Tratamiento de melasma refractario con ácido tranexámico oral como monoterapia: reporte de un caso y revisión de la literatura

Treatment of refractory melasma with oral tranexamic acid as monotherapy: A case report and literature review

Agustín Feola-Hernán^{1*}, Lucía M^a Córdoba¹, M^a Clara Mancinelli¹, Yolanda L. Giménez¹, Mercedes L. Bertolotti² y M^a Alejandra Vereá²

¹Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos "San Juan de Dios de La Plata"; ²Departamento de Docencia de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). La Plata, Argentina

Resumen

El melasma es una melanosis adquirida de curso crónico que compromete a zonas fotoexpuestas, sobre todo la cara, de predisposición genética que afecta con más frecuencia a personas de fototipos III y IV. El tratamiento básico se basa en evitar la exposición a rayos UV y aplicar tratamiento tópico combinado (hidroquinona al 2%-4%, retinoides y corticoides). Pese a este tratamiento, el melasma es resistente con frecuencia o de difícil control. El ácido tranexámico (AT) oral es una medida relativamente nueva que ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos y debe considerarse en ciertas circunstancias para este tipo de pacientes. Su mecanismo de acción podría basarse en su efecto antiplasmina, que disminuiría la producción de prostaglandinas E_2 y leucotrienos (compuestos que estimulan la melanogénesis), en la competencia del AT con la tirosina, de tal modo que se altera el metabolismo de la melanina y la interacción melanocito-queratinocito, así como la inhibición de la angiogénesis. Se presenta el caso de una paciente con melasma resistente a los tratamientos de primera línea, tratada con AT oral como monoterapia, con una considerable disminución del mMASI a los tres meses y se realiza una revisión de la bibliografía disponible hasta la fecha acerca de este tratamiento.

Palabras clave: Ácido tranexámico. Melasma resistente. Pigmentaciones faciales

Abstract

Melasma is a melanic dyschromia with hyperpigmentation, with poorly delimited edges, which affects photo-exposed areas, mainly the face, in people with phototypes III and IV. The basic management is based on avoiding exposure to UV radiation and treatment with combined topical therapy (hydroquinone 2-4%, retinoids and corticoids). Despite this, melasma is usually refractory or difficult to manage. Oral tranexamic acid is a relatively new therapy that has been shown to be effective in clinical trials and should be considered in certain circumstances for this type of patient. We present a patient with melasma refractory to first line therapies, treated with tranexamic acid (TA) orally as monotherapy, with a considerable decrease in mMASI at 3 months and a review of the bibliography available to date about this treatment.

Key words: Tranexamic acid. Refractory melasma. Facial pigmentations

Correspondencia:

*Agustín Feola-Hernán
E-mail: feolahernan@gmail.com

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 25-08-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000015

Disponible en internet: 16-07-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(2):98-103

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El melasma es una melanosis adquirida de curso crónico que compromete zonas fotoexpuestas, en particular cara, con una predisposición genética que afecta más a menudo a individuos con fototipos III y IV^{1,2}. Su gravedad puede valorarse con el mMASI (*modified melasma area and severity index*), aunque se emplea más para determinar la respuesta en estudios clínicos que en la práctica médica³.

Se han descrito múltiples tratamientos, en gran parte analizados sin medidas objetivas, escalas o estudios clínicos aleatorizados. La hidroquinona (HQ) al 4% demostró tasas de depuración total del 38% contra 8% del grupo placebo y en estudios no aleatorizados registró una buena a excelente respuesta en 89.5% de los pacientes, si bien se identificó como efecto adverso la ocronosis, en relación particular con los fototipos V a VI o las concentraciones elevadas. La tretinoína al 0.1% en comparación con el vehículo en 40 semanas mostró una mejoría en 68% respecto de 5% de los pacientes; el eritema y la descamación fueron los efectos adversos más comunes (88%). El adapaleno al 0.1%, en comparación con la tretinoína al 0.05%, reveló una leve mejoría del primero en reducir el MASI (41% vs. 37%) con menos efectos adversos y mejor tolerabilidad. La triple combinación (TC) (HQ al 4%, tretinoína al 0.01% y acetónido de fluocinolona al 0.01%) respecto de las dobles combinaciones (con HQ, tretinoína o fluocinolona) señaló depuraciones completas o casi completas en el 77%, en comparación con el 46.8% de la mayor depuración de los tratamientos dobles; y, en contraste con la hidroquinona, la TC mostró mejorías en el 35% respecto del 5.1%⁴.

