

# Microagujas y ácido tranexámico como opción terapéutica para el Melasma.

## Revisión de la literatura

ELIANA B. SAN JUAN LASSER<sup>1</sup>, ELENA CANTALEJO RODRIGUEZ<sup>2</sup>

### Resumen:

Microagujas, es una técnica que consiste en la aplicación de diversos tipos de dispositivos que forman múltiples microcanales a través de micropunciones, generando dos efectos importantes como: la neoformación de colágeno y la administración transcutánea de principios activos (drug delivery). La técnica de microagujas es un procedimiento realizado por dermatólogos en su práctica clínica para el tratamiento de varias patologías y condiciones como cicatrices (acné, post-quirúrgicas, postraumáticas), melasma, alopecia, envejecimiento cutáneo, ríntides, poros dilatados, estrías, entre otros. Se realiza una revisión bibliográfica, utilizando la base de datos de PubMed, con las palabras claves de "microneedling", "melasma" y "tranexamic acid" para así conocer la efectividad de esta técnica en pacientes con melasma. Los estudios demostraron que la técnica de microagujas en combinación con el ácido tranexámico es segura y eficaz como tratamiento para el melasma, por lo que puede considerarse una novedosa y excelente opción terapéutica.

**Palabras clave:** melasma, microagujas, ácido tranexámico, microcanales, liberación transcutánea de drogas.

### Microneedling and tranexamic acid: a therapeutic option for melasma. Review

#### Summary

Microneedling, is a technique that consists in the application of various types of devices that form multiple microchannels through micropunctures, producing two important effects: the neoformation of collagen and the transcutaneous administration of active principles (drug delivery). The microneedle technique is a procedure performed by dermatologists in their clinical practice for the treatment of various pathologies and conditions such as scars (acne, post-surgical, post-traumatic), melasma, alopecia, skin aging, rhytids, dilated pores, stretch marks, among others. . A bibliographic review is carried out, using the PubMed database, with the keywords "microneedling", "melasma" and "tranexamic acid" in order to know the effectiveness of this technique in patients with melasma. Studies have shown that the microneedle technique in combination with tranexamic acid is safe and effective as a treatment for melasma, so it can be considered a novel and excellent therapeutic option.

**Key words:** melasma, microneedling, tranexamic acid, microchannels, transcutaneous drug release.

- 
1. Dermatóloga. Fundadora y director médico de Uniderma Laser. Caracas Venezuela. Med-Estetic Centro Dermatológico y estético Madrid España.
  2. Médico Estético. Andalucía, España.

Autor para correspondencia:  
Eliana San Juan Lasser  
E-mail: eliana.uniderma@gmail.com

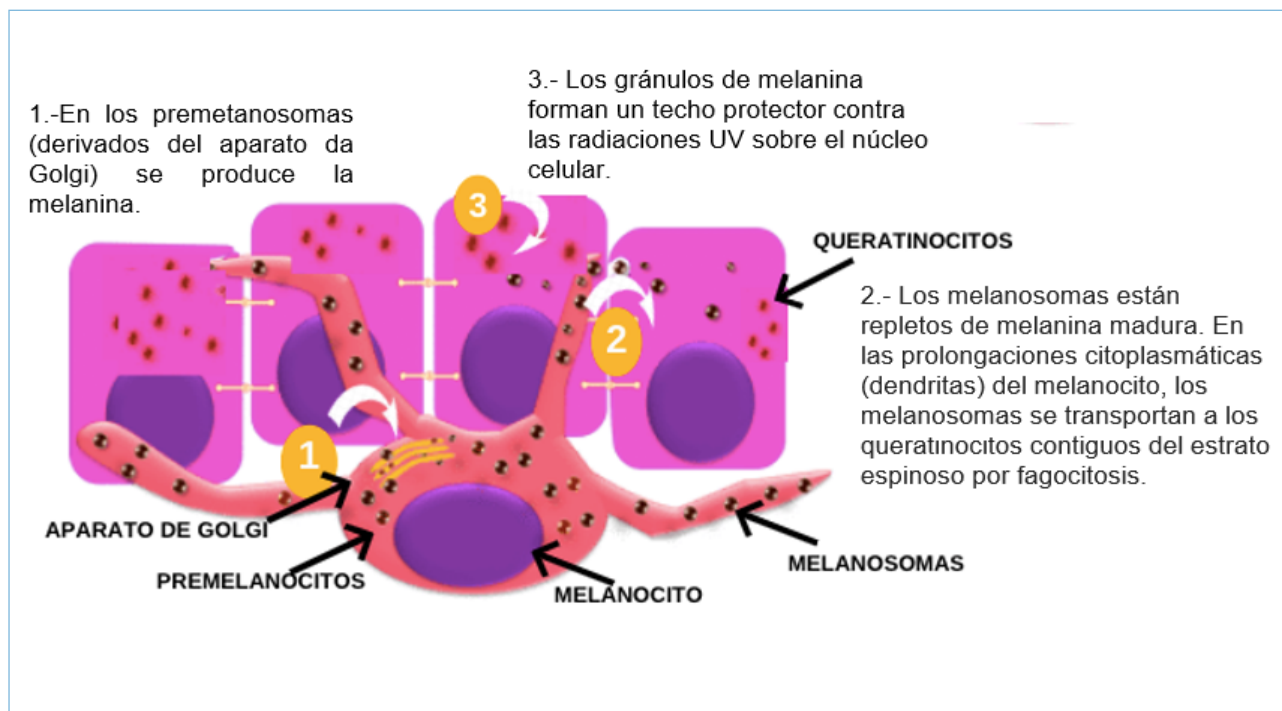
## Introducción

El melasma es una enfermedad común, adquirida, recurrente y multifactorial de la piel que afecta a mujeres entre 20 y 45 años, resulta de una hiperactividad focal de clones de melanocitos epidérmicos hiperfuncionantes<sup>1,2</sup>. Se presenta en forma de máculas hiperpigmentadas circunscritas, irregulares en la cara, cuello y antebrazos que se exacerba con la radiación ultravioleta (RUV), el embarazo, los anticonceptivos orales, entre otros<sup>2</sup>.

