

# Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma

Evaluation of the efficacy of a skin lightening gel product in volunteer diagnosed with melasma

■  
ÁNGELA PIEDAD MEDINA-ARANGO<sup>1</sup>, LEIDY JOHANNA VALENCIA-QUINTERO<sup>2</sup>, MARÍA ISABEL ARREDONDO-OSSA<sup>3</sup>  
Forma de citar: Medina-Arango AP, Valencia-Quintero LJ, Arredondo-Ossa MI. Evaluación de la eficacia de un producto despigmentante en gel en voluntarios diagnosticados con melasma. Rev CES Med 2015; 29(1):7-22

## RESUMEN

**I***ntroducción:* el melasma es una hiperpigmentación común que afecta principalmente a las mujeres, comprometiendo su percepción estética y su autoestima, con un impacto significativo en su entorno psicológico, social y cultural. Se han postulado múltiples tratamientos con aparente eficacia; sin embargo, algunos productos se han asociado con complicaciones cutáneas y sistémicas, que han generado que las regulaciones sean más estrictas para la preparación y la distribución de este tipo de tratamientos.

**Objetivo:** determinar si el uso de un producto despigmentante en gel ayuda en el aclaramiento del melasma.

---

<sup>1</sup> Química farmacéutica, Directora de Estudios Clínicos, Delivery Technologies, Medellín, Colombia [angela.medina@deliverytechnologies.com.co](mailto:angela.medina@deliverytechnologies.com.co)

<sup>2</sup> Química farmacéutica, especialista de Estudios dermatológicos, Delivery Technologies, Medellín, Colombia

<sup>3</sup> Dermatóloga, Estudios dermatológicos, Delivery Technologies, Medellín, Colombia

**Recibido en:** julio 25 de 2014. **Revisado en:** junio 16 de 2015. **Aceptado en:** julio 07 de 2015.

**Metodología:** mediante un diseño abierto no controlado y no aleatorizado se realizaron evaluaciones instrumentales con ayuda de un mexameter® en un área tratada (con melasma) y otra control (sin melasma) en el día en que se inició la aplicación del producto y a los 15, 30 y 60 días post-aplicación.

**Resultados:** después de 60 días de aplicación del producto bajo condiciones normales de uso en un grupo de 30 voluntarias diagnosticadas con melasma, se evidenció una reducción estadísticamente significativa en las medidas instrumentales del índice de melanina de  $340,1 \pm 111$  al inicio a  $288,5 \pm 85,4$  en la octava semana. En la evaluación de la percepción de las voluntarias, el 72,4 % refirió un efecto despigmentante muy bueno, el 89,7 % notó beneficios adicionales como piel más hidratada, más tersa, más suave, al 82,8 % les gustó mucho el producto y el 96,6 % volvería a usarlo.

**Conclusión:** este estudio permitió determinar la eficacia despigmentante del producto emclarex® puesto que mostró un 57,7 % de disminución del índice de melanina en el 89,7 % de los voluntarios diagnosticados con melasma, después de 60 días de uso.

## PALABRAS CLAVE

Eficacia

Melaninas

Melasma

Tratamiento

*Phyllanthus emblica*

## ABSTRACT

**Introduction:** Melasma is a common hyperpigmentation that primarily affects women compromising their aesthetic perception and self-esteem, with a significant impact on their psychological, social and cultural environment.

Multiple treatments have been proposed with apparent effectiveness; however, some products have been associated with numerous cutaneous and systemic complications that have generated that are stricter regulations for the preparation and distribution of this type of treatment.

**Objective:** To determine whether the use of a skin lightening gel product helps in clearance of melasma.

**Methodology:** By uncontrolled open design nonrandomized, instrumental evaluations were performed using a Mexameter® in a treated area (with melasma) and other control (without melasma) on day 1 and at 15, 30 and 60 days post-application started.

**Results:** After 60 days of application of the product under normal conditions of use in a panel of 30 volunteers diagnosed with melasma, it showed a statistically significant reduction in instrumental measurements of melanin index of  $340.1 \pm 111$  at baseline to  $288.5 \pm 85.4$  in the eighth week. In assessing the perception of the volunteers, 72.4 % reported a very good skin lightening effect, 89.7 % saw additional benefits like more hydrated skin, smoother, softer, 82.8 % liked the product and 96.6 % would use it.

**Conclusion:** This study showed the skin-lightening efficacy of the Emclarex® product since it showed a 57.7 % decrease in melanin index in 89.7 % of the volunteers diagnosed with melasma, after 60 days of use.

## KEY WORDS

Efficacy

Melanin

Melasma

*Treatment**Phyllanthus emblica***INTRODUCCIÓN**

El color de la piel depende en gran parte de las propiedades de la epidermis que actúa como un filtro biológico. Para dar el color de la piel se combinan tres factores principales: las células de la dermis y epidermis suministran un fondo natural de color blanco amarillento, los vasos sanguíneos superficiales de la piel contribuyen a un tono rojo a azul, cuya intensidad depende del número y estado de la dilatación de los vasos sanguíneos y su proximidad a la superficie. Sin embargo, la contribución más importante es la de los pigmentos carotenos y dentro de ellos, el más significativo, las melaninas marrones a negras, responsables del color de las diferentes razas (1,2).

