

028704

DONACION	
No. Reg.	028704
Catalogador	<i>[Signature]</i>
Fecha	17/12/10



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

**"NITRATO DE MICONAZOL TÓPICO VS HIDROQUINONA AL 4% EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELASMA"**

**TESIS PARA LA OBTENCIÓN DE DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. LUZ DANIELA LÓPEZ MEDINA

ASESORES

DRA. BERTHA TORRES ÁLVAREZ

DR. JUAN PABLO CASATANEDO CAZARES

SAN LUIS POTOSÍ, SAN LUIS POTOSÍ FEBRERO DEL 2007



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

**"NITRATO DE MICONAZOL TÓPICO VS HIDROQUINONA AL 4% EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MELASMA"**

TESIS PARA LA OBTENCIÓN DE DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN

DERMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. LUZ DANIELA LÓPEZ MEDINA

ASESORES

DRA. BERTHA TORRES ÁLVAREZ _____

DR. JUAN PABLO CASATANEDO CAZARES _____

JEFE DE DIVISIÓN

DR. BENJAMÍN MONCADA GONZÁLEZ _____

SINODALES

DRA. BERTHA TORRES ÁLVAREZ

DR. JUAN PABLO CASATANEDO CAZARES

DR. BENJAMÍN MONCADA GONZÁLEZ

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis esta dedicada a todos aquellos que me han apoyado en mi vida académica.

A mis Padres y hermanos que con su trabajo y su amor incondicional creyeron siempre en mí y en mis proyectos

A mis Profesores que con sabiduría, paciencia y asesoría sirvieron de guía para hacer realidad este sueño

A mis compañeros residentes cuya comprensión y amistad me ayudaron cada día

A mis amigas que me apoyaron incondicionalmente

Especialmente a ti mi hijo que eres el centro de mi vida y la fuerza que me impulsa día a día

INDICE

1. RESUMEN	6
2. MARCO TEORICO	8
3. JUSTIFICACION	9
4. OBJETIVOS E HIPOTESIS	12
5. DISEÑO DEL ESTUDIO	
5.1 Tipo de investigación	
5.2 Tipo de diseño	
5.3 Características del estudio	13
6. METODOS	
6.1 Lugar del Estudio	14
6.2 Diseño del Estudio	14
6.3 Universo de la Muestra	14
6.4 Tamaño de la Muestra	14
6.5 Criterios de Inclusión	15
6.6 Criterios de Exclusión	16
6.7 Variables a estudiar	16
6.8 Plan de Análisis	16
6.9 Aspectos Éticos	17
7. Organización de Recursos	18
8. Resultados	19

9. Discusión	22
10. Conclusiones	23
11. Bibliografía	24

1. RESUMEN

Antecedentes:

El melasma es una hipermelanosis adquirida, frecuente en áreas expuestas, común entre mujeres Latino Americanas y en asiáticas. Su etiología aún no es bien conocida, pero se asocia a exposición solar, embarazo, e ingesta de estrógenos entre otros factores. Es resistente a tratamientos y muestra recidivas con frecuencia. Recientemente se ha descrito el efecto del Nitrato de Miconazol como inhibidor de melanogenesis, por lo que se diseñó un estudio comparativo para el tratamiento del melasma en pacientes mexicanas.

Objetivo:

Valorar la eficacia del miconazol tópico en manchas de melasma idiopático contra la aplicación de hidroquinona al 4%.

Material y método:

Se incluyeron al 11 pacientes del sexo femenino con melasma idiopático. De forma aleatoria se asignó monoterapia con hidroquinona al 4% en hemicara, y nitrato de miconazol en la contra lateral durante 12 semanas. A todas se les indicó el uso de protector solar con FPS 60. Se realizó evaluación mensual con fotografía digital, colorimetría, así como también su mejoría subjetiva.

