

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**“EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO ORAL VS FORMULA TRIPLE
COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE MELASMA MODERADO A SEVERO:
ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO”**

Por

DRA. JESSICA CAROLINA MARTINEZ RICO

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER

EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA

FEBRERO,

202

**"EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO ORAL VS FORMULA TRIPLE
COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE MELASMA MODERADO A SEVERO:
ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO"**

Aprobación de la tesis:

Dr. med. Osvaldo Vázquez Martínez
Director de Tesis

Dra. med. Maira Herz Ruelas
Co-director de Tesis

Dra. Sonja Chávez Álvarez
Co-director de Tesis

Dra. med. Minerva Gómez Flores
Coordinador de Enseñanza

Dr. med. Oliverio Welsh Lozano
Coordinador de Investigación

Dr. Jorge Ocampo Candiani
Jefe de Servicio o Departamento

Dra. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a mis padres quienes me han enseñado con su ejemplo a superarme constantemente. Les agradezco creer en mí y desde pequeña haberme hecho sentir que podría lograr hacer lo que me propusiera siempre y cuando lo persiguiera con perseverancia e integridad. Gracias a su apoyo y a su fe ciega en mí el día de hoy estoy donde estoy.

Gracias a mis hermanos y mis amigos en especial a Jeny y Ana que siempre me han hecho sentir que, aunque en el mundo hubiera una posibilidad para lo que yo soñara, esa oportunidad sería mía y estar siempre en las buenas y en las malas a mi lado.

A Jaime, mi futuro esposo por acompañarme de la mano en este camino, con quien he compartido por completo esta experiencia y que con su apoyo y amor me ha ayudado a impulsarme y a querer ser mejor persona cada día.

A mis compañeros de generación con quienes recorrí los 4 años de la residencia, quienes se volvieron mis amigos y con quienes recordaré anécdotas para toda la vida.

A Axel Sosa por su dedicación, quién desde que entre al posgrado me acompañó en las guardias más pesadas de mi residencia y durante todo este trabajo.

A Dios por hacerme coincidir en este mundo, con esta familia y con todas las oportunidades que he tenido la dicha de tener durante toda mi vida.

Finalmente agradezco a mi Servicio de Dermatología, a todos mis profesores y mentores quienes dedicaron tiempo y esfuerzo a mi enseñanza y que apoyaron la idea que culmina el día de hoy con este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

Página	
Capítulo I	
RESUMEN	01
Capítulo II	
INTRODUCCIÓN	03
Capítulo III	
ANTECEDENTES	05
Capítulo IV	
ORIGINALIDAD	19
Capítulo V	
JUSTIFICACIÓN	20
Capítulo VI	
HIPÓTESIS	21
Capítulo VII	
OBJETIVOS	22

Capítulo VIII	
MATERIAL Y MÉTODOS	23
Capítulo IX	
RESULTADOS	31
Capítulo X	
DISCUSIÓN	44
Capítulo XI	
CONCLUSIÓN	47
Capítulo XII	
BIBLIOGRAFÍA	49
Capítulo XIII	
RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Variables de edad y tiempo por grupo.....	32
Tabla 2. Análisis clinimétrico basal (Tiempo 0, primera consulta)	33
Tabla 3. Análisis clinimétrico en la semana 4 (segunda consulta).....	33
Tabla 4. Análisis clinimétrico en la semana 8 (tercera consulta)	34
Tabla 5. Análisis clinimétrico en la semana 12 (cuarta consulta)	34
Tabla 6. Análisis clinimétrico en la semana 16 (quinta consulta)	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Evaluación longitudinal en la escala de autopercepción EVA por grupos	38
Figura 2. Evaluación longitudinal de la calidad de vida MELASQOL por grupos	39
Figura 3. Evaluación longitudinal del índice de melanina por grupos	40
Figura 4. Evaluación longitudinal del índice de eritema por grupos	40
Figura 5. Evaluación longitudinal del mMASI por grupos	41
Figura 6. Paciente del grupo A al tiempo 0 y a las 4, 8, 12 y 16 semanas de tratamiento	42
Figura 7. Paciente del grupo B al tiempo 0 y a las 4, 8, 12 y 16 semanas de tratamiento	43

LISTA DE ABREVIATURAS

EVA: escala visual análoga

mMASI: modified Melasma Area and Severity Index

RF: Recuento de facciones

M: Manchas

AR: áreas rojas

F: región frontal

RM: right malar

LM: left malar

Capítulo I

RESUMEN

El melasma es un trastorno adquirido de la pigmentación que representa una de las principales causas de consulta en dermatología. En México se estima que el 60% de la población lo padece en mayor o menor grado. Actualmente existen diversos tratamientos incluyendo, tópicos, orales y físicos.

En los últimos años se ha utilizado el ácido tranexámico oral (AT) como una modalidad efectiva de tratamiento principalmente en países asiáticos; sin embargo, la falta de ensayos clínicos en países no asiáticos es mandatoria para establecer su efectividad en otros grupos de poblaciones. Por lo que este estudio tiene como objetivo evaluar la efectividad del AT solo y en combinación con la formula triple tópica a base de acetónido de fluocinolona 0.01%, hidroquinona 4% y tretinoína 0.05% en población mexicana.

Se recabará información mediante la historia clínica y se asignarán de forma aleatoria a pacientes femeninas con diagnóstico de melasma moderado a severo en dos grupos de 22 pacientes cada uno; el grupo a) usará AT oral 325 mg cada 12 hrs + formula triple y el grupo b) AT oral monoterapia; se evaluarán al tiempo 0, 4 y 8 semanas, mediante iconografías, análisis con el sistema VISIA® y Mexameter®; además se les realizará un cuestionario de calidad de vida y una escala visual análoga de mejoría. Los resultados serán analizados estadísticamente con el propósito de identificar la efectividad del ácido

tranexámico oral solo y combinado y con ello contribuir a esclarecer el rol del tratamiento en la población mexicana.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

El melasma es un trastorno adquirido de la pigmentación que representa una de las principales causas de consulta en dermatología.

Se presenta más comúnmente en mujeres que en varones, tiene una distribución mundial y afecta en distinto grado según la población en estudio siendo más frecuente en hispanos, asiáticos, y afroamericanos. En México se ubica dentro de las primeras 5 causas de consulta en dermatología y debido a que no es una enfermedad de reporte epidemiológico estricto la prevalencia exacta se desconoce. Reportándose rangos que van desde 8.8% en latinos hasta un 40% en poblaciones asiáticas. (1, 2)

En México se estima que el 60% de la población lo padece en mayor o menor grado. (3)

Clínicamente se caracteriza por la aparición de máculas y/o parches hiperpigmentados de distribución simétrica y bilateral, afectando principalmente la región malar, frontal, labio cutáneo superior y mentón. (4) Sin embargo, se sabe que en un porcentaje menor de los casos puede afectar áreas extrafaciales como las extremidades superiores además del cuello, esternón y espalda, que a diferencia del melasma facial que afecta a los pacientes entre

los 20-40 años, se presenta alrededor de la 5 década de la vida asociado a la menopausia en la mayoría de los casos. (5, 6)

Generalmente se presenta en personas de fototipo obscuro y los factores de riesgo más asociados a la fecha incluyen el uso de hormonas exógenas, embarazo, antecedentes heredofamiliares positivos y la alta exposición a la radiación UV; este último, considerado el principal factor de riesgo en varones. (1, 7, 8)

Otros factores menos comunes son el uso de fármacos fotosensibilizantes, cosméticos, enfermedad tiroidea, hepática, entre otros. Por lo que se piensa que el melasma es resultado de la exposición ambiental de un individuo genéticamente predispuesto a su desarrollo. (9, 10)

Capítulo III

ANTECEDENTES

Anteriormente se describía una clasificación que distinguía al melasma en epidérmico, dérmico y mixto, en base a la exploración con la lámpara de Wood, sin embargo, investigaciones posteriores demostraron que el realce de las máculas ante dicha técnica no exentaba la presencia de pigmento dérmico, corroborado con hallazgos histopatológicos; y se demostró que la mayor parte de los pacientes con melasma presentan un patrón mixto(11-14), por lo que esta clasificación no se considera totalmente fidedigna, salvo tal vez en aquellos casos donde se presenten máculas de reciente desarrollo en pacientes de fototipos muy claros. (15)

Por lo que actualmente la clasificación se basa en el patrón topográfico de distribución en: centofacial, malar, mandibular y extrafacial. (1)

Para la evaluación de la severidad se encuentra disponible la herramienta de MASI modificada introducida en el 2011 por Pandya y colaboradores que toma en consideración dos factores: área involucrada y obscurecimiento. Esta escala se encuentra validada ya que ofrece estimaciones numéricas precisas y además es más fácil de utilizar que su versión previa MASI que tomaba en cuenta un tercer parámetro: la homogeneidad; se observó que retirar este último parámetro no disminuía la confiabilidad de los resultados y que además

era más fácil de utilizar, por lo que actualmente es la escala más utilizada en los ensayos clínicos controlados como parámetro medible de resultados terapéuticos. (16, 17)

Aunque a la fecha su patogénesis no se encuentra del todo conocida, se ha demostrado que más que un aumento en el número de los melanocitos, en los pacientes con melasma estos tienen un mayor número de melanosomas dando lugar a unos melanocitos hiperfuncionantes causando un depósito elevado de melanina tanto en epidermis como en dermis. (11)

Con los nuevos avances se ha demostrado que el melasma se debe a un conjunto de factores, entre los que se encuentra un aumento en la elastosis solar, en el número de mastocitos, aumento en la vascularización y disrupción de la membrana plasmática con los consiguientes melanocitos péndulos, por lo que se dice que además de ser un trastorno de los melanocitos, se trata de un desorden asociado al fotoenvejecimiento. (18-21)

La radiación solar se sabe desde hace años que juega un rol principal, sin embargo, la luz visible de longitud de onda corta ha sido recientemente descrita y se ha vinculado con producción de hiperpigmentación a través de un sensor específico: la opsina 3. Por lo que los protectores solares con óxido de hierro que protegen contra estas últimas ofrecen resultados más sostenidos que aquellos que contienen únicamente protección UVA y UVB. (21, 22)

Se han identificado alrededor de 300 genes involucrados que además de afectar a los melanocitos ejercen efectos sobre la dermis(23), como los factores secretados desde los fibroblastos los cuales se sugiere que son el resultado de daño crónico por radiación UVB (24) que promueve la proliferación y melanogénesis de los queratinocitos y melanocitos, entre ellos: el factor básico de crecimiento fibroblástico, interleucina 1, endotelina 1, óxido nítrico sintetasa, hormona estimuladora de los melanocitos alfa, hormona adrenocorticotrópica, factor de crecimiento hepático y prostaglandina E2.

