

# EFICACIA Y SEGURIDAD EN EL USO DE UNA TRIPLE COMBINACIÓN EN CREMA PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA EN LATINOAMERICANOS

Sanclimente G<sup>1</sup>, Herane M<sup>2</sup>, The national Tri-Luma® group of experts<sup>3</sup>, Cordero A<sup>4</sup>, Camino Carrillo de Albornoz G<sup>5</sup>, Hernandez H<sup>6</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA, MEDELLÍN, COLOMBIA - <sup>2</sup>UNIVERSIDAD DE CHILE, SANTIAGO, CHILE - <sup>3</sup>CARACAS, VENEZUELA - <sup>4</sup>HOSPITAL BRITÁNICO, CAPITAL FEDERAL, ARGENTINA - <sup>5</sup>CLÍNICA EL GOLF, SAN ISIDRO, PERÚ - <sup>6</sup>GALDERMA MEXICO SA DE CV, MÉXICO

## INTRODUCCIÓN

El melasma o cloasma es una enfermedad adquirida, crónica, caracterizada por máculas de color azul-gris, generalmente simétricas, en áreas de exposición solar especialmente en la cara (las mejillas, la frente, la nariz, el labio superior y el mentón), aunque algunas veces se presenta en el cuello y los antebrazos.

El melasma es más común en mujeres que en hombres (9/1), particularmente aquellas que usan anticonceptivos orales, mujeres embarazadas o que reciben terapia de reemplazo hormonal. El melasma se manifiesta en todos los grupos étnicos y raciales, aunque es más común en Asiáticos, Latinos y en personas de piel oscura<sup>1,3</sup>.

La terapia de elección en el melasma es la terapia tópica. En casos resistentes puede asociarse a una terapia física como la microdermoabrasión o los peelings y en casos muy resistentes, el laser.

La hidroquinona ha sido usada por treinta años, hidroquinona al 4% cuya respuesta inicia entre la 4 – 6 semana, con máxima respuesta a los 6 meses. La efectividad de la hidroquinona es dependiente de la concentración usada, del vehículo usado y del producto final. La concentración más comúnmente usada es 4%, aunque se han reportado concentraciones tan altas como del 8% y 12% en casos de melasma recalcitrante en poblaciones de los Andes latinoamericanos (Bolivia), y en África. Las dosis altas son más propensas a causar irritación y han sido retiradas del mercado Estadounidense y Europeo<sup>4</sup>.

La tretinoína es un retinoide que reduce la pigmentación en personas con piel oscura<sup>5</sup>. Igualmente, la tretinoína tiene la capacidad de inducir la síntesis del DNA en la epidermis y la dermis, contrarrestando los efectos del esteroide tópico, al aumentar el espesor de la piel<sup>6</sup>. La tretinoína se ha usado comercialmente en concentraciones desde 0.025% hasta 0.1%, en el tratamiento del melasma. Los efectos adversos más comunes son eritema y descamación en los sitios de aplicación<sup>7</sup>.

Los doctores Kligman y Willis inventaron la triple combinación tópica de hidroquinona 5%, tretinoína 0.1% y dexametasona 0.1%, demostrando resultados óptimos<sup>8</sup> y probando que la asociación de estos compuestos era mejor que el uso individual de las drogas.

El uso de los esteroides tópicos en el melasma se debe esencialmente a su acción antiinflamatoria, para contrarrestar la irritación causada por la hidroquinona y la tretinoína, además a la posible inhibición de la síntesis de melanina y no deben usarse solos en monoterapia en el tratamiento de las hiperpigmentaciones.

Recientemente se ha desarrollado una triple combinación fija (TC) en crema, químicamente estable, que contiene hidroquinona (HQ) 4%, tretinoína (RA) 0.05% y flucinolona acetónico (FA) 0.01%, un corticosteroide de baja potencia (clasificación americana Clase VI). En un estudio publicado en el 2005 se demostró que la TC produce una eficacia del 77% (curado o casi curado) a las 8 semanas de tratamiento. Igualmente se ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del melasma durante 12 meses<sup>9</sup>.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

- Estudio abierto, multicéntrico, no controlado, con una duración de 8 semanas. Ocho países participaron en el estudio.
- Los pacientes tuvieron dos evaluaciones clínicas, además de la inicial, a las semanas 4 y 8.

### Selección de Pacientes

- Hombres y mujeres, con edad mínima de 18 años, con alguna forma de melasma facial;
- Las pacientes en edad de embarazo tenían que utilizar alguna forma de contracepción durante el tratamiento y un examen en orina de embarazo negativo al inicio y al final del tratamiento.

### Tratamiento

- Los pacientes tenían que lavarse la cara y aplicar la TC crema una vez al día 30 minutos antes de acostarse;
- Asimismo debían aplicarse una crema protectora solar con un factor de protección solar (FPS) de 30;
- Se les permitía a los pacientes el uso moderado de cosméticos y cremas humectantes.