La melanina se sintetiza en células dendríticas conocidas como melanocitos, que normalmente se encuentran en la capa basal de la epidermis. Dentro de los melanocitos, la melanina está ligada a una proteína de matriz para formar melanosomas. El control de la producción de melanina se debe, tanto al efecto estimulante directo de la luz ultravioleta, como a la hormona estimulante del melanocito (MSH, del inglés *melanocyte stimulatory hormone*) secretada por la glándula pituitaria anterior. Los estrógenos también ejercen un efecto localizado que se evidencia especialmente durante el embarazo (3).

La hipermelanosis cutánea (melasma) es un problema más común de lo que se cree, afectando además la percepción estética de las personas y su autoestima (4, 5). Se presenta con mayor frecuencia en las mujeres, las cuales representan el 90 % del total de casos. Aparece en todos los tipos raciales, pero ocurre con más frecuencia en las personas con fototipos de piel IV a VI y que vivan en zonas de alta radiación ultravioleta (9),

es especialmente prominente entre los asiáticos e hispanos (10).

Existen dos formas para aclarar el color de la piel y reducir la pigmentación: decolorar la melanina ya formada o prevenir que se forme nueva melanina. Generalmente, los productos actuales logran ambos objetivos (3,6,7).

La piel negra difiere de la blanca en tener cantidades sustanciales de pigmento de melanina en la capa córnea externa; ésta puede ser decolorada bien por oxidación con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o, con más frecuencia, químicamente reducida a su forma leuco, que es incolora, utilizando, por ejemplo, hidroquinona (3,8,9).

La capa epidérmica será lentamente reemplazada por un proceso natural de queratinización. La forma leuco o reducida de melanina es susceptible de re-oxidación por radiación ultravioleta y por esto, la presencia de un agente filtro solar es muy deseable en una preparación tópica para aclarar la piel. La formación de nueva melanina en las capas basales de la piel se puede inhibir aplicando un agente apropiado, con el resultado de que la epidermis nuevamente regenerada tiene un contenido inferior de pigmento y por ello es de color más claro (3,8,9).

La base del tratamiento del melasma es el uso de despigmentantes tópicos, entre los que se incluyen los agentes oxidantes, la hidroquinona, el catecol y sus derivados, el ácido ascórbico y sus derivados, entre otros (3,10).

Los tratamientos para los desórdenes de hiperpigmentación han tenido un impacto significativo en varios aspectos de la vida tales como el psicológico, social y cultural. Sin embargo, a pesar de su aparente eficacia, algunos productos se han asociado con numerosas complicaciones cutáneas y sistémicas, dando como resultado regulaciones más estrictas en la preparación y distribución de este tipo de productos (4).

Todas las determinaciones ópticas de pigmentación de la piel se basan en el hecho de que la melanina absorbe la luz y por lo tanto las zonas pigmentadas de la piel parecen ser más oscuras que las áreas menos pigmentadas (1).

El mexameter® MX18 es un equipo que permite medir los dos componentes principales responsables del color de la piel: melanina y hemoglobina (eritema). La sonda del equipo emite tres longitudes de onda de luz específicas y un receptor mide la luz reflejada por la piel. Dado que se conoce la cantidad de luz emitida por el equipo, puede entonces calcular la cantidad de luz absorbida por la piel.

La melanina se mide por dos longitudes de onda específicas elegidas para corresponder a diferentes tasas de absorción de los pigmentos. Para la medición del eritema también se utilizan longitudes de onda específicas que corresponden al pico de absorción espectral de la hemoglobina para evitar otras influencias de color (por ejemplo, bilirrubina) (11).

El soporte de las proclamas o "claims cosméticos" es una parte esencial en el registro de los productos cosméticos. Por lo tanto, demostrar la eficacia de los productos despigmentantes es un procedimiento no sólo para fines de mercadeo, sino también por requerimiento de legislación.

Aunque existen trabajos previos en los cuales se han reportado las propiedades despigmentantes y antioxidantes del principal componente (*Phylantus emblica*) del producto bajo estudio (27-29), la eficacia en el aclaramiento del melasma brindada por la asociación de este componente con los demás activos del despigmentante en gel objeto de esta investigación, no había sido evaluada previamente.

Así, el objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia de un producto dermocosmético, despigmentante en gel, bajo condiciones normales de uso, sobre el aclaramiento del melasma.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se llevó a cabo una investigación con un diseño abierto, no controlado y no aleatorizado.

Para ello se realizó una convocatoria en las diferentes universidades del área metropolitana del Valle de Aburrá, a través de correo electrónico y en la página web de *Delivery Technologies*, de tal forma que las personas que se encontraban interesadas se inscribían en una base de datos.

La convocatoria fue dirigida de manera específica a la población de sexo femenino, puesto que se tiene información de que solo el 10 % de los hombres padecen de hiperpigmentación de la piel. Posteriormente, se realizó una reunión en la que las voluntarias fueron informadas, verbalmente y por escrito, con respecto a la naturaleza del estudio, calendario, limitaciones y posibles riesgos. Aquellas mujeres que decidieron voluntariamente participar en el estudio, diligenciaron un formulario sobre su historia médica, alergias, problemas de la piel, cualquier medicación actual y la participación previa en estudios similares (15,16).

La selección de las pacientes fue realizada por un dermatólogo mediante la evaluación de la zona de la piel que sería expuesta al producto y la información dada por la voluntaria, en la cual se evaluó que efectivamente tuvieran melasma y que no presentaran alguna condición física o dermatológica que imposibilitara la aplicación del producto.