La piel es el órgano más grande del cuerpo. Está formada por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis, desde su exterior a su capa más interna<sup>3</sup>. La epidermis, es la capa más externa y se renueva continuamente. Los queratinocitos de la capa basal se multiplican rápidamente e inducen la formación de queratina. Intercaladas con los queratinocitos en distintos niveles se encuentran otras células, como los melanocitos: encargados de la síntesis de la melanina, las células de Langerhans y las células de Merkel<sup>4</sup>. La epidermis carece de vasos y nervios, se nutre por difusión desde de la dermis.

Inmediatamente por debajo y separada por la membrana basal, está la dermis. Esta capa está formada por fibras colágenas y elásticas, que sirven de sostén y alberga los plexos vasculonerviosos y a los anexos cutáneos. Debajo de la dermis está el tejido celular subcutáneo constituido por adipocitos y elementos vasculonerviosos<sup>5</sup>.

El melanocito es una célula dendrítica ubicada entre los queratinocitos de la capa basal de la epidermis; derivan de la cresta neural y migran hacia la epidermis y el folículo piloso durante la embriogénesis. Dentro de los melanocitos, la melanina se sintetiza en el aparato de Golgi, en organelas citoplasmáticas llamadas melanosomas y sirven de protección contra los efectos de la RUV sobre el ADN de los queratinocitos y además es la responsable de la pigmentación y el bronceado de la piel. En situaciones normales, los melanocitos se disponen a nivel de la capa basal y contactan con los queratinocitos por medio de sus dendritas, disponiéndose un melanocito por cada 5-10 queratinocitos<sup>6</sup> siendo capaces de transferir la melanina a 36-40 queratinocitos a su alrededor,



**Figura 1: síntesis y transporte de gránulos de melanina desde los melanocitos hacia los queratinocitos**

constituyendo la unidad melano-epidérmica<sup>7</sup>. (Figura 1)

La densidad de los melanocitos es variable dependiendo de la región anatómica (es más alta en la región genital y en las areolas mamarias), pero es muy constante entre los individuos de las diferentes razas, de tal manera que el color de la piel va a depender de la actividad de los melanocitos que está determinada por las características de los melanosomas y de la actividad de las enzimas que participan en la síntesis de melanina, así como de la capacidad de los melanocitos de transferir el pigmento a los queratinocitos<sup>4,5</sup>.

La melanina puede tener básicamente dos formas: la eumelanina, responsable de un color marrón parduzco, y la feomelanina del color rojo amarillento; su síntesis está regulada por diversas enzimas entre las que destaca la tirosinasa que metaboliza el aminoácido tirosina para formar 3-4 dihidroxifenilalanina (DOPA)<sup>8</sup>.

### Fisiopatología del Melasma

En el melasma, los mecanismos crónicos son los que desencadenan la acumulación progresiva del pigmento en las zonas fotoexpuestas, entendiéndose que su origen es multifactorial. Está bien establecido que la RUV provoca daño progresivo al ADN, invisible a simple vista. Y en la piel foto dañada, se induce la producción local de la  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos alfa) que se une al receptor de melanocortina 1 en el melanocito (MC1R) por acción de la propiomelanocortina producida en los queratinocitos, al igual que ocurre con la estimulación por ACTH<sup>9,10</sup>.

La exposición a RUV-B (con longitudes de onda de 290 a 320 nm) induce rupturas de timidina en el ADN con la formación de dímeros de ciclobutano, que junto a mecanismos moleculares complejos que activan p53, p21 y PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular), pueden desencadenar la producción de pigmento. Por otra parte, el incremento de  $\alpha$ -MSH y ACTH, derivan en la estimulación de la síntesis de eumelanina, aumento de eumelano-somas y su transferencia a los queratinocitos. Esta estimulación crónica y continua de  $\alpha$ -MSH en el melasma, activa una proteinkinasa mitógena denominada p38, que tiene la capacidad de detonar una cadena o reacción en cascada que induce en los queratinocitos y fibroblastos la secreción paracrina de endotelina-1, factor de crecimiento fibroblástico- $\beta$ , óxido nítrico y factor de crecimiento de células madre (SCF), que junto a otros productos fibroblásticos, estimulan la proliferación dendrítica, aumento de actividad y de transferencia de melanina. Estos efectos son similares

a los observados en el bronceado agudo, pero con un ritmo más lento<sup>9,11,12,13</sup>.

La proliferación de los melanocitos, la síntesis de melanina y la transferencia de este pigmento dependen de la presencia del Gen H19, del Gen Wnt, del control hormonal, de los mediadores de la inflamación y de la vitamina D3. Estudios recientes parecen indicar que la pigmentación podría deberse a la participación de un proceso inflamatorio en el cual el melanocito se ve estimulado, tanto por el incremento del número de mastocitos, motivando una mayor presencia de histamina que estimula la melanogénesis; como por el aumento del número, tamaño y densidad de la vascularización dérmica debido al aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>14,15</sup>.

### Hallazgos histopatológicos en Melasma:

En la epidermis hay un aumento verdadero del número de melanocitos en la capa basal, así como del número de dendritas y de la transferencia del pigmento a los queratinocitos; al mismo tiempo que aumenta su metabolismo expresado en incremento en el número y tamaño de mitocondrias, aparato de Golgi, y retículo endoplásmico rugoso. Asociado a hiperqueratosis localizada, con aplanamiento de los procesos interpapilares, y franca atrofia epidérmica focal en algunos especímenes. Engrosamiento marcado de la membrana basal, identificable con la tinción de PAS y vacuolización de células basales, semejante a lo ocurrido en las entidades como el lupus eritematoso cutáneo<sup>16,17</sup>.

En la dermis hay franco edema con marcada elastosis de las fibras de colágeno y presencia de melanófagos. Proliferación vascular incrementada en dermis superficial y media. La elastosis desempeña un papel clave en la activación fibroblástica en el daño actínico crónico. Existe una rápida fragmentación de las fibras elásticas y degeneración de las mismas. Los fibroblastos dañados responden con la producción del factor dérmico de células madre que, por difusión, sube a la epidermis y estimula a los melanocitos. Con el daño solar crónico, los melanocitos sobreexpresan c-Kit, que es el receptor para SCF, con lo que se activa la melanogénesis en ritmo acelerado, y de manera independiente de las hormonas, lo que explicaría los casos de melasma en hombres. La sobreexpresión de c-Kit puede ocasionarse de manera intrínseca, por los melanocitos, pero también de manera directa por luz UV (extrínseca); de las células afectadas el mastocito puede sufrir también expresión

incrementada en su membrana y activar la tirosinasa<sup>16</sup>. Se observó el aumento de mastocitos en la dermis, entremezclados con material elástico; esto habla de un mecanismo de inflamación crónica en los pacientes con melasma relacionado con la expresión de receptor de tirosinasa c-Kit<sup>14</sup>. Los mastocitos, a través de liberación de histamina, promueven la melanogénesis; al liberar triptasa debilitan la membrana basal y degeneran las fibras elásticas. Asimismo, favorecen la proliferación vascular secretando factores angiogénicos<sup>17</sup>. Se ha reportado en series un aumento de hasta 68% de los vasos sanguíneos<sup>18</sup>.

