

EFICACIA ACLARANTE DE NEOTONE® SERUM Y NEOTONE® RADIANCE SPF 50+ PARA PROBLEMAS DE PIGMENTACIÓN DE LA CARA

ESTUDIO COMPARATIVO VERSUS REFERENCIA

Patrocinador

ISISPHARMA

29, rue Maurice Flandrin
Immeuble le Forum 1er étage
69003 Lyon - FRANCIA

ISISPHARMA

DERMATOLOGIE

NEOTONE®

Manchas de pigmentación

Investigador

INSIGHT RESEARCH FOR DERMSCAN GROUP

114 Bd du 11 novembre 1918
69100 Villeurbanne
FRANCIA



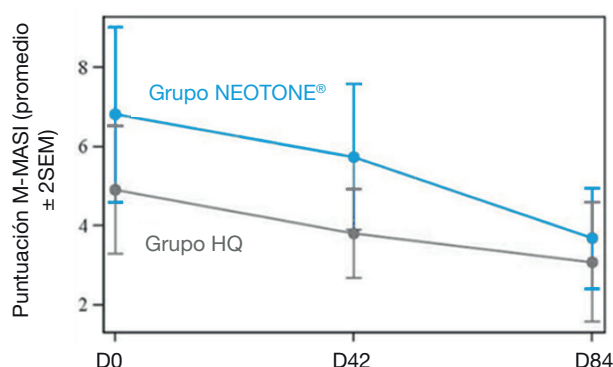
Evaluar, en sujetos con trastornos de pigmentación facial, la eficacia de **NEOTONE® Serum** y de **NEOTONE® Radiance SPF 50+** en combinación con un fluido SPF50+, tras 42 y 84 días de uso:

- **aparición de la piel:** evolución de los trastornos pigmentarios mediante el seguimiento del índice de gravedad del melasma modificado (M-MASI) por parte de un dermatólogo
 - **color de la piel:** variaciones en el color de la piel (parámetros L^* , ITA°) utilizando el espectrofotómetro CM700d- (MINOLTA)
 - **aceptabilidad de la piel:** examen clínico por un dermatólogo
 - **ilustraciones:** macrofotografías de la cara con el sistema VISIA® CAS.
 - **eficacia percibida y apreciación general:** cuestionario de evaluación subjetiva.
- El estudio se realizó en paralelo en sujetos que aplicaban **hidroquinona al 4 % (HQ)** en combinación con un fluido SPF 50+.

RESULTADOS

Aspecto de la piel

- Tras 42 y 84 días de uso, la combinación «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**» indujo una disminución significativa del **M-MASI** del **17 % con D42** y del **43 % con D84**. Se observó una mejoría en el **75 % de los sujetos** con D42 y en el **90 % de los sujetos** con D84.

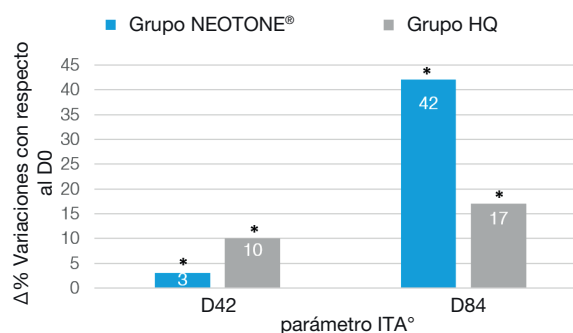
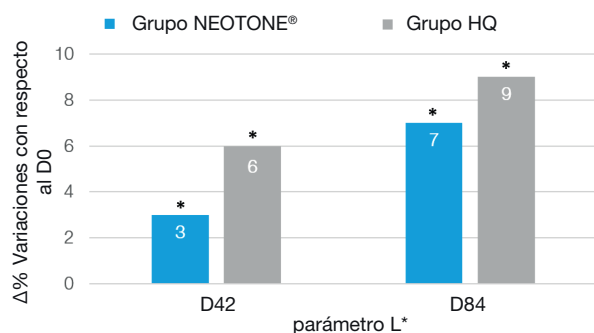


	Δ% tras 42 días		Δ% tras 84 días	
Grupo NEOTONE®	-17 %	$p<0,05$	-43 %	$p<0,05$
Grupo HQ	-18 %	$p<0,05$	-37 %	$p<0,05$
Comparación entre grupos	Sin diferencias		Sin diferencias	

- La combinación «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**» también ha demostrado ser tan eficaz como la hidroquinona al 4 % en la corrección de trastornos de pigmentación facial.

Color de piel de la piel

- Tras 42 y 84 días de uso de la combinación «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**», la piel se ha vuelto mucho más clara y menos pigmentada. En D-84, hubo un aumento del **7 % de la luminosidad (L^*)** y un aumento del **42 % del aclaramiento (ITA°)**. **Al menos el 85 % de los sujetos** mostraron una mejoría visible.



* $p<0.05$

* $p<0.05$

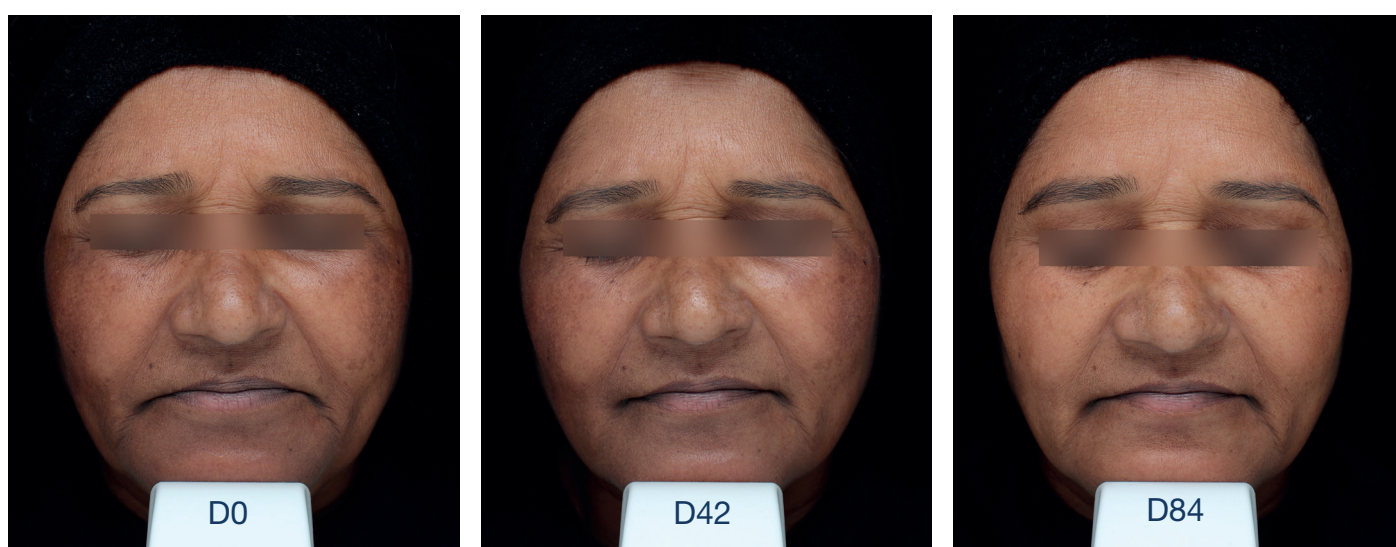
- La combinación de «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**» ha sido tan eficaz como la **hidroquinona al 4 %**. No se han observado diferencias estadísticas entre los grupos tras 84 días en los parámetros L* e ITA°.