*Criterios de inclusión:* voluntarias mayores de edad (18 a 65 años) con diagnóstico clínico de melasma (epidérmico o mixto) (16-17).

*Criterios de exclusión:* embarazo, lactancia; evento patológico para el periodo inmediatamente antes o durante el estudio; ocronosis exógena; inicio o consumo de anticonceptivos orales o inyectables en los últimos seis meses; tratamiento con terapia de reemplazo hormonal; consumo

de vitamina C, pignogenol u otros antioxidantes como extracto de té y resveratrol; uso de dihidroxiacetona en los últimos tres meses; procedimientos de renovación cutánea tales como: microdermoabrasión, quimio exfoliación o laser en los últimos tres meses; medicamentos que pudieran afectar la respuesta de la piel; irritación de la piel en el sitio de prueba; marcas cutáneas a nivel de las zonas experimentales que pudieran interferir con la evaluación de reacciones en piel (trastornos de la pigmentación, cicatrices, vellosidad demasiado desarrollada, efélides y nevus, quemaduras solares); alergia o reactividad a productos cosméticos de la misma categoría que el probado; cualquier enfermedad de la piel que pudiera interferir con el objetivo del estudio; antecedentes de melanomas malignos; haberse realizado tratamiento con productos despigmentantes o que contengan: vitamina A ácida o sus derivados, hidroquinona, arbutina, ácido azelaico, azeloglicina, ácido kójico, extracto de regaliz, niacinamida, proteínas de soya, entre otros, al menos en los tres meses previos al inicio del estudio; intención de exposiciones solares intensas (directamente al sol o en cabina de rayos UVA) durante el periodo del estudio; participación en otro estudio simultáneamente; participación en un estudio previo, sin un periodo de descanso adecuado entre los estudios de al menos dos meses (16-17).

*Retiro de las voluntarias:* una participante sería retirada del estudio cuando no seguía las condiciones especificadas en el documento de información, presentaba algún accidente o desarrollaba cualquier enfermedad durante el estudio que pudiera afectar los resultados, o si no deseaba participar en el estudio.

*Restricciones:* se les pidió a las participantes que durante el tiempo de ejecución del estudio no se aplicaran en la cara otros productos similares al probado; exponerse al sol de manera intensa (directamente al sol o en cabinas de rayos UVA); bañarse en bañera, en piscina o en el mar), tomar baños turcos o sauna; aplicarse maquillaje

en la cara los días de evaluación; recibir tratamiento anti-alérgico, anti-inflamatorio o a base de vitamina A ácida o de sus derivados durante el periodo del estudio (en caso de necesidad terapéutica se producía su salida del estudio); tomar fármacos o suplementos dietéticos con caroteno; aplicar productos de auto-bronceo o aceleradores del bronceo; aplicar productos exfoliantes o realizar *peeling* clínico en la cara.

El número de voluntarias incluidas en este estudio fue de 32 mujeres diagnosticadas con melasma; sin embargo tres de ellas, una voluntaria para la evaluación del día 15 (D15) y dos voluntarias para la evaluación D30, decidieron retirar su consentimiento para continuar participando en el estudio por razones netamente personales. Ninguna de las voluntarias fue retirada por parte de los investigadores.

El número de voluntarias fue definido teniendo en cuenta estudios previos y los protocolos aplicados a nivel internacional en cuanto a este tipo de estudios, en los cuales manejan grupos comprendidos entre 12 y 30 voluntarios.

*Producto de prueba:* despigmentante en gel *emclarex*®, el cual contiene una asociación de activos tales como diacetilboldina, *Phyllanthus emblica* y filtros solares de amplio espectro.

En una primera visita, un médico dermatólogo realizó una valoración inicial de la piel, clasificó el fototipo y seleccionó la zona de evaluación (una mancha  $\geq 5$  mm) con diagnóstico específico de melasma. Este examen se realizó de forma visual, bajo iluminación estandarizada tipo luz del día (18-20).

Así mismo, se efectuó la medida basal o inicial de melanina (determinación instrumental por medio del mexameter® MX 18) en un área con melasma y otra sin melasma (zona control) y se llevó a cabo registro fotográfico antes de la aplicación del producto (21, 22).

En la evaluación inicial se entregó a cada voluntaria una cantidad suficiente de producto de prueba para realizar dos aplicaciones diarias (en la mañana y en la noche) durante un periodo de 60 días consecutivos. La aplicación del producto se realizó en todo el rostro mediante un ligero masaje hasta su total absorción; se le indicó a cada voluntaria que después de la aplicación de emclarex® se aplicara el protector solar que usaba de forma regular.

Posteriormente, se realizaron evaluaciones instrumentales del nivel de melanina en tres puntos diferentes de la zona previamente seleccionada con melasma (mancha > 5 mm) y de la piel sin melasma (área control) en el día 15, 30 y 60 (tras la última aplicación realizada el día 59) (23-25). En los días de evaluación 30 y 60 se llevó a cabo evaluación por el médico dermatólogo, cuando se apreció cualquier tipo de señal de irritación o sensación de malestar por el uso del producto; de igual forma, se realizó el seguimiento fotográfico de la zona de evaluación.

Al finalizar el estudio se realizó una encuesta de percepción personal frente al uso del producto, en la cual se incluyó información relacionada con reacciones presentadas, efecto despigmentante percibido, beneficios adicionales al aclaramiento del melasma, tales como piel más suave, hidratada, entre otros, además, la impresión general del producto y su posición frente al interrogante de si volvería a usarlo.

