

---

**MELASMA REFRACTARIO EN MUJER ADULTA, A PROPÓSITO DE UN CASO.**

REFRACTORY MELASMA IN ADULT WOMAN, A PURPOSE OF A CASE.

Orbea Marcial, Víctor Hugo<sup>1</sup>.<sup>1</sup>Médico Especialista en cirugía general y laparoscopia del Hospital general docente Ambato y cirujano estético de Elleanthus Biostética. Email: orbeavictor@gmail.comOrbea Marcial, Víctor Hugo. MELASMA REFRACTARIO EN MUJER ADULTA, A PROPÓSITO DE UN CASO. Rev UNIANDES Ciencias de la Salud 2020 sept-dic; 3(3): 536-546

---

**Resumen**

El melasma es un trastorno de pigmentación de la piel, crónico y adquirido que se manifiesta con lesiones maculares en cara de color marrón oscuro que afecta a hombres y mujeres en todas las razas, su tratamiento ha sido motivo de varios estudios y en los últimos años el ácido tranexámico oral ha demostrado una gran eficacia. **Objetivo:** Establecer el uso del ácido tranexámico como terapia alternativa para pacientes con melasma refractario en mujeres y hombres adultos mayores. **Descripción del caso:** Paciente de 39 años sexo femenino, raza mestiza con antecedentes de hemangioma hepático, padre y abuelo paterno con linfoma, sin trastornos hormonales con lesiones maculares de predominio facial malar y frontal con área de melasma e índice de

gravedad (MASI ) de 50 equivalente a melasma marcado. Se manejó con ácido tranexámico 500mg tres veces al día por 8 semanas y se evidenció reducción del melasma. **Conclusiones:** El tratamiento farmacológico del melasma refractario es un gran desafío en la medicina actual, debido a que en nuestro medio se utiliza una gran variedad de productos cosmetológicos. Basados en la evidencia científica actual se recomiendan el uso del ácido tranexámico por vía oral para el tratamiento del melasma refractario. **Palabras clave:** Ácido, tranexámico, melasma, refractario.

**Abstract**

Melasma is a chronic and acquired skin pigmentation disorder that manifests itself with dark brown macular lesions on the face that affects men and women in

all races, its treatment has been the subject of several studies and in recent years oral tranexamic acid has proven highly effective. **Objective:** To establish the use of tranexamic acid as an alternative therapy for patients with refractory melasma in women and older men. **Case description:** 39-year-old female patient, mixed race with a history of hepatic hemangioma, father and paternal grandfather with lymphoma, without hormonal disorders with macular lesions of predominantly malar and facial area with melasma and severity index (MASI) of 50 equivalent to marked melasma. It was managed with tranexamic acid 500mg three times a day for 8 weeks and a reduction in melasma was evident. **Conclusions:** The pharmacological treatment of refractory melasma is a great challenge in current medicine, because a great variety of cosmetic products are used in our environment. Based on current scientific evidence, the use of tranexamic acid orally is recommended for the treatment of refractory melasma.

**Keywords:** Acid, tranexamic, melasma, refractory.

### Introducción

El melasma conocido ocasionalmente como cloasma es un trastorno benigno común, crónico y adquirido de pigmentación que se presenta con color marrón oscuro como máculas en la cara,

hombres y mujeres en edad reproductiva en todas las razas pueden verse afectados, con predominio en la población asiática, ocurre simétricamente en áreas del cuerpo expuestas al sol. La morbilidad significativa del melasma y su impacto negativo en la calidad de vida está bien documentada.<sup>1-2</sup>

El melasma es un trastorno adquirido de la pigmentación de la piel que es más común en personas de origen oriental, hispano e indochino y afecta a las mujeres con mucha más frecuencia que los hombres. Las áreas de hiperpigmentación puede clasificarse según el área de distribución: área centrofacial que involucra la frente, mejillas, nariz, labio superior y mentón, área malar que afecta las mejillas y nariz, área mandibular a lo largo de la línea de la mandíbula.<sup>2</sup>

