



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS DERMATOLÓGICOS EN EL MELASMA**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2024

**Autor: Inés Clara Chica Verdejo**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Amelia Ramón López

**ÍNDICE**

1. Resumen
2. Introducción
  - 2.1. Hiperpigmentación
  - 2.2. Melasma
  - 2.3. Tratamientos convencionales
3. Objetivos
4. Material y métodos
  - 4.1. Diseño
  - 4.2. Fuente de obtención de datos
  - 4.3. Selección final de artículos
  - 4.4. Extracción de datos
5. Resultados
6. Discusión
  - 6.1. Ensayos con principios activos convencionales
  - 6.2. Ensayos con tiamidol
  - 6.3. Ensayos con metformina
  - 6.4. Ensayos con cisteamina
  - 6.5. Ensayos con peelings químicos
7. Conclusión
8. Bibliografía

## **1. RESUMEN**

- **Introducción:**

El melasma es un trastorno cutáneo común adquirido que cursa con una hiperpigmentación, debida al aumento de melanocitos y/o melanina producida por éstos. La prevalencia es mayor en mujeres en edad fértil y en pieles oscuras.

Dentro del melasma, se distinguen 3 tipos: melasma epidérmico, dérmico y mixto. El melasma epidérmico es el que responde al tratamiento, lo que implica la necesidad de un diagnóstico específico empleando la lámpara de Wood.

El tratamiento habitual del melasma implica inhibidores de la tirosinasa como la hidroquinona, el ácido kójico, ácido ascórbico, ácido tranexámico, ácido azelaico, etc. Aunque, para poder obtener resultados con estos tratamientos, es imprescindible usar fotoprotectores adecuados.

- **Objetivo:**

Realizar una revisión sistemática acerca de la eficacia de los tratamientos dermatológicos en pacientes con melasma.

- **Material y métodos:**

Revisión sistemática de los artículos recuperados en la base de datos Medline.

- **Resultados y discusión:**

De los 184 ensayos clínicos recuperados, se seleccionaron 18 al aplicar distintos criterios de inclusión y exclusión.

Los artículos seleccionados se han clasificado, para su revisión y comparación, según los principios activos utilizados actualmente para tratar el melasma y otros principios activos que, inicialmente, tienen otra indicación terapéutica, pero también podrían utilizarse para despigmentar la piel. Además, se han añadido algunos ensayos con peelings habituales.

- **Conclusiones:**

Todos los tratamientos de los ensayos clínicos estudiados, han resultado eficaces para tratar el melasma. El tiamidol y la cisteamina son los tratamientos más estudiados, resultando ser posibles alternativas al tratamiento convencional.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1 Hiperpigmentación (1)**

La hiperpigmentación o hiper Cromía tiene múltiples causas, aunque mayoritariamente se debe a un aumento en la producción de melanina.

Tipos de hiperpigmentación:

- La hiperpigmentación focal suele ser de naturaleza postinflamatoria, debiéndose en la mayoría de los casos a una fotodermatitis (reacción fototóxica). También puede ser secundaria a procesos neoplásicos (léntigos, melanoma), o estar asociada a melasma, efélides, acantosis nigricans, etc.
- La hiperpigmentación difusa puede deberse a drogas, pero en el caso de descartar esta causa, se deben valorar otras causas sistémicas más frecuentes, como la enfermedad de Addison, hemocromatosis y colangitis biliar primaria, o neoplásicas (especialmente carcinoma de pulmón y melanoma con afectación sistémica).

## **2.2 Melasma (1)(2)**

El melasma es un trastorno cutáneo común adquirido que cursa con una hiperpigmentación, concretamente, con máculas marrones, normalmente de distribución simétrica y con bordes irregulares. Estas manchas suelen aparecer en zonas expuestas al sol, especialmente en la cara (frente, mejillas, nariz o labio superior), aunque también se pueden encontrar en otras zonas del cuerpo.

La pigmentación excesiva en el melasma se debe tanto a la melanocitosis (aumento del número de melanocitos), como a un aumento de la melanogénesis (exceso de producción de melanina) producido por la regulación positiva de los genes relacionados con la biosíntesis de melanina. Además se encontró que los melanocitos en las áreas afectadas eran más activos que en las áreas libres circundantes. También se ha sugerido, que el aumento de la vascularidad tiene un papel importante en la patogénesis del melasma.

Según las características biológicas existen tres formas principales de melasma:

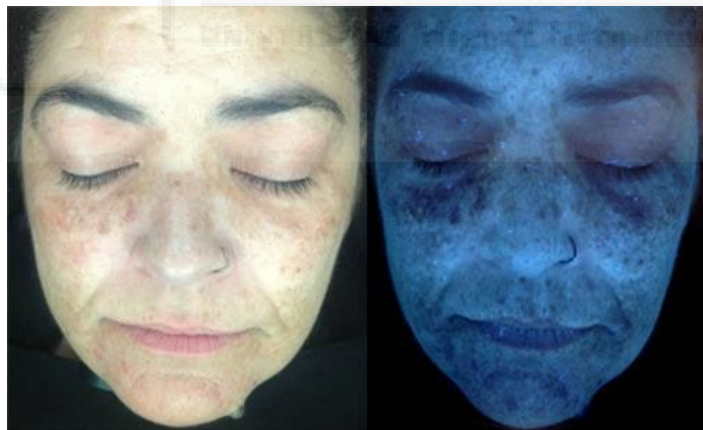
- Epidérmico: depósitos de melanina en las capas superiores de la piel.
- Dérmico: depósitos de melanina en las capas más profundas de la piel.

- Mixto: combinación de los dos tipos anteriores.

Es importante diferenciar el tipo de melasma, ya que sólo la pigmentación epidérmica responde al tratamiento. Por lo que, para diagnosticar e identificar el tipo de melasma, se utiliza la lámpara de Wood.

La luz de Wood es un subtipo de radiación ultravioleta tipo A (UVA) de onda larga generada por una lámpara de mercurio de alta presión con un filtro opaco especial, generalmente de cobalto-níquel, por el que solo puede atravesar la longitud de onda comprendida entre 320 y 400 nm, penetrando hasta la dermis media. Esta luz ultravioleta es invisible para el ojo humano, sin embargo, iluminando ciertas sustancias con UVA de onda larga, se provoca la emisión de luz visible de diversos colores (fluorescencia). La piel sana tiene muy poca fluorescencia, ya que la melanina absorbe la mayor parte de la onda y apenas emite luz visible, pero en algunos tipos de alteraciones de la piel, como en el melasma epidérmico, se observa fluorescencia con la luz de Wood. En el melasma epidérmico, las lesiones pigmentadas se resaltan bajo la luz de Wood, ya que esta luz es absorbida por el aumento de melanina. Sin embargo, en el melasma dérmico, no hay cambios con la lámpara de Wood. (3)

Figura 1. Lesiones bajo luz natural y luz de Wood (4)

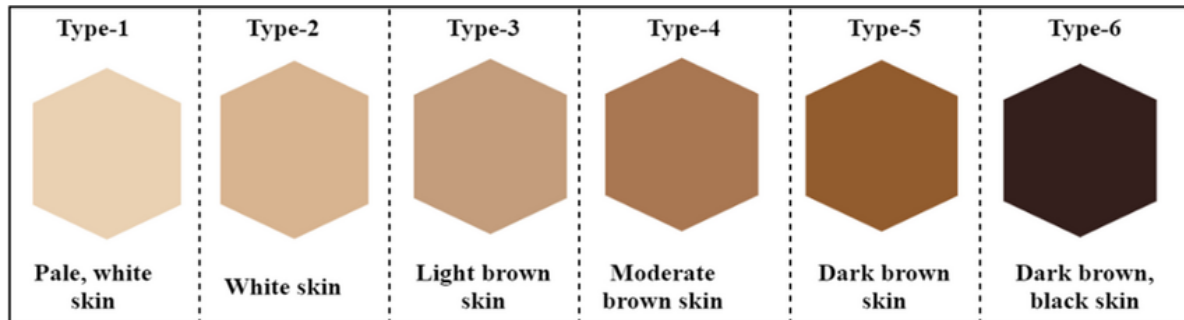


La prevalencia del melasma varía entre 1,5 - 33,3% según la población, afectando mayoritariamente a mujeres en edad fértil y a un 20% de las mujeres embarazadas. También puede ocurrir en hombres, aunque la prevalencia es mínima y, en estos casos, los tratamientos no suelen ser eficaces.

