

# Tratamiento del melasma con ácido tranexámico

– opción terapéutica versátil –

Dra. María Clara Pointis\*, Dra. Fátima Anahí Echaury\*\*

\* *Especialista en Dermatología. Subespecialista en Estética Integral. Diplomada en Oncología cutánea Sanatorio Italiano. Asunción, Paraguay.*

\*\* *Especialista en Dermatología. Subespecialista en Estética Integral Dermato Center. Clínica Dermatológica. Hospital Regional del Instituto de Previsión Social, Ciudad del Este, Paraguay.*

**Resumen.** El melasma es una condición dermatológica caracterizada por hiperpigmentación marrón clara en zonas fotoexpuestas.

El ácido tranexámico actúa en el melasma inhibiendo la interacción queratinocito-melanocito, disminuyendo la vascularización local y la melanogénesis. Puede ser indicado en esquemas tópicos, intradérmicos y sistémicos con diferente efectividad. Su utilización sistémica es muy efectiva con mejoría del melasma de hasta el 90% de los pacientes.

Como efecto adverso más temido se menciona el riesgo de cuadros tromboembólicos, por lo cual antes de indicarlo se debe indagar sobre el uso de anticonceptivos, terapia hormonal, embarazo, antecedentes de trombosis venosa profunda o coagulopatías.

**Abstract.** Melasma is a dermatological condition characterized by light brown hyperpigmentation in photo-exposed areas.

Tranexamic acid acts on melasma by inhibiting keratinocyte-melanocyte interaction, reducing local vascularization and melanogenesis. It can be indicated in topical, intradermal and systemic schemes with different effectiveness. Its systemic use is very effective with improvement of melasma in 90% of patients.

The risk of thromboembolic conditions is mentioned as the most feared adverse effect, so before indicating it, it is necessary to inquire about the use of contraceptives, hormonal therapy, pregnancy, a history of deep vein thrombosis or coagulopathies.

**Palabras clave:** melasma, ácido tranexámico, tratamiento sistémico.

**Keywords:** melasma, tranexamic acid, systemic treatment.

## Melasma

El melasma, anteriormente conocido como cloasma<sup>(1)</sup> es una frecuente condición dermatológica crónica y adquirida, que se caracteriza por una hiperpigmentación difusa, de coloración marrón clara, con bordes mal definidos que afecta principalmente zonas fotoexpuestas<sup>(2-4)</sup>. Esta discromía se localiza preferentemente en mejillas, labio superior, nariz, mentón y frente.



M. C. Pointis



F. A. Echaury

E-mail: clerpointis@gmail.com

Se clasifica clínicamente en tres patrones:

- centrofacial,
- malar y
- mandibular.

El más frecuente es el centrofacial pero pueden presentarse patrones combinados<sup>(5)</sup>. Afecta principalmente a mujeres en la tercera década de la vida con predominio en fototipos altos (III-VI).

La causa y fisiopatología exacta del melasma no se ha esclarecido completamente, pero varios factores han sido implicados, como la genética del paciente, edad, género, hormonas femeninas, disfunción tiroidea, cosméticos y medicamentos como las hidantoínas y anticonceptivos orales. Sin embargo en todos los casos la exacerbación del mismo se relaciona con la exposición solar<sup>(2,3)</sup>.

La histopatología muestra a nivel epidérmico un número aumentado de melanocitos y melanosomas, observándose en la dermis aumento de la vascularización<sup>(2)</sup>.

### Índice MASI de severidad y área del melasma (0 a 48 puntos)

A: área; H: homogeneidad; P: pigmentación.

