

Evaluación de la mejoría del Melasma con el protocolo ME LINE

AUTORES

Prof. Hernán Pinto, MD, PhD, MSc, CETC, Prof. Víctor G. Guevara, MD

INTRODUCCIÓN

El sistema pigmentario de la piel normal está confinado a la epidermis. El melanocito es la única célula capaz de sintetizar melanina. Se localiza en la capa basal de la epidermis y tiene origen neuroectodérmico. Representa hasta 5% de las células epidérmicas. Los queratinocitos obtienen la melanina de los melanocitos, y a la vez proveen el microambiente necesario para su supervivencia, proliferación, diferenciación y migración, vía la producción de diferentes ligandos que interactúan con los receptores de melanocitos. Cada melanocito, a través de sus prolongaciones dendríticas, interactúa con más o menos 36 queratinocitos, en lo que se denomina “unidad melano-epidérmica”.

El melasma o cloasma es una hipermelanosis adquirida circunscrita, parcheada, simétrica, que afecta a zonas fotoexpuestas. En el melasma, los diversos estudios sobre hallazgos histopatológicos han encontrado un aumento verdadero del número de melanocitos en la capa basal, así como del número de dendritas y de la transferencia del pigmento a los queratinocitos; al mismo tiempo se ha identificado aumento del metabolismo en las células melanocíticas (incremento en el número y tamaño de mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso y ribosomas). (Sánchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sánchez JL, Mihm MC. “Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study”. J Am Acad Dermatol 1981; 4: 698-710. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H y cols. “Melasma: Histopathological characteristics in 56 korean patients”. J Am Acad Dermatol 2002; 146: 228-237.).

Clínicamente se manifiesta con máculas irregulares de color marrón, más o menos oscuras, distribuidas por la frente, sienes, labio superior y mejillas. Es más frecuente en mujeres, sobre todo hispanas (Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. J Cutan Med Surg. 2004;8:97-102.) y orientales que viven en zonas con alta exposición solar.

i. Objetivo.

Se plantea la realización de un ensayo clínico para demostrar la efectividad de un tratamiento tópico basado en activos despigmentantes, en conjunto con el uso coadyuvante de un peeling en mascarilla semioclusiva a pacientes con Melasma y evaluar su mejoría y posibles efectos indeseables.

ii. Muestra.

22 voluntarios reclutados de manera consecutiva entre las fechas 01-02-2016 y 15-02-2016. Asignando una frecuencia de 1% al Melasma entre la población española (p1%, q99%, z1.96), n mínima = 14.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de alguna patología sistémica (enfermedades autoinmunes)
- Tratamiento o bajo medicación crónica
- Embarazo / lactancia
- Menores de edad
- Contraindicaciones específicas del producto a aplicar (ej.: alergias)
- Contraindicaciones del procedimiento, a saber:
 - Infecciones cutáneas activas (especialmente herpes simple)
 - Presencia de lesiones en el área de aplicación (ej.: púrpuras)
 - Exposición solar reciente
 - Fotosensibilidad
 - Compromisos sociales importantes inmediatos

- Puntuación MASI menor de 16 o mayor de 31
- Abundante ingesta de carotenos

Criterios de inclusión:

- No presentar ningún criterio de exclusión
- Aceptar no recibir otros tratamientos estéticos (entre los 30 días previos a la primera sesión y el último control).
- Aceptar no hacer cambios en la dieta.
- Firmar un consentimiento informado.

MATERIAL Y MÉTODOS

i. Estudios Pre Clínicos

ii. Protocolo de aplicación

Técnica de aplicación de productos tópicos

Se indica el uso de dos productos de aplicación tópica, **ME LINE Caucasian Skin Day**, constituida por una solución que se aplicará por las mañanas únicamente sobre las zonas faciales pigmentadas; y **ME LINE Caucasian Skin Night**, conformada por una crema que se aplicará en las noches sobre toda la superficie cutánea facial.