Algunos de los factores de riesgo son los siguientes: sexo femenino, embarazo, piel oscura (tipo de piel Fitzpatrick de III a V), predisposición genética, exposición a luz ultravioleta y visible, estímulos de hormonas sexuales exógenas con anticonceptivos

orales o terapia de reemplazo hormonal, enfermedad tiroidea, disfunción endocrina, estrés y medicamentos que contienen agentes fototóxicos.

Figura 2. Escala de Fitzpatrick (5)



Es importante recalcar, que el melasma puede desaparecer al eliminar el factor de riesgo si, por ejemplo, éste se tratara de un medicamento. Sin embargo, es frecuente la recaída de la enfermedad, por ejemplo, en el caso en que la causa del melasma fuera un embarazo, es probable que reaparezca en futuros embarazos.

Aunque el melasma se considera una afección benigna, se ha demostrado que afecta negativamente a la calidad de vida de las personas afectadas, por tener un impacto psicológico significativo en la calidad de vida y el bienestar social.

### 2.3 Tratamientos convencionales (inhibidores de la tirosinasa)

El tratamiento de referencia en el melasma es la estricta fotoprotección, ya que es la base para que pueda ser efectivo cualquier tratamiento despigmentante. Se debe usar un protector solar con factor de protección solar (FPS) mínimo de 30 e ir reaplicándolo cada 2-3 horas, mientras se esté expuesto al sol. Además, es importante que el protector solar sea coloreado, ya que la mayoría, sin color, no bloquean la luz visible.

Hidroquinona: Inhibe la tirosinasa, enzima que convierte la tirosina en melanina. Se altera la estructura de los melanosomas, ocasionando un un incremento de su degradación y/o un descenso de la producción de melanina. Además, induce efectos necróticos sobre el melanocito, a través de un daño intracelular directo.

La despigmentación resultante del tratamiento con hidroquinona no es inmediata y solo es temporal, ya que la hidroquinona actúa inhibiendo la formación de nueva melanina y, al finalizar el tratamiento, se reactiva la producción de melanina. El tratamiento con hidroquinona es de máximo 6 meses, para evitar reacciones adversas más graves, y tras finalizarlo, la despigmentación puede mantenerse entre 2 y 6 meses (cuanto más oscuras sean las lesiones, antes se repigmentan). (6)

Fórmula de Kligman: crema de triple combinación compuesta por hidroquinona (2-5%), ácido retinoico/tretinoína (0,01-0,1%) y corticosteroide. La combinación de estos 3 componentes demostró ser más eficaz para despigmentar la piel que cada uno de ellos individualmente.

La hidroquinona es un efectivo agente despigmentante y su uso es muy común, el ácido retinoico tópico tiene propiedades despigmentantes por inhibir la transcripción de la tirosinasa, y el corticosteroide (ej. triamcinolona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona) tiene doble acción: efecto antiinflamatorio, que contrarresta la irritación causada por la hidroquinona y el ácido retinoico, y efecto antimetabólico, que disminuye el recambio epidérmico reduciéndose la producción de melanina por parte de los melanocitos. (7)

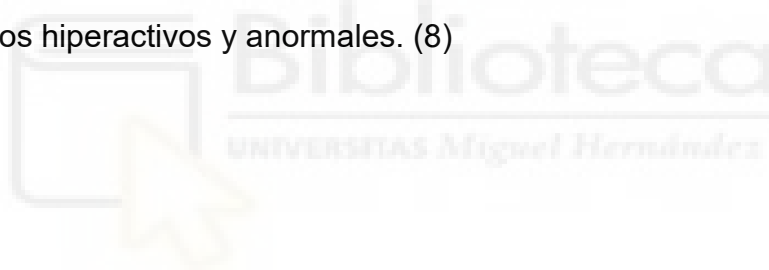
- ❖ Efectos adversos: irritantes (eritema, descamación, sensación de ardor) por hidroquinona y retinoico, ocronosis exógena (hiperpigmentación azul-negra) por uso prolongado de hidroquinona, atrofia de la piel por uso a largo plazo de corticosteroides.

Ácido kójico: Presenta un efecto inhibidor de la melanogénesis, actuando a nivel de la tirosinasa, resultando una acción blanqueadora, y también presenta un moderado efecto antibiótico. Suele formularse junto a hidroquinona o  $\alpha$ -hidroxiácidos para potenciar la acción blanqueadora. (8)

Vitamina C (ácido ascórbico): Actúa sobre la melanina, especialmente la de tipo oxidativo, y la disminuye actuando sobre los iones de cobre, la dopaquinona e inhibiendo la enzima tirosinasa. Además, presenta un efecto fotoprotector, antiinflamatorio e inmunomodulador, y estimula la remodelación y producción de colágeno.

Ácido tranexámico: Inhibe la melanogénesis al suprimir la enzima tirosinasa, disminuye el nivel de proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2 (TRP-1 y TRP-2), estimula la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y suprime el nivel del factor de transcripción asociado a la microftalmia (MITF).

Ácido azelaico: Tiene acción inhibitoria de la tirosinasa, enzima encargada de transformar en melanina los substratos naturales tirosina y dihidroxifenilalanina (DOPA). Se utiliza en dermatosis hiperpigmentarias a una concentración del 15%, siendo eficaz y sin presentar efectos secundarios, por actuar específicamente frente a los melanocitos hiperactivos y anormales. (8)



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

Realizar una revisión sistemática acerca de la eficacia de los tratamientos dermatológicos en pacientes con melasma.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Buscar tratamientos despigmentantes alternativos a los convencionales.
- Contemplar exclusivamente tratamientos tópicos considerados mínimamente invasivos.



- Seleccionar un número significativo, dentro de las posibilidades, de estudios con mismo/s principio/s activo/s.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1 Diseño

Se ha realizado una revisión sistemática sobre el tratamiento del melasma en los últimos 10 años (2014 - 2024)

### 4.2 Fuente de obtención de los datos

Para iniciar la búsqueda, se han establecido unos descriptores (palabras claves sobre el tema a revisar) y así poder obtener los términos MeSH, junto con sus derivados. Estos términos han sido los empleados para realizar la búsqueda.

Los datos se obtuvieron a través de la base de datos MEDLINE (vía Pubmed), mediante la siguiente ecuación de búsqueda:

((Melanosis[MeSH Terms]) OR (Melanosis[Title/Abstract]) OR (Melanoses[Title/Abstract]) OR (Melanism[Title/Abstract]) OR (Freckle\*[Title/Abstract]) OR (Chloasma\*[Title/Abstract]) OR (Melasma\*[Title/Abstract])) AND ((Treatment Outcome[MeSH Terms]) OR (Treatment Outcome[Title/Abstract]) OR (Treatment Efficacy[Title/Abstract]) OR (Clinical Efficacy[Title/Abstract]) OR (Clinical Effectiveness[Title/Abstract]) OR (Treatment Effectiveness[Title/Abstract]) OR (Patient Relevant Outcome[Title/Abstract]) OR (Efficacy[Title/Abstract])) Filters: Randomized Controlled Trial, in the last 10 years

### 4.3 Selección final de los artículos

Se seleccionaron los artículos que cumplieran los siguientes criterios: adecuarse al objetivo de la búsqueda, tratamientos exclusivamente tópicos, y artículos con texto completo, y que el tratamiento pueda ser comparado con el de otro artículo seleccionado (mismo/s principio/s activo/s).