Se ha descrito aumento en la señalización de WNT incluyendo el factor inhibitorio WNT 1, sobreexpresión de la *proteína 2 secretada relacionada a frizzled (sFRP2)* y Wnt5a. (25)

De igual manera se ha visto aumentada la expresión del factor de células madre y su receptor c-kit en el mecanismo de la hiperpigmentación. (26)

En un estudio publicado por Choubey y colaboradores se describió el rol que juega el estrés oxidativo en pacientes con melasma, en el que se evaluaron niveles enzimáticos en 50 pacientes casos y 50 controles, encontrando niveles elevados de malondialdehído, superóxido dismutasa y glutatión en sangre periférica en el grupo de casos, lo cual fue estadísticamente significativo, además de encontrar una correlación positiva entre los niveles enzimáticos y la severidad del melasma, apoyando de este modo la teoría de que el estrés oxidativo juega una pieza más en la patogénesis de esta entidad. (27)

En términos de aumento en la vasculatura existe evidencia del aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en piel lesional, así como relación positiva entre el número de vasos sanguíneos y el grado de pigmentación. (28)

Además, se ha demostrado que la activación del receptor de endotelina b por las células endoteliales conduce a la pigmentación. (29)

Y otro factor contribuyente es la ya comentada elastosis solar secundaria a la exposición crónica a los rayos UV que produce por si misma aumento en la vasculatura. (25)

Todos estos mecanismos ofrecen un abanico de posibilidades terapéuticas que anteriormente no eran contempladas y que podrían resultar altamente beneficiosas en los pacientes afectados por este padecimiento.

Debido a que se trata de un trastorno que involucra preferentemente áreas fotoexpuestas, conlleva un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes, afectando su vida social, emocional, bienestar físico y monetario. (30)

Para su evaluación se implementaron el uso de cuestionarios que inicialmente eran aplicados de modo general a diversas enfermedades dermatológicas como el índice de calidad de vida en dermatología y el Skindex-16 (31-33), y más adelante se desarrolló una herramienta aplicable para la evaluación del melasma: La escala de calidad de vida de Melasma (MELASQOL) (34) la cual ha sido traducida a distintos idiomas, entre ellos el español (35) la cual es más

especifica que los cuestionarios previamente mencionados. Sin embargo, se han reportado resultados ambiguos en relación con la severidad de la enfermedad y la calidad de vida. (36)

La frustración que experimentan los pacientes por el alto costo y la baja eficacia del tratamiento es otro asunto de importancia. (37) Por lo que más que una enfermedad de índole cosmética debe considerarse una enfermedad con importante repercusión psicológica y emocional que conlleva un alto impacto en la vida diaria de los pacientes.

El diagnóstico es clínico y puede auxiliarse del uso de la dermatoscopia donde se observa una red de pigmento pseudoreticular, estructuras anulares y arqueadas, glóbulos y puntos marrones con preservación de las regiones perifoliculares y perianexiales. En ocasiones pueden observarse puntos grises sugestivos de pigmento dérmico y telangiectasias como indicador del componente vascular o surgir por el uso crónico de esteroides. (38)

En caso de duda puede realizarse estudio histopatológico para discernirlo del resto de trastornos de la pigmentación entre los que se encuentran la hiperpigmentación post inflamatoria, el nevo de Ota, hiperpigmentación secundaria a fármacos, liquen plano pigmentado, eritema discrómico perstans, acantosis nigricans, entre otros. (39)

Su etiopatogenia multifactorial y su naturaleza recalcitrante, ha llevado al desarrollo de una amplia variedad de alternativas terapéuticas con diversos resultados.

La finalidad del tratamiento es disminuir la severidad, reducir la extensión, prevenir la recurrencia y mejorar la calidad de vida, y para ello es necesaria la educación del paciente en términos de medidas de foto protección y adherencia al tratamiento. (2)

Dentro del arsenal disponible, numerosos fármacos tópicos, orales, procedimientos físicos y combinaciones de los anteriores han sido usados para el aclaramiento de las lesiones, que tienen como blanco el componente pigmentario, vascular y el foto envejecimiento.

Los tratamientos tópicos han sido considerados junto con el uso de la foto protección, el tratamiento de primera línea y se resalta el uso de los inhibidores de tirosinasa y los retinoides. (40)

Los retinoides cuyo mecanismo de acción se atribuye al recambio acelerado de los queratinocitos y a favorecer la penetración de otros fármacos tiene como principales efectos adversos la descamación y eritema y junto con estos, el tiempo prolongado para observar un beneficio con su uso los limitan como tratamiento en monoterapia. (41)

La hidroquinona por su parte, perteneciente a la familia de los inhibidores de tirosinasa al igual que el mequinol, ácido azelaico, arbutina, resveratrol, entre

otros, había sido considerada el estándar de oro, sin embargo, el riesgo de ocronosis y su efecto más común la dermatitis por contacto hacen de este un tratamiento en monoterapia poco atractivo, sin embargo, en caso de uso se recomienda la formulación al 4%. (42, 43)

Posteriormente se desarrollaron fórmulas mixtas para aumentar los beneficios de la despigmentación y disminuir el perfil de efectos adversos de los fármacos en monoterapia.

Una de las primeras formulas se desarrolló por Kligman y Willis en 1975, la cual consistió en tretinoína 0.1%, hidroquinona 5% y dexametasona 0.1% en una base de ungüento hidrofílica la cual produjo despigmentación satisfactoria en 14 de 16 pacientes estudiados. (44)

Mas adelante se estudiaron diversas combinaciones incluyendo el cambio de dexamentasona por hidrocortisona, mometasona, fluocinolona o fluticasona además de la modificación de la potencia de la hidroquinona y el retinoide resultando diversos grados de efectividad.(45)

En un ensayo clínico y multicéntrico publicado por Taylor y colaboradores, se comparó la eficacia y seguridad a 8 semanas en un total de 641 pacientes que fueron aleatorizadas en 4 grupos distintos: 1) hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y acetónico de fluocinolona al 0.1%, 2) hidroquinona 4%, + tretinoína 0.05%, 3) tretinoína 0.05% + acetónico de fluocinolona al 0.1%, e 4) hidroquinona 4% + acetónico de fluocinolona al 0.1% y se encontró que el grupo más beneficiado fue el de la formula triple con un aclaramiento completo de las lesiones (26.1%)

comparado con los otros 3 grupos (4.6%), con una reducción de las lesiones del 75% en más del 70% de las pacientes comparadas con cualquiera de las otras combinaciones duales. (46)

En el 2008 Chan y colaboradores evaluaron la formulación triple (hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y acetónido de fluocionolona al 0.1%) usada 1 vez al día vs hidroquinona al 4% aplicándola cada 12 hrs, en un ensayo clínico de 8 semanas para pacientes con melasma moderado a severo y se encontró eficacia superior en la mejoría de las lesiones en el grupo de pacientes tratado con la fórmula triple 64.2% respecto al 39.4% del grupo de pacientes tratados con hidroquinona. (47)

Por lo que a la fecha el tratamiento tópico más efectivo y el único aprobado por la FDA para el tratamiento de melasma es la combinación triple que contiene hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y acetónido de fluocionolona al 0.1% , la cual ha sido usada en numerosos ensayos clínicos como se ha comentado, demostrando alto grado de efectividad y mejoría en la calidad de vida de los usuarios(48), además de ofrecer un amplio perfil de seguridad con su uso diario incluso a 12 meses de tratamiento sin mostrar datos de atrofia epidérmica significativa. (49, 50)

Otros métodos empleados incluyen el uso de peelings químicos para los cuales se sabe que mejores resultados son obtenidos al usarlos en combinación la fórmula triple, sobre todo en melasma moderado a severo. (51)

En cuanto a los tratamientos con láser, se utilizan en casos de melasma resistentes a tratamiento, valorando pros y contras ya que muestran grados variables de efectividad, la respuesta es impredecible y con frecuencia experimentan recaídas. Numerosos dispositivos han sido empleados entre ellos: los laser Q-switched, laser fraccionados, ablativos, luz pulsada, y combinaciones de los anteriores. De estos el único aprobado por la FDA para el tratamiento de melasma es el láser fraccionado no ablativo 1550/1540. (52)

Dentro de los tratamientos orales se ha estudiado el uso de procianidina y pycnogenol con propiedades antioxidantes y *polypodium leucotomos* con resultados favorables, sin embargo, debido a que existen un par de estudios a la fecha su uso no se recomienda hasta que existan más estudios que lo soporten. (53-56)

