

# CREMA DE TRIPLE COMBINACIÓN Y QUIMIO - EXFOLIACIONES CON ÁCIDO GLICÓLICO PARA EL TRATAMIENTO DEL MELASMA MODERADO A SEVERO

Dra. Marta Rendon, Médico, Miembro de la Academia Norteamericana de Dermatología (FAAD)<sup>1</sup>, Dra. Lina M. Cardona<sup>1</sup>, Auxiliar Médico Eric W. Bussear<sup>1</sup>, Dr. Adolfo L. Benítez<sup>1</sup>, Dra. Luz E. Colón<sup>2</sup>, y Dra. Lori A. Johnson,

<sup>1</sup>Centro Dermatológico y Estético, Boca Raton, Florida, Estados Unidos; <sup>2</sup>Laboratorios Galderma, L.P., Fort Worth, Texas, Estados Unidos

## INTRODUCCIÓN

El melasma es una condición difícil de tratar caracterizada por áreas de hiperpigmentación en la cara y cuello<sup>1</sup>. Para el tratamiento del melasma existen pocas modalidades de tratamiento aprobadas.<sup>2,3</sup> La crema de triple combinación (TC por sus siglas en inglés) es una combinación estable de acetónido de fluocinolona al 0,01%, hidroquinona al 4% y tretinoína al 0,05% y, en la actualidad, es el único fármaco aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento del melasma.<sup>4,5</sup> Además, es la única Solicitud de Fármaco Nuevo (NDA por sus siglas en inglés) aprobada por la FDA con hidroquinona.<sup>2</sup> Pruebas de naturaleza vivencial sugieren que se puede mejorar el melasma mediante un enfoque multifactorial que involucra la crema TC con una variedad de procedimientos.<sup>6-9</sup> Este estudio piloto se diseñó para investigar la seguridad y la eficacia de un tratamiento secuencial que involucra aplicaciones de la crema TC y quimio-exfoliaciones con ácido glicólico (AG) en pacientes con melasma moderado a severo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Un estudio piloto abierto se condujo en 20 pacientes, con una edad mínima de 18 años, con melasma moderado a severo. Los pacientes suspendieron el tratamiento con la crema TC dos días antes al día de la quimio-exfoliación con AG y dos días después de tal aplicación. Se realizó un total de 5 quimio-exfoliaciones con AG (en las semanas 2, 4, 6, 8 y 10). La concentración inicial del AG fue de 50%, siendo aumentada hasta una concentración de 70% en las subsiguientes aplicaciones a medida que el investigador observaba la reacción del paciente a la exfoliación aplicada previamente. La seguridad y la eficacia se evaluaron en las semanas 6 y 12 del tratamiento. Se determinó la severidad del melasma mediante la aplicación del sistema de Evaluación Global del Investigador (IGA por sus siglas en inglés) en base a una escala de 5 grados donde el éxito del tratamiento se definió con una puntuación entre 0 y 1 (aclorado o casi aclorado) en la semana 12. El grado de hiperpigmentación (índice de melanina) se determinó de forma objetiva usando el Analizador de Pigmentación de la Piel 99 (Skin Pigmentation Analyzer 99 - SPA). Este instrumento proporciona una medición objetiva de la hiperpigmentación midiendo la melanina y el eritema. Adicionalmente, los investigadores y las pacientes realizaron evaluaciones subjetivas de la mejoría de las áreas objeto del tratamiento en cada consulta que tuvo lugar posteriormente a la consulta inicial, y antes de la aplicación del AG, en base a una escala de 5 puntos donde 0 = peor, 1 = sin cambio, 2 = mejor, 3 = mucho mejor y 4 = excelentemente mejor.

Se condujeron las evaluaciones de la tolerabilidad al AG para eritema, descamación, prurito y ardor después de completar cada sesión de quimio-exfoliación con AG. Se informaron y se evaluaron los efectos adversos para determinar su severidad y la relación con los tratamientos del estudio (las aplicaciones de la crema TC y las quimio-exfoliaciones con AG). En este estudio piloto, se evaluó la eficacia en una población con intención de tratar (ITT por sus siglas en inglés) integrada por la población completa enrolada en el estudio (por ejemplo, asignación de una cantidad de pacientes). Se evaluaron los datos referentes a la seguridad en la población que consistió en cualquier paciente al cual se le hubiera administrado al menos una dosis de la crema TC.