*Características del equipo:* las evaluaciones instrumentales del nivel de melanina fueron efectuadas con ayuda de un mexameter® MX 18 (Courage & Khazaka) que mide específicamente el contenido de melanina y hemoglobina (eritema) en la piel. La medida se basa en el principio de absorción.

El mexameter® MX 18 dispone de una sonda que emite luz a tres longitudes de onda definidas. Un receptor mide la luz reflejada por la piel. La posición del emisor y el receptor garantizan

que sólo se difunda y se mida la luz dispersada. La cantidad de luz absorbida por la piel se calcula a partir de la cantidad de luz emitida por el instrumento y la reflejada por la piel, obteniéndose así el índice de melanina (parámetro M):

$$M = (500/\log 5) \{ \log (\text{infrarrojo} - \text{reflexión} / \text{rojo} - \text{reflexión}) + \log 5 \}$$

El contenido de melanina es expresado en unidades arbitrarias en una escala de 0 a 999 (índice de melanina). Cuanto mayor sea el parámetro M mayor cantidad de melanina se detecta (11).

*Medición y reporte de resultados:* para la evaluación de la eficacia despigmentante del producto se tuvieron en cuenta todas las voluntarias incluidas, siempre que fueran objeto de todos los controles en las fechas previstas, puesto que el cambio en el índice de melanina se basa en una comparación de D60 con respecto a D0.

Se calcularon los valores promedio y los coeficientes de variación para el parámetro M (índice de melanina) en el tiempo experimental D0 y D60, el cambio en el índice de melanina ( $\Delta M$ ) entre el área control y área tratada en cada tiempo de evaluación y el porcentaje de variación del  $\Delta M$  a D60 en comparación con D0 para todo el grupo de voluntarias y para las voluntarias consideradas "reactivas" (+). (Se consideró que una voluntaria había sido reactiva si presentó un porcentaje de variación mayor o igual al 10 %).

Se realizó análisis estadístico mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney (Wilcoxon), el cual permitió comparar la variación del índice de melanina antes y después del tratamiento. Se consideró una disminución estadísticamente significativa si el valor de p era menor de 0,05. Los resultados individuales se expresaron en valores absolutos para el parámetro M para cada tiempo experimental en área control y área de tratamiento; en  $\Delta M$  entre el valor del parámetro M obtenido en el área de tratamiento con respecto al área control en cada tiempo de evalua-

ción; en % de variación del  $\Delta M$  de D60 en comparación con D0; y voluntarias reactivas (+) y no reactivas (/).

La interpretación de los resultados se basó en la disminución del índice de melanina de la mancha tras 60 días de uso del producto, lo cual se evidenció en el porcentaje de variación de los valores obtenidos a D60 en comparación con D0 (18-23).

### Aspectos éticos

Los investigadores que participaron en este estudio cumplieron rigurosamente con los lineamientos descritos en el protocolo. Se tuvo información relacionada con la edad, sexo, origen étnico de los voluntarios seleccionados después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión. Todas las voluntarias fueron conscientes de la finalidad, naturaleza y riesgo previsible involucrado con la participación en el estudio firmando el consentimiento informado antes de comenzar. Adicionalmente, dieron su autorización para realizar registro fotográfico de sus rostros y exponer estos registros en un artículo científico.

Previa exposición de los voluntarios al producto se evaluó toda la información pertinente sobre la seguridad y componentes del producto. Se respetaron las normas internacionales médicas en humanos: la Declaración de Helsinki del año 2013. Normas Científicas Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud, Resolución N° 008430 de 1993 y Resolución 2378 de 2008 (12-14).

El Protocolo del estudio obtuvo la aprobación por el Comité de Bioética en Investigación de *Delivery Technologies* (CBI-DT), según acta No. 028/2013, del 4 de octubre de 2013.

## RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran los datos individuales de edad, fototipo, parámetro M en cada tiempo experimental para la zona tratada y control, tanto de voluntarias "reactivas" como "no reactivas"; además se especifican los valores de  $\Delta M$  y el porcentaje de variación al D60 en comparación con D0.

Los valores promedio y desviaciones estándar de la eficacia despigmentante se muestran en el cuadro 2, en el que se comparó la variación del índice de melanina antes y después del tratamiento y se evidenció que el producto despigmentante en gel, redujo con una diferencia significativa la pigmentación de la piel en un 57,7 % en el 89,7 % de los voluntarios, después de 60 días de uso.

El análisis estadístico con el test no paramétrico de Mann-Whitney (Wilcoxon), permitió comparar la variación del índice de melanina antes y después del tratamiento, con un valor de  $p < 0,0000$ . La evaluación de la percepción de las voluntarias evidenció, en general, una buena aceptación del despigmentante en gel con respecto a las características evaluadas: el 72,4 % de las voluntarias refirió un efecto despigmentante muy bueno, 89,7 % de las voluntarias no presentaron ninguna reacción desfavorable y el 96,6 % del panel de voluntarias, volverían a usar el producto (cuadro 3).

Se realizó evaluación dermatológica de la zona de aplicación del producto en cada tiempo de evaluación y ninguna de las voluntarias evidenció signos o síntomas de irritación. En el 100 % de las voluntarias se encontró mejoría visual de la apariencia externa del melasma. En la figura 1 se encuentra el registro fotográfico de la eficacia despigmentante del gel en cinco voluntarias.