ME LINE Caucasian Skin Day posee ingredientes que regulan y controlan la actividad del melanocito teniendo un efecto de bloqueo sobre la síntesis de melanina. Esto se realiza a través de una acción conjunta del ácido kójico, ácido fítico y ácido tranexámico, que inhiben la actividad de la enzima tirosinasa, además, de conseguirse un control de la actividad de radicales libres, disminuyendo con ello un potente estímulo sobre la actividad de síntesis pigmentaria. El producto contiene igualmente ácido lactobiónico que permite mantener la hidratación cutánea y aumentar la función de barrera de la piel.

ME LINE Caucasian Skin Night refuerza el tratamiento produciendo además de una inhibición de la síntesis y descarga de melanina, por sus activos despigmentantes, una acción exfoliante controlada y continuada, con el fin de promover el recambio epidérmico, y disminuir así la cantidad de células queratinocíticas afectadas, contribuyendo a la uniformidad general del color sobre toda la superficie de la piel tratada.

Técnica de aplicación del peeling en mascarilla semioclusiva

En primer lugar, se aplica un pre peeling en solución, cuyos activos principales son ácido lactobiónico (10%), ácido láctico (10%) y ácido ferúlico (10%), como solución vehículo y exfoliante de la piel, con el fin de conseguir una mayor penetración de los principios activos de la mascarilla, representado por **ME LINE 00 PREP**.

1. Procedimiento

- Limpiar y desengrasar la piel profundamente con el fin de eliminar cualquier resto de maquillaje o sebo que interfiera en el resultado final del peeling.
- Secar la piel.
- Verter el contenido de la solución de la ampolla en un recipiente adecuado y aplicar una capa uniforme por toda la cara con la ayuda de un pincel.
- Dejar actuar durante 3 minutos.

2. Aplicación de la Máscara de Dermoabrasión Química Controlada

- Aplicación de una capa de grosor medio uniforme - lo más homogénea posible con la ayuda de un pincel.
- Esperar 15 minutos.
- Aplicar una nueva capa en aquellas áreas donde hay más alteraciones —primera sesión de 30 a 45 minutos en total.

3. Limpiar y eliminar la crema mascarilla con un jabón suave y graso.

Cuidados post tratamiento

A las 24 horas aparece prurito, eritema, sensación de tirantez de la piel y en los casos de mayor tiempo de aplicación, ligero edema que puede permanecer de 1 a 3 días. A las 48 horas se inicia una fina descamación de 3-4 días de duración. Durante este período y a continuación se utilizará un producto hidratante, **ME LINE 03 MOIST**, con el fin de reparar, recuperar e hidratar la piel. De igual forma y con fines de protección contra las radiaciones ultravioletas, se complementa el tratamiento con un protector solar SPF 30+, **ME LINE 04 B.B.**

A partir del día 4 de la aplicación de la dermoabrasión controlada se inicia la aplicación de los productos de tratamiento domiciliarios, que se utilizan con frecuencia de una vez al día.

iii. Medidas

MELASMA AREA AND SEVERITY INDEX (MASI)		
Frente	F	30%
Malar derecha	RM	30%
Malar izquierda	LM	30%
Barbilla	C	10%

% de zona afectada (A), de 0 a 6 puntos

Oscuridad del pigmento (D), de 0 a 4 puntos

Homogeneidad del color (H), de 0 a 4 puntos

Score de MASI =

0,3 (DF + HF) AF
 + 0,3 (DMR + HMR) AMR
 + 0,3 (DML + HML) AML
 + 0,1 (DC + HC) AC

A:
 0: no involucrada
 1: <10%
 2: 10-29%
 3: 30-49%
 4: 50-69%
 5: 70-89%
 6: 90-100%

D y H:
 0: ausencia
 1: leve
 2: moderado
 3: marcado
 4: máximo

Rango: 0-48

Valor numeral	0	1	2	3	4	5	6
Oscuridad del pigmento (O) escala del 0 al 4	Ninguna	Leve	Moderado	Marcado	Muy marcado		
Homogeneidad del pigmento (H) escala del 0 al 4	Sin pigmento	Motas	Parches menores de 2 cm	Parches mayores de 2 cm	Homogéneo		
Área involucrada	Ninguna	Menos del 10%	11-29%	30-49%	50-69%	70-89%	90-100%

Severidad	Leve	Moderada	Severa
Total de la Fórmula	menor o = 15	Entre 16 y 31	mayor o = 32

El Índice de Área y Severidad de Melasma (MASI) fue creado por Kimbrough y Green en el 2004, en un intento de estandarizar la evaluación subjetiva del melasma. Se calcula dividiendo la cara en cuatro áreas: la frente (f), el área malar derecha (md), el área malar izquierda (mi) y el mentón (m).

Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. Arch Dermatol 2004;130:727-33.

Scanner de piel (VisioScan o similar)

Este tipo de tecnología proporciona parámetros que, junto con la inspección estándar del paciente serán los pilares en los cuales el evaluador basará su valoración subjetiva. El escáner proporcionará: fotos convencionales, fotos con luz polarizada y fotos colorimétricas (melanina y hemoglobina)

Colorimetría

Debido a la estructura de la piel, que consiste en varias capas translúcidas, las mediciones de su color son completamente diferentes de las mediciones de color en otros materiales. La piel transporta la luz. La luz ambiental, así como la luz emitida por los aparatos de medición penetra en la piel a diferentes profundidades y no es absorbida y reflejada de la misma manera. Los principales componentes que dan color a la piel son: la melanina (pigmentación) que aparece en las capas superficiales en color marrón / gris y la hemoglobina (componente de la sangre roja), de color rojo a veces azulado que se encuentra en las capas profundas de la piel. Si la luz emitida por la sombra entra profundamente en la piel, la parte roja del color de la piel estará sobreestimada. Estas propiedades físicas de la piel hacen que la medición del color sea muy compleja. Las diferentes fuentes de luz de los aparatos de medición, la presión diferente sobre la superficie de la piel y las diferentes áreas de medición, además de las propiedades especiales de la piel hacen imposible la determinación del color real de la piel para los métodos de medición consolidados y sus resultados no son completamente comparables.

Para esta medición utilizaremos la Sonda Skin-Colorimeter® CL 400, Courage -Khazaka, GmbH. Los datos en bruto de la sonda se corrigen con una matriz especial de color, que los aproximan aún más a los valores normales. El color medido de la piel se expresa como un valor x-y-z, y puede llevarse a un valor relacionado ($L^*a^*b^*$).

L^* informa sobre el eje blanco-negro, el brillo, y a^* y b^* son las coordenadas en el espacio de color. a^* transfiere los valores de eritema al eje rojo-verde y b^* muestra la posición del color sobre el eje azul-amarillo. El valor L^* (brillo) es inversamente proporcional a la pigmentación. L^* se relaciona con la pigmentación. El valor a^* es proporcional a la rojez (eritema/microcirculación). Adicionalmente, se calcula automáticamente el "Individual Typology Angle" ITA (la clasificación del color de la piel de un individuo). La fórmula para el ITA° es: $[\text{Arco Tangente } ((L^*-50)/b^*)]180/\pi$. Con la ayuda de los datos de ITA° data es posible clasificar la piel en diferentes tipos:

ITA° >55°: "muy-clara"

55° >ITA°> 41°: "clara"

41° >ITA°> 28°: "intermedia"

28° >ITA°> 10°: "moreno/mate"

Datos técnicos del colorímetro

Nombre: Skin-Colorimeter® CL 400

Dimensiones: 13 cm

Núcleo del área de medición: Ø 5 mm

Área iluminada: aprox. 17 mm Ø

Longitud de cable: aprox. 1.3 m

Peso: 85 g

Principio de medición: reflexión

Luz: 8 LEDs blancos dispuestos circularmente

Rango longitudes de onda de luz emitida: 440-670 nm

Unidades: xyz

RGB, $L^*a^*b^*$ valores índice (debido a la única estructura de la piel y a la especial fuente de luz los valores no corresponden completamente a estándares ISO y se expresan por tanto como valores índice). Calibración a colores de piel con una matriz especial de corrección.

Error relativo: $\pm 5 \%$

Escala subjetiva del Paciente

Esta escala es la que utilizará el PACIENTE para calificar la MEJORÍA que observe en su rostro: tendrá 5 categorías.

