



Ácido tranexámico oral y tópico en el tratamiento del melasma. Revisión sistemática

Oral and topical tranexamic acid in the treatment of melasma. Systematic review

Fermín Jurado Santa-Cruz,* Laura Ortiz-Lobato,†
Martha Alejandra Morales Sánchez,‡ María Luisa Peralta Pedrero||

RESUMEN

Antecedentes: El melasma es una discromía facial adquirida, cuya evolución es crónica y recurrente. Para el tratamiento del melasma, el ácido tranexámico es utilizado en diversas presentaciones como una opción prometedora. Existen numerosas publicaciones, pero pocas de ellas son ECA. El objetivo de este estudio fue evaluar la calidad metodológica y riesgo de sesgo en ECA con ácido tranexámico oral, tópico e intradérmico como monoterapia, y además su eficacia y seguridad. **Metodología:** Se realizó una búsqueda en PubMed, Ovid y SciELO hasta el año 2018 de ECA con tratamiento de ácido tranexámico en monoterapia vía tópica, oral o transdérmica. Asimismo, se aplicó la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para la evaluación de la calidad por dos autores de forma independiente. **Resultados:** Se encontraron 255 artículos que utilizaron las palabras clave «tranexamic acid in melasma treatment»; de ellos, únicamente 14 cumplieron con los criterios de ECA. El riesgo de sesgo fue mayor en los rubros de aleatorización, cegamiento y reporte de resultados. **Conclusiones:** Se requiere mayor rigor metodológico en la realización de ensayos clínicos de melasma con ácido tranexámico independientemente de la vía de administración. La eficacia del ácido tranexámico oral como monoterapia es comparable con el tratamiento de primera línea (hidroquinona sola o en combinación), a diferencia de la administración tópica e intradérmica, donde observamos variabilidad en los resultados. Es necesario el uso de evaluaciones objetivas para la valoración de la severidad del melasma que disminuyan el riesgo de sesgo ocasionado por el cegamiento del estudio (paciente, personal y evaluador).

Palabras clave: Ácido tranexámico, melasma.

ABSTRACT

Background: Melasma is an acquired facial dyschromia of chronic and recurrent evolution. Tranexamic acid is used in various presentations as a promising option for the treatment of melasma. There are numerous publications, but few of them are RCTs. The aim of this study is to assess the methodological quality and risk of bias in RCTs with oral, topical and intradermal tranexamic acid as monotherapy and secondarily their efficacy and safety. **Methodology:** PubMed, Ovid and SciELO were searched for RCTs with tranexamic acid in topical, oral or transdermal monotherapy up to 2018. The Cochrane risk of bias tool was applied for quality assessment by two authors independently. **Results:** 255 articles were found using the key words «tranexamic acid in melasma treatment», only 14 met the RCT criteria. The risk of bias was higher in the areas of randomisation, blinding and outcome reporting. **Conclusions:** There is a need for greater methodological rigor in the conduct of clinical trials of melasma with tranexamic acid regardless of the route of administration. The efficacy of oral tranexamic acid as monotherapy is comparable to first line treatment (hydroquinone alone or in combination), unlike topical and intradermal administration where we observe variability in results. It is necessary to use objective evaluations to evaluate the severity of melasma to reduce the risk of bias caused by blinding of the study (patient, staff and evaluator).

Keywords: Tranexamic acid, melasma.

* Director.

† Residente de Dermatología.

‡ Jefa de Investigación y Enseñanza.

|| Profesora adjunta y Coordinadora de Investigación.

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», Secretaría de Salud de la CDMX.

Abreviaturas:

AT = ácido tranexámico.

HQ = hidroquinona.

MASI = Melasma Assessment Severity Index.

MELASQoL = Melasma Quality of Life.

mMASI = modified Melasma Assessment Severity Index.

IM = índice de melanina.

L = luminosidad (colorimetría).

TC = triple combinación.

ECA = ensayos clínicos aleatorizados.



ANTECEDENTES

El melasma es una hiperpigmentación facial adquirida. Su prevalencia oscila de 1.5 a 33%, predominando en fototipos oscuros, especialmente en mujeres de la tercera y cuarta décadas de la vida.¹⁻⁴

El principal factor desencadenante es la radiación ultravioleta (RUV), pues ésta incrementa la melanogénesis. Si bien existen otros factores relacionados, principalmente: la luz visible que induce mayor pigmentación que la radiación UVA en fototipos oscuros; el embarazo (hasta 70%);⁵ el uso de anticonceptivos hormonales orales (11.3-46%); el uso de cosméticos y de medicamentos fotosensibilizantes; hiperpigmentación postinflamatoria; la predisposición familiar (10.2-61%), y los fototipos con mayor pigmentación III a V.^{1,2,6} Se ha descartado que haya relación dependiente con la ascendencia africana en poblaciones altamente mezcladas.⁷ Asimismo, algunas comorbilidades como irregularidades menstruales, disfunción tiroidea y niveles altos de depresión y ansiedad se han relacionado, aunque aún hacen falta estudios que confirmen esta relación.³ El melasma se clasifica de acuerdo con su distribución en tres patrones: centrofacial, malar y mandibular; el más frecuente es el centrofacial, pero puede presentarse combinado. El diagnóstico es clínico, sin embargo, existen diversas puntuaciones clínicas para evaluar su severidad.^{1,5,8}

El tratamiento ideal sería aquel que disminuyera la gravedad y afección del cuadro, previniera nuevas lesiones y obtuviera mejoría notable del aspecto estético en el menor tiempo posible, y sin efectos adversos.⁹ Por ello es que se han desarrollado múltiples terapias enfocadas a la disminución tanto de la síntesis de la melanina, de la actividad de los melanocitos, así como de la remoción de la melanina y ruptura de los gránulos de melanina, la disminución de la melanogénesis inducida por receptores de estrógenos y el factor de crecimiento endotelial. Dichas terapias se han administrado mediante diversas vías: tópica, oral, microinyecciones, micropunciones, *pellings*, láser y luz pulsada, junto con el uso de fotoprotección física, química e indumentaria. No obstante, hasta el momento ninguna asegura que no haya recurrencia.^{8,10-14}