**Cuadro 1.** Evaluación instrumental de la eficacia despigmentante del producto

Nº vol	Edad	Foto-tipo	D0				D15				D30				D60				Reactivos
			M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D0 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D15 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D30 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D60 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D60 (Tr-Co)	% Variación ΔM (Tr D60-Tr D0)	
1	49	III	242	294	52	273	269	-4	229	278	50	236	274	37	-28,66	(+)			
2	49	III	221	313	92	191	293	102	228	235	6	205	263	58	-36,82	(+)			
3	33	III	278	298	20	260	300	40	253	297	44	271	289	17	-13,33	(+)			
4	46	III	222	256	34	230	301	71	227	251	24	209	226	17	-50,00	(+)			
5	42	III	223	227	4	229	220	-9	193	215	23	218	222	4	0,00	/			
6	49	III	179	224	45	189	210	21	167	191	24	180	203	23	-49,39	(+)			
8	46	III	192	273	81	170	240	70	177	234	57	177	209	32	-60,66	(+)			
9	45	III	198	278	80	212	268	56	211	248	37	200	252	52	-35,68	(+)			
10	48	III	187	199	11	199	227	28	197	206	9	178	188	10	-8,82	/			
11	53	IV	230	313	83	181	287	105	215	262	47	232	234	2	-97,60	(+)			
12	47	IV	287	366	78	278	329	52	268	322	54	310	322	12	-84,68	(+)			
13	37	III	181	230	48	176	216	40	180	208	28	169	207	38	-20,69	(+)			
14	43	IV	268	343	75	281	281	0	247	280	34	270	289	19	-74,78	(+)			
15	61	IV	311	446	135	307	420	113	277	408	131	357	411	54	-60,00	(+)			
16	57	III	170	284	114	182	266	84	173	228	55	229	241	12	-89,18	(+)			
17	39	III	210	356	147	249	322	74	251	312	61	273	299	26	-82,27	(+)			
18	36	IV	254	345	92	257	361	105	253	305	53	255	322	67	-26,55	(+)			
19	39	III	198	259	61	194	247	53	211	233	22	233	234	2	-97,28	(+)			
20	54	V	422	810	388	370	671	301	451	688	237	466	634	168	-56,82	(+)			



**Cuadro I.** Evaluación instrumental de la eficacia despigmentante del producto (continuación)

Nº vol	Edad	Foto-tipo	D0				D15				D30				D60				Reactivos
			M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D0 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D15 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D30 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D60 (Tr-Co)	M - Zona control	M - Zona Tratada	ΔM D60 (Tr-Co)	% Variación ΔM (Tr D60-Tr D0)	
<b>22</b>	56	IV	310	350	40	309	322	13	293	325	32	320	322	2	-95,00	(+)			
<b>23</b>	43	III	189	253	64	166	235	69	161	230	69	186	229	43	-32,46	(+)			
<b>24</b>	46	IV	252	340	88	215	309	94	209	311	102	213	258	45	-48,68	(+)			
<b>25</b>	39	IV	250	348	99	230	278	48	233	322	89	262	366	104	5,07	/			
<b>27</b>	38	IV	255	373	118	231	328	97	226	332	106	241	301	60	-49,58	(+)			
<b>28</b>	33	IV	247	365	117	237	281	44	304	364	59	227	266	39	-66,48	(+)			
<b>29</b>	42	IV	278	426	148	273	303	30	305	318	13	314	320	5	-96,39	(+)			
<b>31</b>	46	IV	254	319	65	259	270	11	247	282	35	229	250	21	-67,69	(+)			
<b>32</b>	42	IV	285	380	95	289	343	54	287	319	32	290	321	31	-67,83	(+)			