Se excluyeron aquellos en los que el tratamiento tópico incluía microinyecciones o microagujas, y los que no podían ser comparados con otros seleccionados, ni por principios activos utilizados ni por parámetros evaluados en los resultados.

#### **4.4 Extracción de los datos**

Los artículos se han agrupado según las variables a estudiar, con el fin de facilitar la comparación de los resultados obtenidos. Se han tenido en cuenta los siguientes datos: primer autor, año de publicación, país, población que participa en el estudio (edad y participantes en cada grupo de tratamiento), dosis y posología, objetivo del ensayo clínico y resultados obtenidos (mMASI: índice de gravedad y área del melasma modificado)



## **5. RESULTADOS**

Figura 3. Selección de artículos

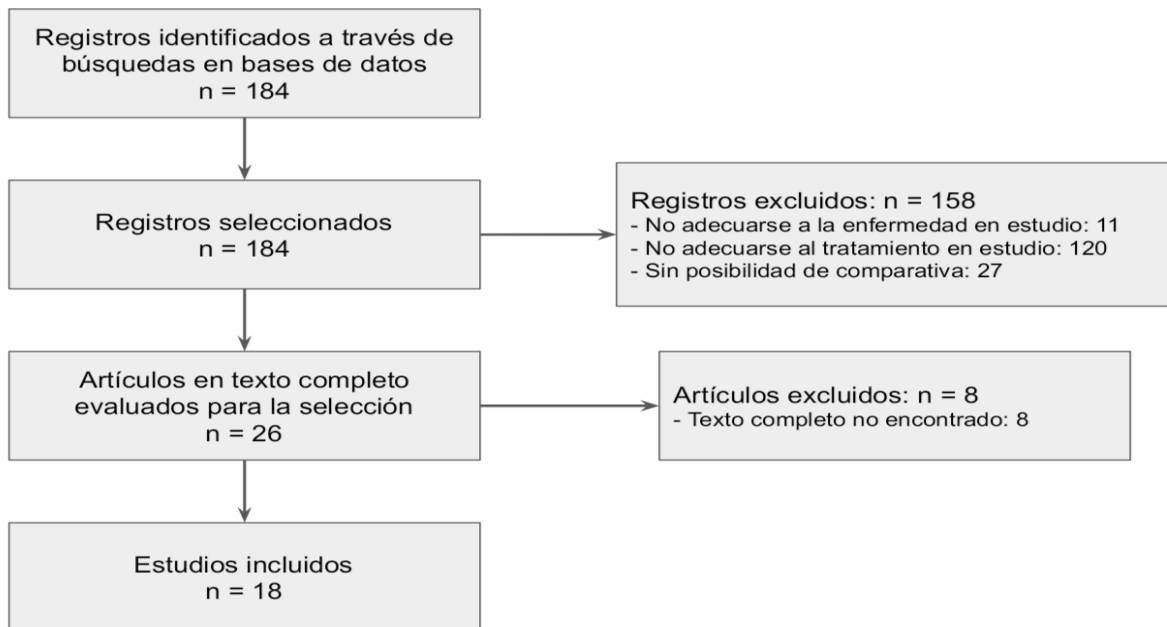
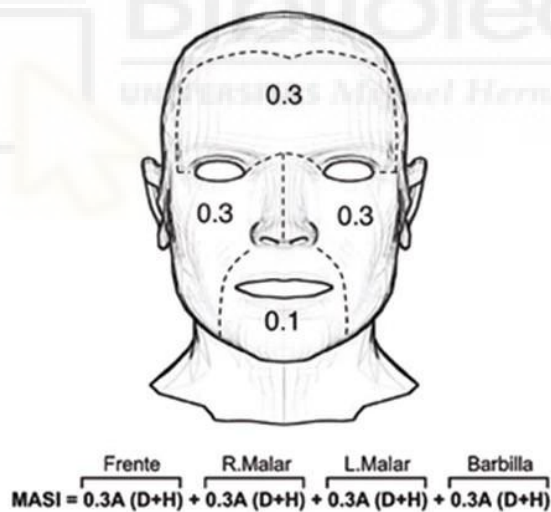


Figura 4. Cálculo del índice de severidad del melasma (MASI) (4)



A = área afectada, D = densidad/intensidad de la pigmentación,  
H = homogeneidad de la pigmentación

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el trabajo

Autor	Año	País	Población	Dosis	Objetivo	Resultados (mMASI)
de Andrade ACDV et al (9)	2023	Brasil	>18 años 60 mujeres: 20 peeling retinoico convencional (RA), 20 en microemulsión (RAM) y 20 placebo (P)	Peeling de retinoico al 1% (convencional y en microemulsión) Placebo: base de microemulsión sin activo Una aplicación (1 mL de peeling durante 6 horas) cada 15 días, 4 aplicaciones en total	Evaluar la eficacia clínica del peeling químico con una microemulsión de retinoico en el melasma	<u>Inicial</u> : 14 con RAM, 16 con RA y 18 con P <u>Día 15</u> : 12 con RAM, 15 con RA y 17,5 con P <u>Día 30</u> : 8 con RAM, 14 con RA y 17 con P <u>Día 45</u> : 6,5 con RAM, 13 con RA y 16,5 con P <u>Día 60</u> : 5 con RAM, 12 con RA y 16 con P
Taghavi F et al (10)	2018	Irán	20-50 años 30 mujeres: mitad de la cara con hidroquinona liposomal (HL) y la otra mitad con la convencional (H)	Hidroquinona liposomal y convencional al 4%, una vez al día (por la noche) durante 12 semanas	Comparar los efectos terapéuticos de la hidroquinona liposomal tópica con su forma convencional sobre el melasma	<u>Inicial</u> : 10,73 ± 4,7 con HL y con H <u>Mes 1</u> : 9,93 ± 4,7 con HL y 10,06 ± 4,7 con H <u>Mes 2</u> : 8,03 ± 4,5 con HL y 8,18 ± 4,4 con H <u>Mes 3</u> : 6,55 ± 4,0 con HL y 6,4 ± 3,8 con H <u>Mes 4</u> : 6,25 ± 4,0 con HL y 6,07 ± 3,8 con H
de Amorim	2024	Brasil	18-60 años	Clobetasol al 0,05%	Investigar la	<u>Inicial</u> : 7,8 con CB+H y 7,2 con H

RP et al (11)			50 mujeres - 25 clobetasol + hidroquinona (CB+H) - 25 hidroquinona (H)	Hidroquinona al 4% 14 días con clobetasol seguidos de 46 días con hidroquinona / 60 días con hidroquinona Ambas por la noche	tolerabilidad y eficacia del clobetasol seguido de hidroquinona en comparación con el uso aislado de hidroquinona	<u>Día 14</u> : reducción del 13,2% con CB+H y del 10,6% con H <u>Día 60</u> : reducción del 43,1% con CB+H y del 44,8% con H
Yasnova N et al (12)	2024	Indonesia	18-60 años 20 mujeres Mitad de la cara con tranexámico y la otra mitad con hidroquinona	Crema de tranexámico al 3% (TA) Crema de hidroquinona al 4% (H) 2 veces al día durante 8 semanas	Evaluar la eficacia del tranexámico tópico como alternativa para el tratamiento del melasma	<u>Inicial</u> : 2,85 con H y con TA <u>Semana 4</u> : 1,85 con H y 1,6 con TA <u>Semana 8</u> : 1,35 con H y 1,05 con TA