Por su parte, el ácido tranexámico es un derivado sintético de la lisina, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la activación del plasminógeno y por lo tanto la conversión de plasminógeno en plasmina. (57)

Este fármaco fue el primer tratamiento oral en melasma y fue introducido en 1979 por Nijo Sadako, quien, por serendipia, al tratar a pacientes con urticaria crónica notó disminución en la hiperpigmentación tras 2-3 semanas de uso. (58, 59)

Se sabe que la exposición a rayos UV induce la actividad del sistema queratinocitos-plasminógeno, que conduce a la producción de prostaglandinas y

leucotrienos induciendo la melanogénesis, por lo que el ácido tranexámico bloquea esta actividad limitando el proceso de hiperpigmentación. (60)

Además de suprimir la neovascularización inducida por el factor básico de crecimiento fibroblástico, confirmado por análisis histopatológico al mostrar disminución en la pigmentación epidérmica, el número de mastocitos y vasos sanguíneos y por lo tanto el eritema y la pigmentación epidérmica. (25)

Actualmente se encuentra aprobado por la FDA por su acción hemostática antifibrinolítica en el tratamiento de menorragia y como preventivo de hemorragias en pacientes con hemofilia ante extracciones dentales a dosis de 3900mg y 30-40mg/kg/día respectivamente y se utiliza fuera de etiqueta en el tratamiento de melasma a dosis mucho más bajas equivalentes a 1/6 parte de las anteriores que van desde los 500mg-1500mg/día , comercializándose una presentación tanto en México como en Estados Unidos de 650mg dividida a la mitad en dosis de 325mg cada 12hrs. (61, 62)

Este medicamento no interfiere con los parámetros de la coagulación (63), a las dosis bajas usadas en melasma se ha descrito el uso de hasta por 1 semana de tratamiento en pacientes con creatininas sericas mayores de 5.7mg/dl , en quienes clínicamente es evidente la falla renal, por lo que en las pacientes clínicamente candidatas no es un estudio de rutina habitual (64). La duración del tratamiento varía según diferentes estudios entre 1-6 meses, pero usualmente tras un 1 mes de tratamiento es posible observar la mejoría en la reducción de la hiperpigmentación. (65)

Los efectos adversos más comunes son alteraciones gastrointestinales, como náusea y diarrea e hipomenorrea y aunque se ha comentado el riesgo de tromboembolismo, los estudios no han mostrado elevación del riesgo de eventos tromboembólicos, sin embargo se recomienda hacer una historia clínica detallada con énfasis en el uso de fármacos protrombóticos, tabaquismo y estados hipercoagulables, con precaución en pacientes de edad avanzada, sobre todo cuando se usan dosis muy altas y por periodos de tiempo prolongados aunque esto último por lo común no es el caso de las dosis empleadas en melasma. (66, 67)

En el 2012 Sufan Wu y colaboradores realizaron un estudio en el que incluyeron un total de 74 pacientes femeninas con melasma a los que les prescribieron 250mg de ácido tranexámico cada 12 hrs durante 6 meses, se realizaron evaluaciones subjetivas por dos médicos quienes catalogaron al final del tratamiento resultados excelentes en 10.8%, buenos 54%, adecuados 32% y pobres en 4% de los pacientes. No se observaron efectos adversos severos y se reportó recaída en 9.5% a los 6 meses postratamiento de seguimiento. (63)

En 2013 Y. Li y colaboradores realizaron un ensayo clínico prospectivo en Beijing ,China en el que incluyeron 32 pacientes con melasma leve a moderado, las cuales fueron evaluadas a las 0,4,8, 12 y 16 semanas a quienes se les indicó tomar un compuesto de ácido tranexámico oral cada 8 hrs por 16 semanas y mediante el sistema de VISIA se evaluó la mejoría en una escala de

5 puntos y se encontró que a las 4 semanas el 85% presentaron mejoría, a las 8 y 12 semanas el 97% y a las 16 semanas el 100%. (68)

En el 2015 Padhi y colaboradores realizaron un estudio en 40 pacientes de la India , los cuales fueron asignados a dos grupos de 20 personas para recibir tratamiento con: a) formula triple (Acetonido de fluocinolona 0.01%; Tretinoína 0.05% e Hidroquinona 2%) 1 vez al día vs b) acido tranexámico 250mg cada 12 hrs + formula triple por 8 semanas y se observó una reducción estadísticamente significativa más rápida en el grupo b con respecto al grupo a. (45)

Más adelante en el 2016 Hwee Chyen Lee y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en Singapur con un total de 561 pacientes a los que se les indicó uso de ácido tranexámico 250mg cada 12 hrs, los cuales tuvieron un uso promedio de 4 meses de tratamiento, se observó que el 89.7% mejoró, el 10% no mejoro y el 0.4% empeoró los cuales refirieron exposición solar excesiva. Se documentó que los pacientes sin historia familiar respondieron mejor (90.6%) y la respuesta se observó en los primeros 2 meses de tratamiento , con una tasa de recaída del 27.2%, se reportó un 7.1% de eventos adversos leves, salvo un caso documentado con trombosis que requirió discontinuación del tratamiento, en dicho caso al estudiarse se detectó que padecía deficiencia familiar de proteína S con historial de aborto espontáneo y 2 hermanos con antecedente de fenómenos tromboembólicos, por lo que se hizo hincapié en la búsqueda intencionada de antecedentes personales y/o heredofamiliares para prevenir esta complicación. (69)

En el 2018 Nagaraju llevo a cabo un ensayo clínico prospectivo en 26 pacientes con melasma refractario a los cuales se les indico la ingesta de ácido tranexámico 500mg cada 12 hrs por 12 semanas y se observó mejoría clínica desde las 2 semanas de iniciado el tratamiento y una correlación lineal entre la calidad de vida, la disminución del pigmento epidérmico y la disminución de melan A por inmunohistoquímica , por lo que concluyeron que el ácido tranexámico tiene una adecuada acción inhibitoria en la síntesis de melanina y en la proliferación melanocítica. (70)

En ese mismo año Del Rosario y colaboradores realizaron un estudio en 39 pacientes con melasma moderado a severo a las que se les dividió en 2 grupos de los cuales el primero recibió ácido tranexámico 250mg y el segundo placebo, cada 12 hrs durante 3 meses y resultó en una reducción del mMASI del 49% en el grupo 1 vs 18% en el grupo control y no se encontraron eventos adversos severos en ninguno de los grupos, por lo que concluyeron que el ácido tranexámico es un tratamiento efectivo con mínimos efectos adversos. (71)

También existen ensayos del uso de ácido tranexámico tópico y mediante inyecciones intradérmicas o en microneedling y de ácido tranexámico oral en combinación con dispositivos laser y luz pulsada y aunque muestran resultados favorables se han realizado en muestras pequeñas de pacientes y carecen de ensayos a largo plazo como para recomendar su uso. (72-79)

Aunque el ácido tranexámico es un tratamiento prometedor que podría incluso sustituir a los tratamientos actuales, las revisiones más recientes concluyen que hace falta un mayor número de ensayos clínicos controlados, mayor número de estudios en poblaciones no asiáticas, evaluación de efectos adversos y tasas de recaídas para poder estandarizar la forma de uso del tratamiento de manera óptima. (62, 67, 80)

Capítulo IV

ORIGINALIDAD

A pesar de existir diversos estudios acerca del ácido tranexámico en melasma, a la fecha, no se encuentran estudios publicados sobre la población mexicana con mediciones objetivas.

Este es el primer estudio que compara la efectividad del ácido tranexámico oral más la formula triple ampliamente utilizada a base de: Acetónido de fluocinolona 0.01%; Hidroquinona 4%; Tretinoína 0.05% vs ácido tranexámico oral en monoterapia; que evaluará su eficacia como monoterapia y en terapia combinada.

Capítulo V

JUSTIFICACIÓN

Debido a la elevada prevalencia de melasma en México y a la falta de ensayos en nuestra población se plantea este estudio con la finalidad de evaluar la respuesta terapéutica obtenida en nuestra población con el uso de la fórmula triple a base de: acetónido de fluocinolona 0.01%; Hidroquinona 4%; Tretinoína 0.05% más ácido tranexámico oral vs ácido tranexámico oral en monoterapia y con ello contribuir a esclarecer el rol de ambas modalidades de tratamiento; tanto combinadas como ésta última en monoterapia para dar soporte a su uso.

Capítulo VI

HIPÓTESIS

El grupo de pacientes tratado con ácido tranexámico oral y formula triple presentará valores estadísticamente superiores que los observados en el grupo de pacientes con ácido tranexámico en monoterapia.

Capítulo VII

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la efectividad del uso del ácido tranexámico oral solo y en combinación con la formula triple tópica para el tratamiento de melasma moderado a severo; en pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, en el periodo mayo 2019- noviembre 2019

Objetivos específicos

1. Determinar el perfil sociodemográfico de los pacientes estudiados.
2. Identificar las variables clínicas de los pacientes con melasma incorporados en este trabajo (topografía del melasma, tiempo de evolución, severidad, entre otros)
3. Analizar la efectividad del tratamiento de ácido tranexámico oral en monoterapia.
4. Analizar la efectividad del tratamiento de ácido tranexámico oral combinado con la formula triple tópica.
5. Contrastar los resultados entre grupos.
6. Analizar los efectos adversos del uso de ácido tranexámico y de la fórmula triple.

Capítulo VIII

MATERIAL Y MÉTODOS

A.- Diseño metodológico del estudio

Estudio clínico controlado aleatorizado, de tipo prospectivo, longitudinal, analítico y comparativo.