Fuente: *Delivery Technologies S.A.S.*, enero de 2014



**Cuadro 2.** Resultados promedio de la eficacia despigmentante del producto

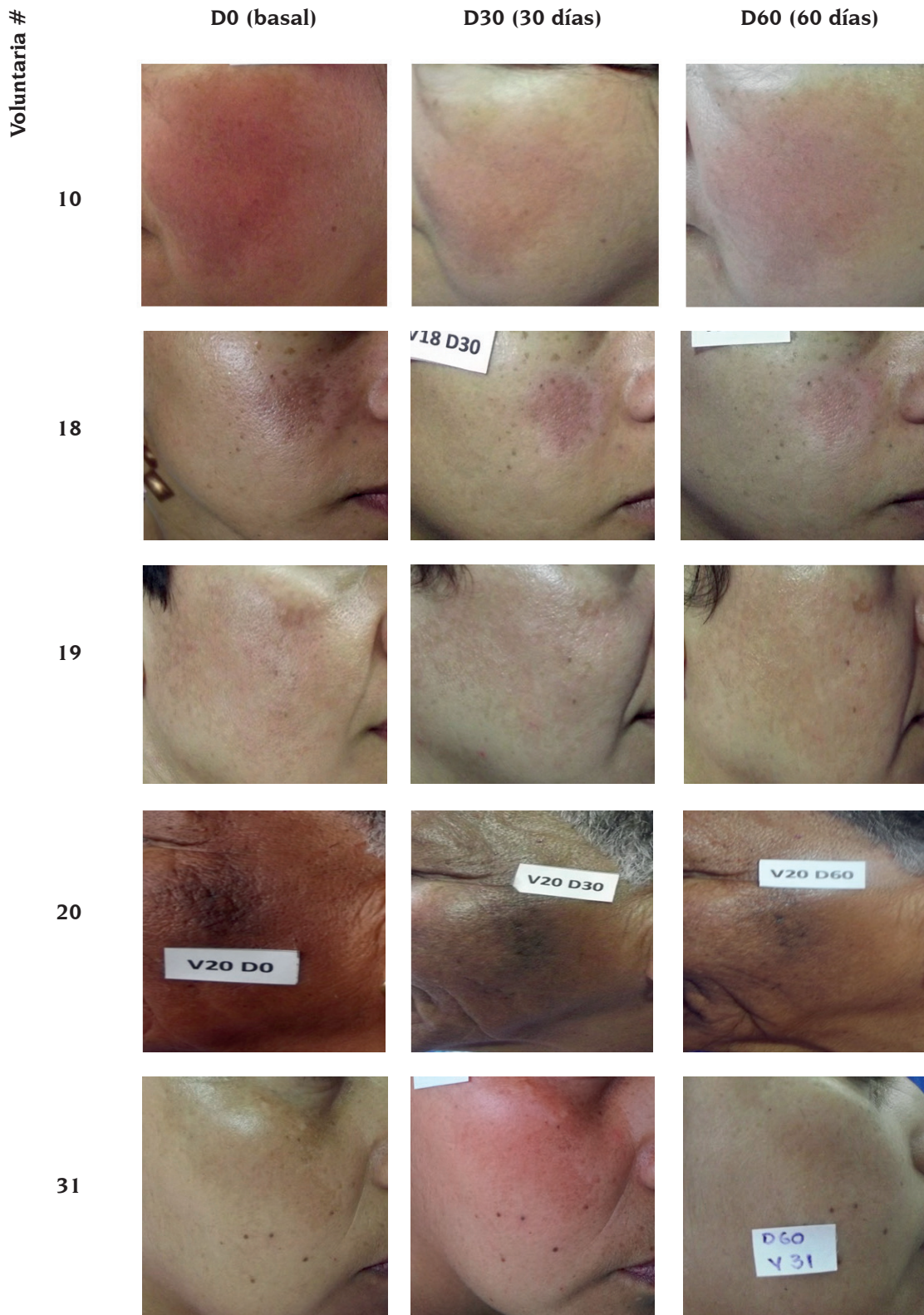
	M - Zona control*	D0 <sup>a</sup> M - Zona tratada*	ΔM D0 (Tr-Co) <sup>a</sup>	M - Zona control <sup>a</sup>	D60 <sup>a</sup> M - Zona tratada <sup>a</sup>	ΔM D0 (Tr-Co) <sup>a</sup>	% Variación ΔM (Tr D60 – Tr D0) <sup>a</sup>	Nº y % voluntarios "reactivos" <sup>a</sup>
<b>Media</b>	244,9	340,1	95,2	250,7	288,5	37,8	-57,70	26 (89,7 %)
<b>CV</b>	22,1	32,6	72,1	25,9	29,6	93,3	46,6	

<sup>a</sup> Voluntarios para los cuales se observa una disminución mayor o igual al 10 % del índice de melanina entre D60 y D0.  
Fuente: Delivery Technologies S.A.S, enero de 2014

**Cuadro 3.** Percepción de las voluntarias frente a diferentes atributos del producto

Aspecto	Calificación	%
Reacción desfavorable	Ninguna	89,7
	Presentó alguna reacción	10,3
	Muy bueno	72,4
Efecto despigmentante percibido	Moderadamente bueno	13,8
	Normal	10,3
	No tan bueno	3,4
	Ninguno	10,3
Beneficios adicionales	Si obtuvieron	89,7
	Piel más hidratada	44,8
	Piel más tersa	17,2
	Piel más suave	41,4
Impresión general del producto	Gustó mucho	82,8
	Gustó moderadamente	13,8
	No gustó pero tampoco disgustó	3,4
Volvería a usarlo	Si	96,6
	Tal vez	3,4

Fuente: Delivery Technologies S.A.S, Enero de 2014



Fuente: Delivery Technologies S.A.S, Enero de 2014

**Figura 1.** Registro fotográfico – Eficacia del producto despigmentante en gel

## DISCUSIÓN

El melasma es una enfermedad compleja caracterizada por pigmentos reticulados a ambos lados de la frente, mandíbula y labio superior, la cual requiere, la mayoría de las veces, múltiples tratamientos. Ha sido tradicionalmente manejado con una combinación de fotoprotección, despigmentantes tópicos y evitar factores desencadenantes (6,10).

Existe una variedad de principios activos que actúan bajo diferentes mecanismos para inhibir la formación de melanina o para disminuir la intensidad de la misma. Dichos mecanismos incluyen inhibición de la oxidación enzimática de la tirosina, inhibición de la formación de radicales libres, acción quelante sobre el cobre e inhibición enzimática de la tirosinasa e inhibición del transporte de la tirosinasa hacia los premelanosomas (2,3,10,26)

Con la asociación de activos de emclarex® y de acuerdo al mecanismo de acción de cada uno de éstos, se reúnen las propiedades despigmentadora y antioxidante de *Ph. emblica* (27-29), el efecto inhibitorio de tirosinasa de diacetilboldine y la acción fotoprotectora de amplio espectro UV- A y UV-B de sus filtros solares.