Resultados:

La mejoría subjetiva más importante fue observada en el lado en el cual los pacientes usaron hidroquinona con una mejoría calificada como excelente en el 64% y de 18% en el lado tratado con nitrato de miconazol; buena en el 36% con hidroquinona contra 73% con nitrato de miconazol, y moderada en 9% con este mismo fármaco. Sin embargo, la cuantificación colorimétrica no mostró diferencias significativas entre ambos fármacos. En cuanto a efectos adversos, se presentaron en el 9.09% con el nitrato de miconazol y en el 4.5% de los que usaron hidroquinona.

Conclusión:

El nitrato de miconazol puede ser una alternativa en el tratamiento del melasma, ya sea solo o en combinación con otros fármacos, debido a su aceptable efecto despigmentante y su buena tolerancia.

2. MARCO TEORICO

El melasma es una hiperpigmentación adquirida, crónica. Es más frecuente en mujeres Latino Americanas y asiáticas en zonas expuestas al sol (1). Su etiología aún no ha sido bien definida, pero se ha asociado a embarazo, anticonceptivos, grupo étnico, factores genéticos y alteraciones hormonales (2-5). En la actualidad, se sigue considerando a la hidroquinona como el mejor tratamiento, con resultados moderados en el 80% de los pacientes, su éxito puede aumentar al combinarse con otros fármacos (6). Sin embargo la hidroquinona puede ocasionar diversos efectos secundarios, como irritación, dermatitis por contacto e hiperpigmentación post inflamatoria, o incluso hipopigmentación permanente. Su uso prolongado puede originar ocronosis que ocasiona mayor pigmentación en el sitio de la aplicación y puede dificultar aún más el tratamiento del melasma (7-9). Debido a la frecuente aparición de efectos indeseables tales como irritación y de pacientes refractarios a los tratamientos actuales, es necesario realizar estudios sobre nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes con melasma.

En un estudio *in vitro* con células de melanoma y miconazol, se observó que este tiene un efecto en la melanogenesis y que puede actuar inhibiendo la actividad de la tirosinasa así como en los niveles de la expresión de la proteína de la tirosinasa, lo cual puede favorecer despigmentación. Los resultados de este estudio en particular indican que el Miconazol podría ser un eficaz inhibidor de la melanogenesis y ser de utilidad en el tratamiento de la hiperpigmentación por melasma o efélides (7)

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melasma es un trastorno de la pigmentación que se presenta mas frecuentemente en la población hispana y asiática siendo una de las primeras 10 causas de consulta en nuestro servicio. Se presenta como una hiperpigmentación en áreas fotoexpuestas, sobretodo en cara como maculas hiperpigmentadas y simétricas que pueden ser confluentes, de un espectro de coloración de café oscuro a gris, las áreas afectadas de la cara que con mayor frecuencia se afectan son: mejillas, labio superior, barbilla y frente (1).

En cuanto a su etiología, el melasma se ha relacionado directamente con actividad hormonal, pudiendo ocurrir durante el embarazo o bien con la ingesta de anticonceptivos orales (3,5) existen publicaciones en donde también se le correlaciona con niveles elevados de LH y disminución de estradiol sérico (8,9). Su aparición también se ha relacionado con la exposición a rayos ultravioleta sobre todo del tipo UVB ya que se ha demostrado que ésta promueve síntesis de hormona estimulante de melanocitos (10) y ACTH que finalmente incrementa la síntesis de melanina por estimulación de la vía de la tirosinasa (11,12). Otros factores que también se han asociado con la aparición del melasma son el uso de algunos cosméticos, drogas fototóxicas, anticonvulsivantes (13).

Esta enfermedad es más frecuente en mujeres, ya que los hombres solo representan el 10% de los casos (14), aumenta su prevalencia durante el embarazo hasta en un 15.8% (15)

Clínicamente se clasifica en tres tipos según su área afectada: centro facial, malar y mandibular (16). Histológicamente el melasma se puede dividir en cuatro patrones en

relación a la situación del pigmento en las capas de la piel, el tipo epidérmico donde se observa el depósito de melanina en el estrato corneo, capa basal y suprabasal, el tipo dérmico que involucra dermis superficial y media caracterizado por la presencia de melanofagos y por último el tipo mixto que resulta de la combinación de los dos anteriores (13).