Puntaje	Guía
5	Mejoría espectacular
4	Mejoría importante
3	Mejoría moderada
2	Mejoría leve
1	Sin mejoría

Escala subjetiva del evaluador

La escala subjetiva con la que el EVALUADOR calificará el estado de la piel del paciente tendrá 5 categorías (aunque podrán usarse los puntos intermedios como 2-3 o 4-5, si el evaluador lo considera oportuno):

Puntaje	Guía
5	Muy Bueno
4	Bueno
3	Regular
2	Malo
1	Muy Malo

Tratamiento estadístico

- Generación de una única base de datos en la que la primera fila corresponde al nombre de las variables y cada una de las filas siguientes refleja los datos de cada paciente del estudio.
- Revisión de la base de datos final en software SPSS o similar.
- De manera convencional, para variables cuantitativas continuas se ha utilizado la media como índice de tendencia central y la desviación estándar como índice de dispersión.
- Significancia estadística (p): 0.05
- CI: 95%
- Comparación de medias con Test de Student: muestras pareadas, 2 colas.

RESULTADOS

Muestra inicial: 22 sujetos

Lost to follow-up: 1. No le iba bien acudir a los controles. Sin efectos adversos.

Muestra total final (n): 21

1. VARIABLE escala MASI

	Datos MASI pre	Datos MASI post
Media	25.50	12.79
Desv Std (SD)	7.65	6.17
Std Err Med (SEM)	2.05	1.65
P:	<0.0001	
Diff CI95:	12.71 (11.00 - 14.43).	
T:	16.0047	
Df:	13	
Std err diff:	0.794	

2. VARIABLES del colorímetro

Variable "L*"

P value. Two-tailed P value: 0.0012

Confidence interval: mean "Group One" – "Group Two" = -356.57 (CI95% -544.32 to -168.82)

	Group One	Group Two
Mean	6030.71	6387.29
SD	251.15	236.59
SEM	67.12	63.23

Variable "a"

P value. Two-tailed P value: 0.2898.

Confidence interval: mean of "Group One" – "Group Two" = 65.07 (CI95% confidence interval of this difference -62.31 to 192.46)

	Group One	Group Two
Mean	1513.29	1448.21
SD	220.47	130.93
SEM	58.92	34.99

Variable "ITA".

Individual Typology Angle (ITA), para la clasificación del color de la piel de un individuo. La fórmula para el ITA° es: $[\text{Arco Tangente } ((L^*-50)/b^*)]180/\pi$.

P value. Two-tailed P value = 0.0011.

Confidence interval: mean "Group One" - "Group Two" = -11.00 (CI95% -16.70 to -5.30)

	Group One	Group Two
Mean	38.00	49.00
SD	7.95	6.25
SEM	2.13	1.67

DISCUSIÓN

La evaluación del resultado de cualquier tratamiento que pretenda dar respuesta a una condición o patología predominantemente estética debe tener en cuenta tanto la significancia estadística como la significancia clínica. Es decir, que un buen tratamiento estético debe proporcionar resultados significativos, medibles y repetibles, a la vez que permite que el paciente se dé cuenta de estas diferencias. Si objetivamente no pueden medirse diferencias pre y post tratamiento o si el paciente no nota los cambios, entonces el tratamiento en cuestión estará abocado al fracaso.

La severidad del melasma se puede documentar clínicamente en función de la superficie afectada, el color, la homogeneidad de la mancha y por el tiempo de evolución. Se clasifica en leve, moderado y severo. Para la evaluación cuantitativa de la severidad del melasma se utiliza el Melasma Area and Severity Index (MASI), método clinimétrico que permite establecer con mayor precisión la severidad del trastorno de una manera más sistemática.

El objetivo general del tratamiento del melasma es aclarar la intensidad de la hiperpigmentación y reducir la extensión del área afectada. Los objetivos particulares son: disminuir la hiperpigmentación a satisfacción del paciente, tanto en severidad como en extensión; evitar la recurrencia; mejorar la calidad de vida; educar al paciente para evitar los factores de riesgo y profundizar en el estudio de cada paciente buscando factores endógenos que

precipiten la recurrencia de las manchas y que sean susceptibles de modificación. Uno de los principales factores para alcanzar una respuesta satisfactoria al tratamiento es el apego al mismo. De acuerdo a esto, se pueden alcanzar niveles de apego cercanos a 90% cuando se da una buena relación médico-paciente y se utiliza una terapia efectiva que lleve a un alto grado de satisfacción. La educación al paciente es la clave para ello. En este proceso educativo, deben enfatizarse aspectos como la cronicidad del trastorno, la búsqueda de cambios en el estilo de vida y la ocupación, modificación del vestido y evitar la exposición al sol aun en días nublados. Si no se logra convencer para modificar los hábitos y costumbres antes mencionados, no se cumplirá con las medidas preventivas, lo que generará fracaso terapéutico, cronicidad, recidiva, multitratamiento y, en consecuencia, un melasma recalcitrante.