Autor	Año	País	Población	Dosis	Objetivo	Resultados (mMASI)
Bertold	2023	Francia	≥18 años	Nuevo trío (NT): 0,1%	Evaluar eficacia y	<u>Inicial</u> : 7,54 ± 4,24 en NT y 6,08 ± 3,31 en KT

C et al (13)			39 pacientes: - 19 nuevo trío - 20 Kligman	tiamidol, 0,1% retinoico y 0,1% dexametasona Trío de Kligman (KT): 5% hidroquinona, 0,1% retinoico y 0,1% dexametasona Ambos tratamientos 1 vez al día (por la noche) durante 12 semanas	tolerancia de una combinación de nuevo trío con tiamidol, retinoico y corticoesteroide en comparación con el trío de Kligman	<u>Semana 12</u> : 2,93 ± 4,0 en NT (mejora del 63%) y 3,51 ± 3,57 en KT (mejora del 39%) <u>Semana 24</u> (recaída): 4,40 ± 4,35 en NT y 3,64 ± 2,76 en KT
Arrowitz C et al (14)	2019	Estados Unidos	29-65 años 80 mujeres: - 38 tiamidol VS control - 42 tiamidol VS hidroquinona	Control (CT): sólo protectores solares Crema de tiamidol (T) al 0,2% Crema de hidroquinona (H) al 2% Ambos tratamientos durante 12 semanas	Evaluar la eficacia y tolerancia del tiamidol y compararla con la hidroquinona, en condiciones de rayos UV bajos y altos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiamidol VS control <u>Inicial</u>: 9,73 ± 4,45 con T y 8,71 ± 4,59 con CT <u>Semana 12</u>: 6,44 ± 4,42 con T y 8,44 ± 4,95 con CT</li> <li>• Tiamidol VS hidroquinona <u>Inicial</u>: 7,84 ± 3,56 con T y 7,98 ± 2,92 con H <u>Semana 4</u>: reducción -0,38 ± 0,75 con T y -0,50 ± 1,15 con H <u>Semana 8</u>: -1,91 ± 1,86 con T y -1,25 ± 1,87 con H <u>Semana 12</u>: -2,84 ± 2,25 con T y -1,52 ± 2,15 con H</li> </ul>
Lima PB et al (15)	2021	Brasil	18-50 años 50 mujeres: - 25 tiamidol (T) - 25	Crema de tiamidol al 0,2%: 2 veces al día, por la mañana combinado con hialurónico y por la noche	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la hidroquinona	<u>Inicial</u> : 6,9 con T y 7,2 con H <u>Día 30</u> : 5,6 con T y 6,0 con H <u>Día 90</u> : 4,1 con T y 5,0 con H

			hidroquinona (H)	combinado con d-pantenol Crema de hidroquinona al 4%: una vez al día (por la noche) Ambos tratamientos durante 90 días	frente al tiamidol, junto con protector solar, para el melasma facial	
Disphanurat W et al (16)	2021	Finlandia	>18 años (35-56 años) 92 mujeres: - 30 hialurónico (HA) - 31 hialurónico + tiamidol (HA+T) - 31 tiamidol (T)	Gel de hialurónico de 52 kDa y 2000 kDa Crema de tiamidol al 0,15% Ambos 2 veces al día durante 12 semanas	Comparar la eficacia y seguridad de tiamidol + hialurónico, sólo tiamidol o sólo hialurónico en el tratamiento del melasma	<u>Inicial</u> : 6,01 ± 2,98 con HA, 6,08 ± 2,44 con HA+T, 5,6 ± 3,63 con T <u>Semana 2</u> : 5,91±3,08 con HA, 5,66±2,63 con HA+T, 5,4±3,59 con T <u>Semana 4</u> : 5,82±3,12 con HA, 5,38±2,62 con HA+T, 5,07±3,61 con T <u>Semana 8</u> : 5,49±3,27 con HA, 4,85±2,46 con HA+T, 4,74±3,53 con T <u>Semana 12</u> : 5,3 ± 3,34 con HA, 4,09 ± 2,22 con HA+T, 3,98 ± 3,48 con T

Autor	Año	País	Población	Dosis	Objetivo	Resultados (mMASI)
Banavase Channakes havaiah R	2019	?	23-84 años 40 pacientes: - 20 metformina (M)	Loción de metformina al 30% TCC: 2% hidroquinona, 0,025% tretinoína y 0,01%	Evaluar la seguridad y eficacia de la metformina tópica en	<u>Inicial</u> : 7,84 ± 5,32 con M y 6,43 ± 5,39 con TCC <u>Semana 8</u> : 6,71 ± 5,04 con M y

et al (17)			- 20 crema de triple combinación (TCC)	fluocinolona Ambos una vez al día (por la noche) durante 8 semanas	el tratamiento del melasma y comparar su eficacia con la crema de triple combinación	5,2 ± 5,08 con TCC
AboAlsoud ES et al (18)	2022	Egipto	>18 años 40 pacientes: - 20 metformina (M) - 20 crema de triple combinación (TCC)	Loción de metformina al 30% TCC: 2% hidroquinona, 0,025% tretinoína y 0,01% fluocinolona Ambos una vez al día (por la noche) durante 8 semanas	Evaluar la eficacia y seguridad de la metformina tópica en comparación con la fórmula de Kligman en el tratamiento del melasma	<u>Inicial</u> : 12,18 ± 9,33 con M y 16,05 ± 8,73 con TCC <u>Semana 8</u> : 5,59 ± 4,61 con M y 7,54 ± 5,77 con TCC

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>País</b>	<b>Población</b>	<b>Dosis</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados (mMASI)</b>
Karrabi M et al (19)	2020	Irán	20-50 años 50 pacientes: - 25 cisteamina (C)	Crema de cisteamina al 5%, que se enjuaga tras 15 minutos MKF: 4% hidroquinona, 0,05% retinoico y 0,1% betametasona	Evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la crema de cisteamina en comparación con la fórmula	<u>Inicial</u> : 12,30 con MKF y 12,63 con C <u>Mes 2</u> : 9,25 con MKF y 8,46 con C



			- 25 fórmula de Kligman modificada (MKF)	Ambas una vez al día (por la noche) durante 4 meses	de Kligman modificada (MKF) en el melasma epidérmico	<u>Mes 4</u> : 7,04 con MKF y 6,09 con C
Nguyen J et al (20)	2020	Australia	>18 años 20 mujeres: - 10 cisteamina (C) - 10 hidroquinona (H)	Crema de cisteamina al 5%, que se enjuaga tras 15 minutos Crema de hidroquinona al 4% Ambas una vez al día (por la mañana/noche) durante 16 semanas	Determinar la eficacia de la crema de cisteamina en comparación con la de hidroquinona en el tratamiento del melasma	<u>Inicial</u> : 9,2 ± 5,7 con H y 7,1 ± 3,4 con C <u>Semana 8</u> : 5,7 ± 4,2 con H y 6,0 ± 2,2 con C <u>Semana 16</u> : 6,3 ± 4,8 con H y 5,6 ± 2,7 con C
Lima PB et al (21)	2020	Brasil	30-55 años 40 mujeres: - 20 cisteamina (C) - 20 hidroquinona (H)	Crema de cisteamina al 5%, seguido de lavado facial tras 15 min al inicio y se aumenta el tiempo progresivamente hasta 2 h Crema de hidroquinona al 4% Ambas por la noche, durante 120 días	Evaluar la eficacia y seguridad de la cisteamina tópica frente a la hidroquinona en el tratamiento del melasma facial en mujeres	<u>Inicial</u> : 9 con C y 6 con H <u>Día 60</u> : 6 con C y 3 con H <u>Día 120</u> : 5 con C y 2 con H
Sepaskha h M et al (22)	2022	Irán	18-50 años 76 pacientes: - 39 cisteamina (C) - 37 hidroquinona + ascórbico (HC)	Crema de cisteamina al 5%, durante 15 minutos Crema con 4% hidroquinona y 3% ascórbico Ambas una vez al día (por la noche) durante 4 meses	Evaluar el efecto de la crema de cisteamina en el tratamiento del melasma	<u>Inicial</u> : 6,54 ± 2,89 con C y 6,22 ± 3,22 con HC <u>Mes 2</u> : 5,74 ± 2,57 con C y 4,38 ± 2,22 con HC <u>Mes 4</u> : 4,47 ± 2,16 con C y 3,87 ± 2,00 con HC

