

# Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick

César Efen Frago-Covarrubias<sup>1</sup>  
Andrés Tirado-Sánchez<sup>2</sup>  
Rosa María Ponce-Olivera<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de tercer año de Dermatología.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Jefa del servicio de Dermatología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

## RESUMEN

**Antecedentes:** el melasma es una hiperpigmentación adquirida, simétrica, caracterizada por manchas color marrón claro a oscuro que afecta zonas de la cara expuestas al sol, con extensión variable. Los objetivos del tratamiento incluyen la prevención, reducción de la severidad, del área afectada y del defecto cosmético. La combinación de ácido kójico, arbutina y ácido glicólico es novedosa, tiene las ventajas de un despigmentante como la hidroquinona, pero con menos efectos secundarios.

**Objetivo:** comparar la efectividad y seguridad (con base en el índice *Melasma Area and Severity Index* [MASI] y en el cuestionario *Melasma Quality of life* [MelasQoL]) de la combinación de ácido kójico, arbutina y ácido glicólico vs hidroquinona en el tratamiento del melasma.

**Material y método:** estudio clínico prospectivo, con distribución al azar, abierto, unicéntrico, no controlado, en el que se incluyeron 63 pacientes: 33 pacientes (grupo A) recibieron tratamiento con la triple combinación y en 30 pacientes (grupo B) se aplicó hidroquinona 4% diariamente por la noche durante tres meses. En cada visita mensual, total de tres, se evaluaron los efectos secundarios.

**Resultados:** el patrón clínico más frecuente fue el de melasma centrofacial, el MASI promedio del grupo A fue de  $10.68 \pm 5.19$  y el del B de  $7.32 \pm 5.81$  ( $p=.001$ ). En el grupo A la reducción del MASI promedio fue de  $7.2 \pm 4.22$  (2.3-15), mientras que en el grupo B se encontró como promedio un MASI de  $4.98 \pm 4.2$ . Ambos resultados fueron estadísticamente significativos ( $p=.001$ ). Los efectos secundarios fueron: eritema, ardor e irritación en ambos grupos, principalmente en el grupo A.

**Conclusión:** la triple combinación fue igual de efectiva que la aplicación de hidroquinona, aunque tuvo efectos secundarios con más frecuencia.

**Palabras clave:** melasma, hiperpigmentación, hidroquinona, arbutina, ácido glicólico, ácido kójico, MASI, MelasQoL.

Recibido: 1 de octubre 2014

Aceptado: 28 de abril 2015

**Correspondencia:** Dra. Rosa María Ponce Olivera  
Dr. Balmis 148  
06726 México, DF  
doctoraponce@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Fragoso-Covarrubias CE, Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:263-270.

## ***Efficacy and safety of the combination of arbutin 5% + glycolic acid 10% + kojic acid 2% versus hydroquinone 4% cream in the management of facial melasma in Mexican women with Fitzpatrick skin type III-IV***

### **ABSTRACT**

**Background:** Melasma is an acquired hyperpigmentation, characterized by symmetrical light to dark brown spots that affects areas of the face exposed to the sun with a variable length. Treatment goals include prevention, reduction in the severity, the affected area and the cosmetic defect. The combination of kojic acid, arbutin and glycolic acid is a novel treatment, having the advantages of depigmentation such as hydroquinone but with fewer side effects.

**Objective:** To compare the effectiveness and security (based on Melasma area and severity index [MASI] and the Spanish-Melasma Quality of life questionnaire [Sp-MelasQoL]) of the combination of kojic acid, arbutin and glycolic acid vs hydroquinone in the treatment of melasma.

**Material and method:** A prospective, randomized, open, single-center study included 63 patients: 33 for A group, who received treatment with the triple combination and 30 for B group who received hydroquinone 4% applied daily at night for three months. A total of three monthly visits were performed, in which the side effects were evaluated.