#### Evaluación de 4 A

- Frente (30% de la puntuación)
- Región malar derecha e izquierda (30% de la puntuación cada una)
- Mentón (10% de la puntuación)

#### A de la zona afectada (0 a 6 puntos)

- 0 = no afectada
- 1 = afectación menor al 10%
- 2 = afectación entre el 10 y el 29%
- 3 = afectación entre el 30 y el 49%
- 4 = afectación entre el 50 y el 69%
- 5 = afectación entre el 70 y el 89%
- 6 = afectación entre el 90 y el 100%

#### Grado de P y H (0 a 4 puntos)

- 0 = ausente
- 1 = leve
- 2 = moderado
- 3 = marcado
- 4 = máximo

**MASI score:** frente (0,3 x A x [ P+H]) + región malar derecha (0,3 x A x [ P+H]) + región malar izquierda (0,3 x A x [ P+H]) + mentón (0,1 x A x [ P+H])

*MASI: Melasma Area and Severity Index. En algunos estudios se ha utilizado la escala modificada del MASI (MASIm, 0 a 24 puntos), la cual agrupa en un solo ítem llamado oscurecimiento (darkness [D]) la P y la H, con una puntuación de 0 a 4 (ausente, muy leve, leve, marcado y grave)*

Aunque no constituye un trastorno físico importante es un cuadro con fuerte impacto psicológico y social para muchos pacientes.

La gravedad del melasma se puede cuantificar con la escala *Melasma Area and Severity Index (MASI)* (ver tabla 1), si bien esta escala no es habitualmente utilizada en la práctica diaria, ha sido útil para valorar respuesta a diferentes terapias en la mayoría de ensayos clínicos<sup>(2)</sup>.

### Tratamiento del melasma

El **tratamiento ideal** sería aquel que mejore las lesiones en el menor tiempo posible, con pocos efectos adversos y que prevenga las recaídas. Conseguir esto es difícil y muchas veces los resultados son decepcionantes.

Se han desarrollado múltiples terapias tópicas, intralesionales, sistémicas, peelings, láser entre otros pero lo fundamental para todas ellas es asociarlas a una eficaz protección contra la radiación ultravioleta.

### Tratamiento del melasma con ácido tranexámico

El **ácido tranexámico** constituye actualmente una opción terapéutica eficaz y versátil, que puede ser utilizada

en el tratamiento del melasma en diferentes modalidades y en combinación con otras terapias.

### Reseña histórica

El ácido tranexámico o ácido trans-4-aminomethylciclohexane carboxílico (AT) es un análogo sintético de la lisina, se trata de un fármaco **antifibrinolítico** que fue descubierto por Utako Okamoto, una médica japonesa quien investigaba agentes capaces de evitar hemorragias post parto hacia el año 1962. Actúa bloqueando el sitio de unión de la lisina al plasminógeno, inhibiendo de ésta manera la fibrinólisis. Posteriormente fue ampliamente utilizado en el tratamiento de diferentes afecciones con trastornos de la coagulación como hemofilias y en cirugías como las cardiopulmonares o artroplastias<sup>(3,6)</sup>.

Es un fármaco relativamente nuevo para el tratamiento del melasma, fue reportado por Nijor Sadako en Japón en 1979 quien se encontraba probándolo en el tratamiento de un paciente con urticaria crónica.

Aunque se trató de un hallazgo accidental despertó el interés de varios investigadores quienes iniciaron a probar su eficacia en pacientes con melasma.

Como agente despigmentante es utilizado en forma **tópica, intradérmica y por vía oral** con buenos resultados.

Aunque se trata de una terapia prometedora, aún no ha sido aprobado por la FDA para su uso en melasma, por ello su utilización continua siendo controversial<sup>(7)</sup>.

