

# Estudio comparativo del tratamiento del melasma con acetónido de fluocinolona, hidroquinona y tretinoína vs. hidroquinona y tretinoína

Mayor M.C. Alma Delia Robles-Carrera\*

Escuela Militar de Graduados de Sanidad-Unidad de Especialidades Médicas. Ciudad de México.

## RESUMEN

**Introducción.** Actualmente, no hay un agente efectivo para el tratamiento de melasma. El despigmentante más usado es la hidroquinona a concentración de 4-5%. El uso de tretinoína tópica sola o con hidroquinona está con base en su acción, incluyendo interferencia con la transferencia de pigmento. Algunos autores han demostrado que la adición de un corticoesteroide es superior en efectividad y en seguridad.

**Método.** Se presenta un estudio clínico, prospectivo, doble ciego, con 70 pacientes y dos tratamientos: "fórmula triple" (AF + AR + HQ) y "fórmula doble" (AR + HQ), repartidos al azar, administrados por un periodo de ocho semanas. El género femenino predominó en afectación; el fototipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick en ambas formulaciones fue el IV.

**Resultados.** Al final del estudio, clínicamente predominó el melasma leve, corroborado con iconografía. Con luz de Wood predominó el epidérmico; en el análisis de la variable cuantitativa, realizada con planimetría digital, se observó que los dos tratamientos son eficaces para disminuir la extensión de la lesión con diferencias estadísticamente significativas, siendo ligeramente más efectiva la fórmula triple.

**Conclusiones.** La fórmula triple es más recomendable para el tratamiento del melasma que la fórmula doble.

**Palabras clave:** melasma, hidroquinona, ácido retinoico, acetónico de fluocinolona.

## Introducción

Los trastornos de la pigmentación cutánea se pueden manifestar como una disminución o aumento del color, denomi-

## *Comparative study of melasma treatment with fluocinolone acetonide, hydroquinone and tretinoin vs. hydroquinone and tretinoin*

### SUMMARY

**Background.** Currently there is not an effective agent for the melasma treatment. Hydroquinone is the most used depigmentation treatment to this kind of disorder, with concentration of 4-5%. The use of single topical tretinoin or with hydroquinone based on its action, including neutralization with the pigment transference. Some authors have demonstrated that the addition of a corticosteroid is superior in effectiveness and security.

**Method.** A clinical, prospective, double-blind study is presented; with 70 patients, and two treatments: "triple formula" (AF + AR + HQ) and "double formula" (AR + HQ), distributed at random and administered for an eight week period. The female gender was predominantly affected; the skin phototype according to Fitzpatrick's classification in both formulas was the IV.

**Results.** At the end of the study, clinically light melasma was the predominant, corroborated with iconography. With Wood's light the epidermal in the quantitative variable analysis, made with digital planimetry, it was observed that both treatments are effective to diminish the extension of the injury with statistically significant differences, being the triple formula a little bit more effective.

**Conclusions.** Triple formula is more effective for the treatment of melasma than the double formula.

**Key words:** Melasma, hydroquinone, retinoic acid, fluocinolone acetonide.

nándose discromías o hipermelanosis, que pueden ser congénitas o adquiridas y presentarse en forma localizada o difusa.

El melasma (cloasma) es un desorden pigmentario facial adquirido que se manifiesta por manchas de color marrón

\* Egresada del Grupo de Especialización y Residencia en Dermatología, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

Correspondencia:

Mayor M.C. Alma Delia Robles-Carrera

Correo electrónico: dradrobes@hotmail.com.mx

Recibido: Septiembre 22, 2004.

Aceptado: Abril 8, 2005.

claro a oscuro, de número y tamaño variables, forma irregular o geográfica y con límites difusos, con tendencia a la simetría; predomina en la frente, mejillas, labio superior y mentón, de evolución crónica, progresiva y recidivante, que afecta de manera importante la imagen de la persona.<sup>1</sup>

Aunque puede ocurrir en hombres, es mucho más común en mujeres, particularmente en las que tienen piel oscura, de origen hispano y asiáticas.<sup>2</sup> En un estudio reciente fueron revisadas 205 pacientes con melasma y la proporción entre mujeres y hombres es de 2:1.<sup>3</sup> De acuerdo con la observación clínica, éste puede ser leve, moderado o severo dependiendo de la extensión de las lesiones.