Se ha encontrado que las prostaglandinas se incrementan tras la exposición crónica a UVB, como PGD<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>. De éstas, la PGE<sub>2</sub> induce e incrementa el tamaño de los melanocitos y estimula la formación de dendritas, que favorece mayor transmisión de melanosomas<sup>19</sup>. La RUV-B causa expresión de ET-1 (endotelina 1) e interleucina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ). El estímulo inflamatorio y los queratinocitos viejos pueden provocar más pigmentación que los melanocitos jóvenes, causando un incremento muy notable en el nivel de IL-1 $\alpha$ , y así desencadenan la cascada inflamatoria y el depósito de pigmento<sup>19</sup> (Figura 2).

### Melasma: Nuevo enfoque dentro de la patología del envejecimiento cutáneo

Los datos epidemiológicos y fisiopatológicos publicados en la última década han proporcionado evidencia que respalda la hipótesis de que el melasma es un trastorno del fotoenvejecimiento. Primero, se ha minimizado el impacto de las hormonas femeninas. Un estudio realizado en 324 pacientes con melasma en nueve países de todo el mundo mostró que la aparición del melasma ocurre en solo el 20% de los casos por embarazo. Casi el 10% de las manchas comienzan después de la menopausia. Además, el estudio mostró un débil impacto del cese de las píldoras anticonceptivas en la evolución de la enfermedad. Curiosamente, un inicio temprano se asoció significativamente con los tipos de piel clara, mientras que el inicio tardío se observó principalmente en los tipos de piel más oscura<sup>20</sup>. Los estudios epidemiológicos también han señalado que el melasma no es infrecuente en los hombres. Los signos de fotoenvejecimiento de la piel se ven afectados por los antecedentes genéticos y se retrasan en los tipos de piel más oscura. La elastosis solar, el aumento del recuento de mastocitos y las glándulas

sebáceas, la alteración de la membrana basal y el aumento de la vascularización como se describe en la sección anterior, se consideran características del fotoenvejecimiento de la piel<sup>21</sup>.

Además, los estudios histológicos han demostrado que el melasma no es solo un trastorno limitado a los melanocitos; mostraron en la piel lesional claramente aumento de elastosis solar<sup>22</sup>, del número de mastocitos dérmicos<sup>23,24</sup>; y de la vascularización<sup>25,26</sup> en comparación con la piel circundante no lesionada. También se ha observado una alteración de la membrana basal en varios estudios<sup>24-27</sup>.

Además, en los mismos pacientes, las mediciones de espectroscopía Raman han mostrado degradación molecular y degradación de proteínas<sup>28</sup> como marcador de fotodaño<sup>29</sup>. Un análisis transcripcional realizado en lesiones de melasma en comparación con la piel sana circundante enfatizó claramente la complejidad de este trastorno al revelar que casi 300 genes están regulados de manera significativamente diferencial, afectando no solo a los melanocitos sino también al componente de la dermis<sup>30</sup>. Estos resultados demuestran además que los factores secretados por fibroblastos, como WIF1 o sFRP2 están involucrados en la fisiopatología del melasma<sup>31</sup>. Los fibroblastos aislados de la piel fotoenvejecida producen una mayor cantidad de factores de crecimiento promelanogénicos, como KGF, HGF y SCF, y que el fenotipo de fibroblastos similar a la senescencia fotoinducida *in vitro* conduce a un aumento producción de los mismos factores<sup>32</sup>. Al mismo tiempo, se demostró que las células endoteliales estimulan la pigmentación a través de la producción de ET-1<sup>33</sup>. Estos resultados mostraron que el aumento de la vascularización en las lesiones de melasma participa en la hiperpigmentación observada clínicamente. Si bien la cara está ampliamente expuesta al sol, solo áreas específicas, como región malar, la frente y los labios superiores, generalmente están involucradas en el melasma. Se piensa que estas áreas son ricas en glándulas sebáceas, que son capaces de sintetizar vitamina D y secretar varias citocinas, incluidas IL1 $\alpha$  e IL6, así como factores de crecimiento, como angiopoyetina y adipocina, que estimulan aún más la función de los melanocitos directa o indirectamente. El cocultivo entre una línea celular de sebocitos (SZ95) y melanocitos humanos induce la aparición de dendritas y melanogénesis, lo que sugiere que entre los factores de crecimiento y citocinas que puede producir el sebocito, también