### Mecanismo de acción

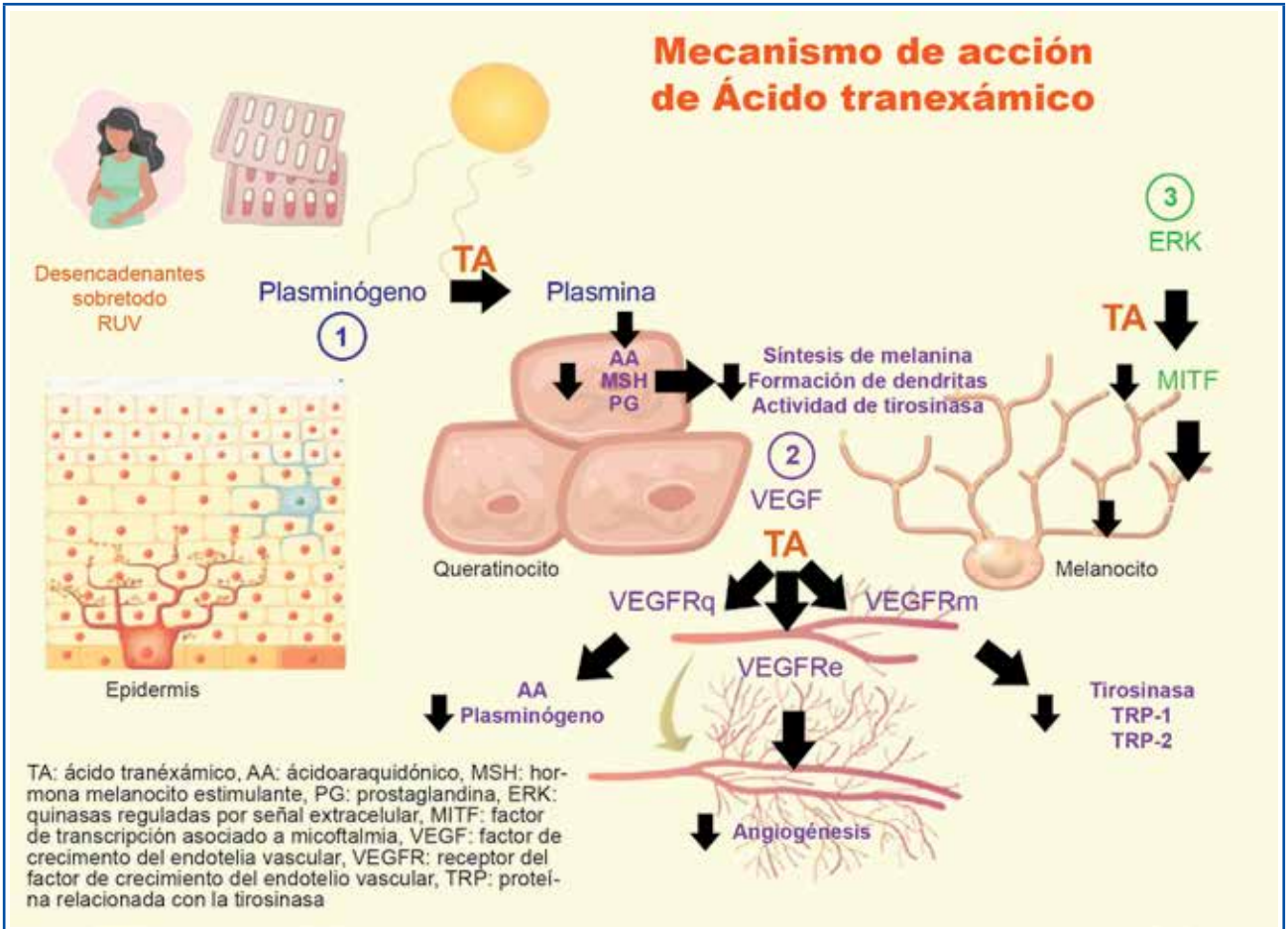
El mecanismo de acción del AT en el melasma no está del todo dilucidado, pero existen hipótesis que sugieren que actuaría inhibiendo la interacción queratinocito-melanocito, disminuyendo la vascularización local y la melanogénesis a través de intervenciones que exponemos a continuación.

La plasmina favorece la liberación intraqueratinocítica de ácido araquidónico (AA) y la hormona melanocito estimulante alfa ( $\alpha$ -MSH), éstas a su vez estimulan la síntesis de melanina en los melanocitos.