Sánchez y colaboradores han descrito un incremento en el número y en la función de los melanocitos así como depósito de pigmento en forma de melanosomas en biopsias de pacientes con melasma (16), también se han observado otros cambios importantes como la demostración de elastosis solar comparada con la piel normal (2), estudios más recientes concluyen que el melasma es consecuencia de un aumento de la función de los melanocitos que ocasiona el depósito de melanina en las capas de la piel (17).

En cuanto al tratamiento del melasma uno de los objetivos es la fotoprotección adecuada con filtros solares con el fin de bloquear los efectos deletéreos de la UVA de la UVB siendo necesario su uso diario, aunque existen muchos tipos de filtros en general se acepta un FPS mínimo de 15 para UVB (18). Otro de los objetivos es la inhibición de la síntesis de melanina y proliferación de los melanocitos, en casos leves a moderados la monoterapia puede ser la elección, pudiendo usarse hidroquinona al 2% y 4%, ácido azelaico, tretinoína, ácido kójico y alfa hidroxiácidos, de todos los anteriores se considera a la hidroquinona como el estándar de oro, en casos resistentes o graves de la enfermedad se pueden combinar diferentes terapias (19)

La hidroquinona al 4% es una hidroxifenol que bloquea la síntesis de melanina a través de la inhibición de la vía de la tirosinasa, actúa como agente despigmentante

con una eficacia de hasta un 80% (20) aunque puede aumentar su éxito al utilizarse combinada con otras sustancias químicas, sin embargo se ha asociado a diversos efectos secundarios, como son irritación u ocasionar entre otras dermatitis de contacto e hiperpigmentación post inflamatoria (21) o incluso hipopigmentación permanente (22) su uso prolongado puede dar origen a una entidad llamada ocronosis que ocasiona mayor pigmentación en el sitio de la aplicación y puede dificultar aún mas el tratamiento del melasma (23).

Debido a la frecuente aparición de efectos indeseables tales como irritación y de pacientes refractarios a los tratamientos actuales es necesario realizar estudios sobre nuevas alternativas terapéuticas para los pacientes con melasma.

En un estudio *in vitro* con células de melanoma y miconazol, se observó que este tiene un efecto en la melanogenesis y que puede actuar inhibiendo la actividad de la tirosinasa así como en los niveles de la expresión de la proteína de la tirosinasa, lo cual puede favorecer despigmentación. Los resultados de este estudio en particular indican que el Miconazol puede ser efectivo como inhibidor de la melanogenesis y puede ser útil en el tratamiento de la hiperpigmentación por melasma o efélides (7).

3. JUSTIFICACION

El melasma es un trastorno de la pigmentación que afecta con mayor frecuencia a la población hispana y es una de los principales motivos de consulta en nuestro servicio, y es necesario encontrar nuevas opciones de tratamiento efectivos y seguros.

4. OBJETIVOS E HIPOTESIS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Valorar la eficacia del miconazol tópico en lesiones hiperpigmentadas de melasma idiopático vs. la aplicación tópica de hidroquinona al 4%.

4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- 1.- Comparar la eficacia del miconazol vs. la aplicación de hidroquinona al 4% en pacientes con melasma.
- 2.- Identificar los efectos indeseables del uso de miconazol tópico en melasma.

HIPOTESIS NULA

El miconazol tópico no despigmenta las maculas hiperpigmentadas que se observan en el melasma.

HIPOTESIS ALTERNA

El miconazol tópico despigmenta las maculas hiperpigmentadas que se observan en el melasma igual o mejor que la hidroquinona.

6. DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1 TIPO DE INVESTIGACION

Experimental

6.2 TIPOS DE DISEÑO

Ensayo clínico controlado

6.3 CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Longitudinal, prospectivo

7. METODOLOGIA

7.1 LUGAR

Servicio de dermatología del Hospital Central

7.2 DURACION DEL ESTUDIO

Tres meses con evaluaciones mensuales las cuales consisten en toma de fotografías, medición de colorimetría así como la valoración subjetiva de cada paciente.

