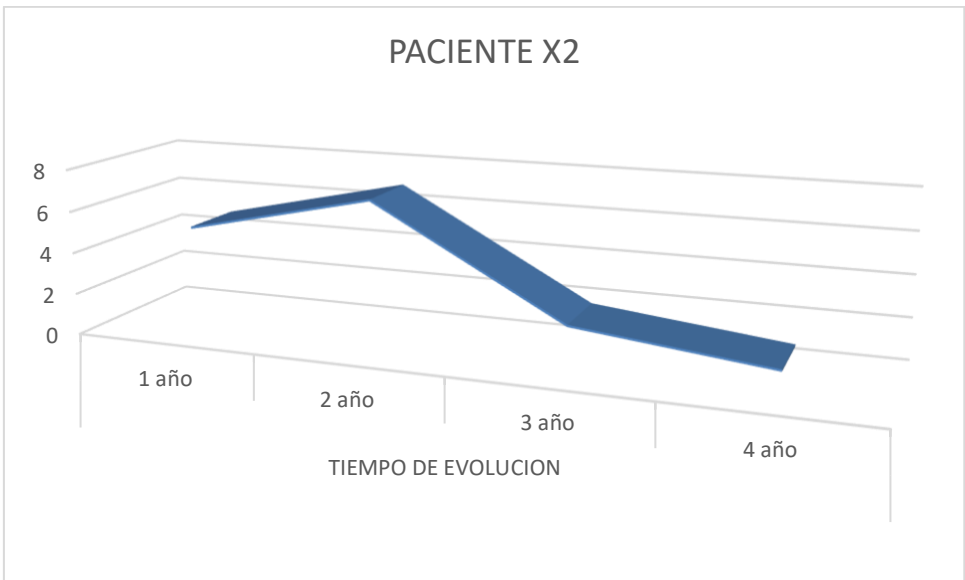


Tabla y Gráfico No 21 Características Clínicas, Localización del Melasma Facial GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
LOCALIZACION	CENTROFACIAL	14	14
	MANDIBULAR	1	1
Total		15	15

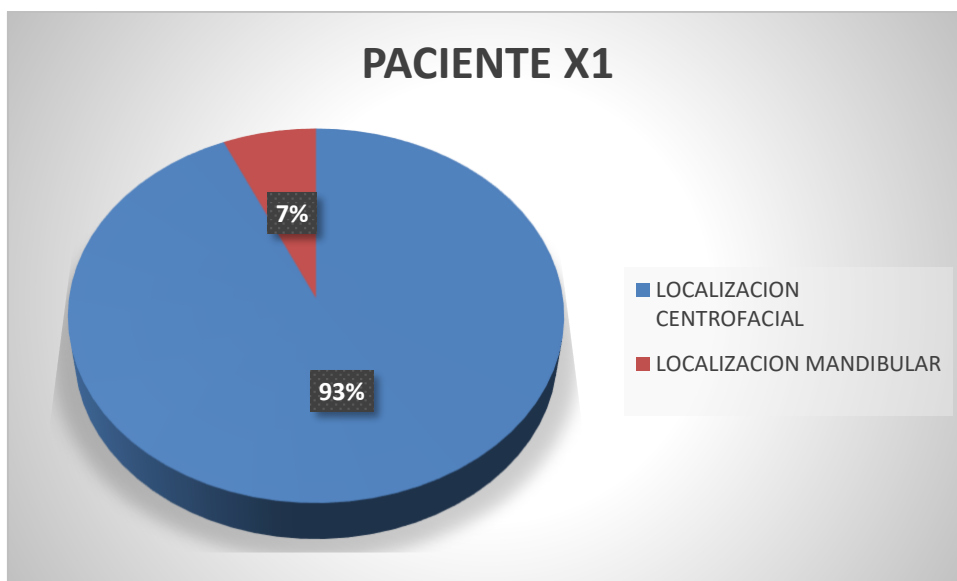


Tabla y Gráfico No 22 Características Clínicas, Localización del Melasma Facial GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
LOCALIZACION	CENTROFACIAL	13	13
	MANDIBULAR	1	1
	MAXILAR	1	1
Total		15	15