## RESULTADOS

Para la realización del presente estudio, se enrolaron 20 pacientes. La mayor parte de los pacientes fue del sexo femenino; (95%, n = 19) y 65% (n = 13) estuvo conformado por latinas o hispanas. Se observó una adecuada distribución de los pacientes entre las diversas categorías de fototipo según Fitzpatrick de II a V: 25% (n = 5) de los pacientes con fototipo II, 15% (n = 3) con fototipo III, 20% (n = 4) con fototipo IV, 35% (n = 7) con fototipo V, 20% (n = 4) con fototipo IV y 5%

(n = 1) de los pacientes con fototipo V. La edad promedio de los pacientes en la población ITT fue de 43,2 años (DS: 7,62) con una duración media del melasma de 6,4 años (DS: 5,30). Ochenta y cinco por ciento (85%) de los pacientes (17 pacientes) completó el estudio. Se muestran fotografías representativas de pacientes que ilustran el tratamiento exitoso del melasma con las aplicaciones secuenciales de la crema TC y de quimio-exfoliaciones con AG (FIGURA 1). Las calificaciones de IGA indicaron que el tratamiento fue exitoso en la semana 12 para 65% de los pacientes (13 de 20 pacientes)(FIGURA 2). Este índice de éxito fue significativamente diferente del índice inicial así como del reportado en la semana 6 (P < 0,001 para ambos tratamientos). Aunque solamente el tratamiento fue exitoso en 5% (n = 1) de los pacientes en la semana 6, no deja de ser estadísticamente significativo también al compararlo con el índice de la evaluación inicial (P < 0,001). Las puntuaciones del índice de melanina determinan la diferencia en la melanina presente en la piel afectada y en la piel no afectada (se restan las lecturas obtenidas de las áreas no afectadas de las lecturas de las áreas afectadas para determinar así las variaciones en el color de la piel y el desempeño del aparato) e indicaron una disminución significativa de la hiperpigmentación en los pacientes en la semana 6 y 12 (P < 0,001; FIGURA 3). En la semana 12, la puntuación de la diferencia media fue de 2,8 siendo significativamente menor a la puntuación de la diferencia registrada en la evaluación inicial (8,3; P < 0,001) y la evaluación de la semana 6 (4,2; P < 0,001). Las evaluaciones realizadas tanto por el investigador como por los pacientes indicaron que > 90% de los pacientes mostró mejoría catalogada como (mejor, mucho mejor, excelentemente mejor) en la semana 6 y en la semana 12 con los tratamientos secuenciales con la crema TC y quimio-exfoliaciones con AG (FIGURA 4). Las evaluaciones del investigador indicaron que 50% de los pacientes mostró una mejoría catalogada como excelente mientras que 30% de los pacientes mostró una mejoría catalogada como mucho mejor y 15% de los pacientes mostró mejoría de su hiperpigmentación en la semana 12. Las evaluaciones de los pacientes indicaron que 30% de los pacientes mostró mejoría excelente mientras que 45% de los pacientes mejoró bastante y 20% de los pacientes mostró mejoría de su hiperpigmentación en la semana 12. Se informó que las puntuaciones medias de la irritación cutánea asociadas a la crema TC estuvieron en el orden de entre ninguna y leve en cuanto a la severidad. Las evaluaciones de tolerabilidad para las evaluaciones de las quimio-exfoliaciones con AG se calificaron principalmente de leve a moderada con algunas evaluaciones que la calificaron de severa. Se registró un total de 11 eventos adversos en 8 pacientes. Todos los eventos adversos fueron leves (100%) en cuanto a su severidad con 91% de los eventos posiblemente, probablemente o definitivamente relacionados a uno de los tratamientos del estudio (crema TC y quimio-exfoliaciones con AG).

## REFERENCIAS

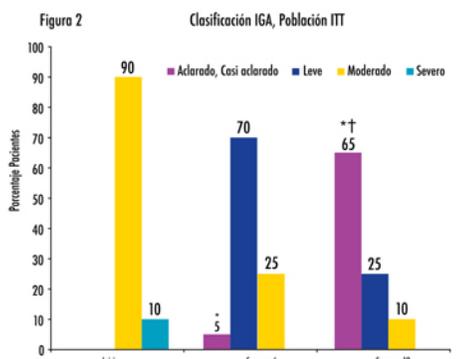
- 1) Pandya AG y Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. *Dermatol Clin* 2000;18(1):91-98, ix.
- 2) Abramovits W, Barzin S y Arrazola P. A practical comparison of hydroquinone-containing products for the treatment of melasma. *Skinmed* 2005;4(6):371-376.
- 3) Menter A. Rationale for the use of topical corticosteroids in melasma. *J Drugs Dermatol* 2004;3(2):169-174.
- 4) Taylor SC, Torok H, Jones T, y Cols. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003;72(1):67-72.
- 5) Torok HM, Jones T, Rich P, y Cols. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: A safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis* 2005;75(1):57-62.
- 6) Rendon MI. Utilizing combination therapy to optimize melasma outcomes. *J Drugs Dermatol* 2004;3(5 Suppl):S27-34.
- 7) Gupta AK, Gover MD, Nouri K, y Cols. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(6):1048-1065.
- 8) Rendon M, Berneburg M, Arellano I, y Cols. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5 Suppl 2):S272-281.
- 9) Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, y Cols. The combination of glycolic peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: A comparative study. *Dermatol Surg* 2002;28(9):828-832; discusión 832.