**Results:** The most frequent clinical pattern of melasma was centrofacial, the average MASI in group A was  $10.68 \pm 5.19$  and  $7.32 \pm 5.81$  in group B ( $p=.001$ ). In group A, the mean reduction was MASI  $7.2 \pm 4.22$  (2.3-15), while for the B group was  $4.98 \pm 4.2$  MASI. Both results were statistically significant ( $p=.001$ ). Side effects were erythema, burning and irritation in both groups, mainly in A group.

**Conclusion:** The triple combination was equally effective than hydroquinone, although with more frequently occurrence of side effects.

**Key words:** melasma, hiperpigmentation, hydroquinone, arbutin, glycolic acid, kojic acid, MASI, MelasQoL.

### **ANTECEDENTES**

El melasma es una hiperpigmentación adquirida, simétrica, que se distingue por manchas color

marrón claro a oscuro, de formas irregulares, que afecta zonas de la cara expuestas al sol y que pueden tener una extensión variable. En su sinonimia se encuentran los términos cloasma,

## ANTHELIOS XL

máscara del embarazo y, con más frecuencia, paño. En México, 60% de la población la padece en algún grado; es 90% más frecuente en mujeres.

Esta enfermedad tiene evolución crónica y recidivante, es un verdadero reto terapéutico, además de repercutir en la calidad de vida (habitualmente no correlacionado con la severidad y estrés emocional de quienes lo padecen). Existen herramientas para medir de manera objetiva y uniforme la severidad clínica y el efecto en la calidad de vida: el índice MASI (del inglés *Melasma Area and Severity Index*) y el cuestionario de la calidad de vida de pacientes con melasma (MelasQOL).

Los principales objetivos del tratamiento incluyen la prevención y la reducción en la severidad de la recurrencia, del área afectada, del defecto cosmético y tiempo menor de reducción del pigmento, todo esto con los menores efectos secundarios. La hidroquinona sigue siendo el pilar del tratamiento farmacológico; sin embargo, debido a sus efectos irritativos locales, se hacen necesarias nuevas opciones de tratamiento. La combinación de ácido kójico, arbutina y ácido glicólico es novedosa, tiene las ventajas de un despigmentante como la hidroquinona, pero con menos efectos secundarios y un perfil de seguridad adecuado.

El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia (basada en el índice MASI y en el cuestionario MelasQoL) y la seguridad de un preparado con arbutina 5%, ácido glicólico 10% y ácido kójico 2% en crema en mujeres con fototipo III-IV con melasma, en comparación con hidroquinona a 4%.

### **MATERIAL Y MÉTODO**

Estudio clínico prospectivo, con distribución al azar, abierto, unicéntrico, no controlado, con

una muestra calculada de 78 pacientes y duración de seis meses. El proyecto lo autorizó el Comité de Ética y de Investigación del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Se incluyeron todas las pacientes con fototipo III-IV de Fitzpatrick, con diagnóstico clínico de melasma facial, registradas en la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga que otorgaran su consentimiento para participar en el estudio. No se incluyeron pacientes con tratamiento previo u otro tratamiento experimental al menos un mes antes, con mal apego al tratamiento o que cursasen con dermatosis infecciosas, inflamatorias o neoplasias malignas en el área de melasma, pacientes con hipotiroidismo, hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, que tomaran anticonceptivos, cloroquina, fototerapia o estuvieran embarazadas al momento del estudio.

Se realizó una selección aleatoria de pacientes a quienes se les asignó a un grupo de tratamiento. El grupo A recibió tratamiento con arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema, aplicado diariamente por la noche en la hemicara asignada durante un periodo de tres meses. Al grupo B se le indicó la aplicación de hidroquinona 4% diariamente por las noches durante tres meses. A ambos grupos se les indicó la aplicación de un protector solar mayor de 30 FPS cada cuatro horas durante el día, así como protección física diaria contra luz ultravioleta mientras estuvieran dentro del protocolo. Se valoró la mejoría clínica con base en el índice MASI con una medición basal y posteriormente en cada visita mensual (en total tres), en las que se evaluaron los efectos secundarios. Al inicio y al final del estudio se aplicó el cuestionario MelasQoL en español para medir el efecto en la calidad de vida. En cada visita se realizó un control iconográfico de frente, perfil y acercamiento a la mancha objetivo.