Por la distribución anatómica de las lesiones, hay tres patrones clínicos de melasma: el centroracial, que ocurre en 64% de los casos e involucra mejillas, frente, labio superior, nariz y mandíbula; malar, que ocurre en 27% de los casos y está limitado a mejillas y nariz, y el patrón mandibular, que está presente en 9% de los casos e involucra las ramas de la mandíbula.<sup>4</sup>

Una herramienta de ayuda para complementar el diagnóstico clínico es la exploración de la piel con luz de Wood, clasificándolo como tipo epidérmico, dérmico y mixto. En el tipo epidérmico se observa aumento de contraste de color, no así en el dérmico; en el mixto pueden observarse ambas situaciones.<sup>5</sup>

El melasma es clasificado histopatológicamente como epidérmico, dérmico y mixto, según la ubicación de la melanina; en 70% de los casos se observa sobrecarga pigmentaria en los melanocitos, queratinocitos y capa espinosa (melasma epidérmico), en 10-15% acúmulos melánicos en la dermis, algunos fagocitados por macrófagos (melasma dérmico); en 20% hay pigmento tanto en epidermis como en dermis (melasma mixto).<sup>6</sup>

La etiología del melasma es todavía desconocida; sin embargo, hay una serie de factores de riesgo que influyen en su aparición: radiación solar,<sup>3</sup> genéticos y raciales con fototipo III o IV, hormonales,<sup>3,4,7</sup> cosméticos, fármacos fotosensibilizantes y anticonvulsivantes, incluyendo alteraciones tiroideas.<sup>8</sup>

Actualmente, no hay un agente universalmente efectivo para el tratamiento de melasma; sin embargo, hay varias modalidades terapéuticas que pueden ofrecer un beneficio significativo. El agente despigmentante usado más comúnmente es la hidroquinona, la cual necesita ser usada en alta concentración (4-5%) para ser efectiva.

Los efectos indeseables se presentan en forma de dermatitis de contacto irritante, leucoderma y puede ocurrir ocrónosis ocasional.<sup>9-12</sup> El uso de tretinoína tópica en el tratamiento de hiperpigmentación, sola o en combinación con hidroquinona, está con base en su acción, incluyendo interferencia con la transferencia de pigmento, dispersión de gránulos de pigmento en el queratinocito y aceleración de recambio epidérmico que lleva a pérdida del pigmento.

Algunos autores<sup>4,13</sup> han demostrado que la adición de un corticoesteroide es superior en efectividad y en seguridad.

La combinación de tretinoína 0.05%/hidroquinona 4.0%/acetónido de fluocinolona 0.01% es la presentación que aprovecha las características de sinergia y, adicionalmente, esta combinación se ha encontrado en el mercado mundial por más de una década y presenta una estabilidad superior.<sup>14</sup>

Actualmente existen nuevas alternativas terapéuticas que pueden ser un nuevo tratamiento potencial para el melasma, como el liquiritin el cual causa despigmentación por dos mecanismos: primero, dispersabilidad de la vía melanina por integración del anillo pirano y su dispersión del color del núcleo flavonoidal de liquiritin; segundo, propiedad de remover el color vía epidérmica y amelanodérmica. Este estudio demostró que liquiritin crema tópica, aplicada 1 g/d por cuatro semanas es terapéuticamente efectiva.<sup>15</sup>

## Material y métodos

Estudio clínico, prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo, aleatorio, controlado, doble ciego de grupos paralelos, con inclusión de 70 pacientes, de uno y otro sexo, entre 18 y 65 años con asignación de dos tratamientos: fórmula triple (AF + AR + HQ) y fórmula doble (AR + HQ), realizados al azar, de acuerdo con la tabla de aleatorización para lograr una proporción uno a uno de ambos tratamientos, administrados por un periodo de ocho semanas, siendo evaluados a partir de la primera visita (basal), visita uno y con intervalos de dos semanas entre visitas intermedias (dos, cuatro y seis semanas), y la visita a las ocho semanas de término del estudio.

Se les tomó fotografía con cámara Reflex a 50 y 30 cm de frente y laterales de la zona afectada con melasma, evaluando el área afectada con luz de Wood y realizando esquema de las lesiones sobre acetatos calibrados en cada una de las visitas. A cada uno le fue entregado el medicamento co-

**Cuadro 1.** Clasificación del tipo de piel según Fitzpatrick.

Tipo de piel	Color	Características
I	Blanca	Siempre se quema, nunca se broncea.
II	Blanca	Usualmente se quema, se broncea menos que el promedio.
III	Blanca	Se quema ligeramente y se broncea por encima del promedio.
IV	Morena-media	Rara vez se quema, se broncea más que el promedio.
V	Morena oscura	Rara vez se quema, se broncea intensamente. Orientales, hispánicos, africanos claros.
VI	Negra	Nunca se quema, intensamente pigmentada.