Figura 1



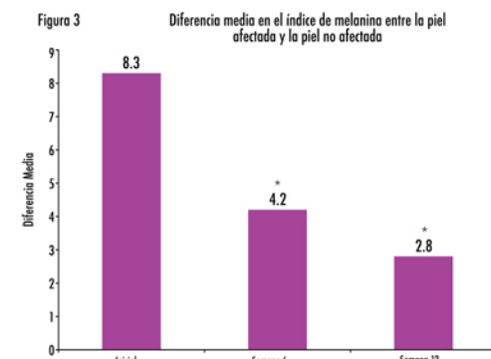
Fotografías de los pacientes

Figura 2



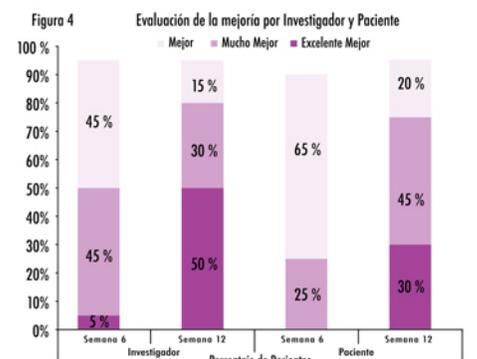
IGA = Evaluación global del investigador / ITT = Población con intención de tratar  
 \* P < 0,001; Valor P comparación de puntuaciones de éxito con las iniciales aplicando la prueba de rango con signo de Wilcoxon. † P < 0,001; Valor P comparación entre las puntuaciones de éxito de la semana 12 con las de la semana 6 aplicando la prueba de rango con signo de Wilcoxon.

Figura 3



ITT = Población con intención de tratar Índice de melanina.- Medición de la hiperpigmentación usando el Analizador de pigmentación de la piel SPA 99. La puntuación de la diferencia representa la diferencia en el índice de melanina en el área afectada (melasma) y en el área adyacente no afectada.  
 \* P < 0,001; Valor P comparación de la puntuación de la diferencia con la puntuación de la diferencia determinada en la evaluación inicial aplicando efectos de regresión mixtos. No fue estadísticamente significativa la comparación entre la puntuación de diferencia obtenida en la semana 12 y la puntuación de diferencia obtenida en la semana 6.

Figura 4



Evaluaciones subjetivas realizadas por el investigador y el paciente. Las evaluaciones tanto del investigador como del paciente determinaron que más de 90% de los pacientes mostró mejoría en la semana 6 y en la semana 12.

## CONCLUSIONES

En este estudio piloto conducido en 20 pacientes con melasma moderado a severo tratados secuencialmente con crema TC y quimio-exfoliaciones con AG durante 12 semanas, se observaron las tendencias siguientes:

- Las calificaciones de la Evaluación Global del Investigador (IGA) indicaron que los tratamientos secuenciales con crema TC y quimio-exfoliaciones con AG fueron exitosos en la semana 6 (5%; P < 0,001) y en la semana 12 (65%; P < 0,001) al compararlos con las calificaciones obtenidas en la evaluación inicial.
- El índice de melanina de las áreas afectadas de la piel y de las áreas no afectadas de la piel se redujo significativamente en los pacientes en la semana 6 y la semana 12 del estudio (P < 0,001) en comparación con el índice inicial.
- Las evaluaciones efectuadas por el investigador y el paciente revelaron que la mayoría de los pacientes (>75%) experimentó una mejoría calificada de buena (excelentemente mejor o mucho mejor) en la semana 12 con los tratamientos secuenciales con la crema TC y el exfoliador de AG. Se observó buena tolerancia a los tratamientos secuenciales con la crema TC y el exfoliador de AG.