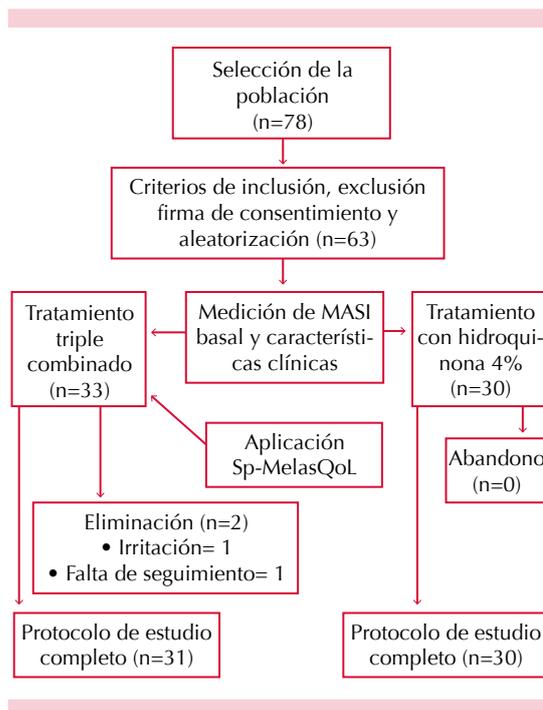
Se realizaron estadísticas descriptivas de las variables continuas (media, desviación estándar, máximo y mínimo). Para el análisis comparativo entre las diferentes mediciones se utilizó la prueba de Friedman, mientras que para el análisis de las mediciones se usó la prueba de *t* para muestras dependientes.

## RESULTADOS

Se incluyeron 63 pacientes, de las que 33 se asignaron al grupo A (arbutina 5% + ácido kójico 2% + ácido glicólico 10%) y 30 pacientes al grupo B (hidroquinona 4%). Una paciente del grupo A abandonó su tratamiento debido a efectos secundarios (irritación con manchas posinflamatorias) y otra paciente de ese grupo se excluyó porque no completó su tratamiento posterior al padecer una reacción acneiforme (Figura 1). El promedio de edad de las pacientes

de ambos grupos fue de  $45.41 \pm 7.24$  años (límites: 29 y 59). El patrón clínico más frecuente fue el de melasma centrorfacial (mejillas, frente, nariz, labio superior y mentón) en 33 pacientes, seguido del malar en 21 pacientes y mandibular en 7 (región de las ramas de la mandíbula).

En cuanto a la severidad del melasma, según el índice MASI, se clasificaron tres grupos: melasma leve (puntaje  $\leq 15$ ), moderado (puntaje de 16 a 31 puntos) y severo ( $\geq 32$  puntos). En el grupo A, 28 de 31 pacientes tenían melasma leve y tres pacientes, melasma moderado. En el grupo B, 26 de 30 pacientes tenían melasma leve y cuatro pacientes, melasma moderado. Al inicio del estudio, en las pacientes del grupo A el índice MASI fue de  $10.68 \pm 5.19$  (límites: 4.6 y 21.7). En el grupo B el índice MASI promedio basal fue de  $7.32 \pm 5.81$  (límites: 1.8-23.6). Figura 2



**Figura 1.** Flujograma del estudio. MASI: índice *Melasma Area and Severity Index*.



**Figura 2.** Paciente del grupo A con índice MASI inicial (A) de 17.4 y de 11.1 a tres meses de tratamiento (B).

## ANTHELIOS XL

El puntaje promedio del cuestionario de la calidad de vida en pacientes con melasma (MelasQoL) en las pacientes del grupo A al inicio del tratamiento fue de  $40.18 \pm 21.15$  (límites: 7 y 67).