A la hora de evaluar los resultados de un tratamiento para el Melasma, existen 3 apartados o variables que deben ser considerados de manera cuidadosa y a modo de *conditio sine qua non*: carga melánica, carga de otros pigmentos e impacto clínico. En este trabajo, estos tres apartados están representados por las variables: "MASI", "L*", "ITA" y "a".

En primer lugar, es muy importante considerar la variable MASI. Esta es la variable principal de este trabajo, es una escala va-

lidad, mundialmente aceptada y que disfruta del consenso de toda la comunidad médica. Tiene en cuenta la extensión, la heterogeneidad de las zonas afectadas y la carga de pigmento. Arroja una significancia estadística muy alta (<0.0001), con una diferencia entre las medias de 12.71 puntos. Considerando que la variable MASI representa una escala de 48 puntos de Rango, esta diferencia podría interpretarse como mejorías ampliamente superiores a un 20%.

Segundo, están los resultados de la variable L^* , que son consistentes con los de la variable MASI. A mayor valor de L^* , menor es la pigmentación de una piel. La L^* pre-tratamiento es de 6030.71 y la pos-tratamiento es de 6387.29. La diferencia, nuevamente, es muy significativa. P value: 0.0012.

Finalmente, los resultados de la variable "ITA" también se mueven en el mismo sentido que las variables MASI y L^* confirmando la consistencia del conjunto de variables medidas. A mayor ITA, más clara es la piel. Se pasa de un valor ITA pre-tratamiento de 38.00 a un valor ITA post-tratamiento de 49.00. Según la categorización del ITA, se pasa de una piel "intermedia" a una piel "clara". Nuevamente, la significancia de esta diferencia es muy alta. P value: 0.0011.

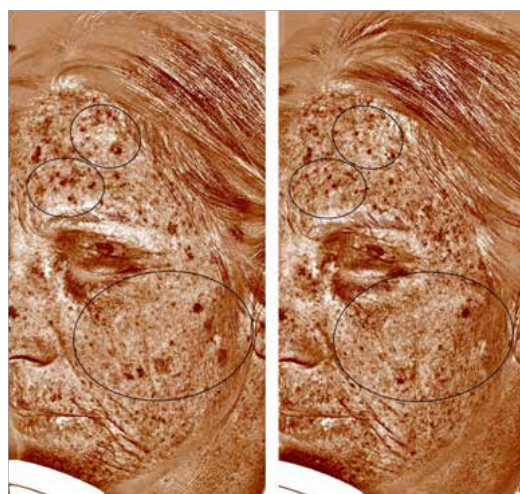
Por otro lado, es muy importante tener en cuenta las variaciones de otros pigmentos de la piel que pudieran producirse de manera concomitante y enmascaren los resultados. Clásicamente, se atribuye el color de la piel humana a 4 pigmentos: melanina, oxihemoglobina, desoxihemoglobina y carotenoides. En este trabajo, el diseño controlaba el exceso o la variación de la ingesta de carotenos (criterios de exclusión y criterios de inclusión), pero la hemoglobina, aún quedaba sin control. Por esto es tan importante la variable "a", que mide las variaciones en la franja del rojo. Si hubiera variaciones significativas en esta variable, los cambios observados podrían ser achacables a efectos ópticos o cambios en pigmentos distintos a la melanina. Sin embargo, la variable "a" se mantiene. La variación en el p value no es significativa, que es lo que cabe esperar.

El análisis conjunto de estas 4 variables arroja cambios positivos, significativos y coherentes para las 3 variables relacionadas con la reducción de la carga melánica y ausencia de cambios en la carga hemoglobínica. Los resultados son muy consistentes.