B.- Tamaño de muestra

Considerando una población finita de 82 pacientes los cuales cumplen con los criterios de selección, a una confiabilidad del 95%, una variabilidad máxima estimada del 50% y un error máximo aceptado del 10%, se determinó mediante la fórmula para tamaños muestrales para proporciones en población finita, un tamaño muestral de 44 pacientes

C.- Descripción del diseño

En este estudio se incluyeron 44 pacientes femeninas mayores de edad diagnosticadas clínicamente con melasma (de moderado a severo) definido por score de mMASI clasificado en un puntaje de entre 9-24 puntos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario “José E. González”, Monterrey, México.

Posteriormente a las pacientes seleccionadas que decidieron participar se les solicitó firmar un consentimiento informado, en el que se explican los alcances de protocolo de investigación, sus beneficios y riesgos.

Posteriormente se aleatorizaron los pacientes según orden llegada “como lanzar una moneda al aire” para recibir:

Grupo a) ácido tranexámico oral 325 mg cada 12 hrs. más formula triple en crema cada 24 hrs.

Grupo b) ácido tranexámico oral 325 mg cada 12 hrs.

Tratamiento que se utilizó de dicha manera por 8 semanas, para posteriormente cruzar los grupos de tal forma que las pacientes del grupo a, recibieron después de las 8 semanas solo ácido tranexámico oral 325 mg cada 12 hrs y las pacientes del grupo b, recibieron ácido tranexámico oral 325 mg cada 12 hrs. más la formula triple en crema cada 24 hrs por 8 semanas adicionales.

A ambos grupos se les indicó la aplicación de protector solar con FPS 50 cada 3 hrs.

Las pacientes fueron entrevistadas y evaluadas por médicos Dermatólogos para posteriormente llevar a cabo la captura de las variables socio demográficas y clínicas, además se tomaron iconografías seriadas en cada visita, se realizó análisis objetivo con el sistema VISIA® y Mexameter® para evaluación del índice de pigmento y eritema, así como las manchas las cuales se llevaron a cabo al tiempo 0 y a las 4, 8, 12 y 16 semanas, así como la aplicación la escala mMASI de severidad de melasma para llevar registro estricto del seguimiento;

además se realizó la aplicación del cuestionario de calidad de vida en melasma y una escala análoga visual en cada cita.

La información recabada a partir de entrevista y las evaluaciones se vació en Excel para su posterior análisis estadístico.

Criterios de inclusión

- Pacientes mexicanas
- Mujeres entre los 18-50 años de edad
- Melasma facial moderado o severo
- Fototipos III- V Fitzpatrick
- Pacientes acepten participar, firmando el consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes lactando
- Con tabaquismo activo actualmente o en los 3 meses previos al estudio
- Pacientes con otros trastornos pigmentarios adicionales

- Pacientes con enfermedades conocidas que dañen el riñón
- Pacientes con trastornos endocrinológicos asociados a hiperpigmentación (trastornos tiroideos, enf. Addison, entre otros)
- Historia familiar o personal de trombosis venosa, arterial o trastornos de hipercoagulabilidad
- Uso actual de tratamientos hormonales incluyendo anticonceptivos hormonales o terapia de remplazo hormonal durante menopausia
- Uso de fármacos anticoagulantes
- Expectativas poco realistas
- Uso de tratamientos en los 3 meses previos al estudio

Criterios de eliminación

- Pacientes con imposibilidad para acudir a las citas de seguimiento
- Pacientes que rechacen la toma de iconografías

D.- Métodos de obtención de información

Entrevista

A cada sujeto incluido en este estudio se le interrogó sobre antecedentes patológicos, antecedentes no patológicos, antecedentes gineco-obstétricos y heredofamiliares de enfermedad; con énfasis en historia familiar de melasma y edad de aparición en los miembros afectados en caso de encontrarse presentes.

Se determinaron los datos socio demográficos como edad, ocupación, origen y datos clínicos específicos como el tiempo de evolución con melasma, historia de exposición solar, uso de fármacos fotosensibilizantes en el pasado, tratamientos usados anteriormente entre otros.

E.- Métodos de Evaluación:

Evaluación con mMASI

La escala mMASI consiste en un sistema de clasificación de índice de severidad de melasma el cual se obtiene de la sumatoria del área involucrada y obscuridad de las áreas: frontal, malar derecha, malar izquierda y mentón.

$mMASI = 0.3 A (\text{frontal}) O (\text{frontal}) + 0.3 A (\text{malar der}) O (\text{malar der}) + 0.3 A (\text{malar izq}) O (\text{malar izq}) + 0.1 A (\text{mentón}) O (\text{mentón}).$

Donde 0.3 se refiere al 30% de la cara para el área frontal, malar derecha e izquierda y 0.1 se refiere al 10% de la cara correspondiente al mentón.

Área involucrada (A):

0=ausente

1: < 10%

2: 10-29%

3: 30-49%

4: 50-69%

5: 70-89%

6= 90-100%

Obscuridad (O):

0: ausente

1: leve

2: moderada

3: marcada

4: severa

Obteniendo un rango de severidad que va de 0 a 24, clasificándose como leve cuando: 1-8 moderado cuando se encuentra entre 9-16 y severo cuando se encuentre entre 17-24 puntos.

Análisis con sistema VISIA

Se le evaluó al tiempo 0, 4, 8, 12 y 16 semanas del estudio a cada paciente con el sistema de tecnología avanzada VISIA®, el cual es un software utilizado para

la integración del análisis facial por imagen y mapeo de dermatosis que determina de forma objetiva el número, grado y porcentaje de manchas.

Análisis con Mexameter

Este dispositivo es utilizado en los ensayos clínicos en melasma por su alta tasa de reproducibilidad y sensibilidad. Mediante este sistema de medición objetiva, se obtuvo el índice de eritema y pigmento ya que mide de manera simultánea la hemoglobina y melanina de la piel lesional. Se analizó a cada paciente al tiempo 0 y a las 4, 8, 12 y 16 semanas de forma periódica.

Cuestionario de calidad de vida

Se aplicó un cuestionario de calidad de vida en melasma validado en el 2006 en el idioma español, en cada cita a las pacientes, el cual consta de 10 preguntas simples que se responden en una escala del 1 (nunca) al 7 (siempre) con un puntaje mínimo de 7 y un máximo de 70, donde un menor puntaje refleja una mejor calidad de vida.

Escala de mejoría análoga visual

Se aplicó en cada cita una escala subjetiva de mejoría valorada del 1 al 10, donde un mayor puntaje indicará mejoría más marcada.

F.- Análisis estadístico

Los resultados obtenidos se recabaron en una base de datos desarrollada en programa Excel, para su posterior análisis mediante el programa R versión 3.

Se obtuvieron de todas las variables evaluadas, los estadísticos descriptivos tradicionales (medidas de tendencia central, de dispersión y posición) para las variables cuantitativas, así como las frecuencias observadas en las variables de tipo cualitativas. Los valores de estudio fueron contrastados según grupo de asignación, mediante pruebas de hipótesis para medias (T de Student) y proporciones (Z), según fué el caso para cada tipo de variable (cuantitativas y cualitativas respectivamente) a una confiabilidad del 95%.

Capítulo IX

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 44 pacientes, de las cuales 43 terminaron el protocolo y una de ellas no acudió a la última evaluación.

Se dividieron de manera aleatoria en grupo A (22 pacientes) y grupo B (22 pacientes) y se les evaluó al tiempo 0, la semana 4, 8, 12 y 16. Se tomaron medidas de análisis subjetivo como fue el mMASI, escala de auto apreciación EVA, MELASQOL y medidas objetivas con el sistema Mexameter® (índice de melanina y eritema) y VISIA® (recuento de facciones (RF) de manchas (M) y áreas rojas (AR), de la región frontal (F), malar derecha (RM) y malar izquierda (LM))

La edad media de las pacientes al inicio del protocolo fue de 41.64 ± 4.5 años, la edad media a la que iniciaron con melasma fue de 31.86 ± 6.1 , la edad media en que recibieron el diagnóstico de melasma fue 38.36 ± 6.1 años y el tiempo de evolución con melasma al momento del inicio del protocolo fue de 9.6 ± 6.25 años. En la tabla 1 se observan los resultados desglosados por grupo.