Los desencadenantes comunes y los factores exacerbantes incluyen embarazo, terapia hormonal, radiación ultravioleta y en aquellos con piel ricamente pigmentada con mayor número de mastocitos y factores de crecimiento endotelial se ha demostrado que en las personas con melasma la melanina se encuentra en toda la epidermis con aumento de la vascularización y número de melanocitos epidérmicos y melanófagos dérmicos en piel afectada por melasma.<sup>3</sup>

La presencia de elastosis solar en la piel lesionada indica daño ultravioleta y aumento de los orgánulos intracelulares, como las mitocondrias, dentro de los melanocitos lesionales que sugieren mayor actividad en comparación con la piel normal.<sup>3-4</sup>

Eliminación de factores causales y fotoprotección es primordial en todos los pacientes el estándar de oro actual en los Estados Unidos para el tratamiento del melasma es hidroquinona sin embargo los efectos adversos asociados con su uso incluyen dermatitis irritante, dermatitis de contacto alérgica postinflamatoria, hiperpigmentación, blanqueamiento de uñas y ocronosis exógena.<sup>4</sup>

La etiología exacta del melasma es desconocida, pero se piensa que es complejo y multifactorial, influencias ambientales y genéticas conocidas, al parecer existe un componente genético y predisposición familiar al melasma.<sup>2</sup>

El melasma a menudo causa un impacto psicológico significativo con un efecto negativo en calidad de vida y bienestar emocional. Al igual que con otros trastornos de la piel, se necesitan sistemas de puntuación válidos y confiables para evaluar la gravedad de la enfermedad y la eficacia de las opciones terapéuticas en el melasma. Además, como en otras enfermedades, este sistema de puntuación no solo debería ser capaz de

evaluar la gravedad, sino que también debería ayudarnos a predecir el pronóstico y elegir la opción de tratamiento adecuada.<sup>8</sup>

Para establecer el grado de compromiso cutáneo se ha establecido algunos scores entre el que destaca la medición objetiva para medir el área de melasma y puntaje del índice de gravedad (MASI):<sup>4</sup>

El índice de gravedad y área de melasma (MASI) es la medida de resultado más utilizada en estudios clínicos sobre melasma. La puntuación de MASI, propuesta por Kimbrough-Green *et al.* en 1994, se diseñó el patrón del Área de Psoriasis e Índice de Severidad (PASI). Curiosamente, MASI usa una fórmula casi similar para la cara que se usa para todo el cuerpo en el puntaje PASI. Además, las tres variables de área, induración y escala en PASI se reemplazan por área, pigmentación y homogeneidad en el puntaje MASI.<sup>8</sup>

Puntaje MASI = 0.3 (DF + HF) AF + 0.3 (DMR + HMR) AMR + 0.3 (DML + HML) AML + 0.1 (DC + HC) AC; Donde:

D es oscuridad

H es homogeneidad

A es área

F es frente

MR es malar derecho

ML es malar izquierdo

C es barbilla.

Los valores 0.3, 0.3, 0.3 y 0.1 proporción del área facial total.<sup>4</sup>

A se puntúa: 0 a 6 (0 = sin participación; 1 = <10%, 2 = 10–29%, 3 = 30–49%, 4 = 50–69%, 5 = 70–89%, 6 = 90–100%) D y H se puntúan: 0 a 4 (0 = ausente, 1 = leve, 2 = leve, 3 = marcado., 4 = máximo). La puntuación total de MASI puede variar de 0 a 48, la reducción de puntaje en rangos > 75%, 50-75%, 25-50% y <25% fueron considerados como excelente, buena, justa y mala respuesta respectivamente.<sup>4</sup>

Los tratamientos para el melasma generalmente apuntan a inhibir las vías que sintetizan melanina y disminuyen la transferencia de melanosomas de los melanocitos a los queratinocitos. Debido a que tanto la luz ultravioleta UV como la visible pueden inducir la pigmentación, la terapia generalmente comienza con la protección del sol UV y la formulación tópica para aclarar. Además, varios tratamientos posteriores del melasma incluyen agentes hipopigmentantes, exfoliaciones químicas, láser y dermoabrasión.

