

Nuevas opciones en el tratamiento del melasma.

Julia Rothe de Arocha.*

(*) Servicio Médico de La Guardia Nacional y Policlínica La Concepción, Barquisimeto, Edo. Lara, Venezuela.

Resumen

El melasma es una de las causas más frecuentes de consulta dermatológica y es la más frecuente de todas las hiperpigmentaciones faciales, debiendo diferenciarse de otras como la melanosis de Riehl, la poiquilodermia de Civatte, la eritromelanosis folicular de la cara y el cuello, la línea fusca y las hiperpigmentaciones por cosméticos. Es más frecuente en mujeres y afecta principalmente a latinos y asiáticos. De acuerdo a donde se deposite el pigmento, el melasma puede ser epidérmico, dérmico o mixto, y puede evidenciarse con la luz de Wood, en general el melasma epidérmico y de reciente inicio responde bien al tratamiento.

El tratamiento del melasma siempre ha sido complicado, generalmente desalentador y problemático, el uso de protector solar de amplio espectro es obligatorio y como tratamiento específico son numerosos los agentes aclarantes o despigmentantes utilizados a través del tiempo con variables resultados. Actualmente no son muchos los nuevos agentes despigmentantes encontrados, pero sí las opciones de combinación entre ellos, que es lo que está dando mejores resultados, y si lo asociamos a diferentes procedimientos como peeling, dermabrasión, microdermabrasión, láser, los resultados pueden ser bien satisfactorios.

En este artículo se realizará una revisión de los agentes aclarantes de acuerdo a su mecanismo de acción, con incapié en las nuevas y posibles combinaciones utilizadas para lograr mejores resultados.

New options in the treatment of melasma.

Abstract

Melasma is one of the most frequent causes in dermatologic consultation and it is the most frequent in all the facial hyperpigmentation, should differ of others as the melanosis of Riehl, the Civatte poiquilodermia, the folicular eritromelanosis of the face and the neck, the fusca line and the hyperpigmentation for cosmetics. It is more frequent in women and it affects mainly to Latin and Asian.

According to where the pigment is deposited, melasma can be epidermic, dermic or mixed, and it can be evidenced with the light of Wood, the treatment gives good results when the melasma is epidermic.

Melasma treatment has always been complicated, generally hopeless and problematic, the use of wide spectrum sunscreens is obligatory and as specific treatment there are many clarifying or depigmentated agents used with variable results. At the moment there are not many new depigmenting agents, but are many combination options among them which is giving better results, and if we associate it different procedures like chemical peels, dermabrasion, microdermabrasion and laser, the results can be very satisfactory.

In this article a review of the agents clarifying will be made according to its action mechanism and also the newest of it and possible combinations to be used to achieve better results.

Introducción

El melasma es una condición clínica frecuente caracterizada por la hipermelanosis simétrica y progresiva de la cara, con coloración irregular que va desde el marrón claro a gris y a marrón oscuro. Afecta a pacientes de ambos sexos y de todas las razas, con una mayor frecuencia en mujeres (90%) debido al embarazo

y al uso de anticonceptivos orales. Otros factores que influyen en la patogénesis son los genéticos, la exposición a la luz ultravioleta, los cosméticos, las drogas fototóxicas y los anticonvulsivantes.

En su tratamiento se cuenta con un amplio arsenal en la que los agentes aclarantes pueden clasificarse según su mecanismo de acción¹⁻⁷ en:

Inhibidores de Tirosinasa

• Hidroquinona.	• Vitamina E.
• Arbutina.	• Flavonoides.
• Ácido Kójico.	• Pantoína-N-sulfonato.
• Dipalmitato Kójico.	• Extracto de scutellaria.
• Ácido Fítico.	• Extracto de jugo de uva.
• Uva Ursi (melfade).	• Melawhite.
• Extracto de Paper Mulberry.	• Mequinol.
• Extracto de morera.	• Aloensin.
• Extracto de saxifragio.	• Albatin.
• Extracto de Licorice.	• Zyaligh.
• Vitamina C y derivados.	

Agentes Citotóxicos del Melanocito

• Ácido Azelaico.	• Mercaptoaminas.
-------------------	-------------------

Por Inhibición de Endotelinas

• Camomila.	• Extracto de té verde.
-------------	-------------------------

Otros

• Tretinoína.	• Extracto de soya.
• Ácido Glicirético (liquiritín).	• N-acetil-4s-Cisteaminofenol al 4%.
• Beta carotenos en nanotalsferas.	• Antipollon HT.
• Hidroxiácidos:	• Isopropilcatecol.
• Alfa: glicólico, láctico, mandélico.	• Glutation.
• Beta: salicílico.	• Indometacina.
• Resorcinol.	• Mesilato de deferroxamina.
• Ascorbato de fitohidroquinona.	• Peróxido de Benzoilo.