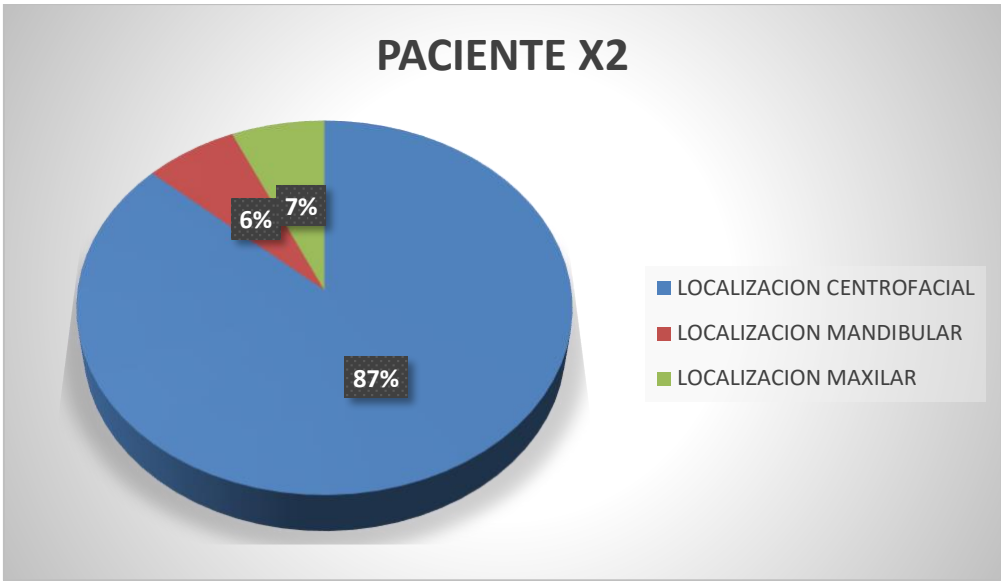


Tabla y Gráfico No 23 Características Clínicas, Localización del pigmento por Lámpara de Wood

**GRUPO X1**

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
LAMPARA WOOD	MIXTO	12	12
	DERMICO	3	3
Total		15	15

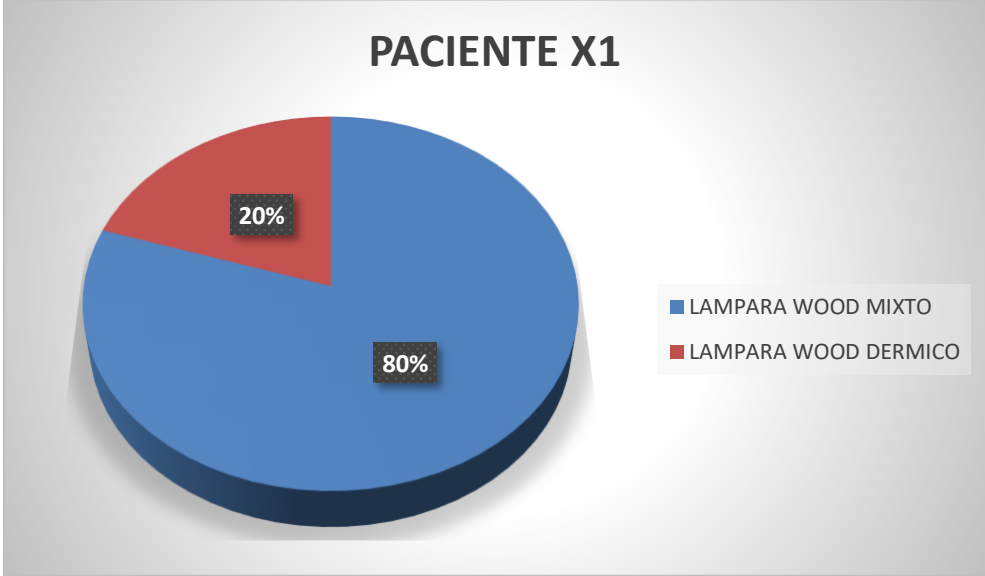


Tabla y Gráfico No 24 Características Clínicas, Localización del pigmento por Lámpara de Wood

GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
LAMPARA WOOD	MIXTO	13	13
	DERMICO	2	2
Total		15	15

