

Eficacia y durabilidad de dos productos para relleno a base de ácido hialurónico en la corrección de los surcos nasogenianos: resultados de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego y control activo.

Alexander Nast MD; Natalie Reytan MD, Vanessa Hartmann MD, Delano Pathirana MD, Frank Bachmann MD, Ricardo Erdmann y Berthold Rzany MD MSc.

División de Medicina basada en la Evidencia (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Alemania.
Dermatologic Surgery - 2011

LO MEJOR DEL ÁCIDO HIALURÓNICO
TEOSYAL
EFICACIA • SEGURIDAD • DURABILIDAD

— LABORATORIES —
TEOXANE
GENEVA

RESUMEN

• ANTECEDENTES

Este estudio compara un producto de relleno a base de ácido hialurónico monofásico con un producto de relleno bifásico para corregir los surcos nasogenianos.

• MÉTODOS

Ensayo clínico ciego y aleatorizado de pacientes y evaluadores, en el que se incluye a pacientes presentando surcos nasogenianos entre moderados y marcados. Inyección de media cara con TEOSYAL® Deep Lines (mono-AH/TEOSYAL®) y media cara con RESTYLANE® Perlane (bi-AH/RESTYLANE®), como productos de estudio. Inyección de retoque una vez transcurrido un mes. La mejora de las arrugas se midió antes y después de la inyección, así como después de 1, 2, 4 y 7 meses, usando las escalas WSRS y GAIS como criterios de resultado. Al final del estudio se ofreció un tratamiento opcional, los pacientes pudiendo elegir uno de los productos.

• OBJETIVO

La evaluación de la eficacia y la seguridad se realizó mediante la clasificación de fotografías con evaluación experta en ciego, realizada por un investigador en ciego y la autoevaluación de los pacientes.

• RESULTADOS

Los dos productos mostraron buenos resultados inmediatos tras la inyección y el retoque y gozaron de una buena durabilidad a lo largo del tiempo. El mono-AH/TEOSYAL® presentó resultados superiores estadísticamente significativos según algunos criterios de evaluación. La preferencia de los pacientes en cuanto al tratamiento opcional al final del estudio se decantó por el mono-AH/TEOSYAL®. Los dos productos se toleraron bien sin eventos adversos graves.

• CONCLUSIÓN

El efecto después de la inyección de mono-AH/TEOSYAL® y bi-AH/RESTYLANE® es generalmente comparable, aunque se produjeron resultados estadísticamente significativos a favor de mono-AH/TEOSYAL® en términos de durabilidad. Los pacientes prefirieron el producto de relleno mono-AH/TEOSYAL®.

INTRODUCCIÓN

Los productos de relleno inyectables son una de las piedras angulares de la medicina estética⁽¹⁾.

Durante la última década el uso de productos de rellenos inyectables no dejó de crecer, y los preparados de ácido hialurónico (AH) son los que se utilizan con más frecuencia. El AH es muy hidrófilo y, debido a su función hidratante natural para la dermis, favorece la flexibilidad de la piel. El AH consigue resultados muy rápidamente. El reticulado químico del AH da como resultado la formación de un polímero viscoelástico y garantiza su duración.

Existen varios tipos de productos de relleno de AH.

En este estudio se investigaron dos tipos de productos de relleno:

- el producto de relleno inyectable bifásico **RESTYLANE® Perlane**, a base de partículas individuales con un contenido de AH de 20 mg/g;
- el producto de relleno inyectable monofásico **TEOSYAL® Deep Lines**, a base de un preparado homogéneo de AH con un contenido de AH de 25 mg/g.

Ambos productos se componen de AH producido por fermentación bacteriana y, por consiguiente, no contienen productos de origen animal. En los dos productos, el AH se reticula con éter de butanediol diglicidil (BDDE). La estrategia de reticulado da como resultado dos geles de polímeros viscoelásticos distintos. El mono-AH es menos elástico (G menor) y más cohesivo que el bi-AH. Las diferencias en las propiedades estructurales y mecánicas de los dos implantes nos llevaron a esperar diferencias en las propiedades de relleno y en la durabilidad del implante in vivo.