Aceptabilidad de la piel

- La combinación «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**» ha sido muy bien tolerada en la piel.

Ilustraciones

- A continuación presentamos un ejemplo de los resultados observados en una mujer de 58 años para la combinación «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**».



La piel ha reducido la pigmentación y está visiblemente más clara con el paso del tiempo.

Eficacia percibida y apreciación general

- Los sujetos han apreciado los productos «**NEOTONE® Serum**» y «**NEOTONE® Radiance SPF 50+**» por sus características y propiedades generales, pero también por su eficacia.
- En cada grupo, el 90 % o más ha constatado que el número y la intensidad de las manchas y las áreas hiperpigmentadas se ha reducido. Los sujetos han notado que su cutis se ha unificado y es más luminoso y radiante

Conclusión

- Este estudio ha demostrado que la combinación de «**NEOTONE® Serum + NEOTONE® Radiance SPF 50+**» es un tratamiento eficaz para los trastornos de la pigmentación facial. Pueden considerarse como una alternativa segura al **HQ 4 %**.

Panel

El estudio se ha realizado en 39 mujeres sanas, de fototipos IV y V, de edades comprendidas entre 35 y 60 años (edad media: 51 ± 1 año de edad) y con trastornos de pigmentación en la cara, según lo determinado por el examen con la lámpara de Wood.

	Grupo NEOTONE®	Grupo HQ
Número de sujetos analizados	20	19
Edad media $\pm$ SEM	52 ± 2	50 ± 2
Fototipos	IV: 60 %, V: 40 %	IV: 63 %, V: 37 %

Productos y método de aplicación

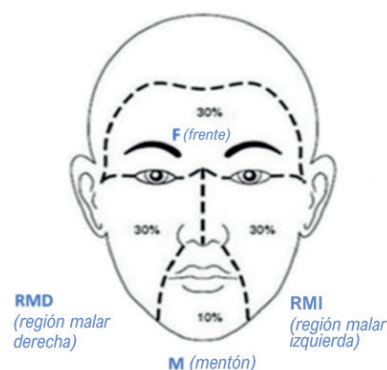
- Grupo NEOTONE®: NEOTONE® Radiance SPF 50+ (aplicación una vez por la mañana) y NEOTONE® Serum (aplicación una vez por la noche).
- Grupo HQ crema SPF 50+ (aplicación una vez por la mañana) y sérum de hidroquinona al 4 % (aplicación una vez por la noche).

Se ha instruido a todos los sujetos en la aplicación de los productos en la cara, cuello y escote, evitando la zona de los ojos. Además, a todos los sujetos se les ha solicitado que usaran un fluido invisible SPF 50+ dos veces al día.

Principios de medición

Aspecto de la piel

EN D0 antes de la aplicación del producto, en D42 y en D84 tras la aplicación, el dermatólogo ha cuantificado los trastornos pigmentarios en 4 zonas del rostro, gracias al M-MASI (índice de gravedad del melasma modificado).



- El área afectada (S) por los desórdenes de pigmentación se cuantifica en una escala de: 0 (sin daño) a 6 (90 % a 100 % del área afectada).
- El oscurecimiento de la piel (A) se cuantifica de 0 (ausente) a 4 (grave).
- Fórmula de cálculo:

$$\text{M-MASI} = 0.3 \text{ S(F)} \text{ A(F)} + 0.3 \text{ S(RMD)} \text{ A(RMD)} + 0.3 \text{ S(RMI)} \text{ A(RMI)} + 0.1 \text{ S(M)} \text{ A(M)}.$$

Color de piel de la piel

EN D0 antes de la aplicación del producto, en D42 y en D84 tras la aplicación, se han tomado mediciones colorimétricas de la piel de cada sujeto en 2 áreas definidas de la cara (1 área pigmentada y 1 área adyacente no pigmentada). Las mediciones se han realizado con un espectrofotómetro MINOLTA CM700-d, equipado con un cabezal de 3 mm de diámetro. El dispositivo convierte los colores percibidos por el ser humano en un código numérico compuesto por tres parámetros: L * (para la claridad, de más oscuro a más claro), a * (para el espectro de verde a rojo), b * (para el espectro de azul a amarillo). El ángulo tipológico individual (ITA °), que define el grado de pigmentación de la piel de un sujeto, se calcula utilizando la siguiente fórmula: $\text{ITA}^\circ = [\text{Arc tan}((L^*-50)/b^*)] \times 180 / \pi$. Cuanto más alto sea el ITA, más clara será la piel.

Ilustraciones

En D0, antes de la aplicación de los productos, D42 y D84 tras la aplicación, se han tomado fotografías estandarizadas de la cara completa con el sistema VISIA® CAS (Canfield Imaging). El control de reposicionamiento se ha realizado directamente en la pantalla, utilizando una máscara de superposición de las imágenes sobre las diferentes cinéticas.

Cuestionario de evaluación subjetiva

Los sujetos han rellenado un cuestionario de evaluación tras 84 días de uso para evaluar la eficacia global de los productos estudiados y su apreciación (número e intensidad de manchas y zonas hiperpigmentadas; piel clara, tez homogénea, piel luminosa, etc.)

Eficacia y tolerancia en el melasma de un producto cosmético tópico que actúa sobre los melanocitos, los fibroblastos y las células endoteliales: estudio comparativo aleatorizado contra 4% de hidroquinona

E. Bronzina,¹ A. Clement,¹ B. Marie,² K.T. Fook Chong,² P. Faure,³ T. Passeron^{4,5,*}

¹ISISPHARMA, Lyon, Francia; ²Insight Research – Grupo DermScan, Four Bornes, Mauricio; ³GRUPO DEWAVRIN, Wasquehal, Francia; ⁴Departamento de Dermatología, Universidad Côte d'Azur, CHU Niza, Francia; ⁵INSERM U1065, C3M, Universidad Côte d'Azur, Niza, Francia.