Sin embargo, el melasma a menudo es difícil de tratar y puede ser psicosocialmente perjudicial para muchos pacientes. Algunos agentes tópicos, como la hidroquinona, están

limitados por complicaciones que incluyen dermatitis irritante, dermatitis alérgica de contacto, hiperpigmentación postinflamatoria, blanqueamiento de uñas y ocronosis exógena además, los tratamientos físicos como las exfoliaciones químicas y el láser de granate de itrio y aluminio dopado con neodimio de baja fluencia requieren múltiples ciclos durante varios meses. Sin embargo, los efectos secundarios y la carga financiera de estos tratamientos limitan su aplicación clínica.<sup>9</sup>

Los tratamientos para el melasma incluyen varios agentes tópicos, como blanqueadores tópicos que son la base del tratamiento que contienen hidroquinona, retinoides y alfa y beta-hidroxiácidos. Algunos de estos los tratamientos, sin embargo, están limitados por el efecto cutáneo y a menudo solo resultan en un aligeramiento parcial.<sup>5-6</sup>

Los agentes de segunda línea incluyen terapias físicas como exfoliaciones químicas, con neodimio, la luz pulsada intensa (IPL) o los tratamientos basados en láser tienen resultados conflictivos con efectos secundarios significativos, como hipopigmentación moteada y oscurecimiento paradójico de melasma además que crea la necesidad de múltiples tratamientos durante varios meses.<sup>7</sup>

La hidroquinona ha sido el estándar de oro para el tratamiento del melasma por muchas décadas, pero en los últimos años, el ácido tranexámico oral un derivado de la lisina, con su eficacia demostrada y rareza de efectos secundarios, ha comenzado a surgir como la terapia de oro en el tratamiento del melasma.<sup>7</sup>

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que puede inhibir la activación del plasminógeno a través del bloqueo reversible de sitios de unión a lisina en las moléculas de plasminógeno, para prevenir la fibrinólisis para reducir la pérdida de sangre. Es un derivado sintético del aminoácido lisina y ejerce su efecto bloqueando reversiblemente los sitios de unión a lisina en la molécula de plasminógeno, inhibiendo así el activador de plasminógeno, de convertir plasminógeno en plasmina. Mientras el plasminógeno también existe en células basales epidérmicas humanas y en humanos cultivados los queratinocitos son conocidos por producir activador plasminógeno, existe una justificación básica de que el ácido tranexámico puede afectar las funciones e interacciones de los queratinocitos.<sup>7</sup>

Además se cree que puede inhibir la síntesis de melanina al bloquear la interacción entre melanocitos y queratinocitos, también puede revertir los cambios dérmicos anormales

asociados con melasma, como el aumento de la vascularización.<sup>7-8</sup>

El ácido tranexámico (ácido trans-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico, TA), un inhibidor de la plasmina se usa como agente hemostático para tratar la fibrinólisis anormal y prevenir el sangrado excesivo. Es un derivado sintético del aminoácido lisina y ejerce su efecto al inhibir competitivamente la activación del activador del plasminógeno (PA) a través de interacciones reversibles con sus sitios de unión a la lisina, inhibiendo así que el PA convierta el plasminógeno en plasmina.<sup>9</sup>

El Ácido tranexámico es un medicamento relativamente nuevo para el melasma y se informó por primera vez en 1979 cuando Nijo Sadako intentó usarlo para tratar a un paciente con urticaria crónica. Este fue un hallazgo accidental pero provocó estudios de AT en pacientes con melasma. Como agente para aclarar la piel, el ácido tranexámico se ha utilizado como microinyección tópica, intradérmica y agente oral. Aunque ha surgido como un tratamiento potencial para el melasma.<sup>9</sup>