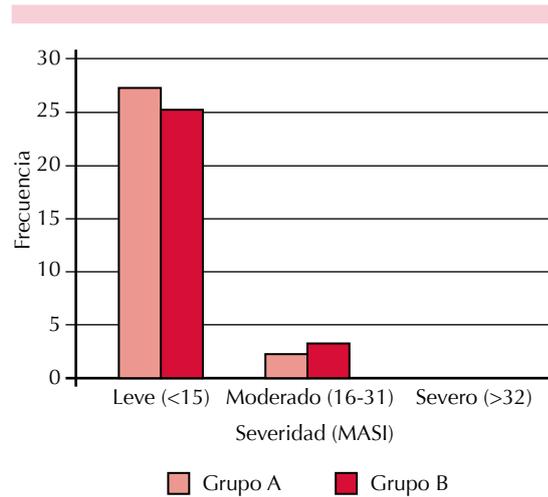
Todas las pacientes se valoraron mes con mes hasta completar tres meses de seguimiento. En el grupo A se encontró una reducción del índice MASI promedio de  $7.2 \pm 4.22$  (límites: 2.3 y 15), mientras que en el grupo B se encontró como promedio un MASI de  $4.98 \pm 4.2$  (límites: 0.9 y 19.6). Figuras 3 y 4

El puntaje del cuestionario MelasQoL del grupo A al final del estudio fue de  $33.12 \pm 17.79$  (límites: 2.3 y 56).

Al compararse los puntajes del índice MASI iniciales y finales en ambos grupos, se encon-



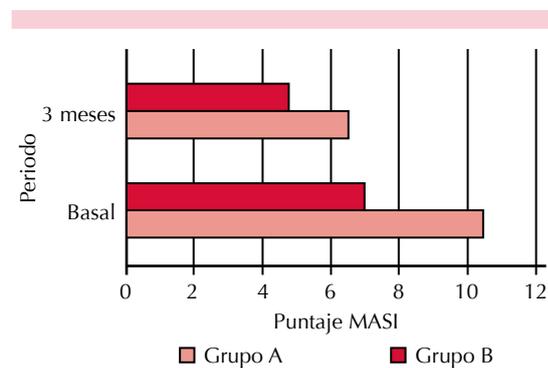
**Figura 3.** Paciente del grupo B con índice MASI inicial (A) de 11.1 y de 7.6 a tres meses de tratamiento (B).



**Figura 4.** Comparación de la severidad clínica del melasma en ambos grupos.

tró una diferencia significativa (grupos A y B con  $p=.001$ ). Esta diferencia fue mucho mayor principalmente a los tres meses de tratamiento. Al compararse los puntajes del cuestionario MelasQoL al inicio y al final del tratamiento también hubo una reducción significativa con el tratamiento ( $p=.001$ ). Figura 5

Los efectos adversos fueron más marcados en el grupo A. El más frecuente fue eritema en 12 de 31



**Figura 5.** Comparación de la efectividad del tratamiento.

pacientes, seguido de ardor e irritación en 8 de 31 pacientes y descamación en una paciente. Dos pacientes mostraron efectos secundarios severos: la primera tuvo irritación severa que ameritó tratamiento con esteroide de baja potencia y dejó como secuela pigmentación posinflamatoria. La segunda paciente tuvo, a la mitad del tratamiento, una reacción acneiiforme, que no se pudo asociar concretamente con la administración del preparado. En el grupo B sólo ocurrió eritema leve, descamación mínima y ardor leve, en una paciente cada uno. No se requirió tratamiento adicional en ningún grupo.

## DISCUSIÓN

El melasma o cloasma, también conocido como paño, vocablo que proviene del griego “*melas*” que significa negro y “*chloazein*”, verde, es una enfermedad adquirida que afecta a millones de personas en todo el mundo. Puede desencadenarse o exacerbarse por la exposición solar y hormonal. Aún se desconoce mucho acerca de su patogenia.<sup>1-4</sup>

Esta enfermedad se define como una hiperpigmentación adquirida, simétrica, que se distingue por manchas que van de marrón claro a oscuro, de formas irregulares, que afecta zonas de la cara expuestas al sol (principalmente las mejillas, la frente, el labio superior y el mentón) y que pueden tener una extensión variable.<sup>1,2,5,6</sup>