7.3 UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

POBLACION A ESTUDIAR

Bajo consentimiento informado, se reclutaron 11 pacientes mayores de 18 años del sexo femenino de la consulta externa dermatológica, todas con lesiones características de melasma simétrico, y sin haber recibido tratamiento previo durante los últimos dos meses antes de su inclusión.

Las pacientes se interrogaron respecto a historia familiar de melasma, tiempo de exposición solar actual y ocupacional, asociación previa con embarazos, y tratamientos previos utilizados. Para cuantificar diferencias entre el color de las lesiones se utilizó el sistema CIE Lab originado por un equipo de colorimetría cutánea (Chromameter CR-300, Minolta, Osaka, Japan). Para valorar cambios en la intensidad del tono de la mancha se utilizó el eje L* (luminosidad), y para valorar la capacidad de irritación de los fármacos, el eje a* (eritema). El eje L* representa al blanco con la asignación numérica 100, y la ausencia de color o negro con el número

0. El eje a* representa los colores verde y rojo, el intervalo 0-50 representa el color rojo, a mayor valor mayor eritema cutáneo.

La cara se dividió siguiendo la línea media en dos, hemicara derecha, y hemicara izquierda. De forma aleatoria se asignó y supervisó la aplicación ambos medicamentos por un segundo investigador. A las pacientes les fue suministrado dos frascos que contenían hidroquinona al 4% y Nitrato de Miconazol al 2%, ambas constituidas en un vehículo cremoso de aspecto y consistencia similar. Cada compuesto se aplicó de forma tópica nocturna en capa delgada exclusivamente sobre las maculas hiperpigmentadas. A todas se les instruyó sobre el uso de protección solar con un compuesto FPS 60 de amplio espectro, y su aplicación dos veces al día (8:00 y 12:00 hrs).

Se realizó una valoración inicial, y tres subsecuentes mensuales que consistió en la toma de control fotográfico, valoración de efectos secundarios y su cuantificación colorimétrica. De forma complementaria, el observador independiente registró la apreciación de mejoría de las pacientes de acuerdo a la siguiente escala: Menos del 25% mejoría leve, 26-50% moderada, 51-75% buena, y mas de 75% excelente.

7.4 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXLCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes del sexo femenino con melasma que acudan al servicio de dermatología en el Hospital Central
2. Mayores de 18 años
3. Que deseen participar en el estudio

8. ORGANIZACIÓN

8.1 RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

RECURSOS HUMANOS

Médicos a cargo de la investigación

Pacientes

RECURSOS MATERIALES

Cámara fotográfica digital

Colorímetro

Hojas de Control de pacientes

Medicamentos Tópicos (Hidroquinona, Miconazol)