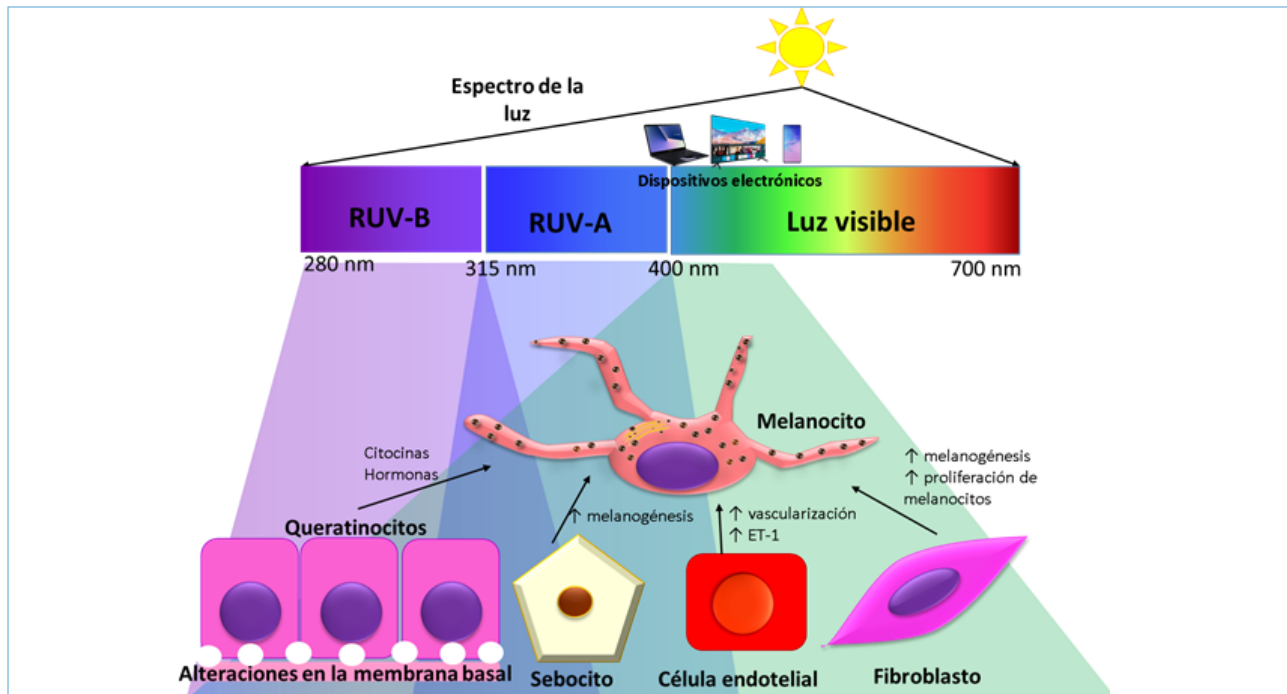


Figura 2 Esquema de factores implicados en el melasma.

hay algunos capaces de inducir melanogénesis<sup>34,35</sup>. Además, los sebocitos también están bajo el control de  $\alpha$ MSH. Por tanto, una sobreexpresión de este factor puede influir tanto en los melanocitos como en los sebocitos. (Figura 2).

Los melanocitos, producen melanina que se distribuye a los queratinocitos circundantes, pero ellos están bajo una constante regulación de las otras células de la epidermis y la dermis. Los queratinocitos producen citocinas y hormonas, especialmente después de la exposición a los rayos UVB. Los fibroblastos también producen factores secretados que influyen en la melanogénesis y la proliferación de melanocitos. Las lesiones de melasma tienen una vascularización aumentada. Las células endoteliales producen endotelina, potente activador de la melanogénesis y ahora se ha demostrado que desempeña un papel clave en el melasma. Los sebocitos influyen en la melanogénesis y podrían participar en la distribución de las lesiones de melasma en la cara. La membrana basal se altera permitiendo que los melanocitos caigan en la dermis. La UVA, UVB y luz visible estimulan estas células para promover la melanogénesis y la proliferación de melanocitos. La exposición aguda desencadena un empeoramiento o recaídas de las lesiones de melasma. La exposición crónica, a los rayos UVA y la luz visible y dentro de esta, la luz azul de 400-495nm, a través del OPSIN-3 sirve

de sensor para la melanogénesis-, es la que penetra más profundamente en la piel, y podría afectar de forma crónica la membrana basal y el componente de la dermis para inducir, en pacientes con predisposición genética, las lesiones de melasma y recaídas.

El tratamiento del melasma sigue siendo un desafío; autores como Pérez y Giansante<sup>36</sup>, Rothe<sup>37</sup> nos ofrecen un arsenal terapéutico amplio que incluye: fotoprotección, agentes despigmentantes, y procedimientos como peeling químico, dermabrasión, entre otros. Más recientemente Ogbechie-Godec<sup>38</sup> en 2017 publicó que: " las terapias orales prometedoras para el melasma incluyen ácido tranexámico, *Polypodium leucotomos* y glutatión. Los procedimientos, que incluyen microagujas, radiofrecuencia y láseres, también se utilizan a menudo como tratamientos primarios o complementarios para el melasma. En particular, las terapias de combinación dentro o entre las modalidades de tratamiento generalmente dan como resultado una mayor eficacia que las monoterapias"<sup>37,38</sup>.

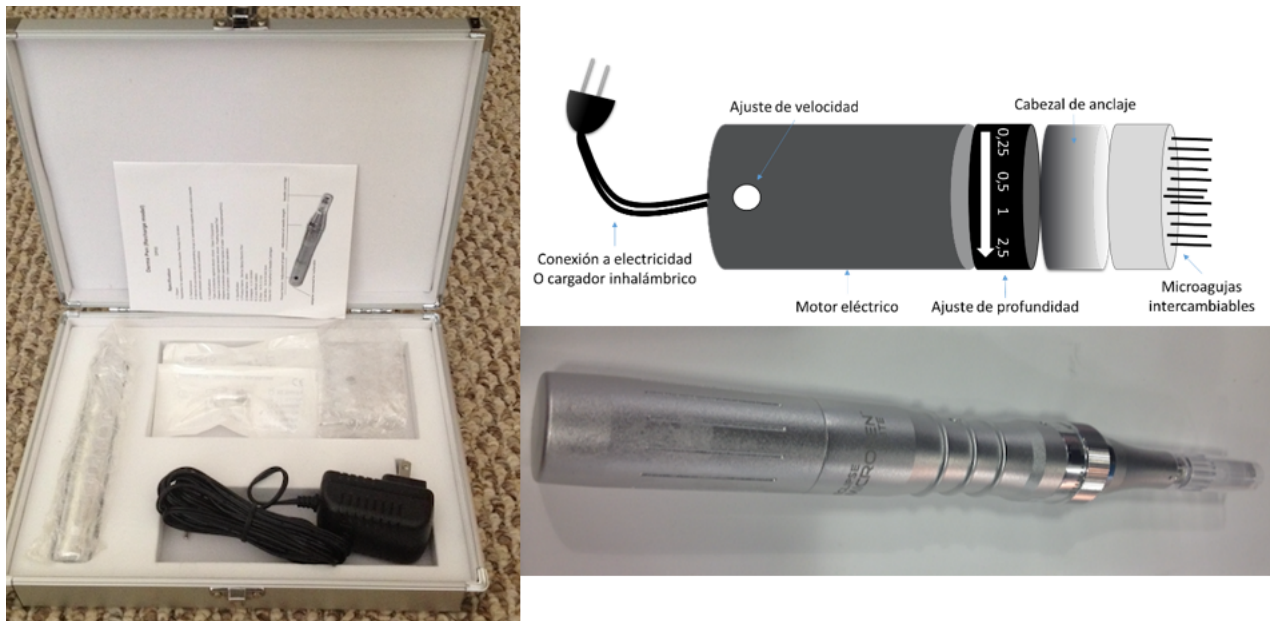
**Microagujas: Una técnica fácil, sencilla y que aporta buenos resultados.**