El melasma afecta, incluso, a 5 millones de personas en el mundo, principalmente a mujeres. Cerca de 9% de las mujeres latinas lo padecen.<sup>7,8</sup> En la consulta del servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga es el tercer motivo de consulta, según las estadísticas de 2012. Estudios en la población latina indican que 41% de las mujeres lo padece posterior a un embarazo y antes de la menopausia.<sup>4</sup> Sólo 25% de las mujeres que inicia algún método

de anticoncepción padece esta enfermedad. En México, 60% de las mujeres pueden padecerlo y cerca de 50% de las mujeres embarazadas lo sufre; su severidad se incrementa de manera proporcional al número de embarazos.<sup>2,3,9-11</sup> De todas las pacientes, 48% tiene el antecedente familiar de padecerlo.<sup>12,13</sup>

En 2009, Young efectuó un estudio en el que identificó que los principales factores desencadenantes del melasma son el embarazo (42% aparece durante y 26% después del mismo), anticonceptivos hormonales, antecedente familiar y exposición solar. En el caso de nuestra población, la mayoría de las pacientes había iniciado el cuadro durante o después de un embarazo y tenía el antecedente familiar. Aunque la mayoría de las pacientes se dedicaba al hogar, hasta el momento no tenemos una herramienta objetiva para asegurar que el tiempo de exposición solar en sus actividades cotidianas sea directamente proporcional a la severidad del melasma. Además, tampoco se conoce el papel que juega la interacción entre la radiación ultravioleta, el grosor de la epidermis, la cantidad de anexos y los diversos hallazgos histológicos en la patogenia de la enfermedad.<sup>14</sup>

El aspecto “desfigurante” y el efecto que tiene en la percepción personal, el aspecto emocional y el comportamiento social de quienes lo padecen constituyen al melasma no sólo una enfermedad meramente cosmética, sino un proceso morboso de alta complejidad. La herramienta más objetiva para valorar el efecto en la calidad de vida es el MelasQoL validado al español. En este estudio utilizamos esta escala para objetivizar la percepción en el alivio de la enfermedad por parte de las pacientes; sin embargo, a pesar de la mejoría calculada por el índice MASI, la reducción en el puntaje del cuestionario MelasQoL no se correlacionó con los datos clínicos. Esto sólo confirma la repercusión psicossocial de la enfermedad sin importar la severidad.<sup>9,10</sup>

## ANTHELIOS XL

A pesar de que hoy día existen muchas opciones terapéuticas, la reincidencia del melasma asociada con su origen multifactorial constituye un reto importante. Por ello, es indispensable que la elección del tratamiento contra el melasma se sustente en una excelente historia clínica, una buena exploración física y en la corrección de los factores desencadenantes o asociados.

La hidroquinona (1,4 dihidroxibenceno) se ha administrado por mucho tiempo a pesar de la controversia que existe respecto de sus efectos secundarios, convirtiéndose en el patrón de referencia para el tratamiento del melasma. El mecanismo de acción es bloqueando principalmente la tirosinasa al unirse a las moléculas de cobre, cofactor indispensable en la síntesis de melanina. Además, ejerce un efecto en la degradación de los melanosomas y tiene un efecto en la supresión de ADN y ARN. Los principales efectos secundarios consisten en irritación mínima acompañada de prurito, ardor y dermatitis alérgica.<sup>15</sup>

El ácido kójico es una molécula producida por *Aspergilline oryzae* y *Penicillium* sp. Su mecanismo de acción es como quelante del cobre en el sitio activo de la reacción enzimática de la tirosinasa; no es un medicamento aceptado como monoterapia en el tratamiento del melasma.<sup>8</sup> La arbutina es un  $\beta$ -D-glucopiranosido derivado de la hidroquinona, obtenido de la *uva-ursi folium* que se puede encontrar en la mora azul y en el arándano. Su mecanismo de acción es mediante el bloqueo de la tirosinasa y de la 5,6-hidroxi-quindol-2carboxilato polimerasa, inhibiendo la maduración de los melanosomas y en la polimerasa DHICA, así como en la proteína ligada a plata en estos organelos.<sup>15-17</sup> Hasta el momento no existe una sola publicación en la bibliografía mundial que evalúe la administración de la triple combinación.<sup>18,19</sup>