Mansouri P et al (23)	2014	Irán	23-50 años 53 pacientes: - 28 cisteamina (C) - 25 placebo (P)	Crema de cisteamina al 5%, lavar tras 10-15 min y se va incrementando el tiempo hasta 3 h 1 vez al día (por la noche) durante 4 meses	Estudiar la eficacia de la crema de cisteamina en el melasma epidérmico	<u>Inicial:</u> 17,2 ± 8,1 con C y 13 ± 8,1 con P <u>Mes 2:</u> 10 ± 6 con C y 12,1 ± 8 con P <u>Mes 4:</u> 7,2 ± 5,5 con C y 11,6 ± 7,9 con P
-----------------------------	------	------	---	---	---	---



Autor	Año	País	Población	Dosis	Objetivo	Resultados (MASI)
Murtaza F et al (24)	2016	Pakistán	18-45 años 148 pacientes: - 74 peeling + crema (TC+F) - 74 peeling (TC)	Peeling de tricloroacético al 20%: 1 vez a la semana, 6 sesiones en total Crema de fosfato de ascorbilo de	Comparar la eficacia del peeling de tricloroacético solo y en combinación con fosfato de ascorbilo de magnesio tópico en el melasma	<u>Inicial:</u> 16 con TC+F y con TC <u>Final:</u> 5 con TC+F y 5,5 con TC

				magnesio al 5%	epidérmico	
Garg S et al (25)	2019	India	22-48 años 30 pacientes: - 10 peeling glicólico (G) - 10 peeling glicólico+tricloroacético al 10% (G+10TC) - 10 peeling glicólico+tricloroacético al 20% (G+20TC)	Peeling de glicólico al 35% Peeling de tricloroacético al 10% y al 20% Una sesión cada 15 días, 4 sesiones en total	Comparar la eficacia terapéutica de un peeling facial de glicólico solo y en combinación con un peeling de tricloroacético al 10% y 20% para el melasma	<u>Inicial</u> : 14,93 ± 9,26 con G, 14,04 ± 5,83 con G+10TC, 14,02 ± 6,66 con G+20TC <u>Semana 2</u> : 12,65 ± 8,81 con G, 12,15 ± 5,45 con G+10TC, 12,36 ± 6,21 con G+20TC <u>Semana 4</u> : 10,2 ± 6,97 con G, 9,96 ± 4,49 con G+10TC, 10,99 ± 5,95 con G+20TC <u>Semana 6</u> : 8,65 ± 6,52 con G, 8,37 ± 3,44 con G+10TC, 9,08 ± 5,22 con G+20TC <u>Semana 8</u> : 7,65 ± 5,98 con G, 6,97 ± 2,98 con G+10TC, 7,31 ± 4,78 con G+20TC
Dayal S et al (26)	2016	India	>18 años 60 pacientes: - 30 peeling glicólico+crema azelaico (G+A) - 30 crema azelaico (A)	Peeling de glicólico: inicialmente al 30% durante 2 minutos y se aumenta gradualmente al 40% y 50% durante 3 y 4 minutos, una sesión cada 3 semanas, 8 sesiones en total	Evaluar la eficacia clínica y seguridad al combinar peelings seriados de glicólico con crema de azelaico en el melasma epidérmico	<u>Inicial</u> : 22,36 ± 4,65 con G+A y 22,09 ± 4,23 con A <u>Semana 6</u> : 18,67 ± 4,36 con G+A y 20,45 ± 3,91 con A <u>Semana 12</u> : 14,91 ± 4,42 con G+A y 18,97 ± 3,88 con A <u>Semana 18</u> : 11,96 ± 3,89 con G+A y 17,32 ± 4,21 con A <u>Semana 24</u> : 9,34 ± 3,71 con G+A y 15,53

				Crema de azelaico al 20%: 2 veces al día durante 24 semanas		± 4,37 con A
--	--	--	--	---	--	--------------

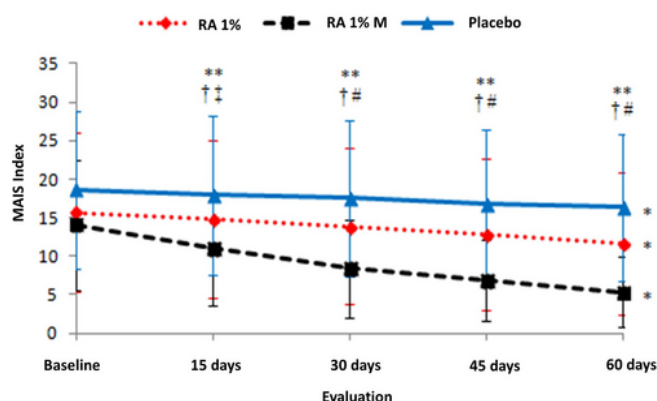
RA = ácido retinoico, RAM = ácido retinoico en microemulsión, P = placebo, H = hidroquinona, HL = hidroquinona liposomal, CB = clobetasol, TA = ácido tranexámico, NT = nuevo trío, KT = trío de Kligman, T = tiamidol, CT = control, HA = ácido hialurónico, M = metformina, TCC = crema de triple combinación, C = cisteamina, MKF = fórmula de Kligman modificada, HC = hidroquinona con ácido ascórbico, TC = ácido tricloroacético, F = fosfato de ascorbilo de magnesio, G = ácido glicólico, A = ácido azelaico



## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 Ensayos con principios activos convencionales

Figura 5. Efecto de los tratamientos sobre el melasma (9)



RA = ácido retinoico, M = microemulsión

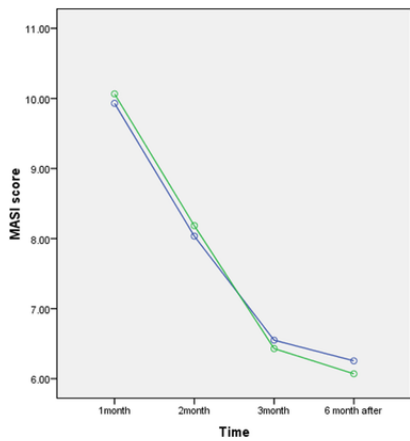
Tabla 2. Características del estudio

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
de Andrade ACDV et al	>18 años 60 mujeres: 20 peeling retinoico convencional (RA), 20 en microemulsión (RAM) y 20 placebo (P)	Peeling de retinoico al 1% (convencional y en microemulsión) Placebo: base de microemulsión sin activo Una aplicación (1 mL de peeling durante 6 horas) cada 15 días, 4 aplicaciones en total	<u>Inicial</u> : 14 con RAM, 16 con RA y 18 con P <u>Día 15</u> : 12 con RAM, 15 con RA y 17,5 con P <u>Día 30</u> : 8 con RAM, 14 con RA y 17 con P <u>Día 45</u> : 6,5 con RAM, 13 con RA y 16,5 con P <u>Día 60</u> : 5 con RAM, 12 con RA y 16 con P

RA = ácido retinoico, RAM = ácido retinoico en microemulsión, P = placebo

de Andrade ACDV et al, 2023: El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia del peeling de ácido retinoico en microemulsión y resultó efectivo para el tratamiento del melasma ya que, en la figura 5, se muestra una reducción del mMASI bastante significativa en comparación con el peeling de ácido retinoico en el vehículo convencional.