8.2 FINANCIAMIENTO

INTERNO Sí

FUENTE Equipo de la UASLP

9. RESULTADOS

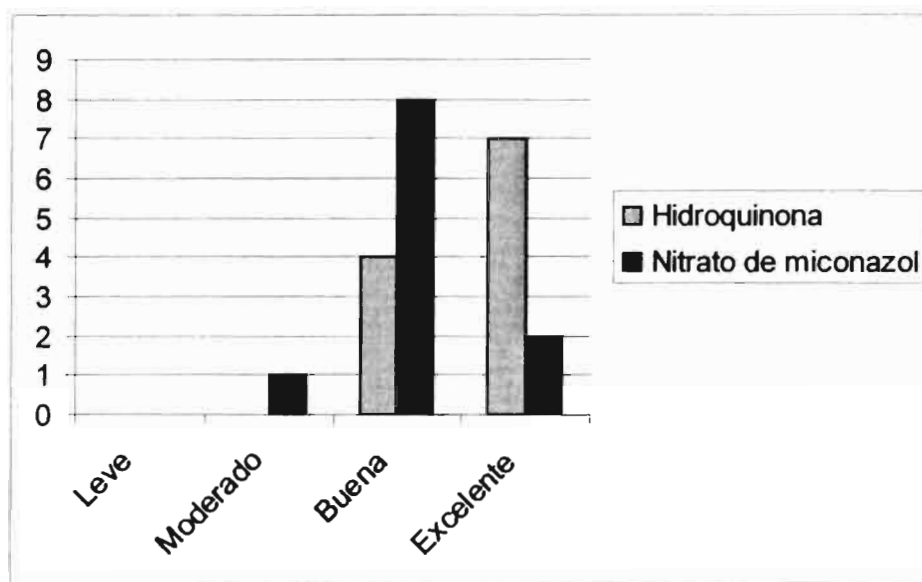
Las características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1. De las 11 pacientes incluidas 8 fueron fototipo IV y 3 fototipo V, el tiempo de evolución del melasma varió de 5 meses a años.

Tabla 1 Características demográficas y de exposición solar de los pacientes estudiados

Paciente	Edad	Ocupación	Antecedentes Familiares	Exposición solar (hr/Sem)	Exposición ocupacional	Tiempo evolución (meses)	Fototipo
1	28	Empleada	No	2	0	36	V
2	31	LH*	No	11	0	7	V
3	31	Abogada	Si	2	8	18	IV
4	33	Comerciante	No	7	10	10	V
5	38	LH	No	4	0	60	IV
6	41	LH	Si	3	0	6	IV
7	40	LH	No	6	0	24	IV
8	36	Enfermera	Si	20	7	60	IV
9	25	Empleada	No	5	7	5	IV
10	34	LH	No	8	0	48	IV
11	33	LH	No	23	0	60	IV

*LH abrev. Labores del Hogar

La mejoría subjetiva observada por los pacientes en el lado tratado con miconazol fue excelente en 2, buena en 8, y moderada en 1. En la hemicara tratada con hidroquinona fue excelente en 7 y buena en 4 resultados que se muestran en la grafica 2.



Por colorimetría se obtuvo un aumento en el parámetro "L" (luminosidad) cuando se compararon las mediciones básicas y las finales tanto con hidroquinona como con miconazol. Estos cambios denotan aclaración de lesiones, siendo clínica y estadísticamente significativa su eficacia para ambos. Hidroquinona mostró una p de 0.002, y miconazol de 0.001. No se encontró diferencia significativa entre ambos lados tratados ($p= 0.52$).

De igual forma, no encontramos diferencia de tolerabilidad entre la hidroquinona y el miconazol, ya que los valores cuantitativos de eritema fueron similares para ambos lados ($p= 0.48$). Estos resultados se ilustran en la Tabla 2.

Tabla 2 Efectividad de Miconazol vs Hidroquinona

Paciente	Hidroquinona				Miconazol			
	Inicial		Final		Inicial		Final	
	Luminosidad	Eritema	Luminosidad	Eritema	Luminosidad	Eritema	Luminosidad	Eritema
1	54	14.06	61.14	12.06	54.96	14.33	57.56	14.49
2	50.29	15.49	51.55	17.12	52.22	13.87	53.3	14.83
3	58.62	14.75	62.57	14.22	54.43	12.07	62.38	11.48
4	46.42	17.08	48.21	17.25	46.12	17.22	47.27	15.24
5	51.03	13.93	54.82	16.86	50.86	13.9	52.97	17.74
6	47.58	14.12	63.78	11.1	51.08	15.39	61.37	12.4
7	55.45	12.97	59.76	14.52	55.25	13.32	58.2	15.34
8	57.91	11.69	62.34	11.56	55.58	12.15	61.25	12.18
9	56.9	17.36	61.5	17.38	54.2	16.12	58.9	17.16
10	47.34	15.18	51.46	15.28	47.81	15.33	49.24	16.12
11	52.92	17.43	57.32	16.2	51.19	19	56.13	13.19
Prom (DE)	55.5 \pm 4.3	14.9 \pm 1.84	57.6 \pm 5.3*	14.86 \pm 2.3	52.15 \pm 3.1	14.7 \pm 2.1	56.23 \pm 5.0**	14.5 \pm 2.1

• $p=0.002$. ** $p=0.001$. La diferencia entre valores finales de HQ y Miconazol no fue significativa.