El método más comúnmente utilizado para el estudio del melasma es el índice de MASI (del inglés *Melasma Area and Severity Index*), que permite precisar la severidad inicial en función de la superficie afectada, el color y la homogeneidad de la mancha, adicionalmente, permite un mejor seguimiento; sin embargo, es un método de medición subjetivo y del cual aún no han sido reportados estudios de validación y fiabilidad (8,30).

En la actualidad, existen equipos que ayudan a medir el color de la piel y el grado de eritema en ella y que disminuyen el grado de subjetividad de la medición visual, tales como el mexáme-

tro, que permite una cuantificación del color en diferentes tipos de piel de manera rápida, reproducible y objetiva (8,11,17,27).

En la revisión bibliográfica realizada previamente al desarrollo del protocolo del estudio de emclarex® se encontraron varios reportes en los que se evaluó el aclaramiento del melasma con el uso de diferentes principios activos y para los cuales se incluyeron sistemas de evaluación de la pigmentación, tanto subjetiva (el más común fue el índice de MASI), como objetiva (técnicas instrumentales no invasivas) (6,8,9,17,25).

En las publicaciones realizadas por Sheth *et al.* y Rendón M *et al.* (6,9), se reportan los resultados de estudios efectuados con principios activos tales como tretinoína, adapaleno, ácido retinóico, entre otros, y para los cuales la severidad del melasma fue evaluada usando el índice de MASI y, aunque se encontraron buenos niveles de reducción en la evaluación del melasma, por ejemplo, 37 % para el grupo tratado con tretinoína, 41 % para el grupo tratado con adapaleno después de 14 semanas de tratamiento, disminución del 68,2 % después de usar isotretinoína al 0,05 % durante 40 semanas y disminución del 32 % después de recibir tratamiento con ácido retinóico al 0,1 %, también fueron frecuentes los efectos secundarios, principalmente irritación.

Los mismos autores coinciden en concluir que las terapias tópicas con una combinación triple de activos, parecen ser el tratamiento más eficaz clínicamente para los pacientes con melasma. Se encontró, por ejemplo, en un estudio de una formulación de 0,4 % de hidroquinona, 0,05 % de tretinoína y 0,01 % de fluocinolona acetónido, una mejora significativa en el índice de MASI del 73 % en pacientes negros y del 95 % en los pacientes negros/hispanos, después de ocho semanas de tratamiento; adicionalmente, los efectos secundarios fueron calificados como leves.

Doo Jin *et al.* (17), realizan un estudio con suero de ácido L-ascórbico al 25 % para evaluar su eficacia en 40 mujeres con melasma moderado a severo y emplearon para la evaluación de la eficacia, tanto el índice de MASI como lecturas con el mexámetro. En la evaluación con el índice de MASI encuentran un valor basal de 15,60 el cual disminuyó a 12,03 después de 16 semanas. En el caso de las medidas no invasivas con el mexámetro, la medición basal para el área tratada fue de 215,01, que disminuyó a 198,75 después de 16 semanas, mientras el área control inició con un índice de melanina de 140,25 y finalizó en 143,33, reportando diferencias estadísticas en la disminución del melasma con ambos métodos de evaluación.

En un estudio en el que se usó extracto oleoso de la mora (25), la severidad del melasma fue evaluada usando el índice de MASI y lecturas con el mexámetro. La puntuación media de MASI mejoró significativamente de  $4,076 \pm 0,24$  al inicio del estudio a  $2,884 \pm 0,25$  en la semana ocho. Las lecturas con el mexámetro mostraron una caída significativa de  $355,56 \pm 59,51$  al inicio a  $312,52 \pm 57,03$  en la semana ocho. En cuanto a los eventos adversos, fue reportada picazón leve en cuatro pacientes.

El estudio de la eficacia de emclarex® fue llevado a cabo con evaluación instrumental del índice de melanina (mexámetro), de la cual se ha encontrado bibliografía que sustenta su buena repetibilidad y sensibilidad, tanto para medidas in vitro como in vivo (8, 11) y con la cual se pudo demostrar que la combinación de activos que contiene emclarex®, brinda resultados en términos de efectividad sobre el aclaramiento del melasma, puesto que después de ocho semanas de aplicación del producto bajo condiciones normales de uso en un panel de 30 voluntarias diagnosticadas con melasma, se evidenció una reducción estadísticamente significativa en las medidas instrumentales del índice de melanina de  $340,1 \pm 111$  al inicio a  $288,5 \pm 85,4$  en la octava semana.

Con la disponibilidad de un sensor como el mexámetro, que pudo ser considerado en algún momento como una técnica instrumental costosa y de difícil consecución, se consiguió concluir de manera objetiva, no invasiva y reproducible la real eficacia del producto evaluado.

Adicionalmente, y a diferencia de los estudios previamente reportados para otros despigmentantes, durante el tiempo de aplicación del emclarex® no se evidenciaron complicaciones, el producto brindó a las voluntarias seguridad y satisfacción en cuanto la mayoría manifestó su interés en continuar con su uso.

## CONCLUSIÓN

Este estudio permitió determinar la eficacia despigmentante del producto emclarex® puesto que mostró un 57,7 % de disminución del índice de melanina en el 89,7 % de los voluntarios diagnosticados con melasma, después de 60 días de uso.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reconocemos y declaramos que, aunque la empresa patrocinadora (Laboratorios Bussié) pagó a Delivery Technologies S.A.S por realizar el estudio, éste fue diseñado, ejecutado y evaluado por los autores sin influencia en el resultado por parte del laboratorio patrocinador. En consideración a este trabajo, los autores convenimos de una forma conjunta establecer que no recibimos por parte de Laboratorios Bussié ningún pago ni financiación para congresos u otro tipo de actividades por realizar el estudio y por escribir este artículo de investigación.