### Evaluación de la eficacia

- Se describió el tipo de melasma en cada paciente en cada una de las tres visitas como epidérmico, mixto, dérmico, e indeterminado;
- En cada paciente se describió la localización facial del melasma: mejilla, frente, nariz, labio superior, mentón y otra localización;
- Se midió la intensidad del melasma durante las visitas como ausente, leve, moderado y severo según la escala de evaluación siguiente:
  - Ausente: lesiones de color aproximadamente equivalente al color de la piel normal circundante o mínima pigmentación;
  - Leve: ligeramente pigmentado con relación a la piel normal circundante;
  - Moderado: moderadamente pigmentado con relación a la piel normal circundante;
  - Severo: severamente pigmentado con relación a la piel normal circundante;
- Se realizó una evaluación global por cada investigador utilizando la escala siguiente:
  - Sin manchas: completamente claro, sin signos de hiperpigmentación;
  - Mínima pigmentación: prácticamente sin lesiones, mínimos signos de pigmentación;
  - Pigmentación evidente: signos evidentes de hiperpigmentación;
- Asimismo, se realizó una evaluación global por cada paciente basada en la escala siguiente:
  - 1 = Mancha aclarada completamente (sin pigmento);
  - 2 = Mancha prácticamente aclarada, persiste aun un poco de pigmento;
  - 3 = Pigmento francamente presente.

### Evaluación de la seguridad

- Fueron registrados signos de irritación tales como ardor, descamación, eritema, prurito y quemazón;
- Asimismo se examinó la presencia de atrofia, hipomelanosis, telangiectasias y xerodermia;
- Se registraron los eventos adversos (EA).

## RESULTADOS

### Datos demográficos y datos de inicio

- En total, 1650 pacientes fueron reclutados de edad media de 40.1 años ( $\pm 10.21$ ) (Tabla 1);
- Cumplieron los requisitos de inclusión y completaron el estudio 1147 pacientes. Las razones más comunes para abandonar el estudio fueron: retiro voluntario y abandono del seguimiento. Quince (15) pacientes abandonaron el estudio debido a la aparición de EA;
- Más de la mitad de los pacientes (52.3%) presentaron melasma mixto;
- La mayoría de los pacientes presentó el melasma en las mejillas o en una combinación de lugares que incluyen a las mejillas. Otros lugares de localización del melasma fueron: la frente, la nariz, el labio superior y el mentón;
- El 64% de los pacientes presentó melasma moderado, 34% presentó melasma severo y sólo 2% de los pacientes presentó melasma leve.

### Evaluación de la eficacia

- Conforme pasaron las visitas, se observó una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) de la intensidad del melasma, la cual pasó de mayoritariamente moderado o severo en visita 1 (98.6% de los pacientes) a ausente o leve en visita 3 (49% de los pacientes), (Figura 1);
- De acuerdo a la evaluación global del investigador el melasma disminuyó significativamente ( $p < 0.001$ ) en la visita 3 versus la visita 2 ya que: el porcentaje de pacientes que no presentaron pigmentación o ésta era mínima subió del 54.9% al 88.3% (Figura 2).

### Evaluación de la seguridad

- Doscientos doce pacientes (212) reportaron 391 eventos adversos (EA);
- La mayoría de los EA (67.8%) fueron leves, 25.2% fueron moderados y sólo 6.9% fueron severos;
- Los EA registrados con mayor frecuencia fueron eritema (38.1%) y descamación (23.0%) en el sitio de aplicación. Se observaron también casos de ardor, quemazón, telangiectasias, prurito, leucodermia perilesional, hipomelanosis perioral, queilitis o dermatitis de contacto;
- Ocurrieron sólo 4 EA serios (2.1%) que fueron considerados relacionados al medicamento y consistieron de eritema severo, ardor, descamación, y quemazón, o una mezcla de cualquiera de ellas.

Tabla 1 DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS AL INICIO

| EDAD           | Media (años) $\pm$ DE | 40.1 $\pm$ 10.21 | TIPO DE MELASMA                                 |       |
|----------------|-----------------------|------------------|---|-------|
|                |                       |                  | Epidérmico                                      | 29.0% |
|                |                       |                  | Mixto   | 52.3% |
|                |                       |                  | Dérmico   | 11.1% |
|                |                       |                  | Indeterminado                                   | 7.6%  |
| SEXO           |                       |                  | INTENSIDAD DEL MELASMA                          |       |
| Mujeres        | 94.7%                 |                  | Leve  | 1.9%  |
| Hombres        | 5.3%                  |                  | Moderado  | 64.3% |
|                |                       |                  | Severo  | 33.8% |
| RAZA           |                       |                  | FOTOTIPO DE PIEL (Clasificación de Fitzpatrick) |       |
| Mestiza        | 71.0%                 |                  | I   | 3.2%  |
| Caucásica      | 22.3%                 |                  | II  | 18.3% |
| Afro americana | 5.3%                  |                  | III   | 31.5% |
| Otras          | 1.4%                  |                  | IV  | 39.4% |
|                |                       |                  | V   | 7.5%  |
|                |                       |                  | VI  | 0.2%  |