Orentreich en 1995 utilizó por vez primera una aguja tribiselada para el tratamiento de cicatrices deprimidas de la piel. En el 2000 Horst y Liebl desarrollaron un rodillo con microagujas para lograr la dermoabradición; éste fue el antecedente directo de un dispositivo electrónico actual que utiliza microagujas dispuestas verticalmente para perforar la piel (Figura 3), esto permite la formación de múltiples micro perforaciones a una profundidad específica de la piel, reduciendo al mínimo el daño a la epidermis. Este daño dérmico controlado induce la cascada de la cicatrización de heridas (inflamación, proliferación y renovación tisular). Se generan factores de crecimiento que estimulan la producción de colágeno y elastina en la dermis. Al ajustar la profundidad de penetración de la aguja es posible tratar diferentes áreas de la piel como contornos faciales y algunas zonas delicadas como el contorno de los ojos, nariz y región peribucal. El dolor que se ocasiona es mínimo, por lo que se considera un tratamiento bien tolerado, requiriéndose en algunas ocasiones únicamente la aplicación de una crema anestésica 45 min antes y en forma oclusiva. Este daño dérmico controlado induce la cascada de la cicatrización de heridas (inflamación, proliferación y renovación tisular). Se generan factores de crecimiento que

estimulan la neoformación de colágeno y elastina en la dermis. En mi experiencia una serie de 4 sesiones, 1 vez al mes, y de 30 a 60 min de duración es lo recomendado. Está contraindicado en pacientes con: antecedentes de urticaria, asma, dermatitis atópica, rosácea o acné pustular, en tratamiento con medicamentos fotosensibilizantes y anticuagulantes<sup>39</sup>.

Cassiano D y colaboradores<sup>40</sup>, en 2019, estudiaron los cambios clínicos e histológicos en 20 pacientes (10 de ellos como grupo control y los otros 10 empleando una única sesión de microagujas evidenciándose una reducción significativa en la densidad de melanina, melanocitos pendulares y daño de la membrana basal por campo histológico, hiperplasia epidérmica leve, depósito subepidérmico de sustancias extracelulares (glicosaminoglicanos y fibrina), proliferación de fibroblastos y aumento de queratinocitos marcados con Ki67 después de 7 días lo que justificó la mejoría clínica<sup>40</sup>.

Muchos autores describen el uso de microagujas combinadas con múltiples ingredientes activos. Fabbrocini y Lima desde el 2011 tienen interesantes reportes en la literatura<sup>41-43</sup>. En un estudio piloto se reclutaron a 20 pacientes a quienes se les hizo la técnica de



**Figura 3 Fotografía y esquema del dispositivo de microagujas eléctrico.**

micropunciones con posterior aplicación del suero despigmentante de forma inmediata en una mitad de la cara y en la otra mitad de la cara se colocó sólo el suero despigmentante. Se demostró que el uso combinado de microagujas con serum despigmentante fue más efectivo que el serum despigmentante solo. Sin embargo, se trató de una muestra pequeña y no hubo seguimiento a largo plazo, pero este estudio abre nuevas perspectivas con el empleo de esta técnica para mejorar la penetración de agentes despigmentantes y acortar el tiempo de tratamiento<sup>41</sup>.

Aunque la técnica de microagujas obtenga mejores resultados usada como adyuvante para mejorar el paso transdérmico de activos, el simple uso de la misma también ha demostrado su eficacia. Un estudio llevado a cabo con 22 pacientes a los que se trató solo con micropunciones y que fueron seguidos durante tres años demostró una disminución del tono de las manchas, si bien se hizo hincapié en el uso correcto de fotoprotección durante este tiempo. El autor del mismo insiste en la necesidad de llevar a cabo nuevos estudios que aclaren los mecanismos por los que se obtiene la mejoría clínica solo con el uso de esta técnica<sup>42</sup>. Lima, en este estudio propone que la neoformación de colágeno es una de las causas que probablemente sea responsable de los resultados de mejoría tanto clínicos como histopatológicos obtenidos<sup>43</sup>.

Recientemente la micropunción de la piel se ha descrito como una nueva técnica capaz de aumentar la absorción de los fármacos transdérmicos. A pesar de la cantidad de productos que hay en el mercado, el tratamiento del melasma se complica principalmente por la dificultad de estas sustancias para penetrar en la piel. A este respecto, la técnica de microagujas ha mostrado resultados prometedores como terapia adyuvante para la administración mejorada de medicamentos<sup>38</sup>.

Aunque son pocos los estudios que contemplan el uso de microagujas con ácido tranexámico (AT) tópico en el melasma, se han recopilado varias publicaciones donde los resultados son muy alentadores. (Tabla 1)

La literatura científica reseña diversos tipos de tecnología láser<sup>43-47</sup> que pueden considerarse una excelente herramienta para el melasma por varias vías, por su efecto directo combinado o no con microagujas, o por la liberación transcutánea de medicamentos, donde la ventaja es la apertura de microcanales sin sangramiento, pues la microaguja y el láser de CO2 fraccional son igualmente

seguros y eficaces para la administración de AT en el tratamiento del melasma<sup>48,49</sup>.

La dermatoscopia se usó para evaluar la mejoría del melasma luego de usar el láser *Nd:YAG 1064nm Q-Switched*, considerado la mejor técnica en la actualidad<sup>50</sup>.

### Ácido tranexámico (AT)

A mediados de los años sesenta se descubrió el agente sintético derivado del aminoácido lisina denominado ácido trans-4-(aminometil) ciclohexa-nocarboxílico (AAMC o ácido tranexámico), este tiene un peso molecular de 157 Da y es un análogo de la lisina, el cual es utilizado como agente antifibrinolítico<sup>51</sup>. Es un potente inhibidor de la activación del plasminógeno, reduciendo la disolución de la fibrina hemostática por la plasmina. En presencia de AT, los receptores de lisina de la plasmina para formación de fibrina están ocupados, evitando la unión de los monómeros de fibrina, preservando y estabilizando la matriz de la fibrina<sup>51-52</sup>. Estudios farmacocinéticos en personas sanas han demostrado que luego de la administración intravenosa de 10 mg por kg de peso corporal, la concentración plasmática máxima (Cmax) se alcanzó dentro de la hora siguiente a la inyección. Después de la primera hora, 30% de la dosis administrada se excretó en la orina, y después de 24 horas se excretó el 90%, la semivida biológica es de 80 minutos. Después de dosis orales de 10 a 15 mg/kg/peso, la Cmax se alcanzó en las siguientes 3 horas<sup>53</sup>. Los alimentos no influyen en la absorción gastrointestinal. El AT se acumula en los tejidos y se difunde rápidamente al líquido articular y la membrana sinovial. No es teratogénico, atraviesa la placenta hacia el feto y está presente en la leche materna, pero en concentraciones 100 veces menores que en el suero<sup>54</sup>.