La plasmina es inducida por rayos UV a nivel cutáneo y el AT impide su activación por inhibición reversible del activador del plasminógeno titular<sup>(2-4)</sup>. La radiación ultravioleta además induce la liberación intracelular de prostaglandinas en los queratinocitos, las mismas activan vías de señalización implicadas en el crecimiento, diferenciación y apoptosis de melanocitos. La PGE2 estimula la formación de dendritas y la actividad de la tirosinasa, el AT inhibe su liberación y además interviene en la activación del sistema autofágico celular, favoreciendo la degradación de los melanosomas<sup>(2,3)</sup>.

La radiación solar también estimula la producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor básico de crecimiento de fibroblastos ( $b$ -FGF) y la IL 8.

## Mecanismo de acción de Ácido tranexámico



**Figura 1 Mecanismo de acción del ácido tranexámico.** Hipótesis de cómo podría disminuir la melanogénesis y la angiogénesis:

1. Evitando la activación de la plasmina a partir del plasminógeno con la consecuente disminución de AA, MSH, PG;
2. Actuando sobre receptores de VEGF disminuyendo la angiogénesis y la melanogénesis;
3. A través de la vía de señalización ERK disminuyendo el MIF.

El VEGF interactúa con los receptores del VEGF (*VEGFR*) presentes en células endoteliales, queratinocitos y melanocitos. Al activarse los *VEGFR* queratinocítico dentro de los mismos se liberan AA y plasminógeno que potencian la melanogénesis. Al hacerlo los *VEGFR* de los melanocitos es estimulada la síntesis y liberación de proteínas melanogénicas como la tirosinasa y proteínas relacionadas con la tirosinasa (*TRP-1* y *TRP-2*) y por último, al activarse los *VEGFR* endoteliales aumenta la angiogénesis.

El AT podría disminuir la liberación del AA, la melanogénesis y la proliferación vascular mediante la inhibición de la activación de estos receptores *VEGFR*<sup>(1,3)</sup>.

En biología molecular las quinasas reguladas por señales extracelulares (*ERK*) son moléculas que forman parte de una ruta de señalización intracelular, involucradas en la regulación de funciones como la mitosis y la regulación de las síntesis de proteínas en células eucariotas. El AT actúa sobre las *ERK* e induce la degradación del

factor de transcripción asociado a microftalmia (*MIF*). El *MIF* es un factor clave que regula enzimas involucradas en la melanogénesis<sup>(3)</sup> (ver figura 1).

Todas estas interacciones resultan complejas y requieren de más investigación para ser esclarecidas y de esa manera comprender cómo actúa esta prometedora molécula en el tratamiento del melasma, uno de los retos más difíciles de la dermatología actual.

### Esquemas terapéuticos y técnicas de aplicación

Existen numerosos estudios que exponen técnicas y esquemas terapéuticos utilizando AT en forma:

- sistémica,
- tópica e
- intradérmica.

A continuación mencionamos datos y resultados interesantes obtenidos por algunos de ellos.

## Tratamiento sistémico

La dosis VO de AT utilizada para melasma oscila entre los 500 y 1500 mg/día y es indicada durante al menos 2 a 6 meses<sup>(2,4,7-9)</sup>.

En un estudio retrospectivo con 561 pacientes tratados con AT por VO durante una media de 4 meses, Lee et al. obtuvieron mejoría del melasma en casi 90% de los casos.

Los mejores resultados fueron observados en pacientes sin antecedentes familiares y cuyo melasma se manifestó por primera vez en la edad adulta, comparándolos con aquellos con cuadros de mayor tiempo de evolución.

Solo el 7% de éstos pacientes sufrieron efectos secundarios, leves y transitorios que consistieron en molestias abdominales y cefaleas mayormente.

Se recomienda la introducción del tratamiento sistémico con AT luego de 3 meses de escasa respuesta a la terapia convencional<sup>(10,11)</sup>.

## Tratamiento intradérmico

La técnica de aplicación intradérmica de AT utilizada en diversos estudios consiste en microinyecciones del producto a una concentración 4 a 20 mg/mL cada 1, 2 o 4 semanas y el número de sesiones oscila entre 8 a 12<sup>(2,5,12-14)</sup>.