Figura 1 INTENSIDAD DEL MELASMA

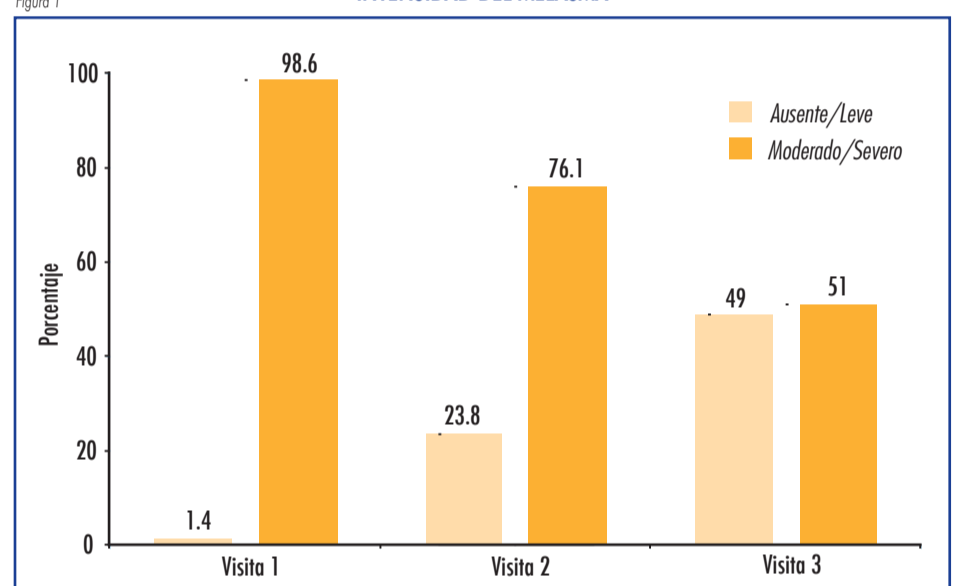
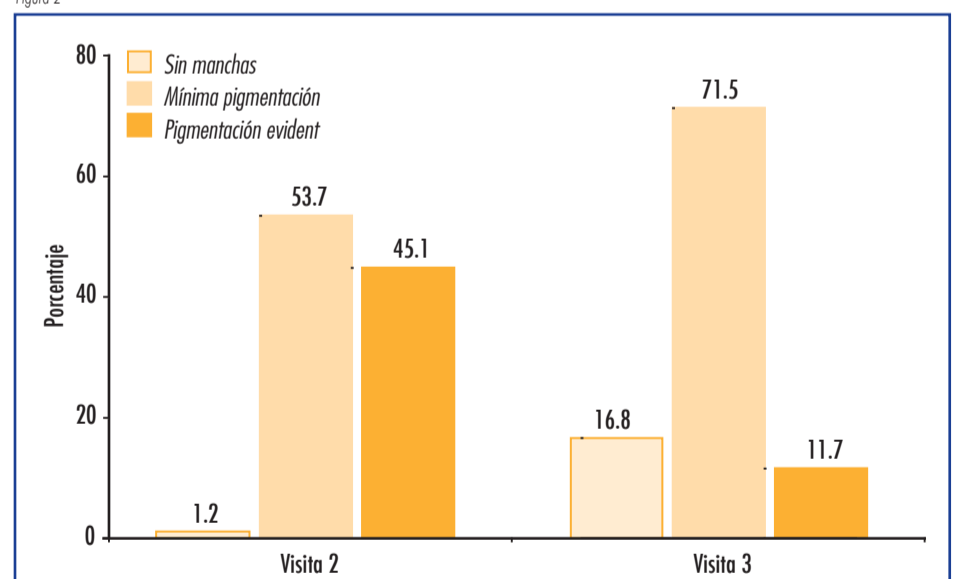


Figura 2 EVALUACIÓN GLOBAL DEL INVESTIGADOR



## CONCLUSIONES

La disminución en la intensidad del melasma fue demostrada tanto por pacientes como por médicos. Aunque se presentaron algunos eventos adversos, la mayoría de ellos fueron transitorios y desaparecieron una vez que se tomaron las medidas terapéuticas específicas.

La triple combinación de flucinolona acetónico, hidroquinona y tretinoína es un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento del melasma.

## REFERENCIAS

- Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color. *Cutis* 2003;71:271-275.
- Halder RM, Notohkei PK. Ethnic skin disorders overview. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S143-S148.
- Vasquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men. *Int J Dermatol* 1988;27(1):25-27.
- Katsambas A, Antoniou C. Melasma: Classification and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995;4:217-223.
- Kimbrough-Green Griffiths CEM, Finkel LJ, et al. Topical Retinoic acid (Tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol*. 1994;130:727-733.
- McMichael AJ, Griffiths CE, Talar HS, Finkel LJ, Rafal ES, Hamilton TA, et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 1996;135(1):60-64.
- Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol*. 1986;15(4 Pt 2):894-899.
- Kligman A, Willis I. A new formulation for depigmenting human skin. *Arch Dermatol*. 1975;111:40-48.
- Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschien E. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, flucinolone acetone 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment of melasma. *Cutis*. 2005;75(1):57-62.