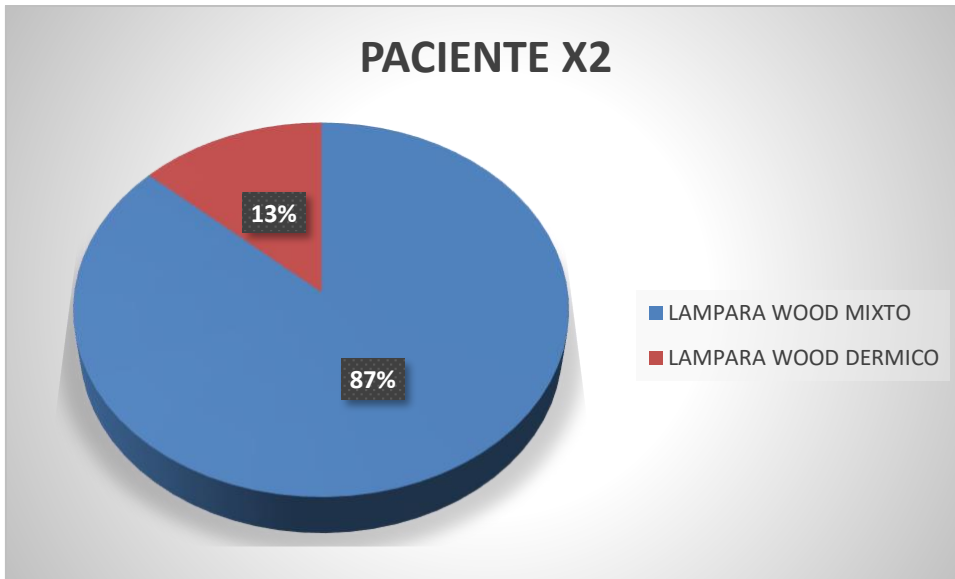


Tabla y Gráfico No 25 Características Clínicas, Contorno de Manchas

GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
CONTORNO	Irregular	6	6
	Regular	9	9
Total		15	15

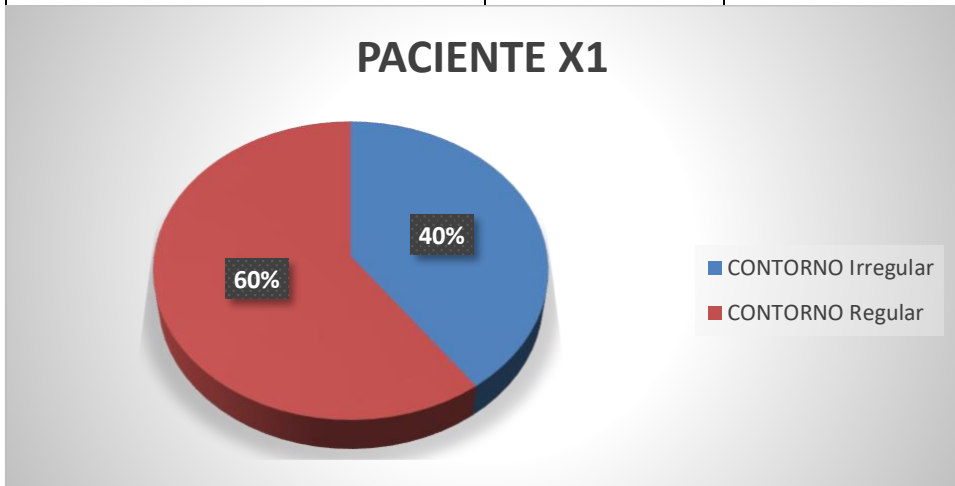


Tabla y Gráfico No 26 Características Clínicas, Contorno de Manchas  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
CONTORNO	Irregular	5	5
	Regular	10	10
Total		15	15

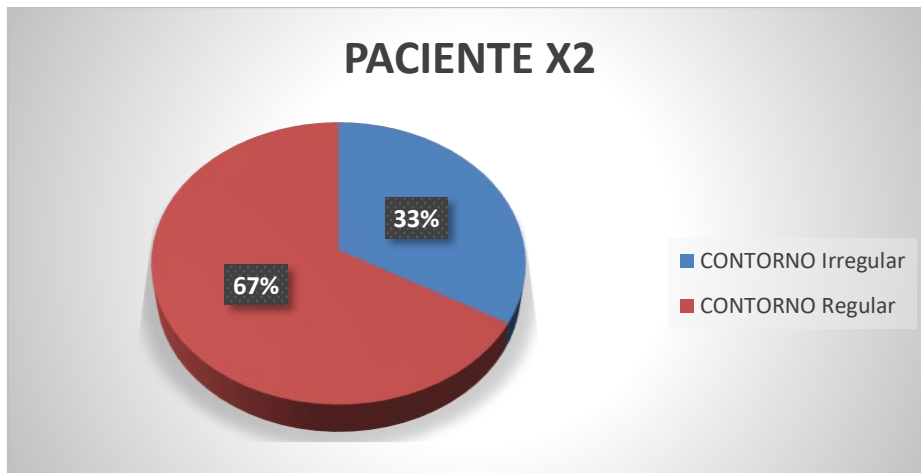


Tabla y Gráfico No 27 Características Clínicas, Simetría de Manchas  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
SIMETRIA	SIMETRICAS	10	10
	ASIMETRICAS	5	5
Total		15	15