En relación al análisis de los diferentes ingredientes utilizados en la terapéutica debemos tener en cuenta que existen diferentes formas de clasificar los fármacos despigmentantes, estos pueden ser agrupados por su origen químico en: compuestos fenólicos y no fenólicos; por su mecanismo de acción en: inhibidores de la tirosinasa (hidroquinona, mequinol, ácido kójico, ácido azelaico, vitamina B6, licorice/regaliz, arbutina); inhibidores de la producción de melanina (ácido ascórbico, glutatión); inhibidores no selectivos de la melanogénesis (indometacina, corticosteroides), inductores de toxicidad selectiva del melanocito (acetil-cis-teaminilfenol, N-acetilcisteína, isopropilcatecol, mercuriales), agentes que favorecen la penetración de los despigmentantes (ácido retinoico, alfa-hidroxiácidos). De acuerdo con su forma galénica, los agentes despigmentantes tópicos se encuentran como monoterapia (monofármacos) o combinaciones (doble combinación y triple combinación de agentes despigmentantes), que tienen como finalidad aumentar el efecto despigmentante con los menores eventos adversos posibles.

Por lo general el tratamiento del melasma, de acuerdo a los consensos médicos, se divide en dos períodos: intensivo y de mantenimiento. Se considera que con el tratamiento intensivo se alcanzaría a las ocho semanas un resultado satisfactorio tanto subjetivo como objetivo, al lograr una reducción en la escala de MASI de 50% con respecto a la basal, seguido de un período de seis meses de mantenimiento en el que se espera obtener una reducción adicional. En el presente ensayo se valoró específicamente la actividad terapéutica intensiva. La actividad de los ingredientes aplicados diariamente consigue representar el tratamiento específico para el control del melasma, y esto debe estar acompañado siempre del uso de un fotoprotector de amplio espectro de al menos un FPS de 30 más un dermolimpiador sintético, sin fragancia y no abrasivo.

RESULTADOS VISIBLES





Bibliografía

- Arroyave LF, Jaramillo AP, Jaramillo CM, Lopera MC, Quiroz LM, Lotero MC, et al. Estadísticas del servicio dermatología del Instituto de Ciencias de la Salud —CES— de 1995 a 1999. *Revista CES Medicina* 2000;14:13-17.
- Uribe CM, Jaramillo CI. MELASMA: Etiología, factores asociados y correlación de hallazgos clínicos, a la Luz de Wood e histopatológicos, con la respuesta al tratamiento. *Rev Colombiana Dermatol* 1995;4:32-37.
- Sánchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sánchez JL, Mihm MC. Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:698-710.
- Resnick S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1963;199:95-99.
- Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of α -melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2002;146:165-167.
- Pérez M, Sánchez JL, Aguiló F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermat* 1983;81:543-545.
- Norlund JJ, Oissy RE. "The biology of melanocytes". En Freinkel RK, Woodley DT (eds.) *The biology of skin*, The Parthenon Publishing Group, 2001, 113-131.
- Lin JY, Fisher DE. "Melanocyte biology and skin pigmentation". *Nature* 2007; 445 (22): 843-850.
- Abdel-Malek ZA, Kadekaro L. "Human cutaneous pigmentation. A collaborative act in the skin, directed by paracrine, autocrine, and endocrine factors and the environment". En Hearing VJ, Leong SPL, *From melanocytes to melanoma. The progression to malignancy*, Humana Press, 2006, 81-100.
- Norlund JJ. "The melanocyte and epidermal melanin unit: An expanded concept". *Dermatol Clin* 2007; (25): 271-281.
- Carlson JA, Linnet GP, Aplin A, Ng B, Slominski A. "Melanocyte receptors: Clinical implications and therapeutic relevance". *Dermatol Clin* 2007; (25): 541-557.
- Santiago-Walker A, Li L, Haas NK, Herlyn M. "Melanocytes: From morphology to application". *Skin Pharmacol Physiol* 2009; (22): 114-121.
- Haas NK, Herlyn M. "Normal human melanocyte homeostasis as a paradigm for understanding melanoma". *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; (10): 153-163.