Tabla 1. Variables de edad y tiempo por grupo

Grupo		Edad	Edad de inicio de Melasma	Edad al momento del Diagnóstico	Tiempo evolución (años)
A	N	22	22	22	22
	Media	40.45	30.36	37.36	9.73
	Desv. Desviación	3.888	5.933	6.463	6.127
	Mínimo	31	18	20	2
	Máximo	47	41	47	22
B	N	22	22	22	22
	Media	42.82	33.36	39.36	9.50
	Desv. Desviación	4.905	6.114	5.900	6.530
	Mínimo	26	24	24	2
	Máximo	49	44	46	25

En las tablas 2,3,4,5 y 6 se detallan las variables clinimétricas analizadas en cada evaluación, correspondientes a las citas de seguimiento llevadas a cabo al tiempo 0 (basal), semana 4, 8, 12 y 16. Al momento del inicio del estudio no se encontraron diferencias entre los grupos en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 2. Análisis clinimétrico basal (Tiempo 0, primera consulta)

	mMASI	EVA	MELASQOL	INDICE MELANINA	INDICE ERITEMA	LM M RF	LM AR RF	F M RF	F AR RF	RM M RF	RM AR RF
N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	10.6330	0.66	45.86	362.9311	414.8632	80.14	125.27	66.11	83.14	82.95	137.07
Desv. Desviación	1.33032	1.293	15.632	83.21434	85.93082	30.876	34.657	33.432	33.516	32.409	39.207
Mínimo	9.00	0	7	227.33	236.00	17	51	18	4	24	49
Máximo	15.40	5	70	627.67	583.67	147	209	159	152	157	265

Tabla 3. Análisis clinimétrico en la semana 4 (segunda consulta)

	mMASI	EVA	MELASQOL	INDICE MELANINA	INDICE ERITEMA	LM M RF	LM AR RF	F M RF	F AR RF	RM M RF	RM AR RF
N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	5.7386	5.57	38.55	301.2870	371.4998	70.68	131.59	55.98	82.98	72.36	137.73
Desv. Desviación	2.53009	2.463	17.658	79.80528	80.78349	29.933	37.974	32.077	36.060	28.750	46.256
Mínimo	1.60	0	10	189.33	232.67	14	75	7	6	17	56
Máximo	13.20	10	70	547.67	519.33	146	244	143	165	142	243

Tabla 4. Análisis clinimétrico en la semana 8 (tercera consulta)

	mMASI	EVA	MELASQOL	INDICE MELANINA	INDICE ERITEMA	LM M RF	LM AR RF	F M RF	F AR RF	RM M RF	RM AR RF
N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	3.9318	7.66	30.86	284.7048	377.0911	68.50	127.16	59.05	79.20	69.25	127.98
Desv. Desviación	2.53304	1.642	16.975	80.61082	91.94673	31.260	40.094	33.205	33.905	32.868	43.677
Mínimo	0.80	3	10	149.67	168.67	13	27	16	9	7	16
Máximo	10.05	10	70	501.33	590.00	156	204	148	168	154	208

Tabla 5. Análisis clinimétrico en la semana 12 (cuarta consulta)

	mMASI	EVA	MELASQOL	INDICE MELANINA	INDICE ERITEMA	LM M RF	LM AR RF	F M RF	F AR RF	RM M RF	RM AR RF
N	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44	44
Media	4.8693	8.02	24.25	277.8636	372.7716	67.09	129.25	56.11	81.20	68.39	132.25
Desv. Desviación	2.61781	1.470	15.417	71.74048	83.51845	27.362	39.649	33.564	29.602	29.675	40.778
Mínimo	1.25	4	10	157.33	141.33	18	21	7	6	2	56
Máximo	12.05	10	64	479.67	540.33	146	219	161	132	150	232

Tabla 6. Análisis clinimétrico en la semana 16 (quinta consulta)

	mMASI	EVA	MELASQ OL	INDICE MELANINA	INDICE ERITEMA	LM M RF	LM AR RF	F M RF	F AR RF	RM M RF	RM AR RF
N	44	43	43	43	43	43	43	43	43	43	43
Media	3.2432	8.81	19.12	262.6742	377.2323	63.12	126.35	51.56	81.95	64.00	135.07
Desv. Desviación	2.08565	1.180	13.296	66.37201	71.34774	29.977	39.553	30.987	31.528	29.265	44.359
Mínimo	0.00	5	8	139.67	212.00	10	55	13	7	6	42
Máximo	8.80	10	66	427.33	543.67	157	231	153	165	146	234

Las pacientes refirieron antecedentes heredofamiliares positivos en familiares de primer grado en el 56.8% de los casos.

El 93.2% se encontraba en edad reproductiva mientras que el 6.8% había atravesado la menopausia.

Del total de pacientes estudiadas el 4.5% tenían fototipo II, 34.1% tenían fototipo III, 52.3% tenían fototipo IV y 9.1% tenían fototipo V.

Respecto a la topografía el 75% de las pacientes tenía melasma centofacial, el 20.5% melasma malar, 4.5% melasma mandibular y 9.1% además tenían melasma extra facial en la región V del escote.

El 97.7% de las pacientes tenía un mMASI moderado y solo el 2.27% melasma severo.

Nueve pacientes refirieron síntomas asociados al melasma, de estas 6 referían experimentar ardor, 5 prurito y 1 calor.

Las pacientes refirieron asociar un desencadenante en el 100% de los casos, de estos el más prevalente fue la exposición solar 81.8%, seguido del embarazo en el 34%, tratamientos tópicos en el 13.6%, anticonceptivos hormonales en el 11.3%, tratamientos hormonales en el 6.8% y procedimientos cosméticos físicos en 2.2%.

Sobre los efectos adversos del uso del ácido tranexámico 4.5% pacientes experimentaron náusea y vómito y 15.9% experimentaron oligomenorrea mientras que dentro de los efectos adversos de la fórmula triple el 25% de las pacientes experimentaron ardor o hipersensibilidad, 6.8%) 18.1% xerosis.

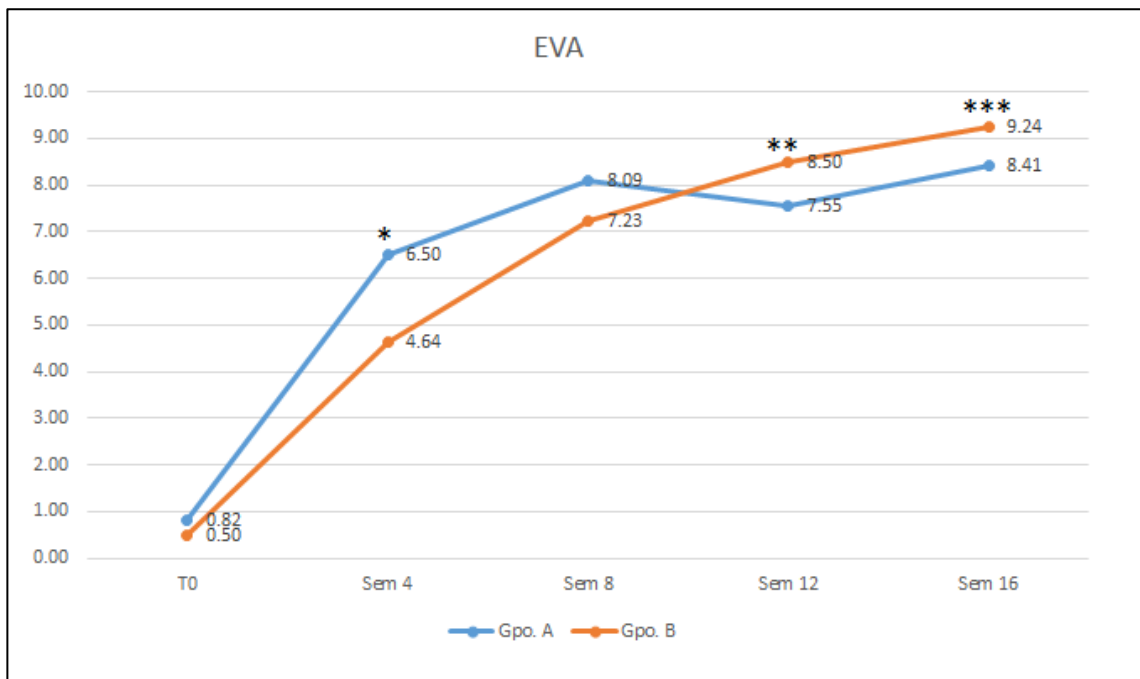
En la comparativa de resultados por grupos no se observó diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros medidos durante la primera evaluación al tiempo 0.

En la escala de autopercepción EVA a la semana 4 de tratamiento las pacientes experimentaron mejoría en el grupo A sobre el grupo B lo cual fue estadísticamente significativo ($p= 0.010$)

Mientras que a la semana 12 y 16 se encontró en esta misma escala que las pacientes del grupo B tuvieron una mejoría estadísticamente significativa respecto al grupo A ($p= 0.03$) y ($p= 0.019$) respectivamente) lo cual se observa en la figura 1.

No se encontró diferencia significativa en la semana 8 de tratamiento.

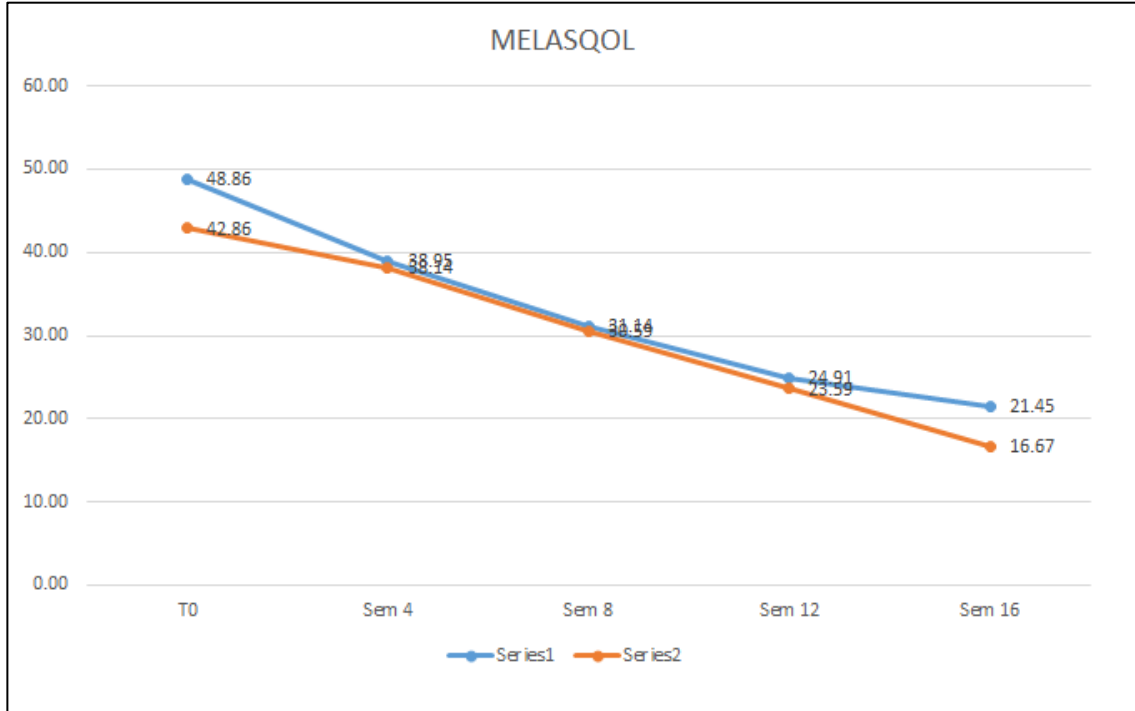
Figura 1. Evaluación longitudinal en la escala de autopercepción EVA por grupos



*(p= 0.010) ** (p= 0.03) *** (p= 0.019)

No se encontraron diferencias significativas en la encuesta de calidad de vida MELASQOL sin embargo se observó una clara tendencia a la mejoría percibida lo cual se observa en la figura 2.