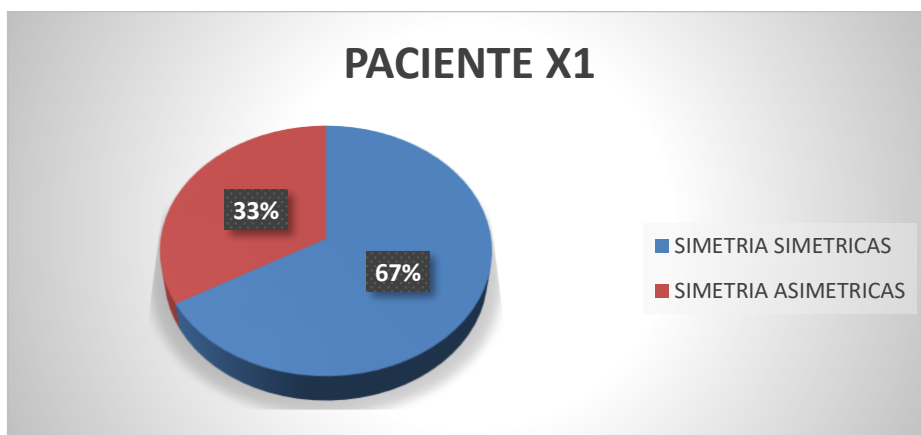


Tabla y Gráfico No 28 Características Clínicas, Simetría de Manchas  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
SIMETRIA	SIMETRICAS	10	10
	ASIMETRICAS	5	5
Total		15	15

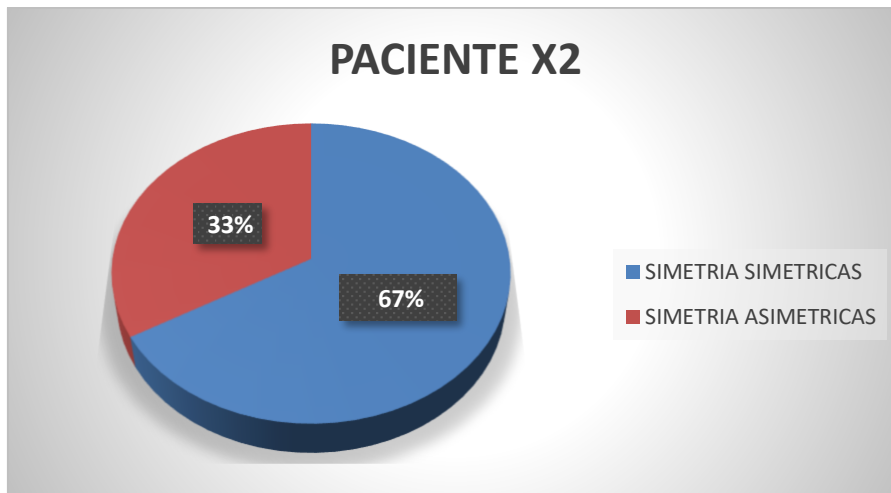


Tabla y Gráfico No 29 Características Clínicas, mMasi Inicial  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
MASI INICIAL	7	1	1
	8	1	1
	14	3	3
	15	5	5
	16	4	4
	23	1	1
Total		15	15