El tratamiento de primera elección es la hidroquinona (HQ) sola o en triple combinación (TC). Su mecanismo de acción es a partir de la inhibición de la tirosinasa, al bloquear la oxidación enzimática de la tirosina, de esta manera, la conversión de DOPA (dihidroxifenilalanina) a melanina. El mayor efecto se observa entre las 5 y 7 semanas después del inicio

del tratamiento, y su uso recomendado varía de 6 a 12 meses por sus efectos adversos.^{13,15,16} En estudios clínicos en los que se comparó HQ4% con ácido azelaico al 20% y ácido ascórbico al 5%¹⁷ de forma separada, no se encontró diferencia significativa en el aclaramiento del melasma. La terapia combinada en comparación con HQ sola ha mostrado mayor efectividad. Chan et al reportaron mayor eficacia con la terapia combinada 64.2 versus 39.4% con HQ sola, valorada mediante la escala global de severidad de melasma.¹⁸ En cuanto a la seguridad, la TC presenta mayor número de efectos adversos comparado con HQ sola (48.8 versus 13.7%), entre ellos: eritema, irritación, prurito, ardor y dermatitis de contacto; sin que estos efectos adversos lleven a la suspensión del tratamiento. A concentraciones mayores al 5% y uso mayor a seis meses, se han descrito casos excepcionales de ocronosis exógena y leucodermia en confeti¹⁶ asociado con un fototipo alto, falta de fotoprotección e irritación con la aplicación del medicamento.¹⁹ Éstos, junto con los *pellings* y la microdermoabrasión, constituyen los métodos utilizados para la despigmentación del melasma epidérmico.

El ácido tranexámico (AT), ácido carboxílico-trans-4-aminometil ciclohexano, es un análogo de la lisina, el cual es utilizado como antifibrinolítico. Desde 1988, Higashi lo indicó a dosis de 0.75 a 1.5 mg al día como el tratamiento para el melasma y, actualmente, continúa siendo uno de los tratamientos para éste. Su mecanismo de acción es a partir de la inhibición de la unión de plasminógeno a los queratinocitos, que bloquea la vía del ácido araquidónico y prostaglandinas, disminuyendo la actividad de la tirosinasa y la melanogénesis¹⁶ con la consecuente reducción de la pigmentación epidérmica, el número de vasos sanguíneos y el aumento en el número de mastocitos.²⁰

Existen diversos estudios con tratamiento tópico, sistémico e intradérmico, con eficacia variable comparado con el tratamiento de primera línea.²¹⁻³⁴ La presencia de efectos adversos ha sido relacionada con la administración sistémica, entre ellos: oligomenorrea, síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, eructos, náuseas y vómito), cefalea, migrañas, somnolencia y, con menor frecuencia, palpitaciones, urticaria, angioedema y malestares oftalmológicos.^{21-24,34-36}

Pandya et al. sugieren algunas pautas para los ensayos clínicos de melasma. Para evaluar la eficacia y seguridad, sugieren métodos objetivos y subjetivos; sin embargo, estos últimos son inferiores a las técnicas objetivas. El diseño del estudio debe ser por aleatorización, con un grupo control y doble cegamiento (investigador

y paciente); los objetivos deben enfocarse en evaluar la eficacia y seguridad, proponiendo la evaluación global de respuesta general (PGA) por el médico y/o paciente, puntuaciones clínicas y mejoría del color. La duración del tratamiento debe ser entre 8 y 16 semanas, dependiendo del principio activo. También se recomienda vigilar la adherencia, recurrencia y, de ser posible, su empleo como terapia de mantenimiento.⁵

A pesar de que existen diversos estudios clínicos donde se ha evaluado la eficacia y seguridad del ácido tranexámico a través de diferentes vías, pocos estudios cumplen con los requerimientos del CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para un ensayo clínico controlado y aleatorizado, esto aumenta el riesgo de sesgo para evaluar su eficacia.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar la calidad metodológica para determinar la eficacia y seguridad y el riesgo de sesgo en ensayos clínicos que utilizaran ácido tranexámico intradérmico, tópico y oral como tratamiento del melasma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados de AT oral, tópico e intradérmico en personas mayores de 18 años con melasma. En dicha

revisión, se evaluó la calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios. Se excluyeron aquellos estudios que no cumplieran con los criterios de ensayo clínico (cuasiexperimentales y observacionales).

Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue mediante MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE (a través de Ovid SP) y SciELO, sin restricción de idioma, de estudios publicados hasta 2018, utilizando para ello las palabras clave «ácido tranexámico en el tratamiento del melasma».

Selección de estudios

Se eligieron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en los que se evaluó la seguridad y eficacia del AT intradérmico, oral o tópico como monoterapia, donde se evaluaron hombres y mujeres mayores de 18 años, sin distinción de origen étnico, con fototipos de I a VI, con diagnóstico de melasma y que fueron comparados con HQ, TC (hidroquinona-esteroide-retinoide) o placebo.

Se excluyeron los estudios cuasiexperimentales y observacionales o con diagnóstico diferente del melasma.