### Administración, dosis y usos en dermatología

El AT puede administrarse por vía intravenosa, oral o tópica y, además, mediante métodos físicos. Actúa inhibiendo de la actividad de la plasmina inducida por los RUV en los queratinocitos. Para el melasma, la dosis recomendada es de 250mg 2 veces al día durante 2 a 3 meses, siempre descartando factores de riesgo y observando evolución. A esto, le añadimos la terapéutica tópica y /o el uso de microagujas. Una revisión sistemática de la literatura, examina el uso de AT, en forma oral, tópica y combinado con micro-aguja<sup>55</sup>. Los

Tabla 1. Tratamiento de melasma con combinación de microagujas (MA) y ácido tranexámico (AT)

Referencia	Terapia complementaria +/-	Profundidad de la aguja	Trastorno de la pigmentación	Diseño del estudio	# de pacientes (N)	# de sesiones (intervalo)	Resultados	Efectos adversos
Fabbrocini <i>et al.</i> 2011	Suero despigmentante * +/- Dermaroller CIT 8 en oficina y Dermaroller C8 en casa	CIT 8™: Dermaroller C8 de 0,5 mm: 0,13 mm	Melasma	Ensayo controlado, prospectivo y de rostro dividido	20	1 en la oficina, 60 en casa (diario)	Mejora media de la puntuación MASI de 9,9 en suero + MN (p <0,001) frente a mejora de 7,1 en suero solo (p <0,05).	No hubo
Budamakuntla <i>et al.</i> 2013	TA +/- Dermaroller MS4	1,5 mm	Melasma moderado a severo	RCT	60	3 (4 semanas)	36% de mejora en la puntuación MASI en TA solo frente a una mejora del 44% en la puntuación MASI en TA + MA. Más pacientes en TA + MN tuvieron una mejora superior al 50% que la TA sola (41% frente a 26%)	No hubo
Lima, 2015	Fórmula despigmentante ** +/- Dr. Rolleraca	2,0 mm	Melasma	Análisis retrospectivo	22	2 (4 semanas)	El 100% demostró resultados "buenos a muy buenos" e informó satisfacción subjetiva con el tratamiento. El 50% de los pacientes mantuvieron el aclaramiento de la piel al año de seguimiento.	No hubo
Mekawi <i>et al.</i> 2020	MA Grupo A + AT 4mg/ml./ Grupo B Laser CO2 + AT 4mg/ml	-	Melasma	-	30	6 (2 semanas)	Grupo A MASI disminuyó 57,73% y en Grupo B 55,82%	No hubo.
Shamsi S, <i>et al.</i> 2020	MA+TA 4% (Grupo A) vs Hidroquinona 4% tópica noche (Grupo B)a	1,3 mm	Melasma	Estudio randomizado simple.	60	3 (4 semanas)	46% mejoría MASI en el Grupo A, significativamente más bajo al final del tratamiento, que en su inicio. Al igual que el Grupo B 47% de mejoría. No hubo diferencia estadísticamente significativa, entre los MASI de ambos grupos.	No hubo
Menon A, <i>et al.</i> 2020	MA+ TA 4mg/ml (Mejilla izquierda) Mn + Vit. C al 20%(Mejilla derecha)	1,5 mm	Melasma	MASI PGA y Fotografía (0,4 y 8 semanas)	30	2 (4 semanas)	Grupo MA + TA 8,9% de mejoría. MA + Vitamina C. 3,7% de mejoría. a las 8 semanas, grupo de MA+ TA 20,5%. Grupo de MA + Vit. C 12,3% de mejoría. TA mejoría mayor que con Vit. C. Ambos seguros para el Melasma. Siendo TA más efectivo. No hubo diferencia estadísticamente significativa	No hubo
Kaur <i>et al.</i> 2020	MA ambos lados de la cara. Al grupo A, se le colocó TA 10% en solución. Grupo B agua destilada como placebo.	1,0 mm	Melasma	Estudio prospectivo randomizado abierto. Fototipo IV y V de piel.	40	4 (2 semanas)	MASI 0, 2, 4 y 6 semanas y fotografía. EL MASI para grupo de TA 10% fue 65,92% mejoría comparado con 20,75% del grupo control, al finalizar las 8 visitas. La textura de la piel mejoró en ambos grupos.	Resequedad, eritema y prurito e hiperpigmentación transitoria (por el tipo de piel)
Xu Y, <i>et al.</i> 2017	MA +TA 5% mitad de cara y TA al 5% en la otra mitad de cara	-	Melasma	Estudio Controlado Aleatorio autocontrolado y de cara dividida	30	12	IM disminuyó en ambos grupos	Dermografismo post MA

efectos secundarios reportados se presentan con dosis de 1 gr administrado 4 veces al día y principalmente náuseas, vómitos y dolor abdominal<sup>55</sup>. Ocasionalmente se ha informado de casos de trombosis (trombosis cerebral, oclusión de injerto coronario, trombosis venosa) e insuficiencia renal aguda, sin embargo, no se tuvo la certeza de que el AT hubiera sido el agente causante<sup>55,56</sup>.

### Contraindicaciones

Son contraindicaciones absolutas la trombosis venosa o arterial aguda, hematuria macroscópica originada en el tracto urinario superior, hemorragia subaracnoidea, a excepción del tratamiento "ultraprecoz" con AT previo a la intervención neuroquirúrgica del aneurisma<sup>55-56</sup>. A pesar de que no se cuenta con pruebas, debe tenerse precaución durante el tratamiento con estrógenos en presencia de otros factores de riesgo protrombóticos.



Si los concentrados de complejo de protrombina (CCP) se administran en dosis altas y repetidas, AT debe evitarse debido al riesgo de tromboembolismo<sup>56</sup>.