En un estudio a «*cara partida*» Menon A. evaluó la seguridad y eficacia del AT a una concentración de 4 mg/mL aplicado mediante microagujas en comparación con la aplicación de vitamina C al 20%, en el tratamiento del melasma en 30 pacientes. Se realizaron 2 sesiones con intervalo de 1 mes entre cada una (*semanas 0 y 4*). Se obtuvo mejoría del melasma en ambos grupos, siendo más evidente con el AT, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>(15)</sup>.

Con esta modalidad de aplicación pocos estudios realizados en humanos han sido concluidos correctamente, muchos de ellos no son estadísticamente significativos o les falta grupo control.

Se observó recurrencia del melasma en más del 60% de los casos hacia la semana 48, sin embargo el índice MASI se mantuvo mejor que al inicio del tratamiento, con satisfacción por parte de la mayoría de los pacientes y sin efectos secundarios de importancia<sup>(9,12)</sup>.

## Tratamiento tópico

El ácido tranexámico tópico se aplica en forma de crema, gel, liposoma, emulsión, solución y mascarilla a concentraciones del 2-5% en esquemas de 12 semanas hasta 6 meses, reduciendo los niveles de melanina y el índice MASI<sup>(2,16)</sup>.

En estudios aleatorizados que comparaban el AT al 5% frente a la hidroquinona tópica al 2% y 3%, se ha ob-

servado altos niveles de eficacia en el tratamiento del melasma, aunque con resultados no estadísticamente significativos.

Otro factor que merece mención es la aparición de efectos adversos, significativamente mayor con la hidroquinona, lo que juega a favor del AT con una mayor adherencia al tratamiento y satisfacción de los pacientes<sup>(17-19)</sup>.

De todo esto podemos concluir que el AT tópico puede ser considerado una opción terapéutica interesante, frente a la hidroquinona o a la combinación de hidroquinona con dexametasona. En este punto cabe mencionar que también ha demostrado superioridad en la mejoría del melasma frente a otras drogas de aplicación tópica como la flutamida<sup>(16)</sup>.

## Eficacia

La revisión de estudios que evalúan la eficacia del AT en las diferentes modalidades de aplicación y esquemas terapéuticos muestra resultados variables comparados con el tratamiento de primera línea que siempre ha sido la hidroquinona sola o en combinación<sup>(13,16,20)</sup>. Además pocos de ellos cuentan con grupo control, comparación con placebo, o poseen objetividad en la evaluación de la severidad del pigmento; todos estos factores intervienen en la heterogeneidad de los resultados.

Se requiere mayor rigor metodológico en la realización de ensayos clínicos que evalúen al AT como tratamiento para el melasma, independientemente de la vía de administración<sup>(5,20)</sup>.

La administración por vía oral ha demostrado mayor efectividad, seguida por la intradérmica y por último la tópica<sup>(4,21)</sup>. La administración oral como monoterapia es la que muestra resultados más prometedores, incluso comparables con el tratamiento de primera línea, con el único inconveniente de sus posibles efectos adversos<sup>(5,8)</sup>.

Es discutible la eficacia del AT por vía intradérmica y tópica, pero es necesario el uso de evaluaciones objetivas de la severidad del melasma que disminuyan el riesgo de sesgo<sup>(5)</sup>.

El AT ha demostrado ser más efectivo cuando se utiliza en combinación con otros tratamientos, por lo tanto próximos estudios deberían enfocarse en esquemas terapéuticos combinados, inclusive con láser<sup>(7,19)</sup>.

Es un hecho comprobado que el índice de recaídas en el melasma es alto. Se reportan recaídas de más del 70% de los casos a los 2 meses de concluido el tratamiento, lo que sugiere que debe ser instaurada una terapia de mantenimiento a largo plazo y el tiempo de duración de dicho esquema aún debe ser estudiado<sup>(20,21)</sup>.

En casos de recaídas posteriores a la suspensión de AT, especialmente en pacientes con melasma grave, se podría repetir el tratamiento<sup>(4)</sup>.