Los productos TEOSYAL® se introdujeron en Europa en 2004 y a finales de 2010 se habían realizado más de 2 millones de inyecciones en el mundo. **TEOSYAL® Deep Lines** se recomienda para rellenar las arrugas faciales profundas, como los surcos nasogenianos y las líneas de marioneta y su uso previsto es la inyección en la dermis profunda.

MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE PACIENTES

Principales criterios de inclusión:

- Mujeres y hombres (n = 60)
- Edad: ≥ 30 años
- Evidencia clínica de defectos moderados o graves provocados por el envejecimiento en la zona nasogeniana de ambos lados, grado 3 o superior⁽¹⁾ de la escala de valoración de severidad de las arrugas (WSRS).

Principales criterios de exclusión:

- Contraindicaciones del AH, según se definen en las instrucciones de uso.
- Tratamiento con un producto de relleno biodegradable en los últimos 2 años o con un producto de relleno no biodegradable en cualquier momento, o inyecciones faciales de toxina botulínica A para reducir las arrugas en los últimos 6 meses.

2. DISEÑO DEL ESTUDIO

La aleatorización se realizó electrónicamente con software estadístico estándar. Cada paciente recibió mono-AH/TEOSYAL® en un surco nasogeniano y bi-AH/RESTYLANE® en el lado contrario del rostro.

La inyección de los pacientes se realizó de forma ciega. Las evaluaciones de eficacia y seguridad fueron realizadas de forma ciega por médicos y por un panel independiente ciego de 3 expertos.

La respuesta a la inyección inicial de TEOSYAL® Deep Lines y de RESTYLANE® Perlane fue evaluada después de 4 semanas. Si el evaluador ciego determinaba que el resultado era insatisfactorio y los pacientes estaban de acuerdo, el investigador realizaba una nueva inyección de "retoque" con el mismo producto y en el mismo lado.

Los investigadores que realizaron las inyecciones contaban con experiencia comparable con los dos productos. Se aplicó una mezcla de lidocaína al 2,5% y de prilocaína al 2,5% (Emla®, AstraZeneca, Alemania) al menos 45 minutos antes de la inyección, con un apósito oclusivo (Tegaderm®, 3M, Austria). Se inyectó AH en la dermis profunda mediante la técnica lineal trazada, en combinación con la técnica multipuntura. El volumen de inyección fue seleccionado por el investigador que realizaba la inyección hasta lograr una corrección completa. Se documentó el volumen de inyección exacto.

3. RECOPIACIÓN DE DATOS

Evaluación de la eficacia y la seguridad

Se utilizaron 6 parámetros de resultados para evaluar la eficacia:

1. Comparación del cambio en la escala de valoración de severidad de las arrugas (WSRS) por el panel de expertos independientes, mediante fotografías estandarizadas.
2. Comparación del cambio en la escala de valoración de severidad de las arrugas (WSRS) por el investigador ciego.
3. Comparación del cambio en la escala global de mejora estética (GAIS) por el investigador ciego.
4. Comparación del cambio en la escala global de mejora estética (GAIS) por los mismos pacientes.
5. Evaluación mediante la escala de satisfacción propia de los pacientes (PSSS) y evaluación de la textura de los implantes.
6. La cantidad de AH reinyectada a los 6 meses en caso de necesitar una corrección.

La evaluación de las arrugas se llevó a cabo mediante la escala WSRS de 5 puntos, que clasifica los resultados desde "sin arrugas" (1) a "extrema" (5). La escala GAIS tiene un rango de valores entre "mucho mejor" (1) y "peor" (5). Además, los pacientes realizaron la evaluación según la escala de satisfacción propia de los pacientes (PSSS), que presenta valores desde "muy satisfechos" (1) a "muy descontentos" (5). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 7 meses después de la primera inyección. Las evaluaciones de eficacia realizadas con la escala WSRS tuvieron lugar en la visita 1 (antes y después de la primera inyección), visita 3 (después de 1 mes - si se realizaba un tratamiento de retoque, de nuevo antes y después de la inyección), visita 5 (2 meses después de la visita 1), visita 6 (4 meses después de la visita 1) y visita 7 (7 meses después de la visita 1). La evaluación con la escala GAIS se llevó a cabo en las visitas 3, 5, 6 y 7. Se realizaron evaluaciones adicionales de seguridad durante una entrevista telefónica 3-5 días después de las inyecciones (visita 2 y visita 4).