*Correspondencia: T. Passeron. Correo electrónico: passeron@unice.fr

RESUMEN

Antecedentes. Datos recientes han demostrado que la alteración de la membrana basal, los melanocitos activados y factores secretados por los queratinocitos, pero también por los fibroblastos y las células endoteliales, están involucrados en la fisiopatología del melasma.

Objetivos. Evaluar la eficacia y tolerancia en el melasma de una nueva combinación tópica de cosméticos aclaradores (CPC), que actúa en varios factores identificados como implicados en la fisiopatología del melasma, en comparación con hidroquinona (HQ) al 4%.

Métodos. Cuarenta y tres mujeres con melasma participaron en un estudio de 12 semanas, doble ciego, aleatorizado, y en grupos paralelos, y fueron tratadas con la CPC o con la crema HQ al 4%. La eficacia fue evaluada con el índice mMASI (*modified Melasma Area Severity Index*) y con toma de mediciones colorimétricas. También fueron evaluadas la tolerancia cutánea y la satisfacción del paciente.

Resultados. La puntuación de mMASI disminuyó para ambos productos en comparación con los valores iniciales durante el período de estudio. En la semana 12, el 90% de los sujetos que habían recibido la combinación de productos (CPC) mostraron una mejoría en la pigmentación, en comparación con el 79% de los sujetos que recibieron la HQ. Los parámetros del Ángulo Tipológico Individual aumentaron significativamente para ambos productos. Para ambas medidas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la CPC y la HQ, en términos de cambio con respecto a los valores iniciales. La CPC fue muy bien tolerada.

Conclusiones. La combinación de productos cosméticos es tan eficaz como la HQ en el manejo de la despigmentación facial y representa una alternativa segura.

ISRCTN registry: 33310512

INTRODUCCIÓN

El melasma es uno de los trastornos pigmentarios más comunes.¹ Los datos comunicados en la última década han demostrado claramente que el melasma es un trastorno mucho más complejo de lo que se pensaba anteriormente.² Además de la exposición a los rayos ultravioleta (UV), se ha demostrado que la luz visible de alta energía, a través de un receptor específico llamado Opsine 3, desempeña un papel en la estimulación de la pigmentación y también participa en las recaídas del melasma.³⁻⁶ Aunque los enfoques actuales se concentran principalmente en la producción de melanina por melanocitos, datos recientes han demostrado que los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales secretan factores que estimulan la melanogénesis y tienen un fuerte impacto en el desarrollo y la persistencia de lesiones de melasma.² Así -además de hiperpigmentación- también se observan en las lesiones de melasma una membrana basal alterada^{7,8}, una elastosis⁹ y un aumento de la vascularización.^{10,11}

Los factores secretados por los fibroblastos, como WIF1¹² o sFRP2¹³, se expresan diferencialmente en lesiones cutáneas de melasma y afectan la pigmentación. Las células endoteliales producen endotelina 1, que actúa, por lo tanto, estimulando el receptor de endotelina B (EDNRB) en la superficie de los melanocitos, activando así las vías melanogénicas.¹⁴ Estos datos tienen una importancia terapéutica significativa, ya que la mayoría de los enfoques actuales se centran únicamente en los melanocitos.

A pesar de la alta demanda terapéutica, el tratamiento del melasma sigue siendo un verdadero reto, con resultados irregulares y recaídas casi constantes. Los tratamientos tópicos suelen ser el tratamiento de primera línea del melasma, incluida la hidroquinona (HQ), que es el producto despigmentante más utilizado y considerado como una referencia absoluta para el tratamiento del melasma.¹ Sin embargo, varios estudios han demostrado los riesgos de daños cutáneos asociados con el uso a largo plazo de la HQ, comprometiendo así su uso en productos despigmentantes. La HQ ha sido frecuentemente asociada con la aparición de dermatitis irritativa y ocronosis exógena.^{15,16} Cabe observar que la ocronosis sólo se produce cuando la HQ se utiliza durante largos períodos y sin fotoprotección. De esta manera, el trío de Kligman, combinando HQ, tretinoína y esteroides tópicos, sigue siendo el mejor enfoque terapéutico para el melasma. Sin embargo, hace falta una terapia de mantenimiento con productos más seguros que se puedan utilizar durante las estaciones soleadas y por un largo período de tiempo. A este respecto, se han propuesto varias formulaciones cosméticas. Sorprendentemente, a pesar del aumento de los datos que ponen de relieve la importancia de un enfoque integral para el tratamiento del melasma, la mayoría de los productos siguen centrándose únicamente en los melanocitos. Además, mientras que algunos compuestos han mostrado resultados *in vitro* o *ex vivo* interesantes, la mayoría de ellos no han sido probados en ensayos clínicos prospectivos. De los pocos productos que han sido probados clínicamente, casi ninguno se ha comparado con 4% de hidroquinona, que sigue siendo el agente despigmentante de referencia. Se ha desarrollado así una crema cosmética despigmentante, combinando compuestos que se centran en varios factores identificados como implicados en la patogénesis del melasma. El objetivo del estudio fue comparar la eficacia y la tolerancia de esta combinación de cosméticos aclaradores (CPC) con 4% de HQ en el manejo del melasma.

MÉTODO

POBLACIÓN

Este estudio se llevó a cabo en 43 mujeres sanas, de entre 18 y 60 años, con un fototipo de piel IV-V y con melasma, según lo determinado por el examen clínico con la lámpara de Wood. Los

criterios de exclusión incluían: mujeres embarazadas o lactantes, sujetos con patología cutánea en la zona estudiada, personas que estuvieron expuestas excesivamente al sol o a los rayos UV en los meses previos al estudio, y sujetos que utilizaron tratamientos sistémicos o tópicos durante las 4 semanas previas, que podían interferir con la evaluación de la aceptabilidad cutánea del producto de estudio. Todos los sujetos involucrados en otro ensayo clínico durante el período de estudio también fueron excluidos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Este fue un estudio de grupo paralelo doble ciego, aleatorizado de 12 semanas, realizado entre febrero y junio de 2018 en una empresa de investigación por contrato en Mauricio. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento del estudio (asignación equilibrada). El esquema de aleatorización se generó mediante el procedimiento PLAN del software SAS (Versión 9.4; SAS Institute Inc, Cary, NC, EE.UU) utilizando la aleatorización de bloques intercambiados, con un tamaño de bloque de 4. Los contenedores adaptados fueron etiquetados sucesivamente por el director del proyecto de acuerdo con la lista de aleatorización y mantenidos bajo llave hasta que fueron asignados a los sujetos. Ninguna de las partes ciegas tenía acceso a los productos o a la lista de aleatorización. La inscripción de los participantes fue realizada por el dermatólogo, y el técnico distribuyó los contenedores pre-aleatorizados, conformemente con la lista generada. Ni el dermatólogo ni los sujetos sabían cuáles productos se habían distribuido.