Fuente: Directa.

**Cuadro 2.** Clasificación clínica del melasma con luz de Wood.

Característica	Clasificación
Melasma epidérmico	Se observan las manchas más oscuras con la luz de Wood.
Melasma dérmico	No cambia el contraste de la mancha.
Melasma mixto	Hay zonas que se observan más oscuras (epidérmico) y otras zonas que no cambian con Luz Wood (dérmicas).

Fuente: Directa.

**Cuadro 3.** Promedio de edad de los pacientes estudiados.

Estadísticos descriptivos	Número de pacientes	Edad mínima	Edad máxima	Media	Desv. típ.
Edad	70	21	50	36.91	6.88

Fuente: Directa.

respondiente a su tratamiento (tubos de 30 g, rotulados con número de paciente) y se instruyó en la forma de aplicarlo.

Se utilizaron las siguientes tablas para clasificar a los pacientes, integrándolos en el grupo de estudio: clasificación del tipo de piel según Fitzpatrick (*Cuadro 1*), clasificación clínica del melasma con luz de Wood (*Cuadro 2*).

Se utilizó un código de colores de piel (pantones) para determinar las diferencias en las tonalidades de las manchas en los pacientes: primero se tomaba el tono de la piel normal, y posteriormente el tono de las manchas, las cuales se evaluaban en cada visita.

Se compararon las variables demográficas entre grupos de tratamientos utilizando una prueba de  $\chi^2$  para variables discretas o una prueba de t de Student para las continuas.

## Resultados

Fue estudiado un total de 70 pacientes de uno u otro sexo, entre 21 a 50 años, con diagnóstico confirmado de melasma, por clínica y luz de Wood. La edad promedio de los 70 pacientes se puede apreciar en el *cuadro 3*.

El resultado de la distribución por género y tipo de tratamiento de los pacientes, así como la prueba estadística aplicada ( $\chi^2$ ) se presentan en los *cuadros 4 y 5*. No se observaron diferencias estadísticamente significativas

**Cuadro 4.** Frecuencia de género de pacientes.

Género	Número de Pacientes	Porcentaje
Masculino	26	37.10
Femenino	44	62.90
Total	70	100

**Cuadro 5.** Distribución de la población de acuerdo con el género y tipo de tratamiento.

Género	Tratamiento		Total
	Fórmula triple*	Fórmula doble	
Masculino	15	11	26
Femenino	20	24	44
Total	35	35	70

\*  $\chi^2$  Pearson = 0.98 p < 0.05 + 1 grado de libertad.

entre el género y el tratamiento aplicado, distribuyéndose homogéneamente entre los dos grupos.

El fototipo de piel con la medición de Fitzpatrick indica que 54 pacientes (77.15%) presentan el tipo IV (*Cuadro 6*).

**Cuadro 6.** Clasificación del fototipo de piel, según Fitzpatrick.

Fototipo de piel (Fitzpatrick)	Tratamiento		Total
	Fórmula triple	Fórmula doble	
II	0	1	1
III	4	4	8
IV	28	26	54
V	3	4	7
Total	35	35	70