RESULTADOS

Se aleatorizó a 60 pacientes en total:

- 86,7% de mujeres
- 13,3% de hombres
- Edad media: 54,8 ± 8,8 años
- La severidad de las arrugas antes de la inyección, medida con la escala WSRS (evaluación de panel de expertos independientes, fotografías) era similar entre los dos grupos (mono-AH/TEOSYAL® 3,17 ± 0,83; bi-AH/RESTYLANE® 3,16 ± 0,79 (p = 0,94))
- Se realizó un tratamiento de retoque con 53 pacientes (88%) en la V3 (31 ± 4,45 días)

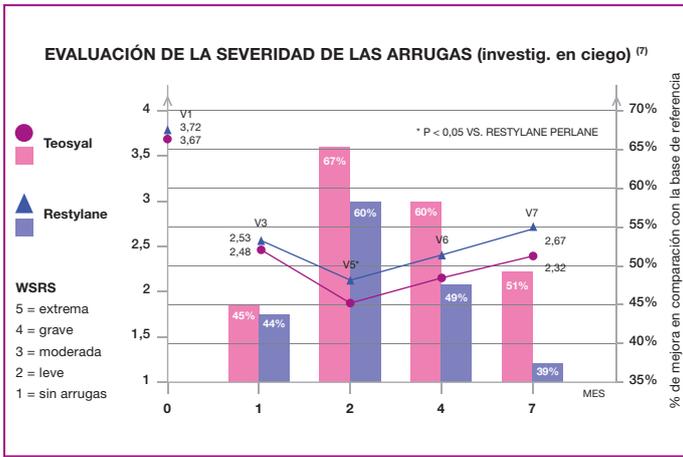
EFICACIA

I. EVALUACIÓN CIEGA DEL INVESTIGADOR

• Escala de valoración de severidad de las arrugas (WSRS)

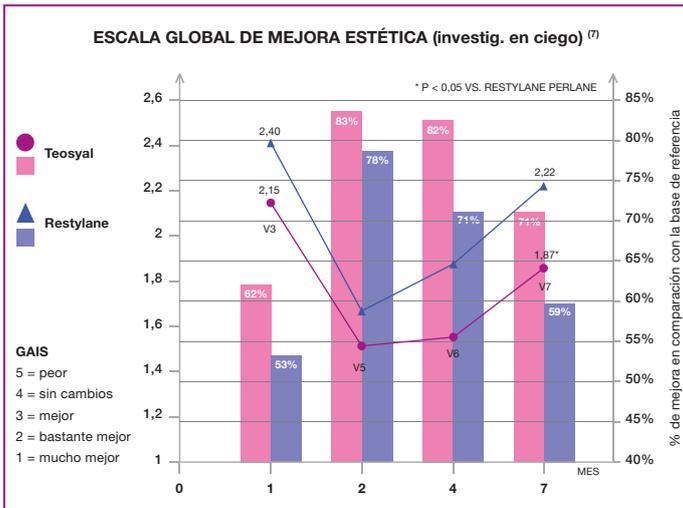
La severidad media inicial de las arrugas (V1), según la evaluación del investigador ciego, fue de 3,67 para el lado aleatorizado a tratar con mono-AH TEOSYAL® y de 3,72 para el lado a tratar con bi-AH/RESTYLANE® (p = 0,71). Un mes después de la inyección, la severidad media de las arrugas se redujo a 2,48 en el lado tratado con mono-AH TEOSYAL® y a 2,53 para el lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®. Después de 7 meses, la severidad media de las arrugas era de 2,32 para el lado tratado con mono-AH/TEOSYAL® y de 2,67 para el lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®.