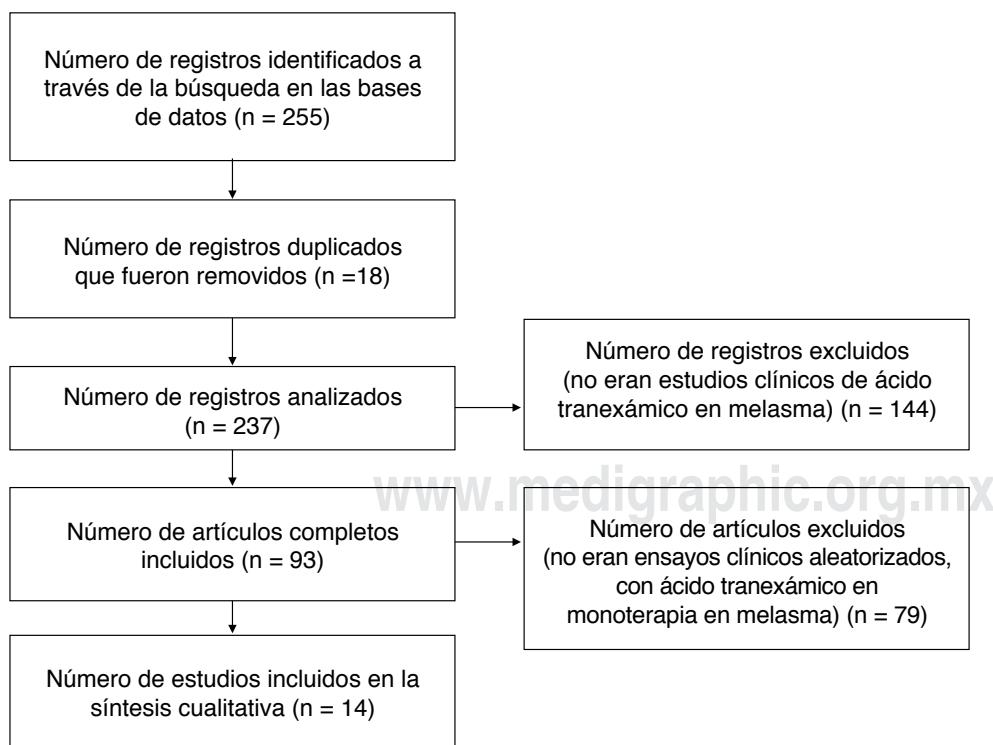


Figura 1:

Diagrama de flujo del CONSORT.

Recolección de los datos

Las búsquedas electrónicas fueron examinadas independientemente por dos autores para la elegibilidad por título y resumen. Los artículos elegibles se obtuvieron en texto completo y fueron seleccionados independientemente por los mismos dos autores. Se revisaron los ensayos clínicos disponibles; las variables de estudio se recopilaron en tablas utilizando el software Word y Excel de Microsoft Office.

Se compilaron los datos del primer autor, año y ciudad de publicación; se especificó la intervención y el control, el tiempo de evaluación y las herramientas para medir la gravedad del melasma de acuerdo con el *modified Melasma Assessment Severity Index* (mMASI), *Melasma Assessment Severity Index* (MASI) e índice de melanina (IM); la significación estadística al comparar los tratamientos, así como la evaluación de la calidad de vida (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI] y la escala *Melasma Quality of Life* [MELAS-QoL]), y si se realizó la autoevaluación y el informe de los efectos adversos.

Evaluación de la calidad y riesgo de sesgo

Se aplicó por dos autores de forma independiente la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane para la evaluación de la calidad; las discrepancias se resolvieron por consenso.

RESULTADOS

Búsqueda de la literatura

Hasta el 2018 se encontraron 255 publicaciones, las cuales incluyeron la búsqueda de las palabras clave «*tranexamic acid for melasma treatment*». De ellas, 14 cumplieron los criterios de inclusión (**Figura 1**): cuatro correspondieron a tratamiento oral, cinco a tratamiento tópico y el resto a tratamiento intradérmico.

Características de los estudios

Las características de los estudios se encuentran en las **Tablas 1 a 3**. Un total de 893 pacientes fueron incluidos. De los 14 ensayos clínicos, cuatro fueron realizados en Irán, tres en la India, dos en Brasil y el resto en EUA, Tailandia, Corea y China. La severidad del melasma fue evaluado mediante la escala MASI en 64.28%⁹ de los estudios, en 14.28%² con IM, y el resto mediante IM + MASI, MASI L y MASI + ITA.^{21-34,37}

Los esquemas de tratamiento con AT oral incluyeron dosis de 250 mg dos veces al día por 8 a 16 semanas.²¹⁻²⁵ Dos estudios fueron comparados con placebo,^{21,25} uno con triple combinación^{23,24} y uno con hidroquinona;²² sólo dos evaluaron recurrencia^{21,23,24} y uno la calidad de vida con MELASQoL.²⁵

Los principales efectos adversos reportados fueron: cefalea, oligomenorrea y gastrointestinales (eructos, dolor abdominal, diarrea y náusea) y, con menor frecuencia, mialgias, artralgias, somnolencia, palpitaciones, urticaria y angioedema.

En los estudios con AT tópico, fueron utilizadas concentraciones del 3 al 5% dos veces al día durante 10 a 12 semanas.²⁶⁻³⁰ Dos estudios lo compararon contra vehículo,^{29,30} dos con hidroquinona al 2 y 4%^{26,28} y uno con hidroquinona al 3% combinado con dexametasona.²⁷ Sólo uno midió recurrencia a los cuatro meses.²⁸ Los efectos adversos reportados fueron eritema, irritación, xerosis y descamación.

Los estudios con tratamiento intradérmico utilizaron ácido tranexámico a concentraciones de 4 a 20 mg/mL por 12 semanas, en intervalos de 1, 2 y 4 semanas.^{31,32,34,37-39} En ninguno de ellos se midió la recurrencia ni la calidad de vida. Los efectos adversos fueron relacionados principalmente por el procedimiento, a saber: eritema, hematomas, ardor, prurito, dermografismo y edemas posteriores a su realización.

Riesgo de sesgo y calidad metodológica de los estudios

Ácido tranexámico oral. En la evaluación de riesgo de sesgo, se observó que de 25 a 50% de los estudios tuvieron ocultamiento de la secuencia aleatoria, cegamiento de los participantes y del personal. Se desconoce la forma en que se realizó la aleatorización y la evaluación de los resultados (**Figuras 2 y 3**).

Ácido tranexámico tópico. La aleatorización y el cegamiento de los pacientes y el personal se realizaron en 75% de los estudios, el cegamiento de la evaluación se realizó en 25% y el reporte de los resultados fue incompleto o selectivo en 25 a 75% de los estudios (**Figuras 4 y 5**).

Ácido tranexámico intradérmico. En más de 50% de los estudios, fue poco clara la forma en la que se realizó la aleatorización. El cegamiento de los participantes tiene un alto riesgo de sesgo en más de 75%. Por su parte, el reporte de resultados fue selectivo o incompleto entre 50 y 75% (**Figuras 6 y 7**).

Tabla 1: Ensayos clínicos aleatorizados con ácido tranexámico oral.