## Casos clínicos

### Caso 1

Paciente femenina de 25 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de trombosis, con melasma intenso a nivel de ambas mejillas. Se indica ácido tranexámico 500 mg/día combinado con tratamiento tópico con hidroquinona 4% más tretinoína 0,05% por 2 meses. Fotos al inicio y control a los dos meses.



**Figura 2** Caso 2. Fotos frente. Inicio y control 1 mes.



**Figura 3** Caso 2. Fotos lateral derecho. Inicio y control 1 mes.



**Figura 4** Caso 2. Fotos lateral izquierdo. Inicio y control 1 mes.

### Caso 2

Paciente femenina de 38 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de trombosis, con melasma moderado a nivel de ambas mejillas. Consumo de ácido tranexámico 500 mg/ día + tratamiento tópico con hidroquinona 2% por 1 mes. Fotos al inicio y control al mes.

## Conclusión

El *tratamiento del melasma* es complejo y muchas veces frustrante, tanto para el paciente como para el médico. La fotoprotección estricta es la piedra angular del tratamiento.

El AT por vía oral parece ser una alternativa eficaz, segura y con un coste aceptable para el tratamiento del melasma y las hiperpigmentaciones postinflamatorias, ya sea en monoterapia o como adyuvante de tratamientos tópicos o procedimientos como láser.

La evidencia indica que su administración deberla ser prolongada, no inferior a 3 o 4 meses. Debe evitarse su uso en pacientes con alteraciones de la coagulación o alto riesgo tromboembólico.

Su eficacia en esquemas de aplicación intradérmica y tópica parece ser prometedora pero demanda aún más investigación. Quedan cuestiones por responder, como la duración del tratamiento, su efectividad y seguridad a largo plazo.

Se sabe que el índice de recaída en el melasma es alto, esto sugiere que los tratamientos deberían ser considerados a largo plazo, pero el tiempo óptimo de mantenimiento no ha sido debidamente determinado.

## Efectos adversos

Pese a que teóricamente el AT puede provocar efectos adversos graves, como **trombosis venosa profunda**, **tromboembolia pulmonar e infarto miocárdico**, diversos estudios y revisiones sistemáticas han demostrado un buen perfil de seguridad. Presenta una tasa de reacciones adversas similares al placebo, incluso al emplear dosis altas de 3000 a 4000 mg/día como las utilizadas en el tratamiento de la menorragia<sup>(2,3,20,21)</sup>.

Las dosis de AT por V/O en melasma que van de 500 a 1000 mg por día, son muy inferiores y se han observado mayoritariamente efectos adversos leves en los estudios analizados<sup>(20)</sup>. En la literatura se ha descrito solo un caso de trombosis venosa profunda en una mujer con melasma, la cual presentaba una deficiencia familiar de la proteína S, un estado procoagulante<sup>(10)</sup>.

El perfil de seguridad del AT en dosis para melasma es bueno, con pocos efectos indeseables; sin embargo, debido a su mecanismo de acción, antes de indicar el medicamento se sugiere preguntar si hay antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos<sup>(9)</sup>.

Otros efectos adversos relacionados con administración sistémica que pueden presentarse son oligomenorrea, síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, eructos, náuseas y vómitos, cefalea, mialgias, somno-

lencia. Con menor frecuencia aparecen palpitaciones, temblores, caída de cabello, hipertricosis facial, acufenos, urticaria, angioedema y malestares oftalmológicos<sup>(3,5,13,20)</sup>.

Las presentaciones **intradérmicas** presentan un alto perfil de seguridad, donde el dolor en el sitio de la inyección es el efecto secundario más frecuentemente reportado<sup>(4,13,20)</sup>, además de eritema, hematomas, ardor, prurito, dermatofismo y edemas posteriores a su realización<sup>(5)</sup>.

En la aplicación **tópica** los efectos adversos reportados fueron eritema, irritación, xerosis y descamación<sup>(5)</sup>.