En los últimos 5 años, una gran cantidad de literatura que demuestra eficacia y seguridad del ácido tranexámico vía oral en Asia, la región del Pacífico para el tratamiento del melasma ha surgido con resultados prometedores. Sin embargo no hay estudios evaluando esta terapia

en hispanos, caucásicos, mediterráneos, del medio oriente o africanos.<sup>8</sup>

Las dosis de usada de ácido tranexámico para melasma en estudios hasta la fecha variaron de 500 a 1,500 mg diarios. Una dosis típica es de 250 mg dos veces al día, el tratamiento generalmente continúa durante 8 a 12 semanas.<sup>8</sup>

Las contraindicaciones para la terapia incluyen comorbilidades como disfunción renal, malignidad, cardiovascular, enfermedad respiratoria, terapia anticoagulante actual e historia de enfermedad tromboembólica, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis arterial, accidente cerebrovascular y hemorragia subaracnoidea. Otros factores de riesgo para tromboembolismo como el embarazo, anticoncepción hormonal o terapia de reemplazo, tabaquismo y los viajes de larga distancia también deben tenerse en cuenta al evaluar la idoneidad y debe considerarse como un criterio de exclusión si está presente.<sup>8</sup>

El uso del ácido tranexámico por vía oral ha contribuido en la disminución del melasma refractario en un tiempo no mayor de 12 semanas aproximadamente en un 75%, es importante analizar si el uso de este en el tiempo de 8 semanas contribuyo en la disminución del índice macular total.

### **Presentación del caso**

Se trató de una paciente de 39 años de edad sexo femenino raza mestiza nacida y residente en Ecuador, con antecedentes patológicos personales de hemangioma hepático diagnosticada hace 6 años , que no amerita resolución quirúrgica y se mantiene en observación desde la fecha de su diagnóstico, padre y abuelo paterno con linfoma septo nasa, sin antecedentes gineco-obstétricos de importancia, ciclos menstruales regulares, con sangrado normal, antecedentes quirúrgicos, cesárea por parto distócico, recibe varios tratamientos para melasma desde hace unos 3 años aproximadamente.

Acudió a consulta refiriendo que desde que fue diagnosticada de cloasma ha recibido varios tratamientos a base de despigmentadores, cremas exfoliantes con hidroquinona, retinoides, uso de bloqueador solar sin embargo no encontró respuesta favorable con cada uno de los tratamientos anteriormente expuestos, expresando la recidiva de la patología por la que consultaba.

Al examen físico se evidencian lesiones maculares hiperpigmentadas, uniformes puntiformes, simétricas, localizadas en área frontal, malar derecha, malar izquierda y mentón, con un índice de MASI=50. No se evidenciaba lesiones similares en cuello, tronco y extremidades.

El examen que se solicitó antes del inicio del tratamiento con el ácido tranexámico correspondieron a tiempos de coagulación, el tiempo de trombina TP 13 segundos, tiempo de protrombina de TTP 23 segundos, índice internacional normatizado INR de 1, encontrándose dentro de parámetros normales.

Se consideró por los antecedentes anteriormente descritos que se trataba de melasma refractario y se consideró iniciar el tratamiento con ácido tranexámico vía oral 500 miligramos cada 8 horas por el tiempo de 8 semanas, tomando como punto de partida los efectos adversos durante el

consumo del ácido tranexámico durante la primera semana.

Al cumplir las 4 semanas de tratamiento se valora lesiones maculares en áreas: frontal, malar derecha, malar izquierda y mentón, se evidenció una reducción del índice de MASI de un 30% desde el inicio del tratamiento, además se realizó un control de tiempos de coagulación, los mismos que reportan, tiempo de trombina TP 11 segundos, tiempo de protrombina TTP de 23 segundos, índice internacional normatizado INR de 1.1, reportándose normales. Posteriormente se evaluó a las 8 semanas y se evidenció una reducción del índice de MASI de un 75%.