Estudio/ Año/ Ciudad	Interven- ción	Control	Sem	Pacientes aleatori- zados (n, intervención, control)	Fototipos	Evaluación de melasma	Significancia estadística final comparativa (p)	Recurrencia a 6 meses	Calidad de vida	Satisfacción	Efectos adversos con ácido tranexámico
Karni2012/ Nepal	AT 250 mg/12 horas	Medidas tópicas de rutina, sin detalles HQ	12	N = 260 (130, 130)	ND	MASI	p < 0.05 (ambos) 11.08 ± 2.91 a 7.84 ± 2.44 p < 0.05 vs 11.60 ± 3.40 a 9.9 ±	ND	ND	Bueno-exce- lente: 92.3 vs 40.6% p < 0.001	Oligomenorrea (14.7%), eructos (9.2%), dolor abdominal (6.9%), palpitaciones, urticaria y angioedema (3.8%)
Puri2015	AT 250 mg/12 horas	Triple combinación (hidro- quinona- tretinoina- acetóido de fluocinolona)	16	N = 50 (25, 25)	ND	MASI	2.61 p < 0.05 p > 0.05 25 ± 3.25 a 6.34 ± 9, mejo- ría 64% vs 2.68 ± 24 a 4.69 ± 10, mejoría 56%	AT 12% (3) Triple combinación 24% (6)	ND	ND	AT: cefalea transitoria (12%), gastrointestinales (12%)
Del Rosario et al/2017/ Texas	AT 250 mg/12 horas	Placebo/12 horas	12	N = 44 (21/22, 18/22)	III, IV, V (predo- minio IV y V)	mMASI, IM	mMASI: 8.8 ± 2.93 a 4.2; mejoría 49% vs 8.24, 2.44 a 1.4; mejoría de 18% IM: 55.44 ± 20.96 a vs 47.15, 16.9, 12 sem ND, p = 0.03	Mejoría 26% vs 19% mMASI 2.2 vs 1.6; IM p = 0.0315	QOL	ND	Discomfort abdominal (22.7%), cambios en el periodo menstrual (18.2%), cefalea (13.6%), migajas (9.1%), somno- lenia (9.1%), artralgias (4.5%), visión borrosa (4.5%), 63.6% en AT vs 36.3% en placebo
Colfe- rai/2018/ Brasil	AT 250 mg/12 horas	Placebo ora/12 horas	12	N = 37/47 (20, 17)		MASI	Grupo con AT: MASI: 20.9 a 10.8 Grupo control: MASI: 16.4 a 14.7 L: 50.96 a 56.1 (p = 0.033) vs L: 54.55 a 43.8 (p = 0.010)	MELAS- QoL 55.4 a 38.2 p < 0.001	ND	Gastrointestinales (35%) (diarrea y náusea) Alteraciones en la mens- truación (10%)	

Abreviaturas: Sem = semanas; ND = no disponible; AT = ácido tranexámico; HQ = hidroquinona; MASI = Melasma Assessment Severity Index; mMASI = modified Melasma Assessment Severity Index; IM = Índice de melanina; L = luminosidad (colorimetría).

Tabla 2: Ensayos clínicos aleatorizados con ácido tranexámico tópico.

Estudio/ Año/ Ciudad	Interven- ción	Control	Se- ma- nas	Pacientes aleatori- zados (n, intervención, control)	Fototíplos	Evaluación de melasma	Significancia estadística final comparativa (p)	Recu- rrencia: 6 meses	Calidad de vida	Satisfacción	Efectos adversos con ácido tranexámico
Pinya- pat et al./2012/ Tailandia	AT al 5%/12 horas	Vehículo/12 horas	12	N = 25 (21/25) Mitad de la cara	ND	MASI	p = 0.15 Diferencia ND	ND	ND	ND	Eritema
Banilas- hemi et al./2015/ Irán	AT al 5%/ liposo- mal/12 horas	Hidroquinona crema 4% dos veces al día	12	N = 30 (23/30) Mitad de la cara	III, IV, V (sin detalles)	MASI	p = 0.82 AT: MASI 14.72 a 6.78 (reducción 7.94) HQ: MASI 14.6 a 7.86 (reducción 6.74)	4 meses, p = 0.18	ND	ND	Irritación por hidroquinona 10%
Ebrahi- mi/2014/ Irán	AT al 3%/12 horas	HQ 3% + dexameta- sona	12	N = 39/50 Mitad de la cara	ND	MASI	31.68 ± 10.32 a 10.76 ± 9.43 (p = 0.00) vs 29.52 ± 11.72 a 10.48 ± 7.84 (p = 0.00)	ND	ND	ND	AT: 23.1%: irritación, xerosis, descamación HQ + dexametasona 51.3%: eritema, irritación, xerosis, descamación
Atefi/2017/ Irán	AT al 5%/ al día	HQ 2% dos veces al día	12	N = 60 (30, 30)	ND	MASI	AT (%): 72.43 ± 20.64 a 26.60 ± 13.43 HQ (%): 65.93 ± 18.11 a 23.73 ± 12.84	ND	ND	Alta: AT 33.3% HQ 6.7%; p = 0.015	Eritema e irritación 10% por hidroquinona
Yoo/2017/ Corea	AT al 5%	Vehículo	10	N = 25 Mitad de la cara	ND	PI MASI	PI: 40.56 ± 22.51 a 26.88 ± 15.97, mejoría: 33.7% (p < 0.001) vs PI: 40.56 ± 22.60 a 34.68 ± 16.44, mejoría %: ND (p = 0.146) MASI: 7.75 ± 5.19 a 6.26 ± 3.76 (p = 0.008)	ND	ND	Muy satisfecho: 4% (1) Satisfcho: 32% (8) Normal: 56% (14) Insatisfcho: 8% (2)	AT: irritación moderada 8%

Abreviaturas: ND = no disponible; AT = ácido tranexámico; HQ = hidroquinona; MASI = Melasma Assessment Severity Index; IM = Índice de melanina; PI = Pigment index.

Tabla 3: Ensayos clínicos aleatorizados con ácido tranexámico intradérmico.