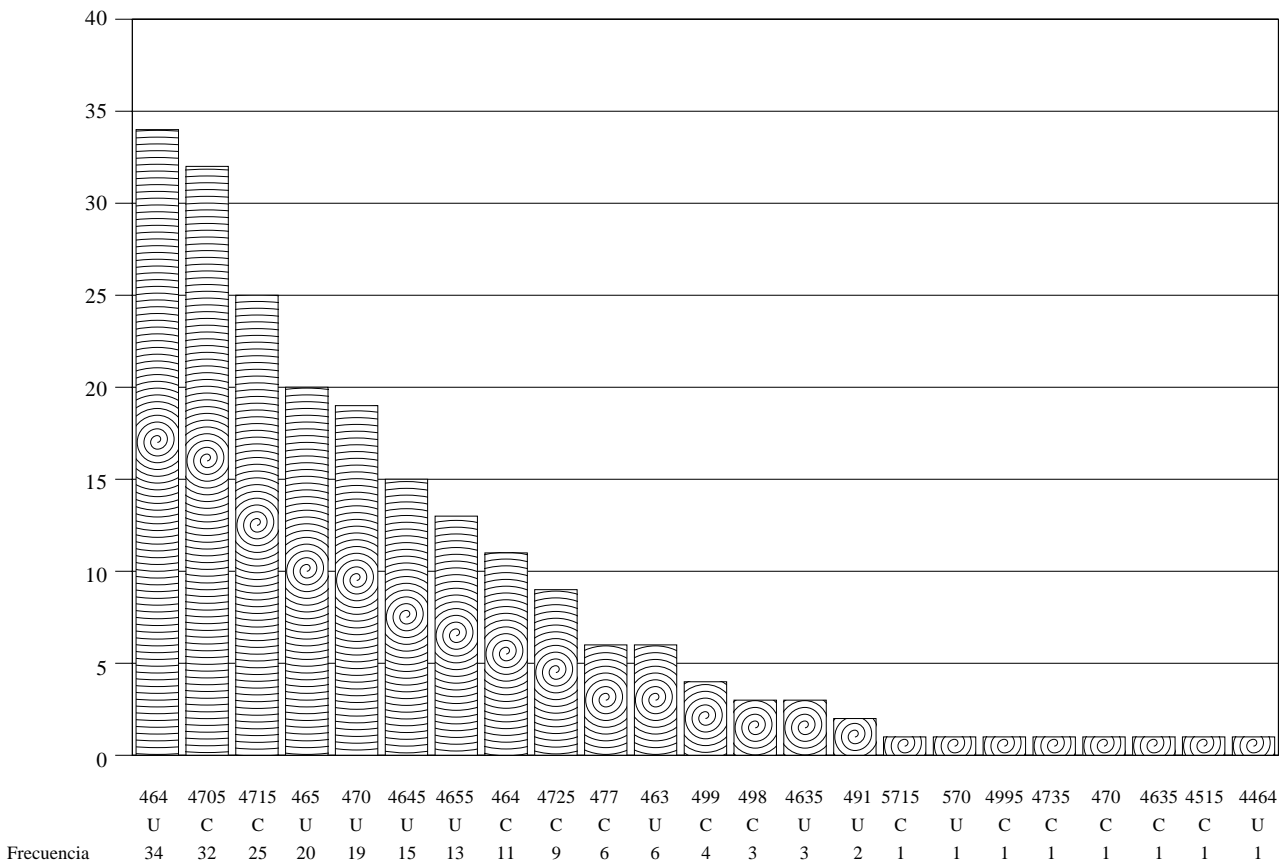


Figura 1. Frecuencia de colores de piel (pantones) observados durante el estudio.

Al realizar el análisis de tipo de melasma, utilizando luz de Wood durante el estudio, se observaron cambios estadísticamente significativos al comparar los resultados de la visita 0 vs. la visita 4, como se puede observar en el cuadro 7.

De acuerdo con el cuadro 8, la fórmula triple demostró ser más eficaz con respecto a la fórmula doble; se observaron, en ambos casos, cambios estadísticamente significativos al comparar el resultado a lo largo del tratamiento.

La frecuencia de aparición, de acuerdo con el grupo investigado con respecto a los tonos (pantones), tanto de piel normal como de las manchas, se muestra en la figura 1. Los tonos (colores) se pueden observar en la figura 2.

Con el fin de obtener mediciones precisas de las áreas faciales afectadas y registrar datos comprobables, se utilizó un planímetro digital, tomando como unidad de referencia el cm<sup>2</sup>. La figura 3 muestra la disminución de los promedios de las áreas faciales afectadas antes y después del tratamiento, para los dos grupos de estudio.

La figura 4 ilustra la mejoría en la disminución del tamaño promedio de las lesiones, en los dos tratamientos, aplicando el análisis estadístico con prueba de ANOVA de dos vías. Dicha gráfica se interpreta de la siguiente forma: la fórmula triple reduce el área afectada, en cm<sup>2</sup>, con mayor eficacia con respecto a la fórmula doble.

### Discusión

Actualmente el melasma sigue siendo un problema que va aumentando en nuestra población y que se llega a presentar en ambos sexos sin hacer distinciones, convirtiéndose en un problema que para muchos sólo tiene carácter estético. Sin embargo, para las personas que lo padecen llega a ser un factor que influye en la autoestima de forma muy importante.