En el grupo de intervención (grupo CPC), los sujetos recibieron la combinación de productos cosméticos: Neotone sérum una vez al día por la noche y Neotone® Radiance SPF 50+ (ISISPHARMA, Lyon, Francia) una vez al día por la mañana. En el grupo de control (grupo HQ), los sujetos recibieron crema HQ 4%, una vez al día por la noche, y una crema SPF 50+, una vez al día por la mañana. Cabe resaltar que el protector solar proporcionado en el grupo HQ era el mismo que Neotone® Radiance SPF 50+, sin los ingredientes despigmentantes. Además, se pidió a todos los sujetos que usaran un protector solar sin ningún componente aclarador, dos veces al día.

Se pidió a todos los sujetos que aplicaran los productos durante un período de 12 semanas y, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, en la cara, el cuello y el escote, evitando el área alrededor de los ojos. La evaluación de las dos modalidades de tratamiento se llevó a cabo el primer día del estudio; en la semana 6 y en la semana 12. No se produjo ningún cambio en el método después de que comenzó el estudio.

El estudio recibió la aprobación de un comité de ética privado e independiente el 30/01/2018. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las directrices del Comité Internacional de Armonización de Buenas Prácticas Clínicas (*International Committee on Harmonization of Good Clinical Practice guidelines*). Todos los sujetos firmaron un formulario de consentimiento informado antes del inicio del estudio.

PRODUCTOS EVALUADOS

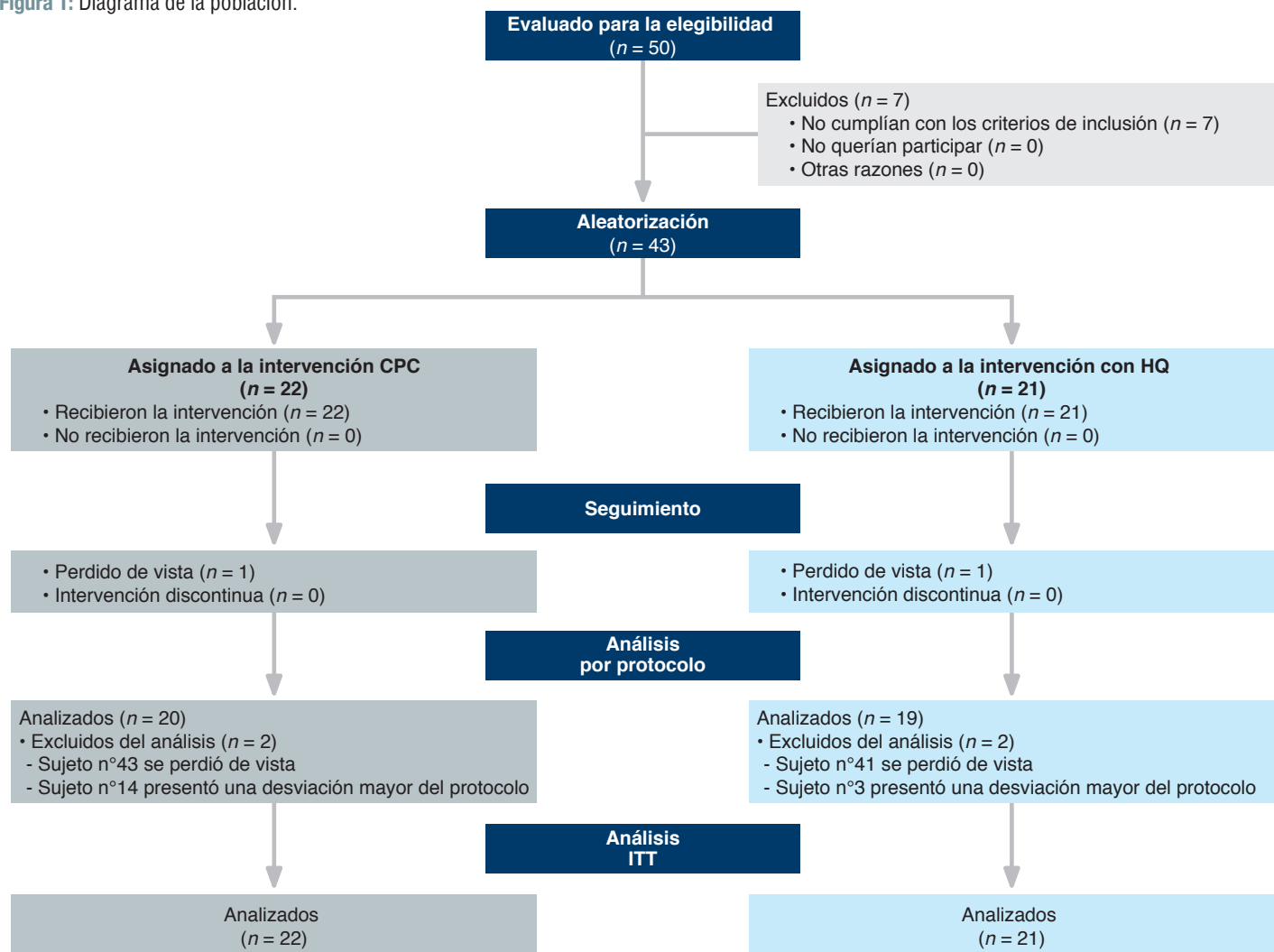
Los productos utilizados en el grupo CPC consistían en una combinación de dos fórmulas hipopigmentantes:

- Neotone® Serum (ISISPHARMA).
- Neotone® Radiance (ISISPHARMA) SPF 50+ protección UVA 67,2/UVB 73,4.

Los productos utilizados en el grupo HQ consistían en:

- Suero HQ: misma formulación que Neotone® serum, pero con 4% de hidroquinona reemplazando los ingredientes activos.
- Crema SPF 50+: misma formulación que Neotone® Radiance, sin los ingredientes activos, pero con los mismos filtros UV.

Figura 1: Diagrama de la población.