Figura 2. Evaluación longitudinal de la calidad de vida MELASQOL por grupos

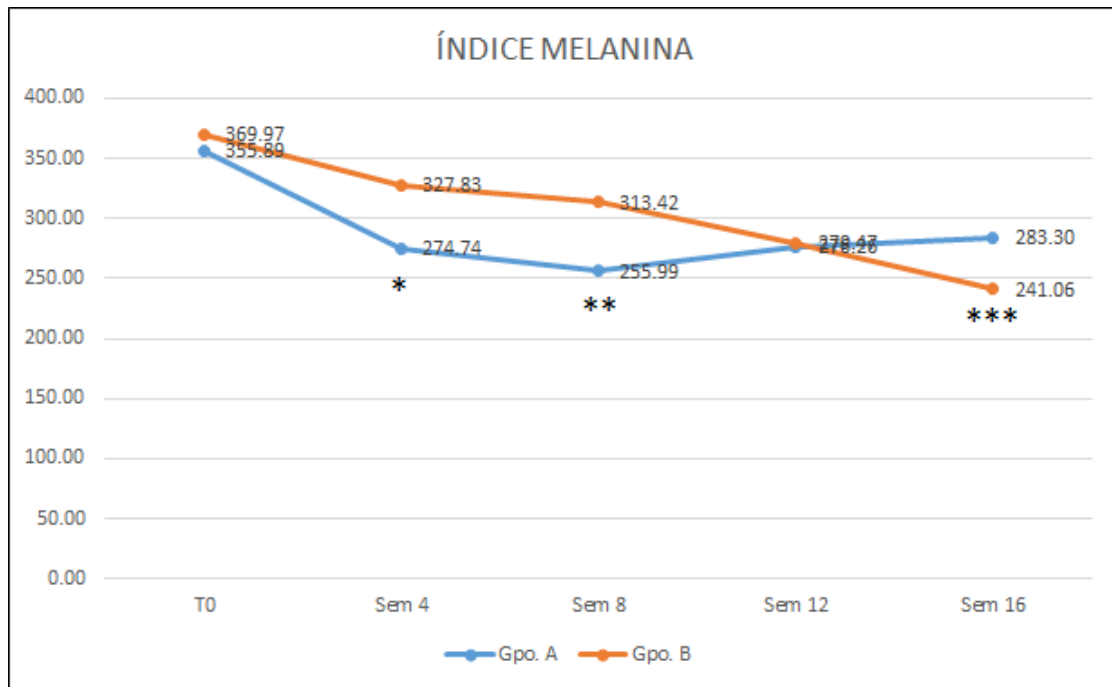


En el índice de melanina de la semana 4 y 8 se observó una disminución marcada en el grupo A sobre el grupo B lo cual fue estadísticamente significativo ($p= 0.026$ y $p= 0.016$ respectivamente).

No se encontró diferencia significativa en el índice de melanina en la semana 12.

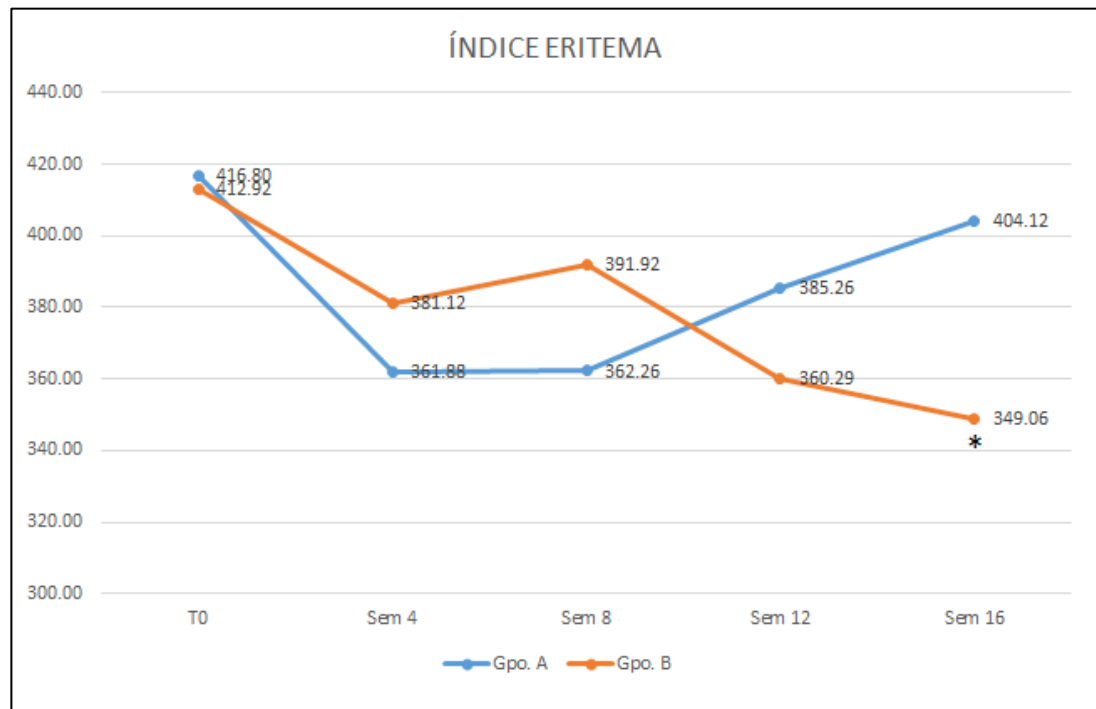
Se encontró que a la semana 16 el índice de melanina y el índice de eritema fueron menores en el grupo B respecto al A lo cual fue estadísticamente significativo ($p= 0.035$ y $p= 0.010$ respectivamente) lo cual se observa en las figuras 3 y 4.

Figura 3. Evaluación longitudinal del índice de melanina por grupos



* (p= 0.026) ** (p= 0.016=) *** (p= 0.035)

Figura 4. Evaluación longitudinal del índice de eritema por grupos



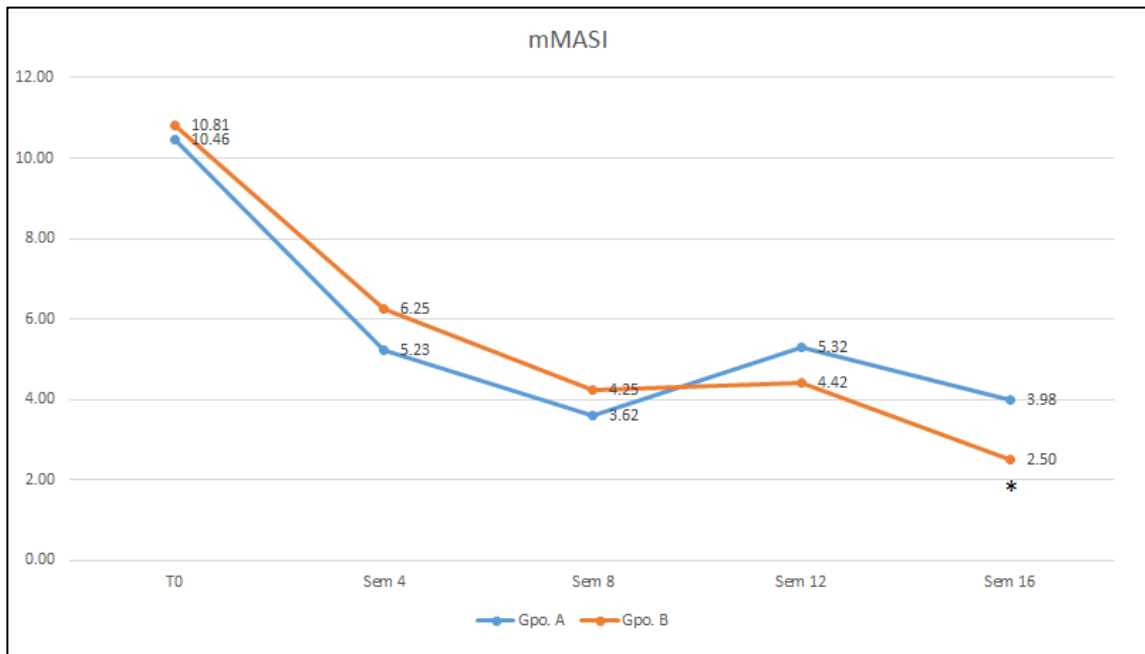
*(p= 0.010)

No se encontraron diferencias significativas en la evaluación con el sistema VISIA.