Figura 6. Gráfico comparativo del MASI medio (10)



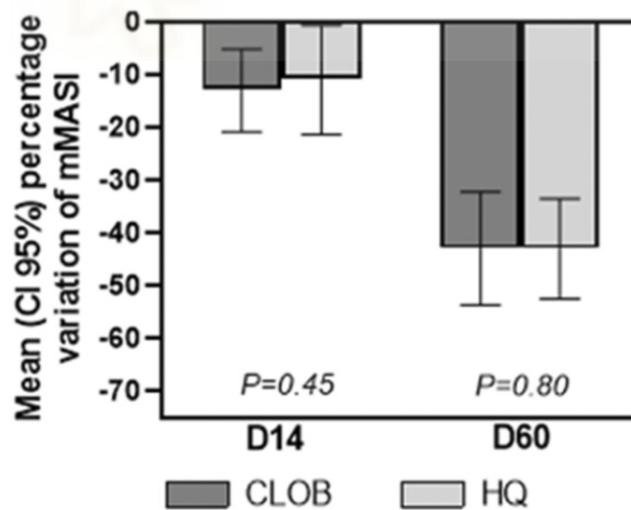
MMASI (media ± DE)	Grupo de hidroquinona liposomal (N = 20)	Grupo de hidroquinona convencional (N = 20)
Visita 1 (Antes de iniciar el tratamiento)	10,73 ± 4,7	10,73 ± 4,7
Visita 2 (Primer mes de tratamiento)	9,93 ± 4,7	10,06 ± 4,7
Visita 3 (Segundo mes de tratamiento)	8,03 ± 4,5	8,18 ± 4,4
Visita 4 (Tercer mes de tratamiento)	6,55 ± 4,0	6,4 ± 3,8
Visita 5 (un mes después del último tratamiento)	6,25 ± 4,0	6,07 ± 3,8
Valor $p^b$	<0,001	<0,001

Tabla 3. Puntuaciones medias del mMASI en ambos grupos

Taghavi F et al, 2018: Este estudio comparó los efectos terapéuticos de la hidroquinona liposomal tópica con su forma liposomal, tratando cada formulación la mitad de la cara de 30 mujeres. Como se puede observar en la figura 6, ambos tratamientos redujeron el mMASI, pero no se encontraron diferencias significativas entre ellos.



Figura 7. Porcentaje de reducción en la puntuación mMASI (11)



CLOB = clobetasol, HQ = hidroquinona

Tabla 4. Características del estudio

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
-------	-----------	-------	--------------------

de Amorim RP et al	18-60 años 50 mujeres - 25 clobetasol + hidroquinona (CB+H) - 25 hidroquinona (H)	Clobetasol al 0,05% Hidroquinona al 4% 14 días con clobetasol seguidos de 46 días con hidroquinona / 60 días con hidroquinona Ambas por la noche	<u>Inicial</u> : 7,8 con CB+H y 7,2 con H <u>Día 14</u> : reducción del 13,2% con CB+H y del 10,6% con H <u>Día 60</u> : reducción del 43,1% con CB+H y del 44,8% con H
--------------------	--	---	---

CB = clobetasol, H = hidroquinona

de Amorim RP et al, 2024: El objetivo de este estudio era investigar la eficacia del clobetasol seguido de hidroquinona en comparación con el uso aislado de hidroquinona tratamiento con clobetasol tópico durante 14 días previo a la hidroquinona. Ambos tratamientos fueron efectivos para el tratamiento del melasma aunque, en la figura 7, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 5. Características del estudio (12)

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Yasnova N et al	18-60 años 20 mujeres Mitad de la cara con tranexámico y la otra mitad con hidroquinona	Crema de tranexámico al 3% (TA) Crema de hidroquinona al 4% (H) 2 veces al día durante 8 semanas	<u>Inicial</u> : 2,85 con H y con TA <u>Semana 4</u> : 1,85 con H y 1,6 con TA <u>Semana 8</u> : 1,35 con H y 1,05 con TA

TA = ácido tranexámico, H = hidroquinona

Yasnova N et al, 2024: Este estudio tenía como objetivo evaluar la eficacia del ácido tranexámico tópico como alternativa para el tratamiento del melasma. Se demostró que es eficaz, con una mayor reducción del mMASI en comparación con la hidroquinona.

## 6.2 Ensayos con tiamidol

Figura 8. Evolución de la puntuación mMASI (13)

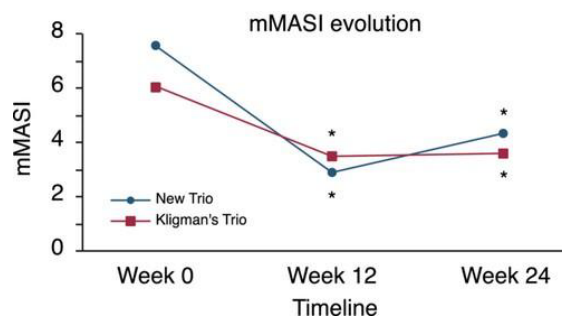


Tabla 6. Características del estudio

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Bertold C et al	≥18 años 39 pacientes: - 19 nuevo trío - 20 Kligman	Nuevo trío (NT): 0,1% tiamidol, 0,1% retinoico y 0,1% dexametasona Trío de Kligman (KT): 5% hidroquinona, 0,1% retinoico y 0,1% dexametasona Ambos tratamientos 1 vez al día (por la noche) durante 12 semanas	<u>Inicial</u> : 7,54 ± 4,24 en NT y 6,08 ± 3,31 en KT <u>Semana 12</u> : 2,93 ± 4,0 en NT (mejora del 63%) y 3,51 ± 3,57 en KT (mejora del 39%) <u>Semana 24</u> (recaída): 4,40 ± 4,35 en NT y 3,64 ± 2,76 en KT

NT = nuevo trío, KT = trío de Kligman

Bertold C et al, 2023: El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de una nueva combinación (nuevo trío), la cual demostró, en la semana 12, una potente eficacia para tratar el melasma con una reducción del mMASI del 63% en comparación con el 39% del trío de Kligman. Como se puede observar en la figura 8, en la semana 24 (12 semanas después de finalizar el tratamiento), hubo una recaída, mostrando un mayor incremento del mMASI en el grupo del nuevo trío en comparación con el tratado con la fórmula de Kligman.

Tabla 7. Características del estudio (14)

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Arrowitz C et	29-65 años 80 mujeres:	Control: sólo protectores solares	● Tiamidol VS control <u>Inicial</u> : 9,73 ± 4,45 con T y 8,71 ± 4,59 con CT



al	- 38 tiamidol VS control - 42 tiamidol VS hidroquinona	Crema de tiamidol al 0,2% Crema de hidroquinona al 2% Ambos tratamientos durante 12 semanas	<u>Semana 12</u> : 6,44 ± 4,42 con T y 8,44 ± 4,95 con CT ● Tiamidol VS hidroquinona <u>Inicial</u> : 7,84 ± 3,56 con T y 7,98 ± 2,92 con H <u>Semana 4</u> : reducción -0,38 ± 0,75 con T y -0,50 ± 1,15 con H <u>Semana 8</u> : -1,91 ± 1,86 con T y -1,25 ± 1,87 con H <u>Semana 12</u> : -2,84 ± 2,25 con T y -1,52 ± 2,15 con H
----	--	---	---

T = tiamidol, CT = control, H = hidroquinona

Arrowitz C et al, 2019: Este estudio buscaba evaluar la eficacia del tiamidol en el melasma, la cual se demostró al compararlo con el grupo control. Además, a partir la semana 8, hubo una mayor reducción del mMASI en el área tratado con tiamidol al 0,2% en comparación con el tratado con hidroquinona al 2%.