### Usos de AT en dermatología

El mecanismo de acción del AT en el melasma es desconocido, pero existe la hipótesis de que podría inhibir la interacción queratinocitomelanocito, y el incremento en la vascularización local<sup>57,58</sup>. Recientemente se ha demostrado en estudios *in vitro* que el AT puede activar la vía de señalización intracelular ERK, provocando una disminución de la expresión de proteínas relacionadas con la melanogénesis, como la tirosinasa y la proteína relacionada con la tirosinasa (TRP) 1 y 2. También activaría el sistema autofágico celular, favoreciendo la degradación de los melanosomas<sup>59</sup>. Otro estudio reveló que el AT es efectivo para el melasma, mediante la supresión de ET-1 (Endote-lina 1) evidenciada por estudios de inmunohistoquímica<sup>60</sup>.

### Conclusión

El tratamiento del melasma es todo un arte, pero queda evidenciado que el efecto sinérgico de la combinación de la microagujas con el ácido tranexámico aporta mejores resultados que el uso aislado de cada procedimiento.

Además de los agentes despigmentantes más eficaces y el uso de fotoprotección que cubra el espectro solar desde los RUV-B hasta la luz azul, se espera que la combinación de agentes que restauren la membrana basal alterada y actúen sobre los factores secretados por fibroblastos, mastocitos, sebo-citos y células endoteliales sea la clave para conducir a un tratamiento óptimo de este trastorno cutáneo incapacitante.

La literatura científica reseña diversos tipos de tecnología láser, que pueden considerarse una excelente herramienta para la liberación transcutánea de medicamentos, con la ventaja de la apertura de microcanales sin sangramiento a diferencia de las microagujas, facilitando su penetración en dermis.

Gracias a la investigación científica, en estos últimos 7 años, nos ha cambiado el enfoque de esta enfermedad, teniendo más peso el compromiso vascular que el pigmentario en este momento; desde su diagnóstico con el uso del dermatoscopio, pasando por los hallazgos histopatológicos similares al envejecimiento cutáneo y sus

recientes opciones terapéuticas. Así pues, contar con nuevas herramientas como la técnica de microagujas y terapias emergentes como el ácido tranexámico (AT), nos da base con evidencia científica para concluir que el uso de ácido tranexámico mediante microagujas, a una profundidad de 0,5-1 mm 1 vez al mes y por 6 sesiones representa un tratamiento novedoso, seguro y eficaz en el tratamiento del melasma, por lo que puede considerarse una excelente opción terapéutica en manos bien entrenadas ●

### Agradecimientos

Gracias a las Dras. María Gabriela Uzcátegui y Sara San Luis por su apoyo incondicional.

### Referencias

- 1 Miot LD, Miot HA, Silva MG, *et al.* Fisiopatología do melasma. An Bras Dermatol.2009;84(6):623-635.
- 2 Trout C, Levine N, Wu Chang M. Trastornos de hiperpigmentación. En: Bologna J. Editor. Dermatología. 1ra ed. Madrid: Elsevier. 2004. p. 975
- 3 Arakawa N, Utsumi D, Takahashi K, *et al.* Los cambios de expresión de los genes de proteínas estructurales pueden estar relacionados con las características adaptativas de la piel específicas de los seres humanos. Genome Biol Evol.2019;11(3): 613-628.
- 4 Camacho F, Mazuecos J. Anatomía, fisiología y embriología cutáneas. En: Torres V *et al.* Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana. México: Nieto Editores SA. 2005. p.12-28.
- 5 Barco D, Garcia-Navarro X, Puig L. Anatomía, Fisiología e Histología de la Piel Humana. En: Vilata JJ. Manual de Dermatología y Venereología. Madrid: Editorial médica panamericana.2008.p.1-27.
- 6 Sabotta J, Welsch U. Histología. 2a ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana.2008.p.556.
- 7 Gómez M, Campos A. Histología y embriología e Ingeniería tisular bucodental. 3a ed. México: Editorial Medica Panamericana SA.2009. p.150
- 8 Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Patogenia del melasma: una revisión de las últimas investigaciones, hallazgos patológicos y terapias en investigación. Dermatol J en línea.2019;25(10).
- 9 Zhu J, Ni Y, Tong X, *et al.* Melanocyte biology and skin pigmentation. Nature.2007;445(22):843-850.
- 10 Santiago-Walker A, Li L, Haas NK, *et al.* Melanocytes: From morphology to application. Skin Pharmacol Physiol.2009;(22):114-121.