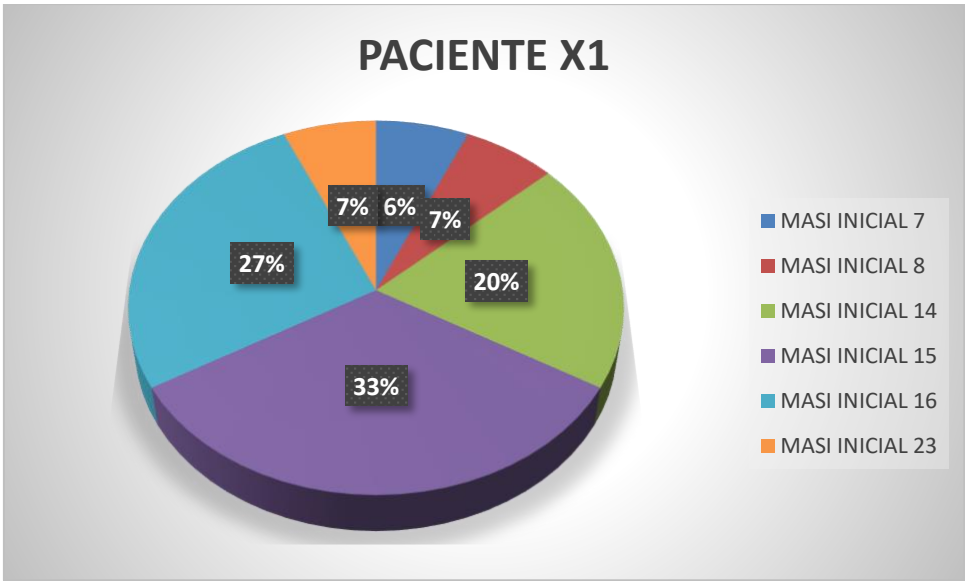
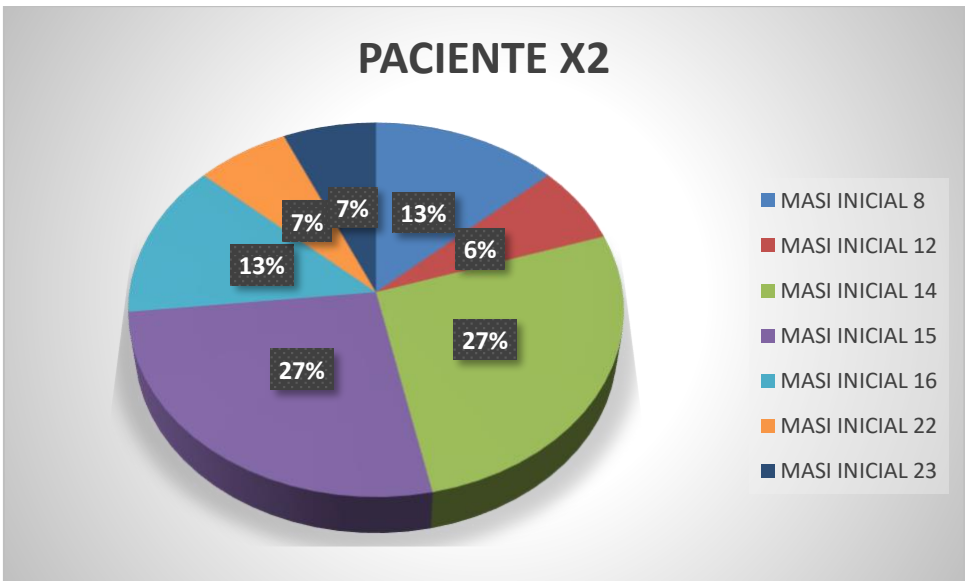


Tabla y Gráfico No 30 Características Clínicas, mMasi Inicial GRUPO X2

		PACIENTE X2	
		PX2	Total
MASI INICIAL	8	2	2
	12	1	1
	14	4	4
	15	4	4
	16	2	2
	22	1	1
	23	1	1
Total		15	15



**OBJETIVO No 3:** Determinar el grado de mejoría clínica en los pacientes del estudio

Tabla y Gráfico No 31 Porcentaje de mejoría clínica  
GRUPO X1

		PACIENTE X1	
		PX1	Total
PORCENTAJE DE MEJORIA DEL PX1	40.25	1	1
	42.22	1	1
	45.00	1	1
	46.50	2	2
	50.14	1	1
	50.29	1	1
	51.67	3	3
	54.50	1	1
	57.43	1	1
	58.33	1	1
	59.00	1	1
	64.57	1	1
Total		15	15