Ambos grupos también utilizaron un fluido invisible SPF50+ (Uveblock SPF 50+ Fluido invisible; ISISPHARMA) dos veces al día durante el resto del día.

EVALUACIÓN DE LA TOLERANCIA DE LA PIEL

El dermatólogo evaluó la cara de cada sujeto al comienzo del estudio y después del uso del producto (semana 6 y semana 12), para los siguientes signos clínicos: eritema, edema, descamación, sequedad y rugosidad, utilizando una escala de 5 niveles (*ninguno, muy ligero, ligero, moderado y severo*). Además, los sujetos evaluaron la tolerancia del producto utilizando parámetros físicos que incluían: tirantez, hormigueo, picazón, sensaciones de calor y de quemadura, y con la misma escala de 5 niveles.

CUESTIONARIO DE AUTOEVALUACIÓN

Cada sujeto del estudio completó un cuestionario de autoevaluación en la semana 6 y la semana 12 para evaluar las propiedades de los productos estudiados, su eficacia general y su uso en el futuro. No se realizaron cambios en los criterios de evaluación después del inicio del estudio.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Considerando un promedio inicial esperado de MASI de 8 y una SD de 2 después de 12 semanas de tratamiento¹⁸, con un riesgo alfa de 0,05 y una potencia del 90%; para demostrar una mejoría intragrupo del melasma evaluada por MASI de al menos 25% después de 12 semanas, el número de pacientes en cada grupo fue de 22. Se llevaron a cabo análisis tanto para las poblaciones de *Intention-to-treat* (ITT) y para las poblaciones *Per-protocolle* (PP).

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

La eficacia de los productos estudiados se evaluó al comienzo del estudio, en la semana 6 y la semana 12 en función de los siguientes parámetros:

Puntuación mMASI

El criterio principal de evaluación fue el grado de severidad, evaluado utilizando la puntuación MASI modificada (*modified Melasma Area Severity Index*).¹⁷

Imágenes faciales

Las imágenes digitales de los rostros de todos los sujetos fueron capturadas bajo las mismas condiciones de luz visible y luz UV con el sistema de análisis del cutis Visia® (Canfield Imaging Systems, Fairfield, NJ, USA) en diferentes momentos para documentar cambios en la pigmentación facial.

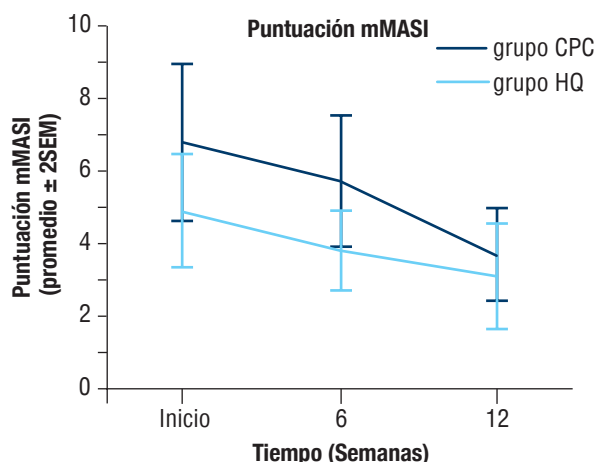
Mediciones colorimétricas

La aclaración pigmentaria de la frente y las mejillas se evaluó utilizando el espectrofotómetro CM-2500d (Minolta, Tokio, Japón) como Cromámetro. Las mediciones del color de la piel se realizaron utilizando el sistema L*a*b. El ángulo tipológico individual (ITA°), que define el grado de pigmentación de la piel de un sujeto, se calculó en las áreas con y sin lesiones.

Tabla 1: Características demográficas de los sujetos y características iniciales estableció una matriz de varianza-covarianza (UN) no estructurada basada en un modelo de análisis de varianza a mixto (ANOVA) para las mediciones repetidas. Los cambios en el promedio y las proporciones se calcularon con sus respectivos intervalos de confianza a 95% (CIs). Se consideró que todas las diferencias eran estadísticamente significativas a $P < 0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando Microsoft Excel (Redmond, WA, USA) y SAS 9.4 (Cary, NC, USA).

Variable	Total	Grupo CPC	Grupo HQ
Edad, años			
Promedio (SEM)	51 (± 1)	52 (± 2)	50 (± 2)
RANGO	35; 60	37; 59	35; 60
Sexo, n (%)			
Masculino	0	0	0
Feminino	39 (100)	20 (100)	20 (100)
Etnia, n (%)			
Caucásico	0	0	0
Africano	8 (20)	5 (25)	3 (16)
Mestizo	11 (28)	4 (20)	7 (37)
Indio	20 (52)	11 (55)	9 (47)
Asiático	0	0	0
Fototipo, n (%)			
IV	24 (62)	12 (60)	12 (63)
V	15 (38)	8 (40)	7 (37)
Tipo de piel, n (%)			
Normal	8 (20)	4 (20)	4 (21)
Mixto	14 (36)	10 (50)	4 (21)
Seco	3 (8)	3 (15)	0
Graso	14 (36)	3 (15)	11 (58)

Figura 2: Puntuación mMASI (*modified Melasma Area Severity Index*) promedio durante el estudio. Mejoría de mMASI en los grupos CPC y HQ desde el comienzo del estudio hasta la semana 12.



Se calcularon estadísticas descriptivas estándares para datos cuantitativos, es decir: número de valores, promedio, mediana, desviación estándar (DS), error estándar de la media, valores mínimos y máximos, variación (Δ) y porcentaje de variación. Para evaluar el cambio desde el comienzo del estudio, en la semana 6 y en la semana 12 para cada grupo, y para comparar los productos en cada período (inicio - semana 6 e inicio - semana 12), se

Tabla 2: Cambios colorimétricos en el melasma desde el inicio del estudio hasta la semana 12 para ambos grupos de estudio (población de comparación Antes/Después en el área de la lesión).