En la Unidad de Especialidades Médicas, en donde se realiza el trabajo de investigación, se comparan dos formulaciones: la primera a base de los compuestos tretinoína más hidroquinona (fórmula doble) y la segunda a base de los compuestos acetónido de fluocinolona, tretinoína e hidroquinona (fórmula triple).

Se estudió un total de 70 pacientes de uno y otro sexo, que se encontraban entre los 21 y 50 años, observándose que la mayoría de los sujetos son de edad media (adultos jóvenes), por lo que es importante enfatizar el impacto que puede provocar en la imagen de cada individuo y en su autoestima.

Se realizó una división aleatoria para repartir el tipo de fórmula entre los pacientes, y quedaron 35 individuos en cada grupo, cumpliendo con los requisitos de un estudio doble ciego. Lo anterior se llevó a cabo con la intención de no influir en el resultado del estudio.

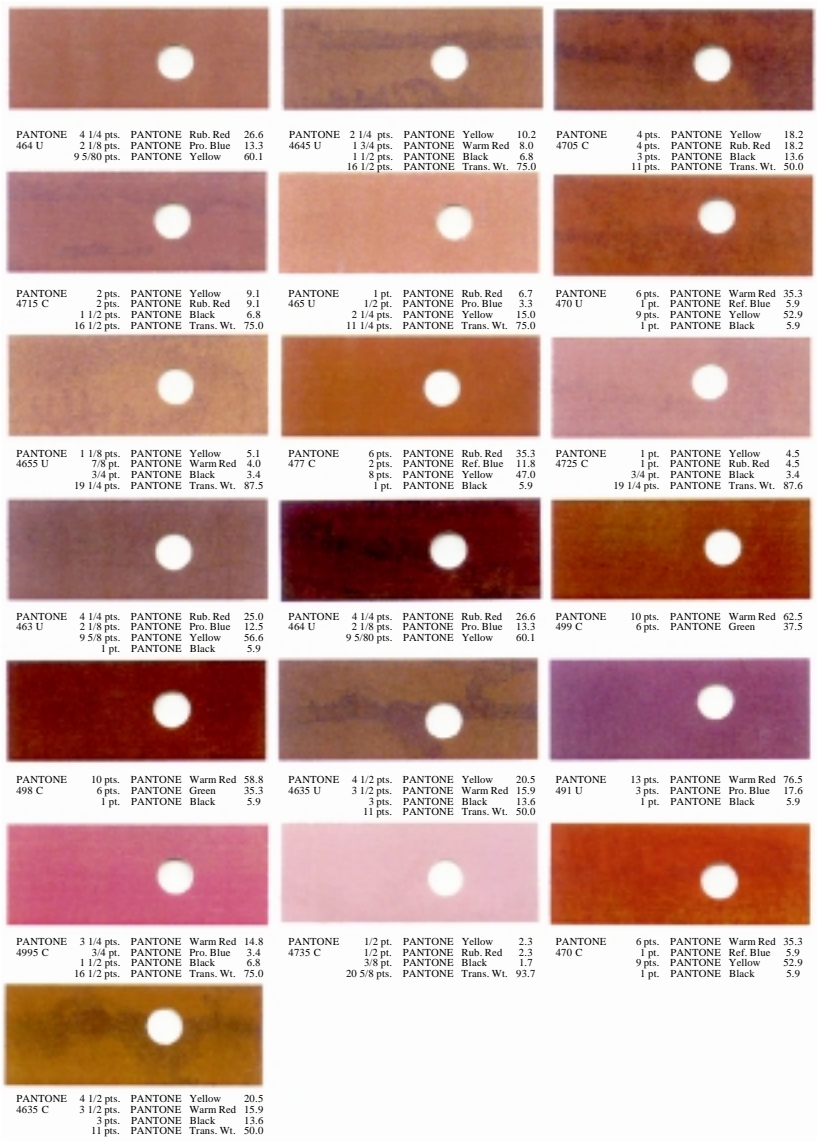


Figura 2. Tonos de piel (pantones) encontrados en el estudio, con mayor frecuencia.