Finalmente, a la semana 16 de tratamiento se encontró que en la evaluación del mMASI las pacientes del grupo B tuvieron una disminución respecto a las pacientes del grupo A, lo cual fue estadísticamente significativo ($p= 0.017$) y se observa en la figura 5.

No se encontraron diferencias significativas en el MMASI durante la semana 4,8 y 12.

Figura 5. Evaluación longitudinal del mMASI por grupos



*($p= 0.017$)



Tiempo 0

Semana 4

Semana 8



Semana 12

Semana 16

Figura 6. Paciente del grupo A al tiempo 0 (basal), semana 4 y 8 con tratamiento combinado con ácido tranexámico + fórmula triple y semana 12 y 16 con tratamiento a base de ácido tranexámico en monoterapia



Tiempo 0

Semana 4

Semana 8



Semana 12

Semana 16

Figura 7. Paciente del grupo B al tiempo 0 (basal), semana 4 y 8 con tratamiento a base de ácido tranexámico en monoterapia y semana 12 y 16 con tratamiento combinado con ácido tranexámico + fórmula triple

Capítulo X

DISCUSIÓN

Al momento del inicio del estudio no se encontraron diferencias entre los grupos respecto a la edad de las pacientes, en la edad de inicio del melasma, la edad al momento en que se les hizo el diagnóstico ni el tiempo de evolución.

Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos en la consulta basal respecto al mMASI, la escala de autopercepción EVA, la escala de calidad de vida MELASQOL, los parámetros medidos por Mexameter® (el índice de eritema y índice de melanina) ni los parámetros medidos por VISIA® lo que indica que los grupos fueron adecuadamente aleatorizados.

En nuestra población las pacientes refirieron antecedentes heredofamiliares positivos en más de la mitad de los casos y el 100% se encontraba en edad reproductiva al momento del inicio de la dermatosis, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura (4, 21,23), apoyando el hecho de que el estímulo hormonal y genético juegan un papel importante en la fisiopatología.

La topografía más prevalente en nuestras pacientes fue la centrofacial lo cual concuerda con las estadísticas descritas a nivel mundial (1) y los fototipos fueron elevados, siendo el más frecuente el fototipo IV, ya que los foto tipos altos presentan de manera global mayor riesgo de presentar trastornos pigmentarios (4,30).

Las pacientes asociaron un desencadenante en el 100% de los casos de los cuales el más frecuente fue la exposición solar intensa, seguido del embarazo y los anticonceptivos y tratamientos hormonales, concordando con los desencadenantes más frecuentes reportados en la literatura (1,4).

Dentro de los efectos adversos el más común para el ácido tranexámico fue la oligomenorrea el cual ha sido ampliamente reportado en diversas publicaciones y se debe al efecto hemostático del fármaco (62, 65, 67, 68, 71) mientras que para la fórmula triple el principal efecto adverso que experimentaron fue el ardor, efecto atribuido al retinoide contenido en la formulación tópica.

Se observó que en el primer mes de tratamiento (semana 4) el grupo A mejoró considerablemente en la escala de autopercepción EVA, debido a que durante las primeras 8 semanas el grupo A se encontraba con tratamiento combinado y el grupo B en monoterapia con ácido tranexámico, y se observó como el grupo B presentó esta mejoría significativa durante la semana 12 y 16, que correspondieron a la temporalidad durante la cual el grupo B se encontraba en terapia combinada y el grupo A en monoterapia.

Se sabe que las pacientes con melasma tienen una calidad de vida considerablemente disminuida (30), en nuestro estudio las pacientes mostraron valores basales de MELASQOL de 45 puntos en promedio y a lo largo del estudio se observó una tendencia a la mejoría llegando a valores de 21 y 16 al final del tratamiento en el grupo A y B respectivamente. Aunque no hubo diferencias estadísticas entre los grupos, se observó como las pacientes se sentían progresivamente más seguras de sí mismas respecto a su autoimagen y por ende su capacidad para relacionarse y para llevar a cabo las tareas de la

vida diaria independientemente del grupo en el que se encontraran, lo cual se piensa que se debe a que las pacientes se sentían más seguras al estar bajo un tratamiento formal llevado adecuadamente.

En el análisis del índice de melanina de la semana 4 y 8 se observó una mejoría marcada en el grupo A sobre el grupo B, mientras que en la semana 16 se observó no solo una mejoría más marcada en el grupo B sobre el A en el índice de melanina, sino también del eritema, lo que indica que el grupo del tratamiento combinado tuvo resultados objetivamente superiores al tratamiento en monoterapia sobre la evaluación del pigmento y el hecho de que el componente vascular haya tenido mejores resultados en el grupo B en la última evaluación, se piensa que podría deberse a que el agregar la fórmula triple en el segundo periodo de tratamiento cuando el paciente ya había recibido 2 meses previos de ácido tranexámico ofrece un efecto boost sobre el eritema. Durante la última evaluación de tratamiento se encontró que en la evaluación del mMASI las pacientes del grupo B tuvieron una disminución en el score clínico respecto a las pacientes del grupo A lo cual refleja como clínicamente se percibe una mejoría significativa en el grupo B al final del tratamiento (Figura 6 y 7), momento en que las pacientes tenían 2 meses del uso continuo de terapia combinada y 4 meses en total con ácido tranexámico.

Lo que indica que las pacientes del grupo B tuvieron resultados superiores al grupo A de manera global al término del protocolo de estudio y concuerda con lo reportado en la literatura acerca de que el tratamiento combinado con ácido tranexámico resulta en efectos superiores al manejo en monoterapia, sobre todo en los casos de melasma moderados y severos (45, 71, 81, 82).

Capítulo XI

CONCLUSIÓN

Se observó que las pacientes demoran en promedio alrededor de 6.5 años entre el inicio de la enfermedad y la búsqueda de atención médica para el inicio del tratamiento, motivo por el cual el padecimiento se cronifica llegando a niveles de melasma moderados o severos.

Se encontró que el fototipo más frecuente en nuestra población fue el IV y que el patrón de afección más común fue la distribución centrofacial lo cual era esperado de acuerdo a las estadísticas reportadas en el resto del mundo

El principal factor desencadenante asociado fue la exposición solar que junto con la falta de apego al uso de protector solar constituyen un área de oportunidad para educar en términos de foto protección a nuestra población.

Los resultados del estudio parecen probar que nuestra hipótesis es verdadera.

Estos resultados indican que mientras las pacientes se encontraban en tratamiento combinado se obtuvieron resultados objetiva y subjetivamente superiores en su condición clínica que cuando usaron el tratamiento en monoterapia con ácido tranexámico; sin embargo, también se observó tendencia a la mejoría aun en el tratamiento en monoterapia respecto al estado basal de las pacientes en todos los parámetros medidos.

Se observó que en ambos grupos de manera gradual se encontró una mejoría subjetiva en la autopercepción de las pacientes sobre su enfermedad, así como también a través de la encuesta de calidad de vida validada al español

MELASQOL de manera lineal conforme avanzó el protocolo de estudio; lo cual se piensa que se debe a que las pacientes se sentían más seguras de sí mismas al estar llevando a cabo un tratamiento con médicos especializados. En este estudio en base a los resultados se apoya el uso del ácido tranexámico más la fórmula triple combinada en el manejo del paciente con melasma moderado a severo. Sin embargo, se requieren más estudios realizados en población hispana para recabar una evidencia mayor para emitir una recomendación más sólida.

Capítulo XII

BIBLIOGRAFÍA

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):689-97.
2. Arellano-Mendoza I, Arias-Gómez I, Barba-Gómez JF, Elizondo-Rodríguez A, García-Vargas A, Garza-Buentello E, et al. Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *DermatologíaCMQ*. 2007;5(2):112-22.
3. Fragoso-Covarrubias CE, Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. 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 Rev Mex*. 2015;59(4):263-70.
4. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):771-82.
5. Madke B, Kar S, Yadav N, Bonde P. Extrafacial melasma over forearms. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(4):344-5.
6. Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA, de Carvalho RR, Bauermann G, Cestari TF. Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(9):1088-94.

7. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(11):1254-62.
8. Sarkar R, Puri P, Jain RK, Singh A, Desai A. Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(7):768-72.
9. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):588-94.
10. Sarkar R, Ailawadi P, Garg S. Melasma in Men: A Review of Clinical, Etiological, and Management Issues. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(2):53-9.
11. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(2):96-101.
12. Sarvjot V, Sharma S, Mishra S, Singh A. Melasma: a clinicopathological study of 43 cases. *Indian J Pathol Microbiol*. 2009;52(3):357-9.
13. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):228-33.
14. Gautam M, Patil S, Nadkarni N, Sandhu M, Godse K, Setia M. Histopathological comparison of lesional and perilesional skin in melasma: A cross-sectional analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018.
15. Panda S. Melasma study: methodological problems. *Indian J Dermatol*. 2011;56(6):772-3.

16. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(1):78-83, e1-2.
17. Abou-Taleb DA, Ibrahim AK, Youssef EM, Moubasher AE. Reliability, Validity, and Sensitivity to Change Overtime of the Modified Melasma Area and Severity Index Score. *Dermatol Surg*. 2017;43(2):210-17.
18. Hernández-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C, Moncada B. Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(3):305-8.
19. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):291-5.
20. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):684-6.
21. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol*. 2018.
22. Setty SR. Opsin3-A Link to Visible Light-Induced Skin Pigmentation. *J Invest Dermatol*. 2018;138(1):13-5.
23. Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2018;31(4):461-65.