Otros tratamientos tópicos mencionados en las publicaciones médicas son el ácido azelaico al 20%, que demostró mayor eficacia que la HQ al 2% e igual que la de la HQ al 4%, el ácido kójico, que podría aumentar las tasas de mejoría de combinaciones con ácido glucólico/HQ, y el ácido ascórbico al 5%, que no funciona bien como monoterapia y que no demostró ser mejor que la HQ, pero sí ser menos irritativo. El resto de los tratamientos tópicos necesita estudios adicionales⁴.

En cuanto a los exfoliantes químicos, el ácido glucólico es el más eficaz y ha mostrado reducción del MASI en combinación con el tratamiento triple de 79.9% contra 63.1% de la TC como monoterapia, con efectos adversos como eritema, descamación e hiperpigmentación posinflamatoria, por lo que debe utilizarse con precaución. También se han referido los ácidos

salicílico y láctico, con beneficios mínimos o con estudios escasos⁴.

Los láseres de conmutación Q de rubí, erbio-YAG y la combinación de láser de dióxido de carbono con alexandrita y el de conmutación Q no han demostrado beneficio y riesgo de empeorar el melasma. La restauración cutánea tiene aprobación de la FDA y podría ser beneficiosa, tanto como la luz pulsada intensa como tratamiento adyuvante en pacientes resistentes. El láser de conmutación Q Nd: YAG (532 nm) parece ser en la actualidad la mejor opción entre los láseres, aunque no hay estudios que lo comparen con los tratamientos convencionales. El láser de picosegundos combinado con la HQ al 2% y la HQ al 2% sola produjeron una disminución del MASI a las siete semanas en 76.92% y 51%, respectivamente, pero sin seguimiento a largo plazo⁵.

En un metaanálisis reciente, el ácido tranexámico (AT) demostró una disminución del MASI: por vía oral de 2.46 (IC95%, 1.13-3.80; $p < 0.001$), por vía intralesional de 1.42 (IC95%, 0.98-1.87; $p < 0.001$) y por vía tópica de 1.36 (IC95%, 0.17-2.90; $p = 0.08$). Como tratamiento adyuvante para TC comparado con la TC sola demostró mayor eficacia en reducir el MASI (0.94 vs. 0.46). También se observó en la revisión que el tratamiento triple, considerado en la actualidad la primera línea terapéutica, tiene una reducción del MASI de 1.14, que no sería superior al AT en ninguna de sus vías⁶.

Se describe el caso de una paciente con melasma resistente a los tratamientos de primera línea, tratada con AT por vía oral como monoterapia, con buena respuesta a los tres meses.

Presentación del caso

Paciente femenina de 45 años de edad (fototipo II/III), con antecedentes de rosácea papulopustulosa bien controlada con metronidazol al 1% en crema de forma esporádica, sin necesidad de otras medidas. Consulta en noviembre de 2018 por melasma de coloración marrón oscura, con predominio en regiones malaras, de 10 años de evolución, sin relación con embarazos ni tratamiento hormonal (Fig. 1). Refería indicaciones previas de tratamiento combinado (fluocinolona-hidroquinona-tretinoína) en ocasiones y cremas con emblica al 2%, ácido glucólico al 10% y vitamina C sin experimentar cambios notorios. Se encontraba en el cuarto mes de tratamiento combinado junto con fotoprotección estricta. No tenía antecedentes de tratamientos físicos. Ante la negativa de la paciente de recibir otros tratamientos tópicos, se decidió instituir AT oral (250 mg

Figura 1. Melasma de coloración marrón oscura y predominio en regiones malaras (mMASI, 8.4).