10. DISCUSIÓN

En el tratamiento del melasma se han empleado diversos fármacos. Pese al extenso número de sustancias con propiedades despigmentantes, la hidroquinona sigue siendo el estándar de oro desde hace más de 50 años. La hidroquinona es un hidroxifenol que bloquea la síntesis de melanina a través de la inhibición de la vía de la tirosinasa. Esta actúa como agente despigmentante con una eficacia informada de hasta un 80% en combinación con otros fármacos. Uno de sus inconvenientes son sus efectos secundarios que van desde irritación, dermatitis por contacto, hiperpigmentación postinflamatoria, o incluso hipopigmentación permanente. Su uso prolongado puede originar ocronosis con mayor pigmentación en el sitio de aplicación y puede dificultar aún más el tratamiento del melasma (6-8).

Recientemente, Mun y cols. Informan que de las propiedades del miconazol sobre la melanogénesis *in vitro* a través de la inhibición de la tirosinasa, lo cual favorece la despigmentación (10). Hasta el momento actual, no se han realizado estudios clínicos con este fármaco para el tratamiento del melasma por lo que en la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento, se decidió cuantificar la eficacia y tolerabilidad del Miconazol.

Nuestros resultados demuestran que el miconazol puede ser una alternativa de tratamiento o un fármaco que se puede utilizar como adyuvante a otro, ya que fue igualmente útil que la hidroquinona, y que no existió una mayor incidencia de efectos adversos.

También es importante resaltar que no existe asociación entre el tiempo de evolución del melasma y la mejoría clínica obtenida en este trabajo.

Aunque este es un estudio preliminar, los resultados obtenidos son prometedores, por lo que habrá que extender su estudio a un grupo mayor de pacientes, y explorar su uso en otras entidades caracterizadas por hiperpigmentación.

11. CONCLUSIONES

La capacidad de despigmentación cutánea del Nitrato de Miconazol al 2% fue similar al de la hidroquinona al 4%. En consecuencia, este fármaco puede ser una alternativa útil para el tratamiento del melasma, ya sea solo, o en combinación con otros fármacos. Su utilización podría extenderse a otros trastornos de la pigmentación.

11. REFERENCIAS

- 1.- Grimes P . Melasma Etiologic and Therapeutic Considerations Arch Dermatol 1995;131:1453-57
- 2.- Kang WH, Yoon KH, Lee ES et al. Melasma: Histopathological characteristics in 56 Korean patients Br J Dermatol 2002; 146:228-237
- 3.-Resnick S. Melasma Induced by oral contraceptive drugs. JAMA 1967;199:95-99.
- 4.-Ippen H. Clinical Aspects of pigmentation disorders due to oral contraceptives Arch Dermatol Forsch 1972;244:500-3.
- 5.-Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL et al . Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of melasma. J Clin Endocrin Metab 1985;61:28-31.
- 6.- Grimes PE. Disorders of pigmentation: global issues of major cosmetic concern. West J Med. 1998 ;169:226-7
- 6.-Perez M, Sanchez JL Aguillo F. Endocrinologic profile of patient with idiopathic melasma. J Invest Dermatol 1983; 81:543-5.
- 7.- Mun YJ, Lee SW, Jeong HW, Lee KG et al . Inhibitory effect of miconazole on melanogenesis Biol Pharm Bull. 2004;27:806-9
- 8.-Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, et al. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro.Pigment Cell Res. 1996;9:204-12.
- 9.-Perez M, Sanchez JL, Aguillo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. J Invest Dermatol. 1983;81:543-5