Entre los nuevos despigmentantes tenemos: Gigawhite

Aclarante de piel obtenido de plantas y libre de agentes preservantes. Está comprobada su efectividad *in vitro* e *in vivo* en células humanas. Es usado al 5% y su actividad reduce el color y el tamaño de las manchas. Asociado con otros aclarantes aumenta su efecto despigmentante.

Actúa inhibiendo la actividad del melanocito. Se usa cada 12 horas por 12 semanas. Su efecto *in vivo* se probó preparando una formulación con Gigawhite para aumentar su penetración en piel. Actualmente, en Venezuela, se está probando una formulación hasta ahora con buenos resultados. Entre las plantas que conforman el Gigawhite tenemos la *Malva sylvestris*, la *Mentha piperita*, la *Prímula veris*, la *Alchemilla vulgaris*, la *Verónica officinalis*, la *Melissa officinalis* y la *Achillea millefolium*.

Melfade J

Aclarante de piel derivado de plantas, proviene del extracto de bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) combinado

con ascorbil fosfato de Mg. El bearberry actúa inhibiendo la producción de tirosinasa en el melanocito, también degrada la melanina existente y es antioxidante. El ascorbil fosfato de Mg actúa como agente reductor sobre los intermediarios de la melanina, inhibe la melanogénesis por su acción sobre la tirosinasa y es un antioxidante y estabilizante. Su eficacia ha sido probada en estudios *in vitro* e *in vivo*.

Extracto de Soya

Las proteínas de soya⁸ han sido recientemente reconocidas por una serie de beneficios para la piel debido a que contienen una serie de componentes activos como ácidos grasos esenciales, fitoesteros, isoflavonoides, lecitinas y saponinas, también pequeñas proteínas de soya como la STI y BBI que inhiben parcialmente la formación de pigmentación en la piel, así como efectos antioxidantes, humectantes y antiinflamatorios. El mecanismo de transferencia del melanosoma desde el melanocito al queratinocito requiere del contacto entre ambas células y de la activación del péptido receptor 2 proteasa-activada (PAR-2) expresado en los queratinocitos. La inhibición de la activación de PAR-2 por inhibidores de la serina proteasa impide la transferencia del melanosoma lo que conlleva a alteraciones en el depósito de la melanina con la consecuente despigmentación de la piel. Los inhibidores de la serina proteasa derivados de la leche de soya y del grano de la soya por lo tanto no se activa PAR-2 lo que afecta la organización del citoesqueleto y de la superficie celular reduciendo la fagocitosis del melanosoma por el queratinocito, esto conlleva a una actividad despigmentante de esta sustancia así como su capacidad en prevenir la pigmentación inducida por la luz ultravioleta lo que ha sido demostrada tanto *in vivo* e *in vitro*. En recientes estudios se ha visto que los preparados tópicos de soya son útiles para reducir la pigmentación de lentigos, melasma, y la hiperpigmentación post-inflamatoria. De éstos, los lentigos mejoran más rápido y el melasma requiere tratamientos por 3 meses o más. No se observaron reacciones secundarias y fue bien tolerado.

De todos los despigmentantes, sólo algunos realmente tienen una eficacia comprobada y son de uso frecuente^{2,3,4-12}

- La Hidroquinona en concentraciones del 2 al 5% sola o en combinación, continua siendo una excelente opción, a pesar de que está cuestionada en otros países.
- El Ácido Azelaico al 15-20% puede ser tan eficaz como la HQ.
- La Tretinoína sola o en combinación sigue siendo usada con buenos resultados, además de ofrecer sus ventajas en pieles con fotoenvejecimiento.
- El Ácido Kójico, sólo o en combinación, por su acción como inhibidor de tirosinasa ha demostrado dar buenos resultados en concentraciones de 0,5 al 4%, diversos trabajos demuestran que la adición de Ácido Kójico a formulaciones con hidroquinona, aumentan su poder despigmentante.

- e. El Ácido fítico quelante del cobre y hierro, es inhibidor de la tirosinasa, usado a concentraciones de 0,5 al 2% y se asocia a otros compuestos.

- f. El Licorice actualmente se está usando mucho en diferentes compuestos.

Los exfoliantes químicos y los alfa-hidroxiácidos son elementos importantes y complementarios del tratamiento, así como el ácido salicílico, solos o en combinaciones.