Se observó una superioridad estadísticamente significativa (V5) del mono-AH/TEOSYAL® en comparación con bi-AH/RESTYLANE® a lo largo del tiempo, lo que indica una mayor durabilidad del mono-AH/TEOSYAL®.



• Escala global de mejora estética (GAIS)

Un mes después de la primera inyección (V3), la escala GAIS media era de 2,15 para el lado tratado con mono-AH/TEOSYAL® y de 2,40 para el lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®. Después de 7 meses (V7), la escala GAIS media era de 1,87 para el lado tratado con mono-AH/TEOSYAL® y de 2,22 para el lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®. Se observó una superioridad estadísticamente significativa (V7) del mono-AH/TEOSYAL® en comparación con bi-AH/RESTYLANE® a lo largo del tiempo, lo que indica una mayor persistencia del mono-AH/TEOSYAL®.



II. AUTOEVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

• **Preferencia de los pacientes por un tratamiento opcional después del estudio clínico**
Al final del estudio, los pacientes podían elegir uno de los dos productos del estudio para realizar un tratamiento opcional. Se realizaron 49 nuevas correcciones. 28 pacientes prefirieron mono-AH/TEOSYAL®, 3 pacientes prefirieron bi-AH/RESTYLANE®, 15 pacientes no expresaron ninguna preferencia. De éstos, 14 fueron tratados con mono-AH/TEOSYAL® y uno fue tratado con bi-AH/RESTYLANE®. En resumen, se observó una preferencia por el tratamiento con mono-AH/TEOSYAL® al final del estudio.

• Escala de satisfacción propia de los pacientes (PSSS)

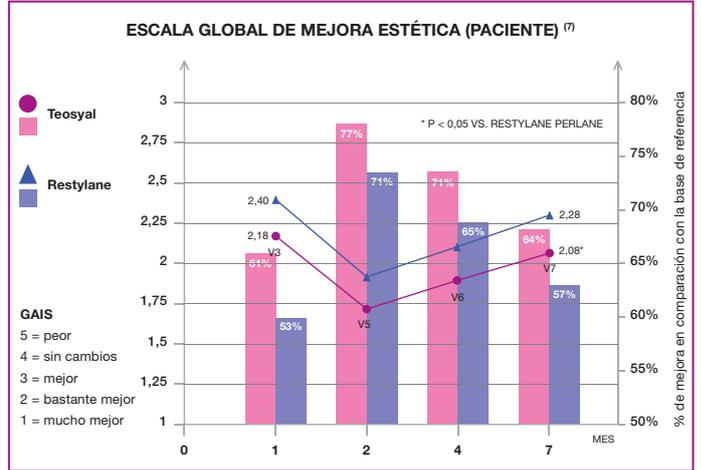
Siete meses después de la inyección (V7), el 81,7% de los pacientes se mostraron muy satisfechos o satisfechos con el resultado del tratamiento en el lado tratado con mono-AH/TEOSYAL® y el 70% de los pacientes se mostraban muy satisfechos o satisfechos con el resultado del lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®, lo que indica una mayor satisfacción de los pacientes con mono-AH/TEOSYAL®.

• Escala global de mejora estética (GAIS)

Un mes después de la primera inyección (V3), la escala GAIS indicaba un resultado medio de 2,18 para el lado tratado con mono-AH/TEOSYAL® y de 2,40 para el lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®.

Después de 7 meses (V7), la escala GAIS media fue de 2,08 para el lado tratado con mono-AH/TEOSYAL® y de 2,28 para el lado tratado con bi-AH/RESTYLANE®.

Se observó una superioridad estadísticamente significativa (V7) del mono-AH/TEOSYAL® en comparación con bi-AH/RESTYLANE® durante toda la duración del estudio en la autoevaluación del paciente.



III. Volumen necesario para la corrección

El volumen total necesario de inyección para lograr una corrección óptima después de la V1 (primera inyección) y la V3 (reinyección) fue menor con mono-AH/TEOSYAL® (1,36 ± 0,41 ml) que con bi-AH/RESTYLANE® (1,64 ± 0,64 ml). La prueba no paramétrica de Mann Whitney indicó una diferencia significativa (p < 0,05) a favor del mono-AH/TEOSYAL®.