Figura 2. Al mes de tratamiento con ácido tranexámico oral se identifica una disminución de la intensidad del pigmento.

c/12 h) en primera instancia por tres meses, y continuar con medidas de fotoprotección. Se descartaron contraindicaciones con la anamnesis: la paciente no se encontraba en tratamiento anticoagulante, no tenía antecedentes personales ni familiares de enfermedades tromboembólicas, no tenía diagnóstico de algún proceso neoplásico y no se encontraba en lactancia; los estudios complementarios descartaron insuficiencia renal grave, enfermedad cardiovascular y respiratoria grave y embarazo. La paciente no era fumadora y tampoco se hallaba bajo tratamiento anticonceptivo.

Al comienzo del tratamiento, la paciente mostraba un melasma con mMASI de 8.4 y al tercer mes de 4, lo que mostró una reducción de 52.4% de este índice. No se identificaron efectos adversos y refirió satisfacción con los resultados (Figs. 2-4).

Discusión

El ácido tranexámico (ácido trans-4-aminometil ciclohexanocarboxílico) es un derivado sintético de la lisina que inhibe de modo competitivo los sitios de unión de la lisina del plasminógeno, de tal manera que

evita que el activador del plasminógeno lo convierta en plasmina^{7,8}. Por estas propiedades antifibrinolíticas se usa como hemostático en el tratamiento y prevención de los sangrados excesivos durante las operaciones de próstata o vejiga, hipermenorreas o procedimientos quirúrgicos en pacientes con trastornos de la coagulación (p. ej., hemofilia). Las dosis prescritas son de 1,500 mg a 4,000 mg al día divididos en tres o cuatro tomas diarias (la cantidad de días varía según sea la indicación). Se puede administrar por las vías oral, intravenosa o inhalatoria^{9,10}.

La radiación ultravioleta induce la síntesis de factor activador del plasminógeno y aumenta la actividad de la plasmina en los queratinocitos. Esta última produce mayor actividad de la fosfolipasa A_2 y un aumento de la producción de ácido araquidónico, precursor de las prostaglandinas E_2 y leucotrienos, sustancias que son capaces de activar la síntesis de la melanina. La plasmina también conduce a la liberación de factor de crecimiento fibroblástico básico, que es un potente

Figura 3. Luego de dos meses de tratamiento, pese a la diferencia en la iluminación, se pueden reconocer bordes no tan delimitados y disminución de la intensidad del pigmento.

factor de crecimiento para los melanocitos. En consecuencia, el AT produce una disminución de estas sustancias al anular la formación de plasmina, con la consecuente reducción de la melanogénesis. Además, la estructura química del AT es similar a la de la p-hidroxifenilalanina que, al competir con la tirosina, altera la actividad de la tirosinasa, que convierte la tirosina en DOPA que luego se transforma en melanina. Otros mecanismos de acción propuestos del AT en el melasma son la inhibición de la interacción queratinocito-melanocito (al reducir el transporte de gránulos de melanina), activación del sistema autofágico celular con la consecuente degradación de los melanosomas. El AT también puede inhibir la angiogénesis y disminuir la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial y la endotelina^{1,8,11-13}.

Múltiples series de casos han analizado el tratamiento del melasma con AT oral (Tabla 1). El esquema más utilizado es el de 250 mg dos veces por día por tres a seis meses. Un metaanálisis de Kim, et al. evaluó 11 estudios clínicos aleatorizados, casi todos realizados en población oriental, incluido un total de 667

Figura 4. Al tercer mes de tratamiento se observa todavía una disminución de la intensidad de la pigmentación y también de la superficie (mMASI, 4). Reducción del mMASI del 52.4% respecto del punto inicial.

pacientes tratados con AT por las vías oral (561), tópica e intralesional. Por cualquiera de estas vías se registró un descenso significativo del MASI; la vía oral como monoterapia o en combinación (con hidroquinona o láser de conmutación Q-Nd: YAG e IPL) fue la que mayor reducción del MASI tuvo (2.46 [IC95%, 1.13-3.80; $p < 0.001$]). Aún más, esta vía fue superior al tratamiento tópico combinado⁶.