Estudio/ Año/ Ciudad	Intervención	Control	Pacientes aleatori- zados (n, intervención, control)	Se- ma- nas	Fototi- pos	Evaluación de melasma	Significación estadis- tífica final comparativa (p)	Recurrencia: 6 meses	Calidad de vida	Satisfacción	Efectos adversos con ácido tranexámico
Steiner/2009/ São Paulo	Microinyeccio- nes de AT 4 mg/ml/4 sem	AT 3%/12 horas	12	N=18 (8/8, 9/10)	II-V	MASI, ITA	MASI p = 0.65 12.2 ± 5.35 a 7.8 ± 4 vs 12.45 a 8.94 ITA: p = 0.87	ND	ND	Bueno: 66.7 vs 37.5%	Eritema, hemato- mas, ardor
Budamakunt- la/2013/ India	AT 4 mg/ml en microin- yecciones, a las 0.4 y 8 semanas	AT 4 mg/ mL en micropun- ciones (microa- gujas), a las 0.4 y 8 semanas	12	N=41/60 (30, 30)	IV-V	MASI	6.93 ± 2.16 a 4.76 ± 1.76; mejoría: 31.32%, p < 0.05 vs 9.11 ± 4.09 a 5.21 ± 2.05; mejoría: 44.41 42.71%, p < 0.001	20 sem % mejoría: 35.72 % mejoría: 44.41	ND	ND	Microinyecciones: prurito 3, ardor 2, eritema 4 Micropunciones: prurito 1, ardor 1, eritema 4
Shar- ma/2016/ India	AT 4 mg/ml microinyec- ciones cada 4 semanas	AT 250 mg/12 horas	12	N=100 (39/50, 41/50)	IV	MASI	MASI p < 0.01; MASI % p = 0.63 11.71 ± 4.46 a 2.78 ± 1.57, mejoría 77.96 ± 9.39% vs 11.33 ± 6.45 a 2.37 ± 1.75; mejoría 79.00 ± 9.64% p = 0.00	ND	ND	> 75%: 64.1 vs 78%	AT oral: hipome- norrea 15.4%, discomfort epigástrico 5.1%; AT MNs: dolor y edema durante las inyecciones 26%
Xu et al/2017/ China	AT tópico 0.5% + micropuncio- nes/sem	AT 0.5% + vibrator/ sem	12	N=28 (26/28), mitad de la cara	III, IV	IM	MNs + AT: 292.96 ± 38.23 a 240.25 ± 36.05, p = 0.00 AT: 280.86 ± 41.68 a 272.5 ± 37.54, p = 0.01	ND	ND	2.75 vs 1.61%, p = 0.00	Dermogratismo después de las microinyecciones
Saki/2017/ Irán	AT en mi- croinyecciones 20 mg/ mL/sem	HQ 2%	12	N=37 Mitad de la cara	II-V	IM	614.8 ± 51.3 a 575.2 ± 49.7 vs 611.9 ± 51.5 a 583.4 ± 52	ND	ND	VAS 5.9 ± 1.8 vs 3.9 ± 2.5, p < 0.001	ND*** p < 0.001 en ambos

Abreviaturas: ND = no disponible; AT = ácido tranexámico; HQ = hidroquinona; MASI = Melasma Assessment Severity Index; IM = Índice de melanina; VAS = visual analogue scale (escala visual análoga). *** Los efectos adversos no corresponden al uso de AT; MNs = Microneedle's (micropunciones).

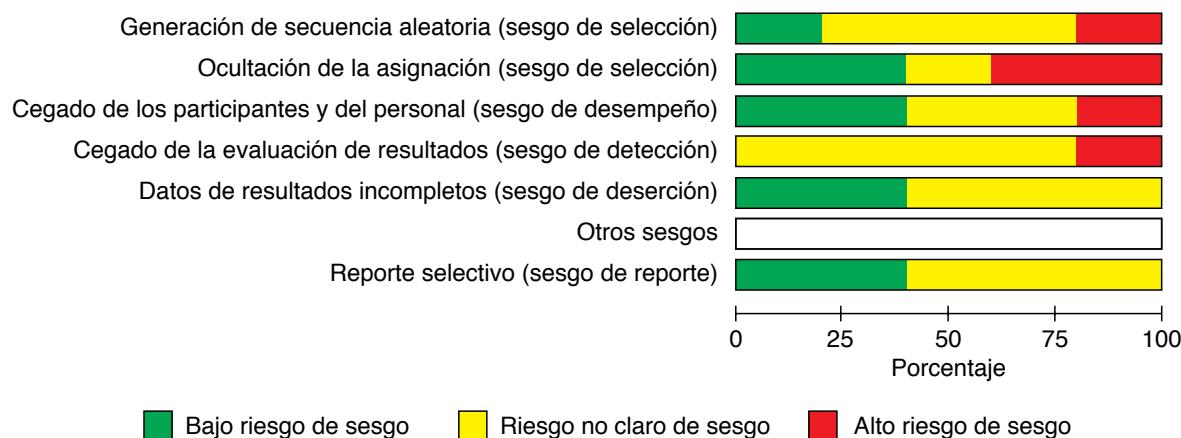


Figura 2: Riesgo de sesgo en ECA con AT vía oral.

DISCUSIÓN

El melasma es una dermatosis crónica y recurrente. Diversos estudios la han tratado con ácido tranexámico en diferentes formas de administración, pero en nuestra búsqueda sólo 14 estudios cumplieron con las características de ensayo clínico aleatorizado y controlado. Aun así, en la mayor parte de ellos es poco clara la forma en que se realizó la aleatorización y la evaluación de los resultados; en cuanto al cegamiento del personal y los pacientes hubo mayor riesgo de sesgo en aquéllos donde la administración fue intradérmica y oral.

Para el tratamiento oral a dosis de 250 mg cada 12 horas, se observó que existe mayor efectividad en el cambio del mMASI y MASI comparado con placebo ($p = 0.03$ y 0.01 , respectivamente).^{21,25} Sin embargo, al ser comparado con HQ al 4% y triple combinación, no hubo diferencia estadísticamente significativa.²²⁻²⁴

En la administración tópica del AT al 3-5%, al ser comparada con HQ y TC, se advirtió mejoría del MASI en ambos grupos; la diferencia entre ellos no fue estadísticamente significativa.²⁶⁻²⁸ En dos estudios donde se comparó con vehículo, en el primero de ellos no se observó diferencia en el cambio de MASI³⁰ y en el segundo se reportó una superioridad del AT al 5% en la mejoría del MASI.⁴⁰ Es probable que la variabilidad en los resultados se deba a la subjetividad en la evaluación de la severidad del melasma (MASI) y a la incertidumbre relacionada con los evaluadores de la misma.

En estudios con AT vía intradérmica a 4 mg/mL, al ser comparados con AT al 3%, no se encontró diferencia del cambio de MASI ($p = 0.65$).³² Al ser comparado con micropunciones, se demostró superioridad a las 12

	Generación de secuencia aleatoria (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegado de los participantes y del personal (sesgo de desempeño)	Cegado de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Otros sesgos	Reporte selectivo (sesgo de reporte)
Del Rosario, 2017	+	+	+	?	+		?
Karn, 2012	?	?	?	?	?		+
Puri, 2015	-	-	-	-	?		?
Tavares, 2018	?	+	+	?	?		?