- 11 Babiarz-Magee L, Chen N, Seiberg M, *et al.* The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color. *Pigment Cell Res.*2004;17:241-251.
- 12 Bleeheh SS, Anstey AV. Disorders of skin color. En: Burns T, Breathnach N, Griffiths C. *Rook's textbook of dermatology*. 7ma ed. Blackwell Science.2006.p.39.1-39.68.
- 13 Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas A. Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses. *Dermatol Clin.*2007;25:321-326.
- 14 Sánchez NP, Pathak MA, Sato S, *et al.* Melasma: A clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.*1981;4:698-710.
- 15 Zhu JW, Ni YJ, Tong XY, *et al.* Activation of VEGF receptors in response to UVB promotes cell proliferation and melanogenesis of normal human melanocytes. *Exp Cell Res.*2020;15:1-9.
- 16 Hernández-Barrera R, Torres-Álvarez B, Castanedo-Cazares JP, *et al.* Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exper Dermatol.*2008;33:305-308.
- 17 Maeda K, Tomitab Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyteconditioned medium. *Health Sci.*2007;53(33):389-396.
- 18 Kim EH, Kim YC, Lee ES, *et al.* The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci.*2007;46(2):111-6.
- 19 Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol.*2005;27(2):96-101.
- 20 Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, *et al.* Un estudio global del papel de la radiación ultravioleta y las influencias hormonales en el desarrollo del melasma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2009;23:1254-1262.doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03295.x
- 21 Chung H, Eun HC. Angiogénesis en el envejecimiento cutáneo y fotoenvejecimiento. *J Dermatol.*2007;34:593-600.doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00341.x
- 22 Kang WH, Yoon KH, Lee ES, *et al.* Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol.*2002;146:228-237.
- 23 Hernández-Barrera R, Torres-Álvarez B, Castanedo-Cazares JP, *et al.* Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma. *Clin Exp Dermatol.*2008;33:305-308.
- 24 Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP, *et al.* Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol.*2011;33:291-5.
- 25 Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, *et al.* In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. *Exp Dermatol.*2010;19:228-33.
- 26 Kim EH, Kim YC, Lee ES, *et al.* The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci.*2007;46:111-6.
- 27 Sánchez NP, Pathak MA, Sato S, *et al.* Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol.*1981;4:698-710.
- 28 Moncada B, Sahagun-Sánchez LK, Torres-Alvarez B, *et al.* Molecular structure and concentration of melanin in the stratum corneum of patients with melasma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*2009;25:159-60.
- 29 Dario MF, Baby AR, Velasco MV. Effects of solar radiation on hair and photoprotection. *J Photochem Photobiol.*2015;153:240-6.
- 30 Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, *et al.* Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway and lipid metabolism related genes as well as melanogenesis related genes in melasma. *J Inves Dermatol.*2011;131:1692-700.
- 31 Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Inves Dermatol.*2013;133:191-200.
- 32 Briganti S, Flori E, Mastrofrancesco A, *et al.* Azelaic acid reduced senescence-like phenotype in photoirradiated human dermal fibroblasts: possible implication of PPAR-gamma. *Exp Dermatol.*2013;22:41-47.
- 33 Regazzetti C, De Donatis GM, Ghorbel HH, *et al.* Endothelial Cells Promote Pigmentation through Endothelin Receptor B Activation. *J Inves Dermatol.*2015;135:3096-104.
- 34 Abdel-Naser MB, Seltmann H, Zouboulis CC. SZ95 sebocytes induce epidermal melanocyte dendricity and proliferation in vitro. *Exp Dermatol.*2012;21:393-5.
- 35 Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, *et al.* Más allá del acné: aspectos actuales de la biología y función de las glándulas sebáceas. *Rev Endocr Metab Disord.*2016;17:319-334. doi: 10.1007/s11154-016-9389-5
- 36 Pérez A, Giansante E. *Terapéutica Dermatológica 1995-1996 Parte 1 Der-matol Venez.*1997;35:1-3.
- 37 Rothe J. Nuevas opciones en el tratamiento del Melasma. *Dermatol Venez.* 2003;3:11-14.
- 38 Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up to Date Comprehensive Review *Dermatol Ther (Heidelb).*2017;7(3):305-18.
- 39 Medina-Murillo R, Rodríguez-Medina U. Dermoabrasión con microagujas. *Rev Hosp Jua Mex.*2015;82(1):26-30.
- 40 Cassiano DP, Espósito AC, Hassun KM, *et al.* Early clinical and histological changes induced by microneedling in facial melasma: A pilot study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*2019;85(6):638-641. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL\_44\_19.

- 41 Fabbrocini G, De Vita V, Fardella N, *et al.* Punción cutánea para mejorar la penetración del suero despigmentante en el tratamiento del melasma. *Plast Surg Int.*2011;1-8.
- 42 Lima EA. Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases. *An Bras Dermatol.*2015;90(6):919-921.
- 43 Lima, E, Lima, MMDA, Paixão, MP *et al.* Evaluación de los efectos de la microaguja cutánea como terapia adyuvante para el melasma facial: un estudio piloto. *BMC Dermatol.*2017;17:14 .
- 44 Karadağ Ö, Borlu M. Efficacy of the combination of Q-Switched Nd:YAG laser and microneedling for melasma. *J Cosmet Dermatol.*2020;00:1-7
- 45 Laothaworn V, Juntongjin P. Topical 3% tranexamic acid enhances the efficacy of 1064 nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser in the treatment of melasma. *J Cosmet Laser Ther.*2018;20(6):320-325. doi:10.1080/14764172.2018.1427869
- 46 Ustuner P, Balevi A, Ozdemir M. A split face, investigator blinded comparative study on the efficacy and safety of Q-switched Nd:YAG laser plus microneedling with vitamin C versus Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of recalcitrant melasma. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;7:383-390.
- 47 Rivera Z, Hagel I, Rivera I, *et al.* Tratamiento del melasma en pacientes venezolanas utilizando láser Nd: YAG 1064nm en modo Q-switched. *Dermatol Venez.*2015;53(2):27-36.
- 48 Khamesi L, Sepaskhah M, Dastgheib L, *et al.* Eficacia de la combinación de láser de CO2 fraccional y gel tranexámico al 5% en el tratamiento del melasma. *JDC.*2019;10(3):131-140
- 49 Mekawy KMM, Sadek A, Seddeik Abdel-Hameed AK. Microneedling versus fractional carbon dioxide laser for delivery of tranexamic acid in the treatment of melasma: A split face study. *J Cosmet Dermatol.*2020. doi: 10.1111/jocd.13537.
- 50 Abdel H, Mohammed R, Sayed FN, *et al.* La dermatoscopia como herramienta útil para evaluar el melasma y evaluar la respuesta al láser Nd: YAG de conmutación Q de 1064 nm. *Terapia dermatológica.*2020;33:e13629. doi: 10.1111/dth.13629
- 51 Andersson L, Nilsson IM, Nihlen JE, *et al.* Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically active isomer of paminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Haematol.*1965;2(3):230
- 52 Verstraete M. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs.*1985;29(3):236-61.
- 53 Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol.*1981;20(1):65-72
- 54 Ahlberg A, Eriksson O, Kjellman H. Diffusion of tranexamic acid to the joint. *Acta Orthop Scand.*1976;47(5):486-8
- 55 Jurado F, Ortiz-Lobato L, Morales M, *et al.* Ácido tranexámico oral y tópico en el tratamiento del melasma. *Revision sistemática. Rev Cent Dermatol Pascua.*2019;28(2):53-64
- 56 Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs.*1999;57(6):1005-32.
- 57 Na JI, Choi SY, Yang SH, *et al.* Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2013;27:1035-1039.
- 58 Maeda K, Tomita Y. Mechanism of the inhibitory effect of tranexamic acid on melanogenesis in cultured human melanocytes in the presence of keratinocyte conditioned medium. *Eisei Kagaku.*2007;53:389-96.
- 59 Cho YH, Park JE, Lim DS, *et al.* Tranexamic acid inhibits melanogenesis by activating the autophagy system in cultured melanoma cells. *J Dermatol Sci.*2017;88:96-102.
- 60 Kim SJ, Park J-Y, Shibata T *et al.* Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):480-485.