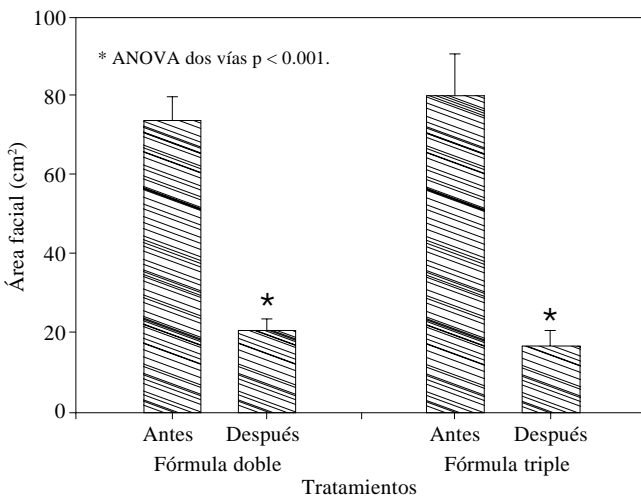


Figura 3. Promedio de área facial afectada.

El género femenino se ve más afectado en relación con el número de casos estudiados y en proporción con el género masculino. Mientras, el fototipo de piel con la medición de Fitzpatrick indica que en ambas formulaciones: fórmula triple (40%), fórmula doble (37.15%) fue el IV.

Aunque la radiación solar es el factor más importante para desencadenar este padecimiento, también influyen los factores genéticos y raciales; se reporta mayor frecuencia en mujeres de piel oscura: hispanas y asiáticas. En nuestro grupo de estudio predominó, según la clasificación de Fitzpatrick, el fototipo de piel IV.

El tipo de melasma predominante clínicamente fue el epidérmico, distribuyéndose en los tratamientos como sigue: fórmula triple (62.86%), fórmula doble (51.42%).

La ubicación de la melanina da tres posibilidades clínicas que se pueden detectar mediante el uso de luz de Wood, la cual emite luz de color azul-violeta, se observa

**Cuadro 7.** Clasificación del tipo de melasma, según la exploración de piel con luz de Wood.

Tipo de melasma	Fórmula doble**		Fórmula triple*	
	Visita 0	Visita 4	Visita 0	Visita 4
Epidérmico	12	18	10	22
Dérmico	9	9	9	6
Mixto	14	8	16	7
Total	35	35	35	35

P. Wilcoxon: \* p = 0.008, \*\* p = 0.010, p < 0.05.

**Cuadro 8.** Respuesta de la intensidad del melasma en relación con el resultado de los dos tratamientos.

Intensidad del melasma	Tratamiento			
	Fórmula doble*		Fórmula triple**	
	Visita 0	Visita 4	Visita 0	Visita 4
Leve	6	28	7	22
Moderado	18	6	17	12
Severo	11	1	11	1
Total	35	35	35	35

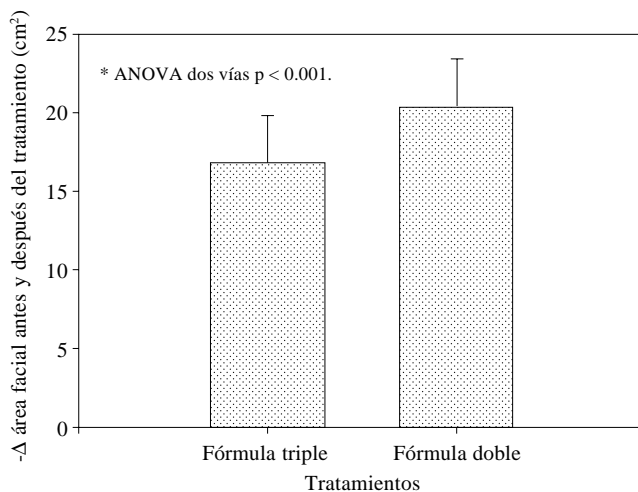
P. Friedman: \* p < 0.001, \*\* p < 0.001, p < 0.05.

de forma más fluorescente el depósito epidérmico, siendo menos el dérmico, y se puede encontrar el pigmento en ambas capas de la piel. En los pacientes del estudio sí hubo una marcada significancia estadística en la aplicación de los dos tratamientos, ya que el padecimiento de la mayoría de los pacientes pudo brincar de un melasma dérmico y mixto a uno epidérmico, el cual por definición es más superficial.

Los resultados observados con respecto a la disminución de la intensidad del melasma, según su extensión clínica (por tamaño de las lesiones), demostró que ambas formulaciones son efectivas para reducir las lesiones en tamaños, dejando sólo un problema leve; se hace hincapié en que la fórmula triple disminuye con mayor eficacia el melasma que se observa con extensión más severa (Figuras 5 y 6).