	ITA°					
	Grupo CPC			Grupo HQ		
	Promedio $\pm$ SEM	Cambio	$\Delta\%$ promedio	Promedio $\pm$ SEM	Cambio	$\Delta\%$ promedio
Valor inicial	-22,27 ($\pm 3,82$)	-		-21,37 ($\pm 3,66$)	-	
Semana 6	-16,52 ($\pm 3,32$)	5.75 ($\pm 1,44$)	+26%	-10,58 ($\pm 3,06$)	10,79 ($\pm 2,00$)	+50%
Semana 12	-10,95 ($\pm 3,10$)	11.32 ($\pm 1,56$)	+51%	-6,21 ($\pm 2,81$)	15,16 ($\pm 1,93$)	+71%

Todos los cambios fueron estadísticamente significativos $P < 0,005$. CPC, una combinación de cosméticos; HQ, hidroquinona; ITA°, índice de tinte individual.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS INICIALES Y DEMOGRÁFICAS

En total, 50 sujetos en el estudio, de los cuales siete fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión. De los 43 asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento, 39 sujetos terminaron el estudio de 12 semanas y fueron incluidos en el análisis del PP. Dos pacientes se perdieron de la vista y otros dos pacientes fueron excluidos del análisis PP debido a desviaciones significativas del protocolo (fig. 1). Los sujetos eran todas mujeres, con una edad promedio de 51 años (± 1). Cuando se evaluaron con el examen de la lámpara de Wood, todos los pacientes mostraron un aumento en contraste de sus lesiones y fueron clasificadas como epidérmicas en su mayoría. La mayoría de la población del estudio era de tipo indio (52%). Globalmente, el 62% de los sujetos tenía fototipo IV y el 38% de los pacientes tenía un fototipo V (Tabla 1).

EVALUACIONES DE EFICACIA

Clasificación de puntuación mMASI

Ambos grupos (CPC y HQ) indujeron una disminución estadísticamente significativa en la puntuación de mMASI en comparación con los valores iniciales y durante el estudio con un intervalo de confianza del 95% (CI 95%). En el grupo CPC, la puntuación promedio de mMASI disminuyó un 43% en la semana 12 ($P = 0,004$), en comparación con el 37% en el grupo HQ ($P = 0,0005$). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la CPC y la HQ durante el período de estudio, en términos de cambio desde el comienzo del estudio (fig. 2). En la semana 12, el 90% de los sujetos del grupo CPC mostró una mejoría en las manchas de pigmentación, en comparación con el 79% de los sujetos del grupo HQ (Tabla S2, Información Adicional). Se obtuvieron resultados similares para los análisis de población de ITT con una ligera diferencia de amplitud. (Tabla S3, información adicional).

Evaluación colorimétrica

El grado de pigmentación de la piel en la lesión del melasma, determinado por el parámetro ITA°, aumentó significativamente en un 26% ($P = 0,001$) en la semana 6 (en comparación con el 50% para HQ, $P = 0,001$) y en un 51% ($P < 0,001$) en la semana 12 con la CPC (en comparación con 71% para HQ, $P < 0,001$). La comparación entre el área de la lesión y la piel intacta también

Tabla 3: Cambios colorimétricos en el melasma desde el inicio del estudio hasta la semana 12 para ambos grupos de estudio (población ITA°). Comparación piel lesional/piel no lesional.

	ITA°					
	Grupo CPC			Grupo HQ		
	Lesional (Promedio ±SEM)	No lesional (Promedio ±SEM)	Δ% promedio lesional/no lesional	Lesional (Promedio ±SEM)	No lesional (Promedio ±SEM)	Δ% promedio lesional/no lesional
Valor inicial	-22,27 (±3,82)	-5,33 (±2,47)		-21,37 (±3,66)	-4,78 (±3,18)	
Semana 6	-16,52 (±3,32)	-4,12 (±2,59)	+3%	-10,58 (±3,06)	-2,87 (±2,94)	+10%
Semana 12	-10,95 (±3,10)	-4,87 (±2,50)	+42%	-6,21 (±2,81)	-2,20 (±2,78)	+17%

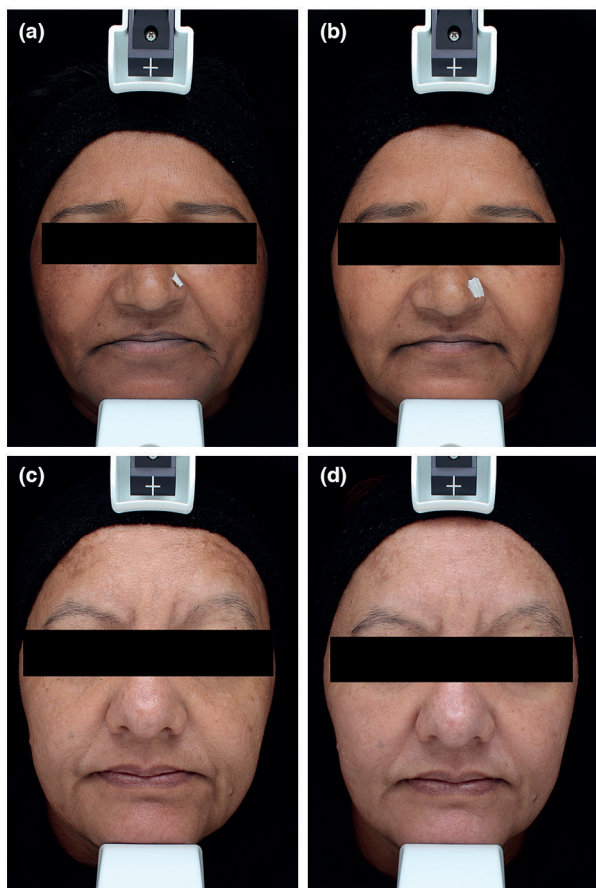
Todos los cambios fueron estadísticamente significativos $P < 0,005$. CPC, una combinación de cosméticos; HQ, hidroquinona; ITA°, tipológico individual.

se evaluó utilizando el parámetro ITA°, y mostró un aumento significativo del 3% ($P = 0,012$) en la semana 6 (en comparación con el 10% para HQ, $P < 0,0005$) y el 42% ($P < 0,0005$) en la semana 12 con el CPC (en comparación con el 17% para HQ, $P < 0,0005$). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la CPC y la HQ durante el estudio, en términos de cambio con respecto a los valores iniciales (Tablas 2 y 3). Se obtuvieron resultados similares para el análisis de la población ITT (Tablas S4 y S5, Información Adicional).

TOLERANCIA CUTÁNEA

Globalmente, la CPC fue muy bien tolerada en la piel en el transcurso de las 12 semanas. En una escala de 5 niveles (ninguno, muy ligero, ligero, moderado y severo), en el grupo CPC, sólo un sujeto mostró signos funcionales de una leve sensación bilateral de ardor en las mejillas, 2 a 3 segundos después de la aplicación del producto por la noche durante 5 días, en el transcurso de la

Figura 3: Ejemplos clínicos de pacientes tratados. (a) Antes del tratamiento CPC (combinación de productos cosméticos). (b) Después de 12 semanas de tratamiento con CPC. Obsérvese que el color general de la piel sigue siendo el mismo, pero sólo la hiperpigmentación de las zonas lesionadas disminuyó. (c) Antes del tratamiento con hidroquinona (HQ). (d) Después de 12 semanas de tratamiento con HQ 4%. Obsérvese que el melasma (ubicado principalmente en la frente) disminuyó considerablemente, pero toda la pigmentación facial también disminuyó.



semana 6, para una duración de menos de 5 minutos. Esto fue considerado irrelevante por el investigador. En el grupo de la HQ, sólo un sujeto mostró signos físicos de acné leve en las mejillas, observados desde la semana 6 hasta la semana 12. Estas lesiones también fueron observadas por el investigador durante el estudio y fueron consideradas como irrelevantes.