Figura 9. Media y reducción porcentual media de las puntuaciones mMASI

	Thiamidol	Hydroquinone
<b>mMASI</b>		
D0	6.9 (3.6)	7.2 (3.4)
D30	5.6 (3.4) *	6.0 (3.1) *
D90	4.1 (2.6) *	5.0 (3.1) *

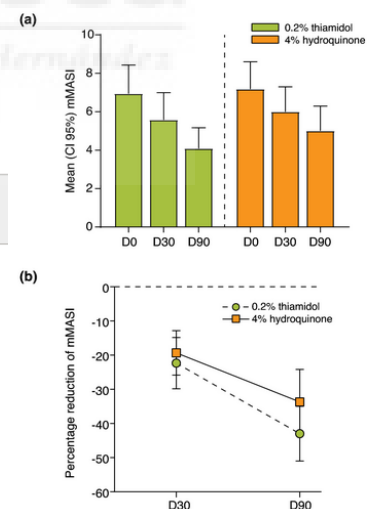
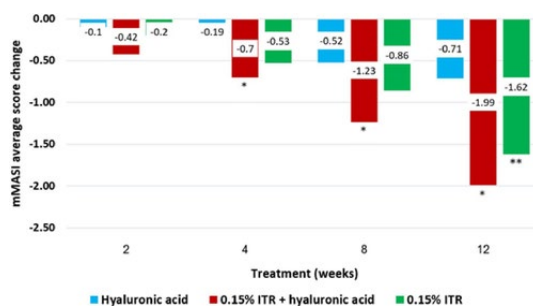


Tabla 8. Evolución del mMASI en ambos grupos (15)

Lima PB et al, 2021: El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de la hidroquinona frente al tiamidol, tratando a 50 mujeres (25 con cada principio activo). Ambos tratamientos resultaron eficaces en el melasma aunque, como muestra la figura 9, hubo una mayor reducción del mMASI en el grupo tratado con tiamidol.

Figura 10. Cambios en la puntuación mMASI (16)



ITR = tiamidol

Tabla 9. Características del estudio

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Disphanurat W et al	>18 años (35-56 años) 92 mujeres: - 30 hialurónico (HA) - 31 hialurónico + tiamidol (HA+T) - 31 tiamidol (T)	Gel de hialurónico de 52 kDa y 2000 kDa Crema de tiamidol al 0,15% Ambos 2 veces al día durante 12 semanas	<u>Inicial:</u> 6,01 ± 2,98 con AH, 6,08 ± 2,44 con HA+T, 5,6 ± 3,63 con T <u>Semana 2:</u> 5,91±3,08 con HA, 5,66±2,63 con AH+T, 5,4±3,59 con T <u>Semana 4:</u> 5,82±3,12 con HA, 5,38±2,62 con AH+T, 5,07±3,61 con T <u>Semana 8:</u> 5,49±3,27 con HA, 4,85±2,46 con AH+T, 4,74±3,53 con T <u>Semana 12:</u> 5,3 ± 3,34 con HA, 4,09 ± 2,22 con AH+T, 3,98 ± 3,48 con T

HA = ácido hialurónico, T = tiamidol

Disphanurat W et al, 2021: Este estudio comparó la eficacia del tiamidol y el ácido hialurónico en monoterapia y en combinación. En la figura 10, se observa una mayor reducción del mMASI al combinar ambos tratamientos, seguida del tiamidol en monoterapia.

### 6.3 Ensayos con metformina tópica

Tabla 10. Características del estudio (17)

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Banavase Channake	23-84 años 40 pacientes:	Loción de metformina al 30% TCC: 2% hidroquinona, 0,025%	<u>Inicial:</u> 7,84 ± 5,32 con M y 6,43 ± 5,39 con TCC

shavaiah R et al	- 20 metformina - 20 crema de triple combinación	tretinoína y 0,01% fluocinolona Ambos una vez al día (por la noche) durante 8 semanas	<u>Semana 8</u> : 6,71 ± 5,04 con M y 5,2 ± 5,08 con TCC
---------------------	---	--	---

M = metformina, TCC = crema de triple combinación

Banavase Channakeshavaiah R et al, 2019: El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de la metformina tópica en el melasma y compararla con la crema de triple combinación. La metformina resultó eficaz, pero no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 11. Comparación entre los grupos según la puntuación MASI (18)

Puntuación MASI	Grupo 1 ( n = 20)	Grupo 2 ( n = 20)
Antes del tratamiento		
Mín.-Máx.	1,20-31,70	1,40-30,50
Media ± DE	12,18 ± 9,33	16,05 ± 8,73
Mediana (RIC)	10,30 (4,35-8,25)	16,0 (8,20-23,0)
Después del tratamiento		
Mín.-Máx.	0,0-17,0	0,0-19,60
Media ± DE	5,59 ± 4,61	7,54 ± 5,77
Mediana (RIC)	4,25 (1,70-8,0)	5,25 (3,10-12,0)

Grupo 1: Loción de metformina, Grupo 2: Crema de triple combinación

AboAlsoud ES et al, 2022: El objetivo y la población de este estudio era similar al anterior (Banavase Channakeshavaiah R et al). Como se puede observar en la tabla 11, la metformina ha demostrado ser eficaz para tratar el melasma, con una reducción de MASI similar a la de la crema de triple combinación.

#### 6.4 Ensayos con cisteamina

El objetivo de los siguientes estudios era evaluar la eficacia de la crema de cisteamina en el tratamiento del melasma.

Tabla 12. Características del estudio (19)

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Karrabi M et al	20-50 años 50 pacientes: - 25 cisteamina (C) - 25 fórmula de Kligman modificada (MKF)	Crema de cisteamina al 5%, que se enjuaga tras 15 minutos MKF: 4% hidroquinona, 0,05% retinoico y 0,1% betametasona Ambas una vez al día (por la noche) durante 4 meses	<u>Inicial</u> : 12,30 con MKF y 12,63 con C <u>Mes 2</u> : 9,25 con MKF y 8,46 con C <u>Mes 4</u> : 7,04 con MKF y 6,09 con C

C = cisteamina, MKF = fórmula de Kligman modificada

Karrabi M et al, 2020: Ambos tratamientos resultaron eficaces para tratar el melasma, aunque en el grupo de la cisteamina se redujo la puntuación mMASI en mayor grado en comparación con la fórmula de Kligman modificada.



Tabla 13. Puntuaciones mMASI (20)

	Base	8 semanas	16 semanas
Intención de tratar el análisis			
Hidroquinona (n = 10)	9,2 ± 5,7	5,7 ± 4,2	6,29 ± 4,8
Cisteamina (n = 10)	7,1 ± 3,4	6,0 ± 2,2	5,60 ± 2,73

Análisis por protocolo <sup>b</sup>			
Hidroquinona ( <i>n</i> = 9)	9,8 ± 5,8	5,9 ± 4,4	6,5 ± 5,0
Cisteamina ( <i>n</i> = 5)	8,0 ± 4,4	6,4 ± 2,7	4,9 ± 2,7

Nguyen J et al, 2020: Como se puede observar en la tabla 13, del análisis por intención de tratar, se obtuvo una reducción del mMASI del 21,3% en el grupo de cisteamina, mientras que en el de hidroquinona fue del 32%. Por otro lado, en el análisis por protocolo, se demostró una mayor eficacia de la cisteamina con una reducción del mMASI del 39,1%.