Nuevos esquemas

Actualmente¹⁰⁻¹⁹ lo más aceptado para tratar el melasma es el uso de protectores solares de amplio espectro y el tratamiento combinado, es decir formulaciones con mezclas de diferentes elementos que de una u otra forma han demostrado su efecto despigmentante además del tratamiento en el consultorio con diferentes procedimientos (peeling, microdermabrasión, láser, maquillaje correctivo). Con esto se han encontrado mejorías más rápidas y duraderas, ya que la repigmentación es uno de los aspectos más desalentadores de los tratamientos convencionales del melasma.

Combinaciones

- HQ 5%, dexametasona 0,1%, tretinoína 0,1% (Kligman).
- HQ 4%, betametasona (Gano y García).
- HQ 5%, hidrocortisona 1%, tretinoína 0,1% (Khan).
- HQ 4%, triancinolona 0,1%, Ácido retinóico 0,01%.
- HQ 2%, tretinoína 0,05% a 0,1% (Pathak).
- HQ 2-5%, beta o dexametasona 0,1%, Vitamina C.
- HQ 2%, Ac Glicólico 10% (neotrata).
- HQ 2%, Ácido Glicólico 10%, Ácido Kójico 2% (mejora al usar Kójico).
- HQ 2%, Ácido Kójico 2%, Valerato de betametasona al 0,1%.
- HQ 2-5%, Ácido Kójico 3%, aceite de rosa mosqueta 5-10% (como antioxidante).
- HQ 4%, Ácido retinóico 0,1%, Ácido láctico 7% en hidrogel.
- HQ 2-5%, Ácido Retinóico 0,025%, indometacina 3-5%.
- HQ 2%, Ácido Kójico 2%, Extracto de Gayuba 2% (arbutin), AHA 10%.
- Ácido Kójico 4%, Ácido retinóico 0,05%.
- Ácido Kójico 2%, Ácido glicólico 5%.
- Ácido Kójico 5%, Ácido azelaico 10%, regaliz 3%, Ácido láctico 4%, Ácido cítrico 1%, Ácido salicílico 1%.
- Ácido Kójico 5%, Ácido Azelaico 10%, Regaliz 3%, Ac Láctico 4%, Ac Cítrico 1%, Ac. Salicílico 1%.
- Dipalmitato Kójico 2%, Ácido fítico 1%, regaliz 3%, Ac Cítrico 1%, Vit E 0,2% (Kojicol).
- Igual al anterior, más Salicílico (Kojicol plus).
- Ácido transretinóico 0,1% en gel, HQ 4%, Ácido láctico 7%.
- 4-hidroxyanisol (mequinol) 2%, tretinoín 0,01%.
- Ácido azelaico 20%, Ácido retinóico 0,05%.
- Ac Ti+octico 3%, Ac. fítico 1%, 0,5%, Vit E 1%, Bloq. solares (Thiomelan).

Nuevas Fórmulas

Ácido Kójico	2%
Ácido Retinóico	0,025%
Ácido Fítico	3%
Stimutex As	1%
(en vez de dexametasona)	
Gigawhite	5%
Fadin cream (melfade J) csp	30g
Esta formulación puede complementarse añadiendo protectores solares o bloqueadores.	

Ácido Glicólico	10%
Ácido Kójico	5%
Ácido salicílico	2%
Ácido Cítrico	1%
Uva ursi	1%
Ácido Fítico	0,4%
(HIDROQUIN)	

Debe aplicarse de una a dos veces al día sobre las zonas afectadas.

Procedimientos en Consultorio Peelings^{20,21}

Deben realizarse en el consultorio, generalmente repetirse en forma periódica con aplicaciones semanales, quincenales o mensuales. Debido a que solos no producen la mejoría esperada, el tratamiento se complementa con la constante aplicación de otra sustancia hipopigmentante en la casa del paciente.

Los más utilizados en melasma y otras hiperpigmentaciones son:

1. Ácido Glicólico en concentraciones del 30 al 70%.
2. Ácido Salicílico en concentraciones de 20-30%.
3. Jessner: mezcla de Resorcinol 14 g, Ac salicílico 14 g, Ac láctico 14 g y etanol al 95%.
4. Ácido Tricloroacético en concentraciones del 15 al 75%, hay muchas modalidades de aplicación: quelado, combinado con otros como hidroquinona, tretinoína, hidrocortisona, Blue peel, etc.
5. Combinación de Ácido Glicólico y Ácido Kójico.
6. Combinación de hidroquinona, Ácido Kójico, Ácido glicólico (melaspeel), Ácido salicílico.
7. Yellow Peel: combinación de Vitamina A 30% (retinilpalmitato), Ácido Láctico 30% y ampollas de vitamina C. Se aplica sobre una piel limpia y desengrasada 1 ampolla de vitamina C y luego de unos minutos el sobre de vitamina A y Ácido láctico, debe dejarse toda la noche retirar al día siguiente. Reaplicar quincenalmente.
8. Mascarilla de vitamina C: Acerola. Se prepara la mezcla con el polvo y agua, se forma una pasta que se coloca en la cara y se deja 15 minutos. Las aplicaciones se realizan una vez a la semana por 6 semanas.