CUESTIONARIOS DE AUTOEVALUACIÓN

Los sujetos apreciaron ambos productos por sus características generales y propiedades, pero también por su eficacia. En cada grupo, el 90% o más encontró que el número y la intensidad de las manchas y áreas de hiperpigmentación se redujeron. Los sujetos también encontraron que su tez fue unificada, más brillante y radiante.

DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos los efectos de una combinación de productos cosméticos aclaradores (CPC), en comparación con el producto de referencia en el tratamiento del melasma: 4% de hidroquinona. Nuestros resultados han demostrado que la CPC es eficaz para mejorar la gravedad del melasma cuando se utiliza con un protector solar diario.

Mientras que la HQ actúa sobre la melanogénesis inhibiendo la tirosinasa y causando un defecto en la formación de melanosomas^{19,20}, la CPC contiene cinco ingredientes activos sinérgicos complementarios para restaurar la homeostasis de la piel y apuntar a algunas de las principales vías involucradas en el melasma: regulación del flujo de calcio, función de tirosinasa, vía WNT, transferencia de melanosomas y producción de endotelina 1.^{14,21,22} Con una mejor comprensión de las complejas vías implicadas en la melanogénesis, los nuevos productos aclaradores desarrollados deben combinar más de un agente, apuntando a las múltiples vías y los factores contribuyentes.² Dos de los ingredientes del tratamiento de la CPC, el extracto de regaliz y la niacinamida, son derivados de extractos botánicos naturales que han demostrado ser seguros y eficaces en el manejo del melasma.²³ La diacetilboldina es también un extracto natural que actúa sobre la melanogénesis disminuyendo el flujo de calcio y la vía PKC. La CPC también contiene un péptido biomimético que actúa como DKK1, inhibiendo así la vía WNT.^{21,22} Además, la CPC está formulada con un ingrediente activo biomimético que regula la producción de endotelina 1, responsable de la hiperpigmentación inducida por células endoteliales.¹⁴ Es interesante observar que las mediciones ITA° en la piel lesionada en comparación con las medidas de la piel no lesionada mostraron un aumento significativo en ambas áreas con la HQ, mientras que con la CPC sólo la zona de la lesión mostró un aumento significativo de ITA°. Como resultado, la diferencia media entre la piel lesionada y la piel sin lesiones mejoró en un 42% con la CPC, en comparación con sólo un 17% en el grupo HQ. (Véase el ejemplo de la Figura 3).

Tal diferencia probablemente podría explicarse por el hecho de que la HQ es un potente inhibidor de la melanogénesis que actúa sobre todos los melanocitos. Por el contrario, la CPC se dirige a las vías alteradas del melasma, en lugar de reducir simplemente la melanogénesis, y por lo tanto regula principalmente la piel lesionada. Es importante tener en cuenta que no se observaron efectos adversos asociados con el tratamiento con CPC durante el estudio, y que los sujetos reconocieron claramente los efectos beneficiosos, estudiados tanto con cuestionarios de evaluación de la tolerancia cutánea como de autoevaluación. El tratamiento con HQ no se asoció con ninguna queja de intolerancia durante este estudio, aunque en la literatura se han notificado reacciones cutáneas con la HQ en 18 a 50% de los sujetos dependiendo de las poblaciones.²⁴ Esto podría explicarse por el uso a corto plazo del tratamiento — 12 semanas frente a 12 meses, en estudios publicados sobre la seguridad del producto. Por lo tanto, se necesitan estudios más largos para evaluar la tolerancia a largo plazo de la CPC en comparación con la HQ. En nuestro estudio, el 52% de los sujetos eran indios. El manejo del melasma en poblaciones con pieles más oscuras es particularmente difícil, ya que son más propensos a tener alteraciones pigmentarias.²⁵ En la India, entre el 20 y el 30% de las mujeres de 40 a 65 años tiene melasma facial y los tratamientos actuales siguen siendo insatisfactorios.²⁶

Este estudio se llevó a cabo en un sólo centro sobre un número relativamente pequeño de pacientes. Sería interesante determinar si el uso a largo plazo mejoraría aún más las lesiones del melasma. Del mismo modo, una aplicación más larga de los productos habría sido interesante, ya que se ha demostrado que el uso a largo plazo de la HQ 4% es poco tolerado. Tampoco evaluamos posibles recaídas de las lesiones después de que se interrumpieran los dos tratamientos. Sin embargo, el estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de esta combinación de ingredientes activos cosméticos dirigidos a diferentes vías implicadas en el melasma en comparación con la del producto de referencia, la HQ4%. Además, este enfoque cosmético no está diseñado para reemplazar al trío Kligman que sigue siendo el tratamiento de primera línea durante los primeros meses de tratamiento, pero debe posicionarse para casos leves o terapia de mantenimiento después del Trío, con el fin de prevenir las recaídas. A pesar de las limitaciones mencionadas anteriormente, creemos que el uso de la puntuación mMASI, realizada en fotografías estandarizadas con una evaluación ciega, combinada con evaluaciones colorimétricas objetivas, proporcionan una base sólida para apoyar la eficacia de esta nueva combinación de productos cosméticos.

Nuestros resultados demuestran que esta nueva combinación cosmética tópica es una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada para el melasma, y podría considerarse una alternativa segura a la HQ. Estos resultados también confirman la importancia de apuntar a las diferentes vías celulares y componentes involucrados en el melasma con el fin de lograr resultados óptimos.

AGRADECIMIENTOS

Los autores reconocen la asistencia editorial de la Dra. Emna El Hamni, en nombre de Into-Evidence (Túnez).