IV. Seguridad durante el estudio

- No ocurrió ningún evento adverso grave tras usar cualquiera de los productos.
- Entre los eventos adversos menores se incluyeron el eritema y el edema:
 - no se produjo ningún edema en el 56,7% de los pacientes
 - el 26,7% de los pacientes no presentaron eritema en ningún lado después de la primera inyección

DEBATE

Éste es el primer estudio en el que se ha comparado un preparado de AH de origen bacteriano con otro producto de AH bacteriano para comprobar su eficacia, durabilidad y seguridad. Casi todos los estudios previos utilizaron Zyplast®, un colágeno bovino, como comparador (2,3). Fue correcto utilizar Zyplast® (4,5) o Hylaform®, un AH derivado aviar (6,9) como comparador en los estudios previos con RESTYLANE®, ya que constituyeron los estándares de oro en ese momento. Como los dos comparadores eran menos duraderos que los nuevos productos que se estaban evaluando, no fue difícil demostrar la superioridad del nuevo producto. En este estudio únicamente existen diferencias en las propiedades estructurales y mecánicas entre los 2 productos estudiados que pueden afectar a las propiedades de relleno y durabilidad. Este estudio piloto ha demostrado una buena eficacia de los dos productos inmediatamente después de la primera inyección, en términos de mejora de la gravedad de las arrugas. Los dos productos han demostrado una buena eficacia, comparable a los 6 meses. En lo que respecta a algunos de los criterios de eficacia, TEOSYAL® Deep Lines mostró una tendencia a conseguir mejores resultados en comparación con RESTYLANE® Perlane. Esto deberá confirmarse en estudios futuros. Se pueden obtener indicios de una superioridad clínicamente pertinente de la preferencia de los pacientes. La mayoría de los pacientes eligieron TEOSYAL® Deep Lines como producto optativo al final del estudio para realizar la reinyección.

ÁCIDO HIALURÓNICO

TEOSYAL Deep Lines



- AH: **25 mg/g**
- Capacidad para crear volumen: ●●●●○○
- Indicaciones: **relleno de arrugas profundas**
- Área de inyección: **dermis profunda**
- Envase blíster: **2 x 1 ml**
- Duración estimada*: **9 meses como promedio**

*La duración media depende de varios factores: tipo de piel del paciente, importancia de la arruga que vaya a corregirse, tipo de inyección (dermis superficial, media o profunda) y el volumen inyectado.

CONCLUSIÓN

- Máxima durabilidad para Teosyal® (evaluación mediante estudios ciegos)
- Máxima satisfacción de los pacientes para Teosyal®
- El volumen inyectado total de Teosyal® fue inferior al de Restylane® con un resultado estético similar

REFERENCIAS

1. Day DJ, Littler CM, Swift RW, et al. The wrinkle severity rating scale: a validation study. Am J Clin Dermatol 2004;5:49-52.
2. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP, et al. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. Dermatol Surg 2007;33 Suppl 2:S128-35.
3. Pinsky MA, Thomas JA, Murphy DK, et al. Juvederm injectable gel: a multicenter, double-blind, randomized study of safety and effectiveness. Aesthet Surg J 2008;28:17-23.
4. Narins RS, Brandt F, Leyden J, et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. Dermatol Surg 2003;29:588-95.
5. Rao J, Chi GC, Goldman MP. Clinical comparison between two hyaluronic acid-derived fillers in the treatment of nasolabial folds: hylaform versus restylane. Dermatol Surg 2005;31:1587-90.
6. Carruthers A, Carey W, De Lorenzi C, et al. Randomized, double-blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, restylane perlane and hylaform, in the treatment of nasolabial folds. Dermatol Surg 2005;31:1591-8; discussion 98.
7. Bfram clinical study final report - March 2009.

LABORATORIES
TEOXANE
GENEVA

www.teoxane.com