Tabla. 1 Exámenes de laboratorio

Primera semana		
TP (segundos)	TTP (segundos)	INR
13	23	1,1
Cuatro semanas de tratamiento		
11	23	1,1
Ocho semanas de tratamiento		
12	24	1

Autor: Md Víctor Orbea

Fuente: Historia clínica Elleanthus Biostética

Tiempo de trombina, TP; tiempo de protrombina, TTP,

Índice internacional normatizado; INR.

Figura. 1 Piel con melasma refractario, inicio de tratamiento



Autor: Md Víctor Orbea

Fuente: Historia clínica Elleanthus Biostética

Figura. 2 Piel con melasma refractario, inicio de tratamiento



Autor: Md Víctor Orbea

Fuente: Historia clínica Elleanthus Biostética

### Discusión del caso

El melasma es una dermatosis adquirida benigna común encontrada por máculas o parches hiperpigmentados simétricos, con preponderancia en mujeres asiáticas.<sup>4</sup> En mujeres latinoamericanas representa el 20% de la patología a nivel internacional, la paciente que se

describe en este caso se encuentra dentro de este porcentaje.

Los estudios han demostrado que el melasma causa desfiguración cosmética y conduce a angustia psicosocial, por lo que las modalidades de tratamiento incluyen el uso de cremas antisolares, hidroquinona,

tópicos de combinación triple, peeling y láser. Aunque varias opciones de tratamientos se han ofrecido, ningún modo de tratamiento garantiza resultados satisfactorios por lo que el manejo del melasma sigue siendo un desafío.<sup>3</sup> Al examinar y estandarizar a la paciente se utilizó la escala del área de melasma e índice de gravedad (MASI) que nos permitió establecer que no presenta ningún grado de deformidad estética más sin embargo si presentaba problemas en la relación interpersonal por el aspecto de la máculas dispuestas en todo su marco facial.

El ácido tranexámico tiene actividad anti-plasmina, y este efecto hace que sea un candidato para el tratamiento del melasma, porque la plasmina tiene propiedades melanogénicas y angiogénicas, se ha postulado que el ácido tranexámico es eficaz modulando el componente vascular del melasma.<sup>4</sup> Ante esta primicia se decide utilizar este producto teniendo como base algunos estudios clínicos aleatorizados que justifican la seguridad en el uso y tratamiento de pacientes con melasma refractario como es el caso de la paciente.

La evaluación histológica en estudios previos ha identificado eritema y número reducidos de vasos, que es probablemente el resultado de los efectos antiangiogénicos del ácido tranexámico.<sup>4</sup>

Hay pocos estudios que han evaluado la terapéutica oral de ácido tranexámico como un método efectivo y seguro. Estudios previos establecieron que con la terapia oral con ácido tranexámico hay una disminución estadísticamente significativa del MASI a las 8 y 12 semanas, considerándolo como la terapia estándar para el manejo del melasma refractario.<sup>4</sup> El enfoque del tratamiento se basó en una terapéutica por vía oral donde se recetó 500 miligramos cada ocho horas por ocho semanas, tomando en consideración los efectos adversos del ácido tranexámico relacionado sobre todo con la alteración de los tiempos de coagulación para lo que se realizó controles de los tiempos de coagulación cada cuatro semanas para dar cumplimiento a el protocolo.

El objetivo de la presentación de este caso es llegar a confirmar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico administrado por vía oral para el tratamiento de melasma refractario, los resultados muestran que es beneficioso para el melasma, ya que se aprecia una reducción del índice de MASI del 75%, que concuerda con la bibliografía internacional que reporta una reducción del índice de MASI del 60 al 75%.<sup>4</sup> Concuerda con los resultados obtenidos con la paciente ya que se obtuvo una reducción del 75% a las ocho semanas de tratamiento.