Figura 3: Ensayos clínicos aleatorizados evaluados donde se usó AT vía oral.

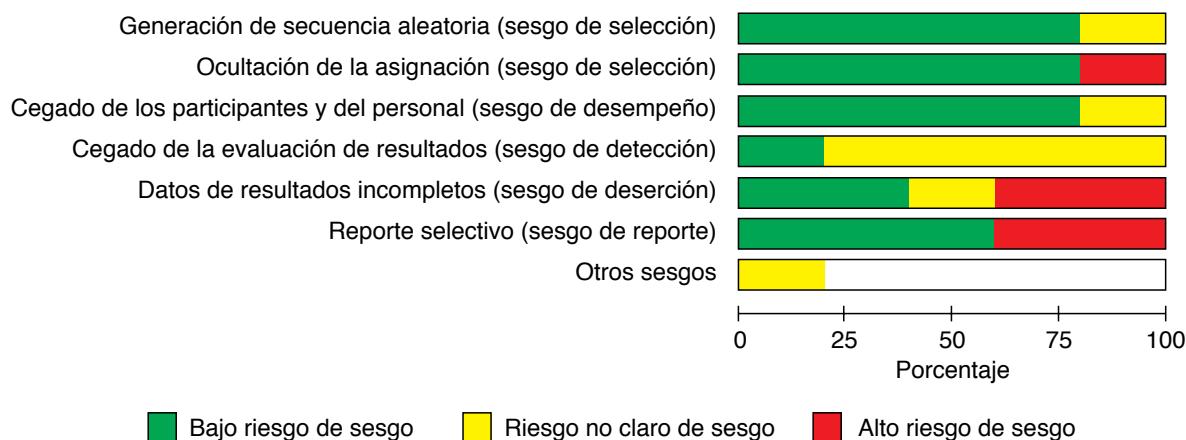


Figura 4: Riesgo de sesgo en ECA con AT vía tópica.

semanas de tratamiento en aquellos estudios donde se administró el AT posterior a las micropunciones (mejoría de 31.32 versus 42.71%).³¹ En cambio, en los estudios donde se comparó con AT a 250 mg cada 12 horas, HQ al 2% y AT al 0.5% más simulación, se observó cambio del MASÍ e IM en ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.63$ y $p < 0.001$ en los primeros dos, respectivamente)^{34,37} y un mayor cambio del IM al ser comparado con AT 0.5% más micropunciones en el último ($p = 0.00$).³³ Es posible que la variabilidad en los resultados se deba a la evaluación subjetiva de los mismos (MASÍ).

Hyun Jung et al. realizaron un metaanálisis y revisión sistemática en el que incluyeron reportes originales desde 1988. En él, se analizaron 11 estudios: tres fueron ensayos clínicos controlados, siete estudios comparativos de antes y después y uno retrospectivo. En total, reportaron 667 pacientes adultos con melasma, de los cuales entre 80 y 100% correspondió a mujeres; se evaluó la severidad del melasma pre y postratamiento. La calidad de los estudios fue variable, pero generalmente pobre. Con AT oral, la reducción de MASÍ fue 2.46 ($p < 0.001$), con AT inyectado fue 1.42 ($p < 0.001$) y con AT tópico de 1.36 ($p = 0.08$). Se observó además heterogeneidad dentro de los grupos estudiados. En estudios con terapia combinada, la reducción de MASÍ fue mayor a 0.94 (95% CI 0.10-1.79; $p = 0.03$; $I^2 = 84\%$). Los efectos adversos con AT oral fueron oligomenorrea, urticaria y angioedema, y con el tratamiento tópico fueron eritema, xerosis y descamación.⁴¹

Taraz et al. realizaron una revisión de estudios clínicos, evaluando el efecto del AT por diferentes vías de

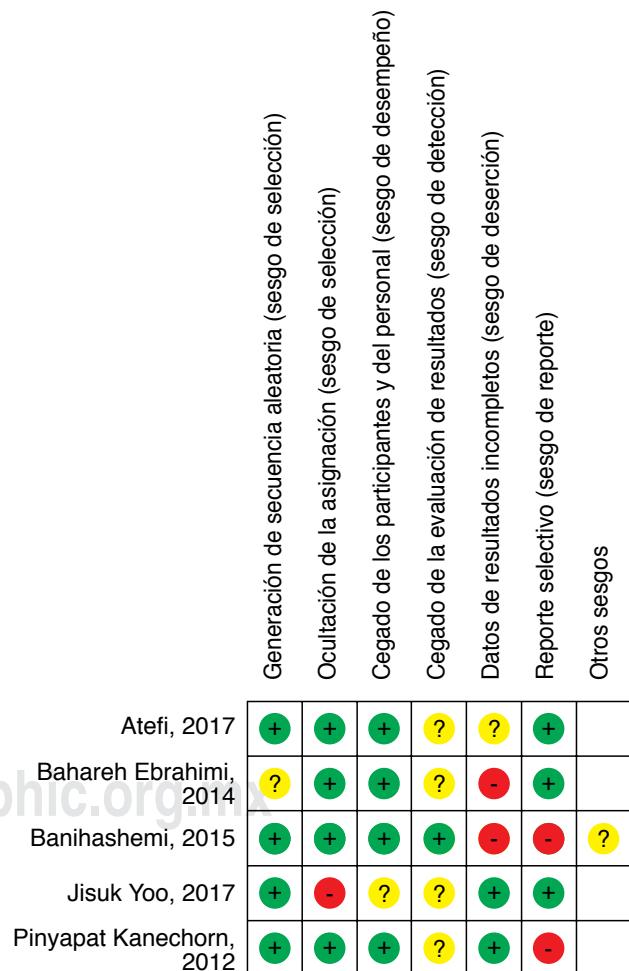


Figura 5: Ensayos clínicos aleatorizados evaluados donde se usó AT vía tópica.