9. Peeling de Acido Azelaico o Azelaic lighting Peeling: es una mezcla de Acido Azelaico, Acido retinóico y cortisona. Es un Peeling intermedio, en crema, contiene agentes queratolíticos, depigmentantes y un catalizador que ayuda a la penetración del producto. Se coloca durante tres días seguidos.
10. TCA Azelaico Peeling o fast Peeling: los mismos componentes del Peeling azelaico.

Dermabrasion

Aunque puede producir hiperpigmentación residual, existen trabajos donde se demuestran resultados favorables, por lo menos es otra opción en casos recalcitrantes y en pacientes seleccionadas²².

Microdermabrasión

Su aplicación es reportada indicando muy buenos resultados en melasma sobre todo cuando se usa asociado a peelings. El procedimiento es realizar primero un peeling con Acido salicílico o con hidroquinona o con Acido Kójico y luego pasar el microdermabrador, de esta manera se obtienen buenos resultados.

Láser

Resultados aún contradictorios^{24,25}.

Maquillaje correctivo

Constituye una opción en pacientes con melasma mientras el tratamiento indicado hace su efecto. Su objetivo es brindar una solución estética, dar una mejor apariencia y hacer sentir mejor al paciente, sobre todo cuando se han utilizado varios tratamientos sin los resultados esperados. Es indicado también en pacientes con dermatosis discrómicas, inflamatorias, cicatriciales, etc. Es un recurso que no debe dejarse de lado y debe tenerse siempre presente. Este tipo de maquillaje tiene un alto poder de cobertura y proporciona a la piel un color uniforme. En el maquillaje correctivo se juega con el poder neutralizante de los correctores de color, se basa en el concepto de colorimetría según el cual para neutralizar un color hay que usar el complementario, el que se ubique en el lado opuesto del triángulo cromático. Así para neutralizar el violeta se aplica el amarillo y para neutralizar el rojo se aplica el verde. En el mercado hay varios: dermablend, covermark, coverblend, smartcover y también puede prepararse en fórmulas magistrales.

Referencias

1. Diehl C. Melasma. Nuevas tendencias en tratamiento. Sophia ed 1er ed 2000.
2. Sánchez NP, Pathak MA, Sato SR TB, Sanchez JL, Mihn MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:698-710.
3. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of broad spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983;32:95-6.
4. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:894-899.
5. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol* 1995;131:1453-1457.
6. Neering H. Treatment of melasma (chloasma) by local application of a steroid cream. *Dermatologica* 1975;151:349-353.
7. Kligman AM, Willis I. A. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 1975;111:40-48.
8. Pierard G, Graf J. Effects of soy on hyperpigmentation in caucasian and hispanic population. *J Invest Dermatol* 2001;116:587-595.
9. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-421.
10. Gano SE, García RL. Topical tretinoin, hydroquinone, and betamethasone valerate in the therapy of melasma. *Cutis* 1979;23:239-241.
11. Fleischer AB, Schwarzel EH, Colby SI, Altman DJ. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:459-467.
12. Milstein HG. 5-Fluorouracil as an aid in management of acne and melasma. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:97-98.
13. Lim JT. Treatment of melasma using Kojic acid in a gel containing Hydroquinone and Glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999;25:282-284.
14. Piquero J, Rothe J, Beniamini D. Double-blind clinical study of the treatment of melasma with azelaic acid versus hydroquinone. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1988;16:511-514.
15. Piamphonsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37:897-903.
16. Yoshimura K, Harii K, Aoyama T. A new bleaching protocol for hyperpigmented skin lesions with a high concentration of all trans retinoic acid aqueous gel. *Aesthetic Plast Surg* 1999;23:285-291.
17. García A, Fulton JE. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996;22:443-447.
18. Nakayama H, Harada R, Toda M. Pigmented cosmetic dermatitis. *Int J Dermatol* 1976;15:673-675.
19. Amer M, Metwalli M. Topical Liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol* 2000;39:299-301.
20. Lawrence, Cox SE, Brody HJ. Treatment of melasma with Jessner solution versus glycolic acid. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:589-593.
21. Lim JT, Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg* 1997;23:177-179.
22. Kunachak S, Leelaudomlapi P, Wongwaisayawan S. Dermabrasion: a curative treatment for melasma. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25:114-117.
23. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999;25:18-22.
24. Manaloto RM, Alster T. Erbium YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999;25:121-123.
25. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 Laser followed by Q-switched Alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 1999;25:494-497.