Es importante considerar que el melasma tiene una alta tasa de recaída, en uno de los estudios, el 72% de los pacientes informaron una recaída dentro de los 2 meses posteriores al cese de asistencia técnica. Esto sugiere que el tratamiento con ácido tranexámico no debe ser a corto plazo, sino que debe ser mantenido durante un período prolongado de tiempo, lo óptimo tiempo de mantenimiento necesita ser estudiado más a fondo.<sup>7</sup> En este caso se obtuvo resultados dentro de las primeras ocho semanas de tratamiento por lo que no fue necesario prolongar el tratamiento, y se ajusta con lo establecido en la bibliografía actual.

En este caso el ácido tranexámico fue bien tolerado por la paciente sin presentar reacciones adversas, no se han informado eventos adversos irreversibles con dosis bajas utilizado para el tratamiento del melasma, por lo tanto se considera un fármaco que es bien tolerado con muy pocos efectos adversos en personas sin comorbilidades hematológicas.<sup>8</sup> En este caso no se reportaron efectos adversos relacionados con la administración del ácido tranexámico por vía oral, tomando en consideración que los exámenes de laboratorios que fueron solicitados no tuvo alteraciones al considerar que los efectos adversos con mayor riesgo de complicaciones son los problemas

hematológicos con prolongación de los tiempos de coagulación.

### **Conclusiones**

El tratamiento farmacológico del melasma refractario es considerado un gran desafío en la medicina actual, debido a que en nuestro medio se utiliza una gran variedad de productos cosmetológicos que son utilizados con la finalidad de disminuir la hiperpigmentación, característica propia del melasma. Por lo que basados en la evidencia científica actual que recomiendan el uso del ácido tranexámico por vía oral para el tratamiento del melasma refractario, es importante dar a conocer su uso y beneficio debido a la falta de estudios realizados en nuestra población ya que la mayoría de evidencia científica reportada se enmarca en la población asiática, considerando por lo tanto que es pertinente dar a conocer que el tratamiento del melasma refractario con la administración de ácido tranexámico vía oral, es una terapia debidamente fundamentada y factible de ser empleada en nuestra población.

Se recomienda realizar estudios en nuestra población en los cuales participen un número estadísticamente significativo para llegar a determinar la eficacia, seguridad y manejo adecuado en el tratamiento del melasma refractario con el ácido tranexámico vía oral y de esta manera considerarlo como

una terapia a ser utilizada en la población ecuatoriana.

## Referencias

1. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M, Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review, *Dermatol Surg.* 2018 Jun;44(6):814-825. doi: 10.1097/DSS.0000000000001518.
2. 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 Jul 6;97(7):776-781. doi: 10.2340/00015555-2668.
3. Perper M, Eber AE, Fayne R, Verne SH, Magno RJ, Cervantes J, ALharbi M, ALOmair I, Alfuraih A, Nouri K, Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature, *Am J Clin Dermatol.* 2017 Jun; 18(3):373-381. doi: 10.1007/s40257-017-0263-3.
4. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH, Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies, *Dermatol Ther.* 2017 May;30(3). doi: 10.1111/dth.12465.
5. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, Hosseini H, Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor- and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up, *J Cosmet Dermatol.* 2017 Jun; 16(2):235-242. doi: 10.1111/jocd.12291.
6. Lee HC, Thng TG, Goh CL, Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis, *J Am Acad Dermatol.* 2016 Aug;75(2):385-92. doi: 10.1016/j.jaad.2016.03.001.
7. Tan AWM, Sen P, Chua SH, Goh BK, Oral tranexamic acid lightens refractory melasma, *Australas J Dermatol.* 2017 Aug; 58(3):e105-e108. doi: 10.1111/ajd.12474.8. Bagherani N, The efficacy of tranexamic acid in the treatment of melasma, *Dermatol Ther.* 2015 Jul-Aug;28(4):265. doi: 10.1111/dth.12200.
8. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Evaluación de confiabilidad y validación del Área de Melasma y el Índice de gravedad (MASI) y un nuevo método de puntuación MASI modificado. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64 : 78-83.
9. Sheu SL Tratamiento del melasma con ácido tranexámico: lo que se sabe y lo que sigue. *Cutis; Medicina cutánea para el practicante.* 2018; 101 (2): E7 – E8