REFERENCIAS

- Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol* 2015; **56**: 151–163.
- Passeron T, Picardo M. Melasma, a photoaging disorder. *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; **31**: 461–465.
- Mahmoud BH, Ruvalo E, Hexsel CL *et al*. Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. *J Invest Dermatol* 2010; **130**: 2092–2097.
- Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C *et al*. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res* 2014; **27**: 822–826.
- Boukari F, Jourdan E, Fontas E *et al*. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; **72**: 189–190.e181.
- Regazzetti C, Sormani L, Debayle D *et al*. Melanocytes sense blue light and regulate pigmentation through the Opsin3. *J Invest Dermatol* 2017; **138**: 171–178.
- Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC Jr. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981; **4**: 698–710.
- Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP *et al*. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* 2011; **33**: 291–295.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES *et al*. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002; **146**: 228–237.
- Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007; **46**: 111–116.
- Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I *et al*. *In vivo* reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol* 2010; **19**: e228–233.
- Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol* 2013; **133**: 191–200.
- Kim M, Han JH, Kim JH, Park TJ, Kang HY. Secreted frizzled-related protein 2 (sFRP2) functions as a melanogenic stimulator; the role of sFRP2 in UV-induced hyperpigmentary disorders. *J Invest Dermatol* 2016; **136**: 236–244.
- Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH *et al*. Endothelial cells promote pigmentation through endothelin receptor B activation. *J Invest Dermatol* 2015; **135**: 3096–3104.
- Mishra SN, Dhurat RS, Deshpande DJ, Nayak CS. Diagnostic utility of dermatoscopy in hydroquinone-induced exogenous ochronosis. *Int J Dermatol* 2013; **52**: 413–417.
- Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cosmet Dermatol* 2005; **4**: 55–59.
- Pandya AG, Hynan LS, Bhole R *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**: 78–83, 83.e71–72.
- Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R *et al*. Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up. *J Cosmet Dermatol* 2017; **16**: 235–242.
- Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017; **7**: 305–318.
- Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S *et al*. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014; **4**: 165–186.
- Yamaguchi Y, Passeron T, Watabe H *et al*. The effects of dickkopf 1 on gene expression and Wnt signaling by melanocytes: mechanisms underlying its suppression of melanocyte function and proliferation. *J Invest Dermatol* 2007; **127**: 1217–1225.
- Yamaguchi Y, Passeron T, Hoashi T *et al*. Dickkopf 1 (DKK1) regulates skin pigmentation and thickness by affecting Wnt/beta-catenin signaling in keratinocytes. *FASEB J* 2008; **22**: 1009–1020.
- Hollinger JC, Angra K, Halder RM. Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; **11**: 28–37.

24. Andersen FA, Bergfeld WF, Belsito DV *et al.* Final amended safety assessment of hydroquinone as used in cosmetics. *Int J Toxicol* 2010; **29**: 274S–287.
25. Vashi NA, Wirya SA, Inyang M, Kundu RV. Facial hyperpigmentation in skin of color: special considerations and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; **18**: 215–230.

26. Hourblin V, Nouveau S, Roy N, de Lacharriere O. Skin complexion and pigmentary disorders in facial skin of 1204 women in 4 Indian cities. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; **80**: 395–401.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Tabla S1: Puntuación mMASI promedio para ambos grupos (población P.P.).

	Grupo CPC	Grupo HQ
Puntuación mMASI promedio (±SEM)		
Valor inicial	6,82 (±1,11)	4,91 (±0,81)
Semana 6	5,74 (±0,92)	3,81 (±0,56)
Semana 12	3,68 (±0,64)	3,08 (±0,75)
Promedio en el cambio (%)		
En la semana 6	-17%	-18%
En la semana 12	-43%	-37%
Porcentaje de sujetos con mejoría		
Semana 6	75%	79%
Semana 12	90%	79%

mMASI score = *modified Melasma Area Severity Index*; SEM = Error estándar de la media; La mejora se refiere a una disminución estadísticamente significativa en la Puntuación mMASI; Todos los cambios fueron estadísticamente significativos P < 0,005.

Tabla S2: Puntuación mMASI promedio para ambos grupos (población I.T.T.).

	Grupo CPC	Grupo HQ
Puntuación mMASI promedio (±SEM)		
Valor inicial	6,31 (±1,06)	4,91 (±0,75)
Semana 6	5,33 (±0,88)	3,86 (±0,59)
Semana 12	3,39 (±0,61)	3,09 (±0,71)
Promedio en el cambio (%)		
En la semana 6	-15 %	-18%
En la semana 12	-46 %	-37%
Porcentaje de sujetos con mejoría		
Semana 6	68%	79%
Semana 12	91%	79%

mMASI score = *modified Melasma Area Severity Index*; SEM = Error estándar de la media; La mejora se refiere a una disminución estadísticamente significativa en la Puntuación mMASI; Todos los cambios fueron estadísticamente significativos P < 0,005.

Tabla S3: Cambios colorimétricos en el melasma desde el inicio del estudio hasta la semana 12 para ambos grupos de estudio (población Comparación Antes/Después en el área de la lesión).

	ITA°					
	Grupo CPC			Grupo HQ		
	Promedio ±SEM	Cambio	Δ% promedio	Promedio ±SEM	Cambio	Δ% promedio
Valor inicial	-22,16 (±3,47)	-		-21,48 (±3,70)	-	
Semana 6	-16,53 (±3,01)	5,64 (± 1,30)	+25 %	-9,73 (±3,03)	10,49 (± 1,92)	+55 %
Semana 12	-11,04 (±2,82)	11,13 (± 1,42)	+50%	-5,15 (±2,87)	15,07 (±1,84)	+76 %

ITA° = ángulo tipológico individual; Todos los cambios fueron estadísticamente significativos P < 0,005.

Tabla S4: Cambios colorimétricos en el melasma desde el inicio del estudio hasta la semana 12 para ambos grupos de estudio (población Comparación piel lesional /piel no lesional).

	ITA°					
	Grupo CPC			Grupo HQ		
	Lesional (Promedio ±SEM)	No lesional (Promedio ±SEM)	Δ% promedio lesional/no lesional	Lesional (Promedio ±SEM)	No lesional (Promedio ±SEM)	Δ% promedio lesional/no lesional
Valor inicial	-22,16 (±3,47)	-6,01 (±2,32)		-21,48 (±3,70)	-4,65 (±3,13)	
Semana 6	-16,53 (±3,01)	-4,73 (±2,40)	+4%	-9,73 (±3,03)	-2,05 (±2,91)	-1 %
Semana 12	-11,04 (±2,82)	-5,21 (±2,31)	+37%	-5,15 (±2,87)	-1,01 (±2,89)	-2 %

ITA° = ángulo tipológico individual; Todos los cambios fueron estadísticamente significativos P < 0,005.

NEOTONE®



ISISPHARMA, ESPECIALISTA EN HOMEOSTASIS DE LA PIEL

www.isispharma.com