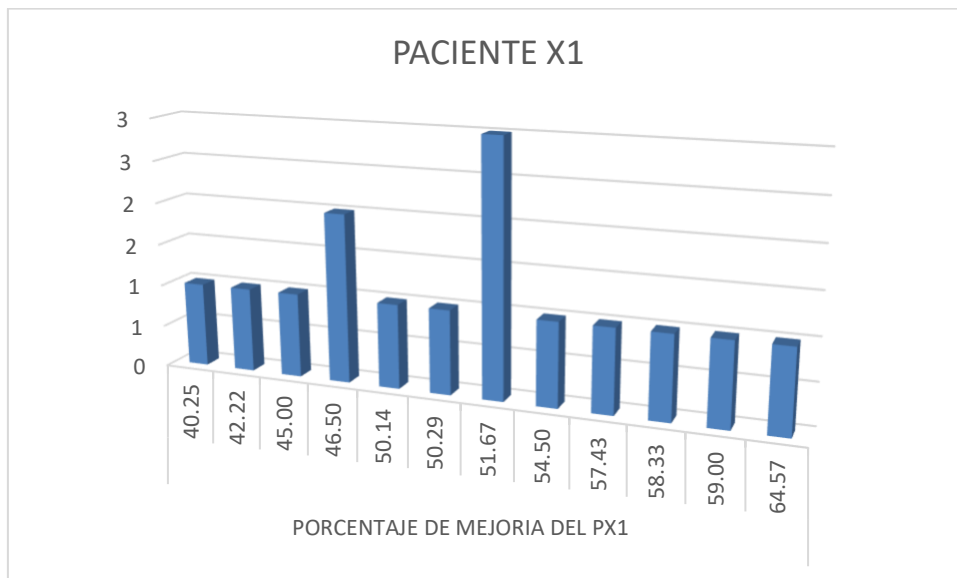
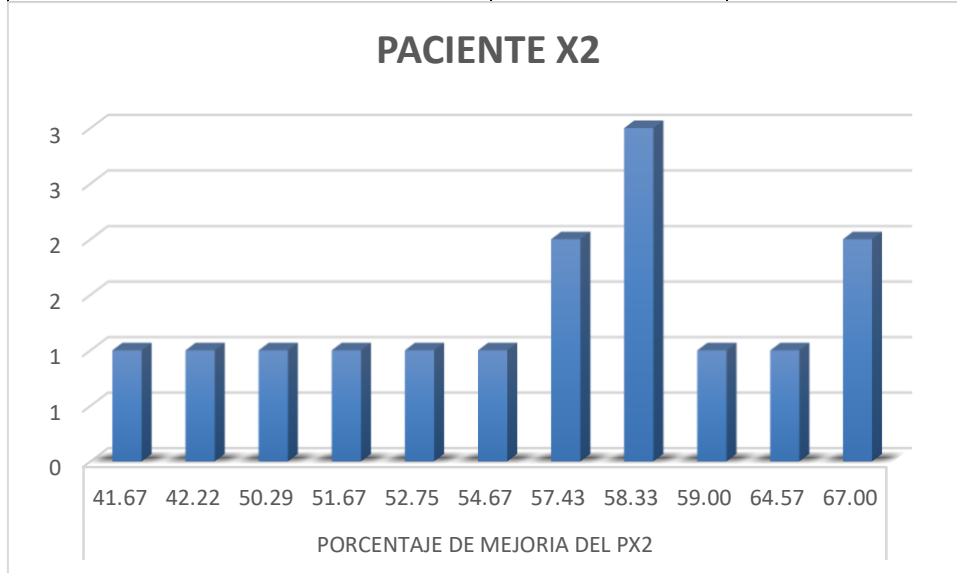


Tabla y Gráfico No 32 Porcentaje de mejoría clínica  
GRUPO X2

		PACIENTE X2	Total
		PX2	
PORCENTAJE DE MEJORIA DEL PX2	41.67	1	1
	42.22	1	1
	50.29	1	1
	51.67	1	1
	52.75	1	1
	54.67	1	1
	57.43	2	2
	58.33	3	3
	59.00	1	1
	64.57	1	1
	67.00	2	2
Total		15	15