Por lo general, el AT se tolera bien e induce pocos efectos adversos y son raros los graves. En estudios clínicos controlados contra placebo en hipermenorrea (dosis mensuales mayores a las utilizadas en el melasma) se han notificado cefalea, síntomas nasosinusales, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, artralgia, calambres musculares, migraña, anemia y fatiga como los efectos adversos más frecuente ($\geq 5\%$). Otros efectos adversos informados son anorexia,

Tabla 1. Estudios clínicos de tratamiento con ácido tranexámico por vía oral en melasma

Estudio (año)	Nº de casos	Ácido tranexámico (VO)	Duración (semanas)	Resultados	Efectos adversos
Zhu, et al. (2001)	128	750 mg/día + Vit C y E	6-8	Mejoría 20% >95%, 30% >60%, 33% = 2%-60%	Leves, gastrointestinales
Liu, et al. (2005)	176	750 mg/día + Vit C y E	8	24% >90%, 40% >60%,	5% gastrointestinales
Wu, et al. (2008)	256	500 mg/día	24	10.5% >90%, 19% >60%, 51%, 30%	4.3% gastrointestinales, 3.5% irregularidades menstruales
Mafune, et al. (2008)	99	2.25 g/día	8	Mejoría en el 76.8% de los participantes	1, dolor transitorio torácico
Cho, et al. (2011)	24	500 mg/día + IPL/láser Nd:Yag	24	Disminución del mMASI, 43.8%	Leves, cefalea en 4 participantes
Shin, et al. (2012)	23	750 mg/día láser QS-ND:YAG	8	Disminución del mMASI no significativo	Gastrointestinales
Wu, et al. (2012)	75	250 mg/2 veces por día	24	Excelente 10.8%, bueno 54%, aceptable 31.1%, pobre 4.1%	5.4%, gastrointestinales; 58%, hipomenorrea
Kam, et al. (2012)	130	250 mg/2 veces por día + tratamiento tópico	12	Disminución estadísticamente significativa del MASI	No descritos
Aamir, et al. (2014)	65	250 mg/2 veces por día	24	15, respuesta excelente; 41, buena; 8, aceptable	Leves, gastrointestinales oligomenorrea, palpitaciones
Padhi, Pradhan (2015)	20	250 mg/2 veces por día Triple tratamiento tópico	8	54.65% disminución del MASI (15.42-6.99), 88% (18.24-2.19)	No descritos
Tan, et al. (2016)	25	250 mg/2 veces por día Tratamiento tópico		Mejoría del 69% del MASI	No descritos
Lee, et al. (2016)	561	250 mg/2 veces por día	16	89.7% mejoría, 10% sin cambios, 0.4% empeoramiento	7.1% gastrointestinal y cefalea; 1 TVP (def. prot. S)
Colferai, et al. (2018)	20	250 mg/2 veces por día	12	50% de mejoría	Sin efectos graves
Sun, Zhu, et al. (2019)	82	500 mg/día, 750 mg/día, 1 g/día, 1.5 g/día	8 semanas a 2 años	Mejoría estadísticamente significativa en todos los grupos con diferentes dosis	Gastrointestinales, hipomenorrea

somnolencia, prurito y visión de los colores defectuosa transitoria (todos con una incidencia < 1%)¹⁴. El estudio clínico de Lee, et al., hasta ahora el de mayor número de pacientes tratados con ácido tranexámico oral (n = 561), informó que sólo el 7.1% experimentó efectos adversos leves y transitorios (los más frecuentes fueron el dolor abdominal, cefalea, acúfenos, hipomenorrea). Cabe destacar que en dicho estudio se notificó el único caso de trombosis venosa profunda de todos

los estudios clínicos de melasma con AT oral. Esto último se produjo en una paciente que sufría deficiencia familiar de la proteína S, por lo que ya tenía un estado procoagulante inicial, que según los autores pudo prevenirse con una anamnesis detallada, ya que tenía antecedentes de abortos espontáneos y de fenómenos tromboembólicos en sus dos hermanos¹⁵.