- 10.- Imokawa G. Autocrine and paracrine regulation of melanocytes in human skin and in pigmentary disorders. *Pigment Cell Res.* 2004;17:96-110
- 11.- Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Bologna et al . UV light and MSH receptors.
Ann N Y Acad Sci. 1999 Oct 20;885:100-16
- 12.- Im S, Moro O, Peng F, Medrano EE, et al. Activation of the cyclic AMP pathway by alpha-melanotropin mediates the response of human melanocytes to ultraviolet B radiation . *Cancer Res.* 1998;58:47-54
- 13.- Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma a Review. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:97-102.
- 14.- Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men. A clinical and histologic study *Int J Dermatol.* 1988;27:25-7.
- 15.- Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006; 45:285-8
- 16.-Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, et al. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.* 1981;4:698-710.
- 17.- Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:96-101.
- 18.- Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol.* 1998;37:897-903.
- 19.-Perez M, Sanchez JL Aguillo F. Endocrinologic profile of patient with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983; 81:543-5.

- 20.- Arndt KA, Fitzpatrick TB. Topical use of hydroquinone as a depigmenting agent. JAMA. 1965;194:965-7.
- 21.- Engasser PG, Maibach HI. Cosmetic and dermatology: bleaching creams. J Am Acad Dermatol. 1981;5:143-7.
- 22.- Grimes PE. Related Articles, Links Vitiligo. An overview of therapeutic approaches. Dermatol Clin. 1993;11:325-38
- 23.- Levin CY, Maibach H. Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2001;2:213-7

ANEXOS

HOJA DE TRABAJO

FECHA DE INGRESO	
NOMBRE	
EDAD	
DIRECCION	
OCUPACION	
ESTADO CIVIL	
TELFONO	

EXPOSICIÓN SOLAR(HRS)		INFANCIA PRIMEROS 18 AÑOS	
DIA			
SEMANA			
FIN DE SEMANA			
TOTAL		TOTAL	

EXPOSICION OCUPACIONAL (HRS)	
-------------------------------------	--

ANTECEDENTES FAMILIARES	HEREDO		
NUMERO EMBARAZOS			
FECHA ULTIMO			
ANTECEDENTE USO HORMIONAS			
TIEMPO			
DISMENORREA O MIOMAS			
TIEMPO EVOLUCION MELASMA			
ASOCIACION CON EMBARAZO			
TRATAMIENTO PREVIO			
DURACION			
FECHA DE TERMINO			

FOTOTIPO DE PIEL			
TIPO CLINICO MELASMA	CENTRO FACIAL	MALAR	MANDIBULAR

MEDICIONES

	PRIMER MES	SEGUNDO MES	TERCER MES
DERECHO	L a b	L a b	L a b
IZQUIERDO	L a b	L a b	L a b

TORAX ANTERIOR
L a b

FRENTE
L a b

MEJORIA SUBJETIVA

	LADO 1 DERECHO	LADO 2 IZQUIERDO
BASAL		
1 MES		
2 MES		
3 MES		

EFFECTOS ADVERSOS

	LADO 1 DERECHO	LADO 2 IZQUIERDO
1 MES		
2 MES		
3 MES		

CONSENTIMIENTO INFORMADO

San Luis Potosí, S.L.P. a ____ de ____ del 2006

Yo, _____ de _____ años de edad, de conformidad acepto participar en el estudio titulado "Efectividad del miconazol tópico vs. Hidroquinona al 4% en pacientes con melasma, entendiendo que se me proporcionara el medicamento en forma gratuita así como las consultas, y me comprometo a informar sobre cualquier malestar que se asocie al tratamiento.

Si así lo deseo en cualquier momento puedo retirarme del estudio para lo que deberé comunicárselo al medico encargado.

Nombre Completo

Firma

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE
PROPUESTA DE DE INVESTIGACION					
ENVIO COMITÉ ETICA					
INCLUSION DE PACIENTES					
SEGUIMIENTO					
RESULTADOS Y CONCLUSION INVESTIGACION					