**OBJETIVO No 4:** Identificar las reacciones adversas presentadas en los pacientes tratados

Tabla y Gráfico No 33 Reacciones adversas primer mes  
GRUPO X1

		RAM1			Total
		ARDOR	ERITEMA	PRURITO	
PACIENTE X1	PX1	6	8	1	15
Total		6	8	1	15

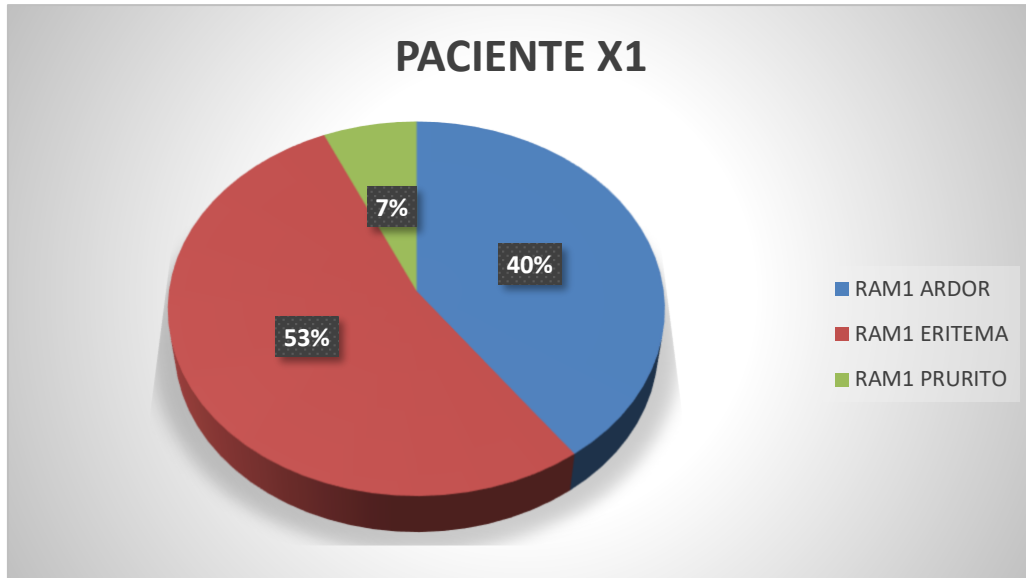


Tabla y Gráfico No 34 Reacciones adversas primer mes  
GRUPO X2

		RAM1				Total
		ARDOR	ERITEMA	DESCAMACION	NINGUNA	
PACIENTE X2	PX2	6	3	2	4	15
Total		6	3	2	4	15

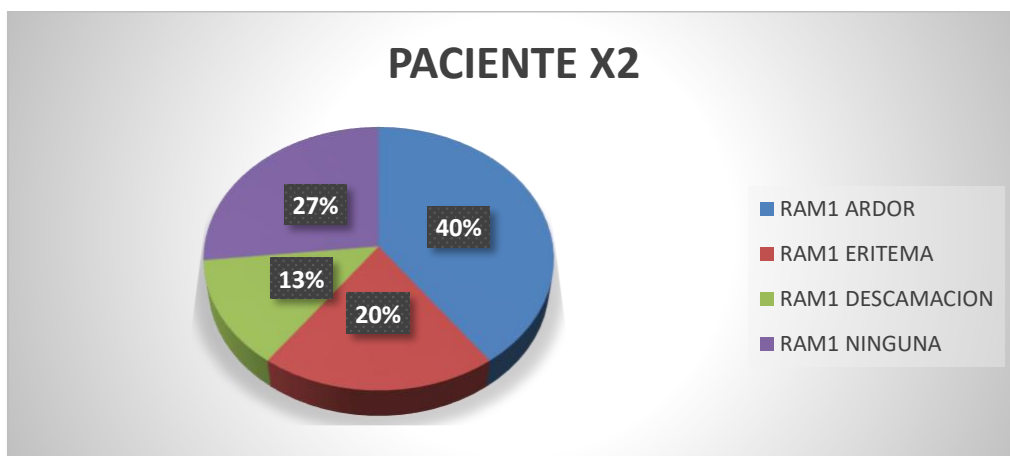


Tabla y Gráfico No 35 Reacciones adversas Segundo mes  
GRUPO X1

		RAM2			Total
		Ardor	Eritema	Ninguno	
PACIENTE X1	PX1	9	5	1	15
Total		9	5	1	15

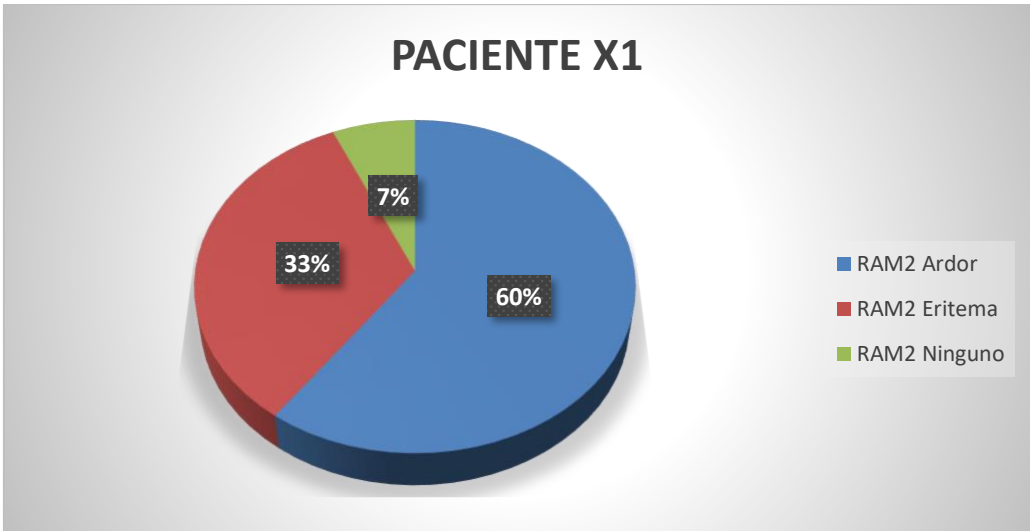


Tabla y Gráfico No 36 Reacciones adversas Segundo mes  
GRUPO X2

		RAM2				Total
		Ardor	Descamacion	Eritema	Ninguno	
PACIENTE X2	PX2	7	1	3	4	15
Total		7	1	3	4	15