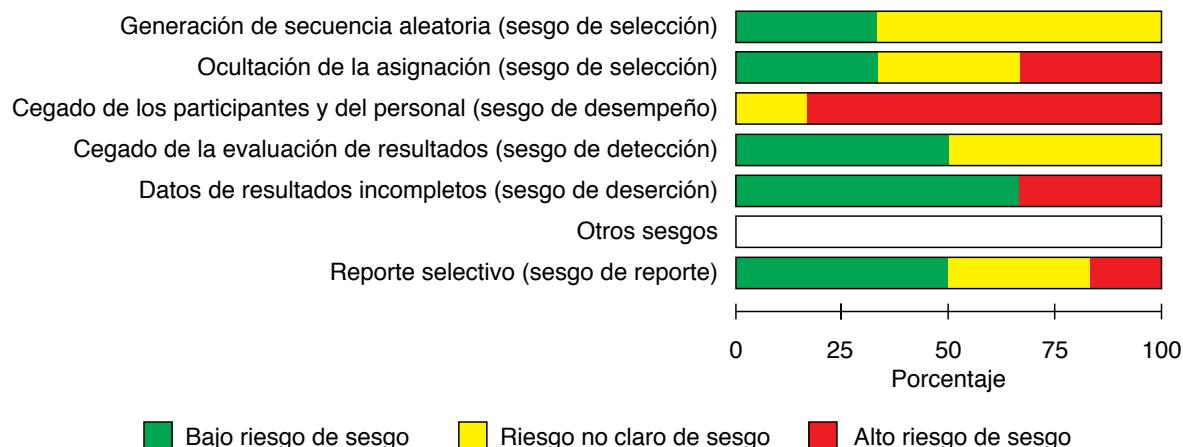


Figura 6: Riesgo de sesgo en ECA con AT vía intradérmica.

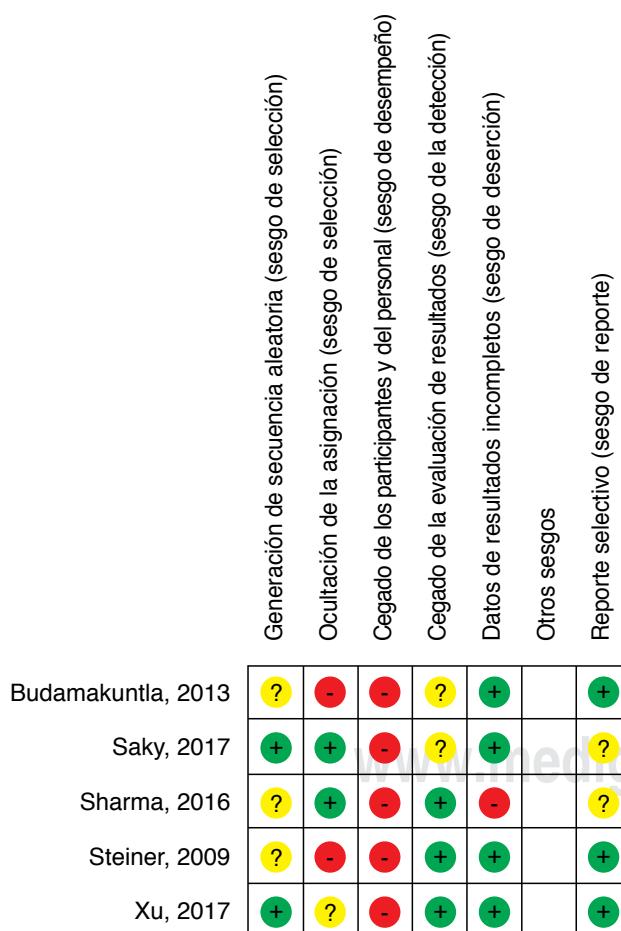


Figura 7: Ensayos clínicos aleatorizados evaluados donde se usó AT vía intradérmica.

administración. Para la presentación oral, se encontraron nueve estudios con un total de 1,117 pacientes a dosis de 500 a 1,500 mg al día durante 1 a 6 meses. Se observó mejoría a partir del primer mes de tratamiento, con adecuada tolerancia; los efectos gastrointestinales y alteraciones en la menstruación fueron bien tolerados. En la formulación tópica, analizaron cinco estudios con ácido tranexámico al 2, 3 y 5%, con un total de 144 pacientes, en donde compararon algunos de ellos con AT intradérmico, triple combinación, vehículo y sólo uno de ellos sin grupo control. En todos los estudios se reportó mejoría, pero sin diferencia estadísticamente significativa. Para la presentación en microinyecciones y microagujas, fueron cuatro estudios con un total de 238 pacientes, y uno en cerdos de Guinea, el cual reportó mejoría del pigmento. No hubo diferencia entre tratamientos. El resto de los estudios fueron terapias combinadas con IPL (luz pulsada intensa, por sus siglas en inglés) y láser, y sólo en un estudio clínico se reportó mejoría clínica al combinar AT con IPL, al igual que con la administración intradérmica. Finalmente, mencionan que, debido a la falta de comparación con placebo y grupo control, es necesario realizar más ensayos clínicos controlados y aleatorizados a largo plazo.⁴²

Bala et al. realizaron una revisión de la literatura acerca del AT por vía oral, en la cual compararon la eficacia y seguridad en estudios de casos y controles en asiáticos. Concluyeron que el AT es seguro y eficaz en melasma refractario a HQ, por lo que puede ser considerado como alternativa, a dosis de 500 mg/día durante períodos cortos de 8 a 12 semanas, sin que aumente el riesgo de tromboembolismo en pacientes que hayan sido sometidos a tamizaje previo.⁴³

Zhang et al. efectuaron una revisión sistemática y un metaanálisis en 21 estudios de 2006 a 2018 en el cual incluyeron 16 ensayos clínicos aleatorizados, tres cohortes, dos casos y controles, en pacientes tratados con AT por vía oral y tópica, reportando reducción de MASÍ e índice de melanina en pacientes tratados con AT. El porcentaje de mejoría en MASÍ con AT en inyección fue de 47.6%; 85.6% para vía tópica y 71.6% para vía oral; se observó mejoría de 73.8% en tratamiento combinado con AT oral. El índice de melanina reportó mejoría de 62.7%. No se observaron cambios en el eritema y los efectos adversos fueron escasos, entre ellos se encontraron malestares gastrointestinales, oligomenorrea, hipomenorrea, hipopigmentación, urticaria y xerosis.⁴⁴

CONCLUSIONES

Actualmente existen pocos estudios donde se ha evaluado la eficacia del AT en diferentes vías de administración. La falta de grupo control, la comparación con placebo y la ausencia de objetividad en la evaluación de la severidad del pigmento son factores que intervienen en la heterogeneidad de los resultados finales. Por ello, se requiere mayor rigor metodológico en la realización de ensayos clínicos de melasma con ácido tranexámico como tratamiento, independientemente de la vía de administración. El fototipo, el tiempo de evolución, los tratamientos previos, la indicación adecuada de filtro solar, y los marcadores de fotodano son variables que intervienen en los resultados y que también deben ser evaluados y especificados.