Así mismo, declaramos, no solamente haber llevado a cabo el estudio con rigor adecuado y respetando los principios éticos, sino también haber redactado el manuscrito con claridad y honestidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joachi W. Fluhr. Practical aspects of cosmetic testing. Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2011. Pp. 179-185.
2. Kamakshi R. Fairness via formulations: A review of cosmetic skin-lightening ingredients. *J. Cosmet. Sci.* 2012, 63, 43–54
3. Wilkinson JB, Moore RJ. Decolorantes o aclaradores de la piel. Wilkinson JB, Moore RJ. *Cosmetología de Harry*. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid; 1990. p. 296-307.
4. Ladizinski B, Mistry N, Kundu RV. Widespread use of toxic skin lightening compounds: medical and psychosocial aspects. *Dermatol Clin* 2011; 29: 111-123.
5. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *Journal of Dermatological Science* 2007; 46(2): 111-116
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part II. *J. Am. Acad. Dermatol* 2011; 65(4): 669-714.
7. Gauthier Y. Melasma: clinical and therapeutic management. *EMC-Dermatologie Cosmétologie* 2004; 1: 113–122.
8. Molinar V E, Taylor SC, Pandya AG. What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation? *Dermatol Clin* 2014; 32: 123–135.
9. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54(5): 272-81.
10. Reszko A, Berson D, Lupo MP. Cosmeceuticals: Practical Applications. *Dermatol Clin* 2009; 27: 401–416.
11. Courage+Khazaka electronic GmbH. MEXA-METER ® MX18- Assessing melanin content and erythema level. Germany. [Sitio en internet]. Hallado en URL: <http://www.courage-khazaka.de/index.php/en/all-downloads/downloads-en/file/29-brochmx18cl400e>. Acceso en agosto de 2013.
12. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64a Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013 [Sitio en internet]. Hallado en URL: [http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion\\_Helsinki\\_Brasil.pdf](http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/Declaracion_Helsinki_Brasil.pdf). Acceso en agosto de 2013.
13. República de Colombia. Ministerio de Salud. Resolución No. 008430 de 1993 / Por la cual se establecen las normas académicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Bogotá, Colombia, 1993 (Oct. 4, 1993).
14. Ministerio de la Protección Social. Resolución número 2378 de 2008 / Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas para las instituciones que conducen investigación con medicamentos en seres humanos. Bogotá, Colombia. 2008 (Jun. 27, 2008).
15. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria – ANVISA. Guía para evaluación de la seguridad de productos cosméticos. Brasilia; 2003. Hallado en: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a546f480486402b78e-168f2bd5b3ccf0/guia\\_cosmeticos\\_espanol.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/a546f480486402b78e-168f2bd5b3ccf0/guia_cosmeticos_espanol.pdf?MOD=AJPERES). Acceso en febrero de 2014.
16. The European Cosmetics Association. COLIPA Guidelines. Efficacy evaluation of cosmetic products. Efficacy evaluation guidelines 2008: 4-14.
17. Doo-Jin OH. Clinical efficacy and safety of 25 % l-ascorbic acid (c'ensiltm) for melasma. Department of Dermatology, Busan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University.

18. Chardon A, Crétois I, Housseau C. Comparative colorimetric follow-up on humans of the tannings induced by cumulative exposure of UVB, UVA and UVB + A. 16th IFSCC congress, New York, Preprint 1, 1990, 51-70.
19. Piérard GE, Eemco H. Guidance for the assessment of skin colour. *Jour Europ Acad of Dermatology and Venerology* 1998; 10:1-11.
20. Chardon A, Crétois I, Housseau C. Skin colour typology and suntanning pathways. *International Journal of Cosmetic science* 1991; 13:191-208.
21. Muizzidin N, Marrenus K, Maes D, Smith W. Use of chromameter in assessing the efficacy of anti-irritants and tanning accelerator's. *J. Soc Cosmet. Chem* 1990; 41:369-378.
22. Ok-Sub Lee, Eun-Joung Klm: Skin lightning, *Cosmetics & Toiletries* 1995; 110: 51-56.
23. Zuidhoff HW, Van Rijsbergen JM. Whitening efficacy of frequently used whitening ingredients. *Cosmetics & Toiletries* 2001; 116: 53-59.
24. Staton J. Efficacy testing of skin whitening products. Dermatest Pty Ltd. Published in *Personal Care Asia* 2009.
25. Alvin G. A. Comparative study of the safety and efficacy of 75 % mulberry (*Morus alba*) extract oil versus placebo as a topical treatment for melasma: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial. *J Drugs Dermatol* 2011; 10(9):1025-31.
26. Hernandez CA. Desarrollo de una técnica de medición no invasiva y evaluación de productos despigmentantes en piel [Tesis de Maestría]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2013.
27. Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2): 352-365.
28. Draelos ZD. The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Clin Plastic Surg* 2011; 38: 397-407.
29. Richter AM, Barrera J, Markus RF, Brissett A. Laser skin treatment in non-caucasian patients. *Facial Plast Surg Clin N Am* 22 (2014): 439-446.
30. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Interventions for melasma (Review). *The Cochrane Collaboration*; 2010.