Entre los efectos secundarios más comunes en el tratamiento con el preparado de arbutina 5%

+ ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% se encontraron principalmente eritema y ardor-irritación. Estos efectos secundarios ocurrieron, a referir de las pacientes, durante la aplicación del preparado y de manera transitoria así como al día siguiente. De lo anterior se puede concluir que la administración de hidroquinona tiene mucho mejor margen de tolerancia y seguridad porque los efectos secundarios ocurren en menor proporción.

No obstante, la administración de hidroquinona debe vigilarse de cerca porque pueden ocurrir efectos propiamente tóxicos en los melanosomas y ocronosis causada probablemente por el depósito de sustancias derivadas del ácido homogentísico. Esto constituye su principal desventaja y la limitante para su administración por determinado tiempo.

En nuestro estudio, según el índice MASI, la aplicación del preparado con arbutina, ácido glicólico y ácido kójico no mostró tener un efecto estadísticamente diferente respecto de la hidroquinona, pero tuvo menor seguridad por los efectos secundarios que ocurrieron en la cara. Sin embargo, se debe considerar que este compuesto se aplica en el mismo horario y con la misma sencillez que la hidroquinona, lo que permite que el acceso a este tratamiento, independientemente del costo económico, sea una buena opción de tratamiento contra el melasma en la población mexicana.

## CONCLUSIONES

El melasma es una enfermedad de origen multifactorial, resistente y con alto efecto en la calidad del vida de los pacientes, es frecuente en mujeres mexicanas. La combinación de arbutina, ácido glicólico y ácido kójico constituye una opción terapéutica nueva y efectiva para el tratamiento del melasma, aunque con frecuencia causa efectos secundarios, principalmente eritema,

ardor e irritación, que se alivian sin necesidad de tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Arellano-Mendoza I, Arias-Gómez I, Barba-Gómez J, Elizondo-Rodríguez A y col. Melasma. Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *Dermatología CMQ* 2007;5:112-122.
2. Seth VM, Pandya AG. Melasma: A comprehensive update: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:689-697.
3. Torres Álvarez B, Mesa Barza IG, Castanedo Cázares JP, Fuentes Ahumada C, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: Evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol* 2011;33:291-295.
4. Seth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:699-711.
5. Young Kang H, Ortonne JP. Melasma update. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:110-113.
6. Escutia Muñoz B, Quevedo Estébanez E, Botella Estrada R. Tratamiento del melasma. *Piel* 2010;25:405-410.
7. Lieu TJ, Pandya AG. Melasma quality of life measures. *Dermatol Clin* 2012;30:269-280.
8. Cestari T, Arellano I, Haxsel D, Ortonne JP, Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma en Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:760-772.
9. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, Gige TC, et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:151-156.
10. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. *Int J Dermatol* 2006;45:285-288.
11. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1254-1562.
12. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors- an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:5-6.
13. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, et al. Aggravating factors form melasma: a prospective study in 197 tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1060-1069.
14. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LD, Miot HA. Risk factors for facial melasma in woman: a case control study. *Br J Dermatol* 2014;171:588-594.
15. Ritter CG. Extra-facial melasma: clinical, histopathological and immunohistochemical case control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:1088-1094.
16. Del Rosso JQ. The use of topical azelaic acid for common skin disorders other than inflammatory rosacea. *Cutis* 2006;77:22-24.
17. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, et al. A clinical, prospective randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42:153-156.
18. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13:265-279.
19. Fabbrocini G, De Vita V, Marasca C, Palmisano F, Monfrecola G. Salicylic acid for the treatment of melasma: new acquisition for monitoring the clinical improvement. *Skin Res Technol* 2013;19:466-473.