De acuerdo con el análisis estadístico que se realizó con prueba de ANOVA, para identificar el impacto en la disminución del área afectada, se observó una disminución efectiva con una diferencia estadísticamente significativa para ambos tratamientos con respecto al inicio y al final del tratamiento, lo que rechaza la hipótesis nula que menciona: “La formulación de acetónido de fluocinolona a 0.01% + hidroquinona a 4.0% + tretinoína a 0.05% (fórmula triple), con respecto a la combinación de tretinoína a 0.05% + hidroquinona a 4.0% (fórmula doble), no es eficaz en pacientes con el diagnóstico confirmado de melasma.”

Con respecto a la extensión de las lesiones, las dos formulaciones demostraron ser eficaces en la reducción del área facial afectada; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar el tratamiento con fórmula triple con respecto al tratamiento con fórmula do-



**Figura 4.** Diferencias en reducción de área afectada entre ambos tratamientos.

ble, por lo que el análisis de los datos con prueba de ANOVA de dos vías, con una p < 0.001, no es un factor determinante para descartar la hipótesis nula.

A pesar de lo anterior, clínicamente se observó que la fórmula triple tuvo mayor respuesta en la disminución del tamaño de las lesiones medidas, reportando una diferencia promedio de 3 cm² de mejoría.

### Conclusiones

Las dos fórmulas estudiadas a lo largo del procedimiento, fueron efectivas, con resultados favorables en relación

1. Exposición solar intensa del individuo.
2. Suspensión de aplicación del medicamento (esteroide) sin un patrón de disminución progresiva.

El investigador concluye que la aplicación de la fórmula triple para el tratamiento del melasma es más recomendable con respecto a la fórmula doble, si el objetivo es obtener un menor tiempo de respuesta en la disminución de las lesiones, tomando en cuenta los parámetros clínico y luz de Wood.



**Figura 5.** Paciente antes del tratamiento con fórmula triple.



**Figura 7.** Paciente antes del tratamiento con fórmula doble.



**Figura 6.** Paciente después del tratamiento con fórmula triple.



**Figura 8.** Paciente después del tratamiento con fórmula doble.

con la disminución del área lesionada. Sin embargo, se pudo demostrar mediante el análisis estadístico de variables cualitativas y cuantitativas, que la fórmula triple actúa con mayor eficacia comprobable con respecto a la fórmula doble (Figuras 7 y 8).

El estudio de las lesiones realizado con planimetría digital, fue un factor determinante para la demostración de la diferencia de eficacia entre las dos formulaciones.

Es importante mencionar que la fórmula triple provocó exacerbación en un caso de estudio, posiblemente debido a dos factores:

## Referencias

1. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of pigmentation. *Dermatol Clin* 2000; 18: 91-8.
2. Vázquez M. Melasma in men: a clinical and histological study. *Int J Dermatol* 1988; 27: 25-7.
3. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J* 1999; 24(1): 42-7.
4. Armijo M, Ortega RM. Discromías. En: *Tratado de Dermatología*. Madrid: Aula médica; 1998, p. 353.
5. Asawanonda P, Taylor C. Wood's light in dermatology. *Int J Dermatol* 1999; 38(11): 801-7.
6. Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Jr. Eds. *Lever's Histopathology of the skin*. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
7. Griffiths WA. The red face-an overview and delineation of the MARSH syndrome. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24(1): 42-7.
8. Lufti RJ, Fridmanis M, Misrunas AL, et al. Association of melasma, with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationships to the origin of melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 28-31.
9. Fitzpatrick TB. Pathophysiology of hypermelanosis. *Clin Dura Invest* 1990; 9(4): 204-12.
10. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes *in vitro*. *Pigment Cell Res* 1996; 9(4): 204-12.
11. Piquero Martín J, Piquero Callas J. Diagnóstico y tratamiento del melasma. *Piel* 2000; 15: 182-7.
12. Ortega del Olmo RM. Alteraciones de la pigmentación: melasma, atrofias, estrías y arrugas. *Medicine* 1995; 6(95): 41196-202.
13. Camacho F, Pathak RM. Hipermelanosis cervicofaciales. *Monografías de Dermatología* 1996; ix, 5: 279-90.
14. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1453-7.
15. Amer M, Metwalli M. Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000; 39(4): 299-301.