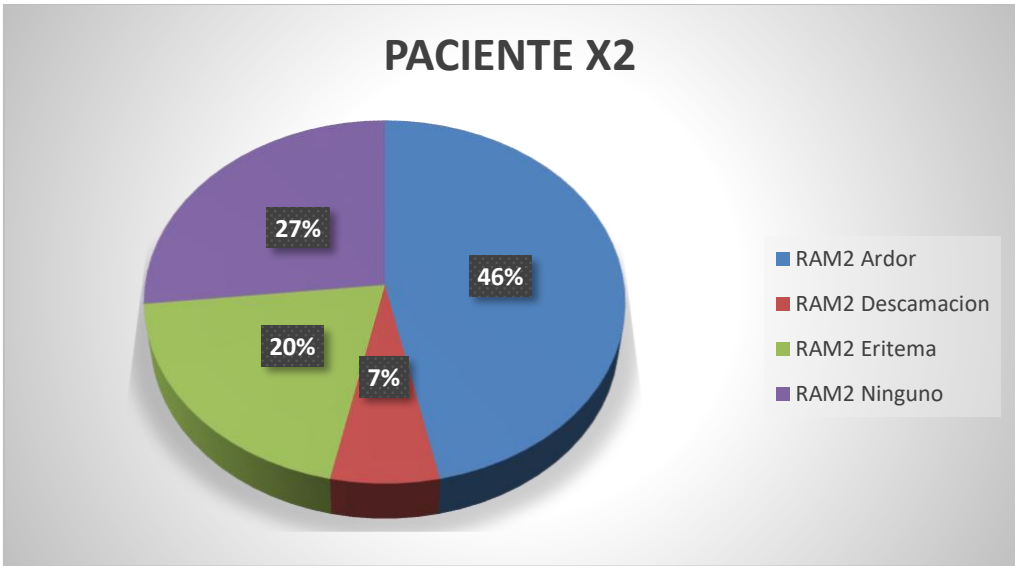
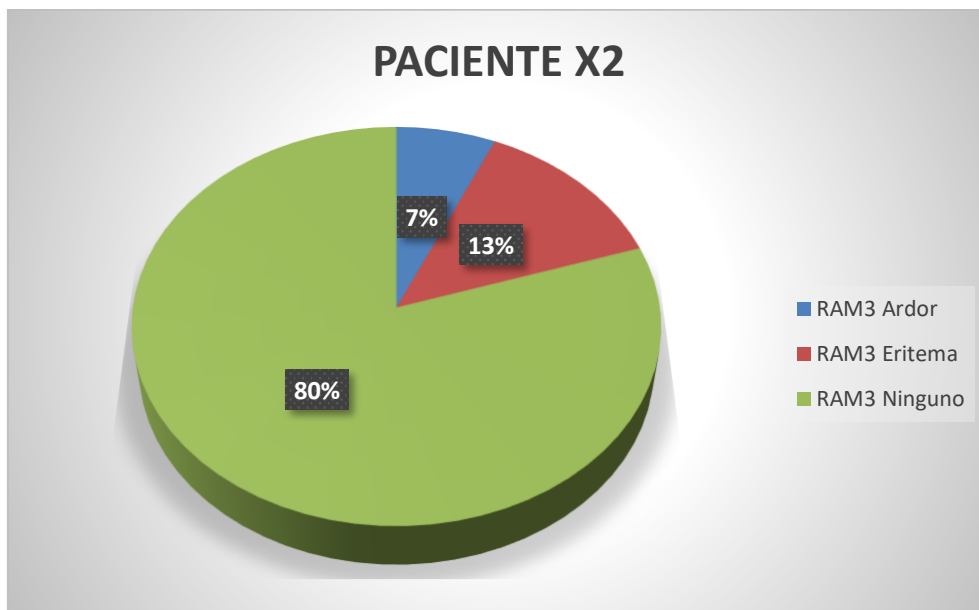


Tabla No 37 Reacciones adversas Tercer mes  
GRUPO X1

		RAM3	
		Ninguno	Total
PACIENTE X1	PX1	15	15
Total		15	15

Tabla y Gráfico No 38 Reacciones adversas Tercer mes  
GRUPO X2

		RAM3			Total
		Ardor	Eritema	Ninguno	
PACIENTE X2	PX2	1	2	12	15
Total		1	2	12	15



**Anexo #5 Fotografías**

**Terapia X1 Tratamiento con Alfahidroxiácidos más antioxidante Captación**



**Terapia X2 Último control**





**Terapia X2 Tratamiento con Hidroquinona al 4% Captación**



**Terapia X2 Último Control**