24. Byun JW, Park IS, Choi GS, Shin J. Role of fibroblast-derived factors in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(6):601-9.
25. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6).
26. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1094-9.
27. Choubey V, Sarkar R, Garg V, Kaushik S, Ghunawat S, Sonthalia S. Role of oxidative stress in melasma: a prospective study on serum and blood markers of oxidative stress in melasma patients. *Int J Dermatol.* 2017;56(9):939-43.
28. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci.* 2007;46(2):111-6.
29. Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, Cardot-Leccia N, Ambrosetti D, Bahadoran P, et al. Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):3096-104.
30. Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T, McMichael AJ, Feldman SR, Balkrishnan R. Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(1):5-9.
31. Lieu TJ, Pandya AG. Melasma quality of life measures. *Dermatol Clin.* 2012;30(2):269-80, viii.
32. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.

33. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. *J Cutan Med Surg.* 2001;5(2):105-10.
34. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol.* 2003;149(3):572-7.
35. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(1):59-66.
36. Kothari P, Sharma YK, Patvekar MA, Gupta A. Correlating Impairment of Quality of Life and Severity of Melasma: A Cross-sectional Study of 141 Patients. *Indian J Dermatol.* 2018;63(4):292-96.
37. Jiang J, Akinseye O, Tovar-Garza A, Pandya AG. The effect of melasma on self-esteem: A pilot study. *Int J Womens Dermatol.* 2018;4(1):38-42.
38. Chatterjee M, Neema S. Dermoscopy of Pigmentary Disorders in Brown Skin. *Dermatol Clin.* 2018;36(4):473-85.
39. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol.* 2015;56(3):151-63.
40. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):305-18.
41. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(4):699-714.

42. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP, Latin American Pigmentary Disorders A. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(7):760-72.
43. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, Rathi S, Kumaran S, Nirmal B, et al. Evidence-based Review, Grade of Recommendation, and Suggested Treatment Recommendations for Melasma. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(6):406-42.
44. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol.* 1975;111(1):40-8.
45. Padhi T, Pradhan S. Oral Tranexamic Acid with Fluocinolone-Based Triple Combination Cream Versus Fluocinolone-Based Triple Combination Cream Alone in Melasma: An Open Labeled Randomized Comparative Trial. *Indian J Dermatol.* 2015;60(5):520.
46. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis.* 2003;72(1):67-72.
47. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Leow YH, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):697-703.
48. Rendon MI. Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(5 Suppl):S27-34.

49. Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis*. 2005;75(1):57-62.
50. Bhawan J, Grimes P, Pandya AG, Keady M, Byers HR, Guevara IL, et al. A histological examination for skin atrophy after 6 months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, and tretinoin 0.05% cream. *Am J Dermatopathol*. 2009;31(8):794-8.
51. Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N, Sonthalia S, Das A, Arya L, et al. Chemical Peels in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):578-84.
52. Sarkar R, Aurangabadkar S, Salim T, Das A, Shah S, Majid I, et al. Lasers in Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):585-90.
53. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res*. 2002;16(6):567-71.
54. Handog EB, Galang DA, de Leon-Godinez MA, Chan GP. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women. *Int J Dermatol*. 2009;48(8):896-901.
55. Ahmed AM, Lopez I, Perese F, Vasquez R, Hynan LS, Chong B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of oral *Polypodium leucotomos* extract as an adjunct to sunscreen in the treatment of melasma. *JAMA Dermatol*. 2013;149(8):981-3.
56. Goh CL, Chuah SY, Tien S, Thng G, Vitale MA, Delgado-Rubin A. Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Effectiveness of

- Polypodium Leucotomos Extract in the Treatment of Melasma in Asian Skin: A Pilot Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11(3):14-9.
57. Bagherani N. The efficacy of tranexamic acid in the treatment of melasma. *Dermatol Ther*. 2015;28(4):265.
58. Sadako N. Treatment of melasma with tranexamic acid. *Clin Rep*. 1979;13:3129-31.
59. Sharma YK, Gupta A. Some Other Serendipitous Discoveries in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2016;61(1):95-6.
60. Sarkar R, Gokhale N, Godse K, Ailawadi P, Arya L, Sarma N, et al. Medical Management of Melasma: A Review with Consensus Recommendations by Indian Pigmentary Expert Group. *Indian J Dermatol*. 2017;62(6):558-77.
61. Sheu SL. Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next. *Cutis*. 2018;101(2):E7-E8.
62. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(7):776-81.
63. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(4):964-70.
64. Label - FDA [Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022430s004lbl.pdf].

65. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther.* 2017;30(3).
66. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2013;12(1):57-66.
67. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg.* 2018;44(6):814-25.
68. Li Y, Sun Q, He Z, Fu L, He C, Yan Y. Treatment of melasma with oral administration of compound tranexamic acid: a preliminary clinical trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(3):393-4.
69. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):385-92.
70. Nagaraju D, Bhattacharjee R, Vinay K, Saikia UN, Parsad D, Kumaran MS. Efficacy of oral tranexemic acid in refractory melasma: A clinico-immunohistopathological study. *Dermatol Ther.* 2018;31(5):e12704.
71. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L, Jr., Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):363-69.
72. Bagherani N, Smoller BR. Efficacy of topical tranexmic acid in the treatment of melasma. *Dermatol Ther.* 2016;29(6):389-90.
73. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):753-7.

74. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):480-5.
75. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1035-9.
76. Lee JH, Park JG, Lim SH, Kim JY, Ahn KY, Kim MY, et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg*. 2006;32(5):626-31.
77. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013;6(3):139-43.
78. Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial. *Dermatol Surg*. 2013;39(3 Pt 1):435-42.
79. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. *J Dermatolog Treat*. 2013;24(4):292-6.
80. Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ, Cervantes J, et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):373-81.

81. Arreola Jauregui IE, Huerta Rivera G, Soria Orozco M, Meyer-Nava S, Paniagua Santos JE, López Zaldo JB, et al. A cross-sectional report on melasma among Hispanic patients: Evaluating the role of oral tranexamic acid versus oral tranexamic acid plus hydroquinone. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1457-1458.
82. Karn D, Kc S, Amatya A, et al. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012;10(40):40-43.

Capítulo XIII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Jessica Carolina Martínez Rico

“Candidato para el Grado de Especialista en Dermatología”

Tesis: “EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO ORAL VS FORMULA TRIPLE COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE MELASMA MODERADO A SEVERO: ESTUDIO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Originaria de Monterrey, N.L., nacida el 25 de agosto de 1990. Mis padres Amador Martínez Guerra y María Candelaria Rico de Martínez, mis hermanos Oscar y Mauricio Martínez Rico.

Estudí la carrera de médico cirujano y partero en la Universidad Autónoma de Nuevo León iniciando en el año 2009 y terminando en julio del 2015, graduándome con Mención Honorífica por trayectoria sobresaliente durante el pregrado.

Realicé mi internado en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. Posteriormente realicé el servicio social en este Departamento de Dermatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, culminando en julio del 2016.

Presenté el examen nacional de aspirantes a residencias médicas en septiembre de ese mismo año en el que obtuve el promedio que me acreditó el pase a la residencia.

Inicié mi especialidad médica en Dermatología en marzo de 2017 en este mismo hospital.

Durante mi especialidad tuve la oportunidad de participar con diversos trabajos en múltiples congresos nacionales e internacionales, en la ciudad de México, Guadalajara, Querétaro, Buenos Aires, Washington, Denver, entre otras.

Además, logré realizar varios proyectos de investigación los cuales se encuentran en revistas nacionales e internacionales.

Actualmente me encuentro por terminar mi especialidad en Dermatología y me siento preparada para iniciar a ejercer la Dermatología, así como orgullosa de pertenecer a la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León.



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado
Presente. -

14 de diciembre de 2020

Por medio de la presente, me permito saludarlo y a su vez informar que el trabajo de tesis de la **Dra. Jessica Carolina Martínez Rico**, con matrícula **1387782**, titulado *"Efectividad del ácido tranexámico oral vs fórmula triple combinada en el tratamiento de melasma moderado a severo: Estudio clínico controlado y aleatorizado"* fue evaluado mediante la herramienta **Turnitin** para la detección de similitud y plagio.

Los resultados fueron los siguientes:

- Porcentaje de similitud: 0%
- Similitud máxima con documentos existente: 0%

En base a lo anterior y a la reglamentación de no superar un 30% de similitud, me permito dictaminar que no considero que exista evidencia de plagio en el trabajo.

Se adjunta el dictamen de Turnitin en caso de ser requerido para su verificación

Sin más por el momento, quedo de usted.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey, N.L., 14 diciembre 2020.

Dra. Med. Minerva Gómez Flores
Coordinador de Enseñanza de Posgrado del
Programa de Especialización en Dermatología

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Miras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: (81) 8348 1465,
Conmutador: (81) 8389 1111, ext. 3198, Fax: (81) 8348 4407
www.dermatologiauanl.com



Turnitin Informe de Originalidad			
Procesado el: Identificador: 1462523439 Número de palabras: 10740 Entregado: 1	<table border="1"><tr><td>Índice de similitud</td><td>0%</td></tr></table>	Índice de similitud	0%
Índice de similitud	0%		
EFFECTIVIDAD DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO ORAL VS FORMULA TRIPLE COMBINADA EN EL TRATAMIENTO DE MELASMA MODERADO A SEVERO: ESTUDIO CLINICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO Por Jessica Carolina Martinez			
Rico			
<table border="1"><tr><td>Similitud según fuente</td></tr><tr><td>Internet Sources: N/A Publicaciones: N/A Trabajos del estudiante: N/A</td></tr></table>		Similitud según fuente	Internet Sources: N/A Publicaciones: N/A Trabajos del estudiante: N/A
Similitud según fuente			
Internet Sources: N/A Publicaciones: N/A Trabajos del estudiante: N/A			