## Contraindicaciones

A la hora de indicarlo, sobre todo por vía sistémica, se deben considerar los factores de riesgo y las contraindicaciones como:

- uso de anticonceptivos,
- terapia hormonal,
- embarazo,
- antecedentes familiares y personales de trombosis venosa profunda o
- coagulopatías<sup>(3,4)</sup>.

**Aprobado para publicación: 14/06/2021**

## Bibliografía

1. Jian-Wei Zhu, Ya-Jie Ni, Xiao-Yun Tong, Xia Guo, Xiao-Ping Wu and Zhong-Fa Lu. Tranexamic Acid Inhibits Angiogenesis and Melanogenesis in Vitro by Targeting VEGF Receptors Int J Med Sci. 2020; 17(7): 903–911
2. Morgado-Carrasco D, et al. Tratamiento oral del melasma: nueva evidencia a favor del uso del ácido tranexámico. Piel (Barc). 2018. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2017.12.003>
3. Tulika Rai. Role of Tranexamic Acid in Management of Melasma. Cosmetol J 2017, 1(1):102
4. Cruz A, Luna J, Montoya N, Barona M. Tendencias en dermatología: aportes de un grupo de estudio. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2019; 27: 4 (octubre - diciembre), 259-266
5. Jurado SantaCruz F, Ortiz Lobato L, Morales Sánchez MA, Peralta Pedrero ML. Ácido tranexámico oral y tópico en el tratamiento del melasma. Revisión sistemática. Rev Cent Dermatol Pascua 2019; 28 (2): 53-64
6. Suñer Ollé E. Ácido tranexámico en Dermatología. Más Dermatología. 2021; 34:21-27
7. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, Zhao WY, Zhao QM, Gao J et al. Tranexamic acid for adults with melasma: a systematic review and meta-analysis. Biomed Res Int. 2018; 2018: 1683414.
8. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata Jr L, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma. J Am Acad Dermatol. 2018; 78(2): 363-369
9. Arellano Mendoza et al. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. Vol 16/ Núm 1. ene-mar 2018.
10. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid in the treatment of melasma: A retrospective analysis. J Am Acad Dermatol. 2016; 75:385-92.
11. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. Dermatol Surg. 2018; 44(6): 814- 825.
12. Suparuj Lueangarun MD, MSc, et al. Intra-dermal Tranexamic Acid Injection for the Treatment of Melasma: A Pilot Study with 48-week Follow-up. J Clin Aesthet Dermatol. 2020; 13 (8):36–39
13. Khurana V, et al.. A randomized, openlabel, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. Indian Jou of Dermatol, Venereol and Leprol. Jan-Feb 2019. Vol 85 (1): 39-43
14. Pazyar N, Reza Yaghoobi R, Zeynalie M, Vala S. Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid vs hydroquinone cream in the treatment of melasma. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2019; 12: 115–122.
15. Menon A, Eram H, KAmath PR, Goel S, Babu AM. A split face comparative study of safety and efficacy of microneedling with vitamin c in treatment of melasma. Indian Dermaol Online. J. 2019; 11 (1); 41-5.
16. Hassan et al. Tranexamic and flutamide in melasma treatment. Journal of the Egyptian Women's Dermatologic Society 2018, 15:144–150.
17. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment women with melasma. Dermatol Ther (Heidelb). 2017; 7(3):417-24.
18. Yoo J, Ahn H, Kim MS, Jue MS, Choi KH. Efficacy of topical tranexamic acid in treatment of melasma. Korean J Dermatol. 2017; 55(5): 283-9.
19. Janney, et al.: Efficacy of TA solution versus HQ cream in melasma. Jour Cutan Aesth Surg. Vol 12. Is 1. January-March 2019
20. Hyun Jung K, Seok Hoon M, Sang Hyun C, Jeong Deuk L and Hei Sung K. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. Acta Derm Venereol 2017; 97: 776–781
21. Wang JV, Jawhar N, Saedi N. Tranexamic Acid for Melasma: Evaluating the Various Formulations. J Clinical Aesthetic Dermatol. 2019; 12(8): E73-E74.
22. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2000. CD 000249.