La eficacia del ácido tranexámico oral como monoterapia es comparable con el tratamiento de primera línea (HQ sola o en combinación), a excepción de los efectos adversos por la administración oral.

Es discutible la eficacia del AT vía intradérmica y tópica, por lo que es necesario el uso primordialmente de evaluaciones objetivas de la severidad del melasma que disminuyan el riesgo de sesgo ocasionado por el cegamiento del estudio (paciente, personal y evaluador).

BIBLIOGRAFÍA

1. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors- An overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 5-6.
2. Demirkan S, Gündüz Ö, Sayan CD. Retrospective analysis of endemic melasma patients. *Dermatol Reports.* 2017; 9: 7027.
3. Handog EB, Enriquez-Macarayo MJ. *Melasma and vitiligo in brown skin.* India: Springer; 2017. pp. 1-377.
4. Handa S, De D, Khullar G, Radotra BD, Sachdeva N. The clinicoaetiological, hormonal and histopathological characteristics of melasma in men. *Clin Exp Dermatol.* 2018; 43: 36-41.
5. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. *Pigmentation Disorders Academy. Br J Dermatol.* 2006; 156: 21-28.
6. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015; 28: 648-660.
7. D'Elia MP, Brandão MC, de Andrade Ramos BR, da Silva MG, Miot LD, Dos Santos SE et al. African ancestry is associated with facial melasma in women: a cross-sectional study. *BMC Med Genet.* 2017; 18: 17.
8. Cohen PR. Melasma treatment: a novel approach using a topical agent that contains an anti-estrogen and a vascular endothelial growth factor inhibitor. *Med Hypotheses.* 2017; 101: 1-5.
9. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 1048-1065.
10. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol.* 2015; 56: 151-163.
11. Jansen R, Osterwalder U, Wang SQ, Burnett M, Lim HW. Photoprotection: part II. Sunscreen: development, efficacy, and controversies. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 867.
12. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seit   S et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 738-742.
13. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 689-697.
14. Verallo-Rowell V. The role of sunscreens in the therapy of melasma. *Clin Drug Invest.* 1995; 10: 49-56.
15. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014; 4: 165-186.
16. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. *Indian Dermatol Online J.* 2014; 5: 426-435.
17. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70: 369-373.
18. Chan R, Park KC, Lee MH, Lee ES, Chang SE, Lew YH et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%) compared with hydroquinone 4% cream in Asian patients with moderate to severe melasma. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 697-703.
19. Chiam LYT. "Exogenous ochronosis". In: Silverberg N, Durán-McKinster C, Tay YK (eds). *Pediatric skin of color.* New York: Springer; 2015.
20. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 1035-1039.
21. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, 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: 363-369.
22. Karn D, Kc S, Amatya A, Razouria EA, Timalsina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2012; 10: 40-43.

23. Padhi T, Pradhan S. Oral tranexamic acid with fluocinolone-based triple combination cream versus fluocinolone-based triple combination cream alone in melasma: an open labeled randomized comparative trial. *Indian J Dermatol.* 2015; 60: 520.
24. Puri N. Oral tranexamic acid versus triple combination for the treatment of melasma. *J Expt Derm Res.* 2015; 1: 018.
25. Colferai MMT, Miquelin GM, Steiner D. Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2018. doi: 10.1111/jocd.12830.
26. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G, Heydarian A. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017; 7: 417-424.
27. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014; 19: 753-757.
28. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2015; 14: 174-177.
29. Yoo J, Ahn H, Kim MS, Jue MS, Choi KH. Efficacy of topical tranexamic acid in treatment of melasma. *Korean J Dermatol.* 2017; 55: 283-289.
30. Kanechorn Na Ayuthaya P, Niumphradit N, Manosroi A, Nakakes A. Topical 5% tranexamic acid for the treatment of melasma in Asians: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Cosmet Laser Ther.* 2012; 14: 150-154.
31. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayanan S, Dongare A et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2013; 6: 139-143.
32. Steiner D, Feola C, Bialecki N, de Moraes e Silva FA, Antiori ACP, Addor FAS et al. Study evaluating the efficacy of topical and injected tranexamic acid in treatment of melasma. *Surg Cosmet Dermatol [Internet].* 2009; 1: 174-177. Disponible en: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80053628428&partnerID=40&md5=5b15ae0ca3cc9e204ede0a7569897770>
33. Xu Y, Ma R, Juliandri J, Wang X, Xu B, Wang D et al. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma: A randomized, self-controlled, split-face study. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e6897.
34. Sharma R, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, Shiny TN. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42: 728-734.
35. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R, Hosseini H, Goodarzi A, Akbari Z et al. 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; 16: 235-242.
36. Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral tranexamic acid enhances the efficacy of low-fluence 1064-nm quality-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment for melasma in Koreans: a randomized, prospective trial. *Dermatol Surg.* 2013; 39: 435-442.
37. Saki N, Darayesh M, Heiran A. Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: a split-face controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2018; 29: 405-410.
38. Kumar V, Xu Y. Unusual presentation of metastatic sebaceous carcinoma and its response to chemotherapy: is genotyping a right answer for guiding chemotherapy in rare tumours? *Curr Oncol.* 2015; 22: e316-e319.
39. Pazyar N, Yaghoobi R, Zeynalie M, Vala S. Comparison of the efficacy of intradermal injected tranexamic acid versus hydroquinone cream in the treatment of melasma. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019; 12: 115-122.
40. Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: Side-by-side comparison clinical study. *J Dermatolog Treat.* 2016; 27: 373-377.
41. 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: 776-781.
42. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther.* 2017; 30. doi: 10.1111/dth.12465. Epub 2017 Jan 30.
43. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma: a review. *Dermatol Surg.* 2018; 44: 814-825.
44. 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.

Correspondencia:

Laura Ortiz Lobato
Dr. Vértiz Núm. 464,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
E-mail: lobatolaura1@outlook.es