Las contraindicaciones absolutas son hipersensibilidad, tratamiento anticoagulante, antecedentes de

trombosis venosa profunda, trombofilias o enfermedades tromboembólicas, neoplasia, antecedente de accidente cerebrovascular encefálico o hemorragia subaracnoidea, embarazo o lactancia, insuficiencia renal grave, enfermedad cardiovascular o respiratoria grave. Entre las contraindicaciones relativas se encuentra el uso de anticonceptivos u hormonoterapia y el tabaquismo vinculado con otros factores de riesgo tromboembólico^{1,16}.

Por consiguiente, debe realizarse una anamnesis exhaustiva acerca de los factores de riesgo de tromboembolismo o contraindicaciones antes de indicar el tratamiento¹⁶.

Muy pocos estudios han evaluado la eficacia a largo plazo; en alguno de ellos se menciona la posibilidad de recaída al suspender la terapéutica, por lo cual el paciente debe ser advertido acerca de esto y debe continuar en seguimiento¹⁵.

Una revisión reciente acerca del tratamiento del melasma propuso la forma tópica combinada con el AT oral (si no hay contraindicaciones) como primera línea terapéutica⁵.

Conclusiones

Se presentó el caso de una paciente en la cual se instituyó un tratamiento de indicación relativamente nueva para una dermatosis que, si bien no tenía comorbilidades ni relaciones de importancia, podía producir grandes efectos psicológicos, más aún cuando los resultados de los tratamientos son decepcionantes o discretos en ciertas épocas del año en las que el índice UV es mayor.

El AT es una opción terapéutica en el melasma resistente, la piel sensible a los tratamientos regulares o en épocas del año en las que estos últimos pueden producir efectos adversos ante una mayor exposición UV. El tratamiento suministrado a dosis bajas (250-500 mg/día) ha mostrado buena eficacia con pocos efectos adversos, pero la escasez de estudios en la población caucásica y el estudio de la duración óptima del tratamiento para evitar recaídas podrían ser objetivos de futuros estudios clínicos.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Morgado-Carrasco D, Terc F, Combalia A, Ferrándiz L. Tratamiento oral del melasma: nueva evidencia a favor del uso del ácido tranexámico. *Piel Form Contin En Dermatol*. 2018;33:320-4.
2. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:689-97.
3. Pandya AG, Hynan LS, Bhole R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:78-83, 83.e1-2.
4. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:699-714.
5. Spierings NMK. Melasma: a critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years. *J Cosmet Dermatol*. s. f.;0.
6. Kim HJ, Moon SH, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Efficacy and safety of tranexamic acid in melasma: a meta-analysis and systematic review. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:776-81.
7. Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding. *Anaesthesia*. 2015;70 Suppl 1:50-3, e18.
8. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: a comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther*. 2017;30.
9. Mina SH, García-Perdomo HA. Effectiveness of tranexamic acid for decreasing bleeding in prostate surgery: a systematic review and meta-analysis. *Cent Eur J Urol*. 2018;71:72-7.
10. Bryant-Smith AC, Lethaby A, Farquhar C, Hickey M. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018.
11. Ali FR. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44:347-9.
12. Zhu C-Y, Li Y, Sun Q-N, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol EJD*. 2019;29:55-8.
13. Khurana VK, Misri RR, Agarwal S, Thole AV, Kumar S, Anand T. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85:39-43.
14. McCormack PL. Tranexamic Acid. *Drugs*. 2012;72:585-617.
15. Lee HC, Thng TGS, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: a retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75: 385-92.
16. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2018;44:814-25.