Tabla 14. Evolución del mMASI en cada grupo de tratamiento (21)

	CYS	HQ
mMASI <sup>b</sup>		
T0	9 (6-12)	6 (3-8)
T60	6 (4-11) <sup>c</sup>	3 (2-4) <sup>c</sup>
T120	5 (4-8) <sup>d,e</sup> , <sub>d,e</sub>	2 (1-3) <sup>d,e</sup> , <sub>d,e</sub>

CYS = cisteamina, HQ = hidroquinona

Lima PB et al, 2020: Las puntuaciones del mMASI se redujeron progresivamente en ambos grupos, aunque con la hidroquinona hubo una despigmentación más rápida.

Tabla 15. Efectos de cada tratamiento en la puntuación mMASI (22)

Grupos	Variables *		
	Puntuación inicial del mMASI	Puntuación mMASI mes 2	Puntuación mMASI mes 4
Cisteamina	6,69 ± 2,96	5,74 ± 2,57	4,47 ± 2,16
Hidroquinona 4%/ácido ascórbico 3%	6,26 ± 3,25	4,38 ± 2,22	3,87 ± 2,00

Sepaskhah M et al, 2022: La cisteamina resultó eficaz para tratar el melasma, aun así, la tabla 15 muestra que los resultados fueron equivalentes en ambos grupos.

Tabla 16. Características del estudio (23)

Autor	Población	Dosis	Resultados (mMASI)
Mansouri P et al	23-50 años 53 pacientes: - 28 cisteamina (C) - 25 placebo (P)	Crema de cisteamina al 5%, lavar tras 10-15 min y se va incrementando el tiempo hasta 3 h 1 vez al día (por la noche) durante 4 meses	<u>Inicial</u> : 17,2 ± 8,1 con C y 13 ± 8,1 con P <u>Mes 2</u> : 10 ± 6 con C y 12,1 ± 8 con P <u>Mes 4</u> : 7,2 ± 5,5 con C y 11,6 ± 7,9 con P

C = cisteamina, P = placebo

Mansouri P et al, 2014: La significativa reducción del mMASI con la crema de cisteamina, a partir de los 2 meses, demuestra que la cisteamina es un tratamiento efectivo para el melasma.

## 6.5 Ensayos con peelings químicos

Tabla 17. Comparación del MASI inicial y del seguimiento entre ambos grupos (24)

Grupos	Línea base de Masi	Seguimiento
<b>Grupo A</b>		
Número de pacientes	74	74
MASI mínimo	11	0
MASI máximo	22	20
MASI mediana	16	5
<b>Grupo B</b>		
Número de pacientes	74	74
MASI mínimo	12	0
MASI máximo	20	18
MASI mediana	16	5,50

Grupo A: Peeling de ácido tricloroacético + crema de fosfato de ascorbilo de magnesio

Grupo B: Peeling de ácido tricloroacético al 20%

Murtaza F et al, 2016: Este estudio comparó la eficacia del peeling de ácido tricloroacético en monoterapia y en combinación con la crema de fosfato de ascorbilo de magnesio, realizándose cada tratamiento en 74 pacientes. Ambos tratamientos resultaron eficaces, pero como aparece en la tabla 17, las puntuaciones MASI fueron similares en ambos grupos.

Tabla 18. Comparación de las puntuaciones medias del MASI entre los grupos (25)

Tiempo	Grupo	METRACOTA DEL SUR	F	p (<0,05)
Línea base (semana 0)	I	14.930 ± 9.260	0,049	.952
	II	14.040 ± 5.831		
	III	14.020 ± 6.664		
	Total	14.330 ± 1.151		
2da semana	I	12.650 ± 8.809	0,013	.987
	II	12.150 ± 5.453		
	III	12.360 ± 6.214		
	Total	12.387 ± 6.735		
4ta semana	I	10.200 ± 6.974	0,084	.92
	II	9.960 ± 4.492		
	III	10.990 ± 5.951		
	Total	10.383 ± 5.705		
6ta semana	I	8.650 ± 6.520	0,047	.954
	II	8.370 ± 3.443		
	III	9.080 ± 5.223		
	Total	8.700 ± 5.043		
Semana 8	I	7.650 ± 5.975	0,051	.96
	II	6.970 ± 2.980		
	III	7.310 ± 4.781		
	Total	7.310 ± 4.583		

Grupo I: Peeling de ácido glicólico

Grupo II: Peeling de ácido glicólico + peeling de ácido tricloroacético al 10%

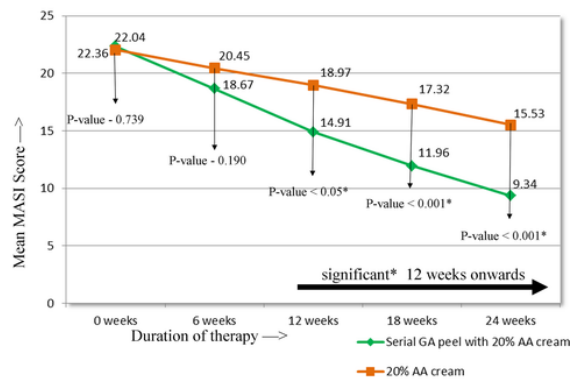
Grupo III: Peeling de ácido glicólico + peeling de ácido tricloroacético al 20%

Garg S et al, 2019: Se comparó la eficacia del peeling de ácido glicólico en monoterapia y en combinación con distintas concentraciones del peeling de ácido tricloroacético, cada tratamiento en un grupo de 10 pacientes. Todos los tratamientos resultaron eficaces en el melasma, aunque la reducción del MASI fue similar en los 3 grupos.

Figura 11. Reducción del MASI medio (26)



Serial reduction in Mean MASI with therapy



\* Mann–Whitney test was used

GA = ácido glicólico, AA = ácido azelaico

Tabla 19. Características del estudio

Autor	Población	Dosis	Resultados (MASI)
Dayal S et al	>18 años 60 pacientes: - 30 peeling glicólico+crema azelaico (G+A) - 30 crema azelaico (A)	Peeling de glicólico: inicialmente al 30% durante 2 minutos y se aumenta gradualmente al 40% y 50% durante 3 y 4 minutos, una sesión cada 3 semanas, 8 sesiones en total Crema de azelaico al 20%: 2 veces al día durante 24 semanas	<u>Inicial:</u> 22,36 ± 4,65 con G+A y 22,09 ± 4,23 con A <u>Semana 6:</u> 18,67 ± 4,36 con G+A y 20,45 ± 3,91 con A <u>Semana 12:</u> 14,91 ± 4,42 con G+A y 18,97 ± 3,88 con A <u>Semana 18:</u> 11,96 ± 3,89 con G+A y 17,32 ± 4,21 con A Semana 24: 9,34 ± 3,71 con G+A y 15,53 ± 4,37 con A

G = ácido glicólico, A = ácido azelaico

Dayal S et al, 2016: El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia al combinar un peeling de ácido glicólico con una crema de ácido azelaico. En la figura 11, se observa una reducción del MASI bastante significativa al combinar ambos tratamientos.

## 7. CONCLUSIÓN

- Se conoce que los principios activos convencionales son eficaces en el tratamiento del melasma, aunque su seguridad es relativa y no pueden utilizarse a largo plazo, causando recaídas tras finalizar el tratamiento. Por ello, se han estudiado otros principios activos más novedosos.
- El tiamidol y la cisteamina son los principios activos más estudiados y con buenos resultados, siempre que sean bien tolerados y se utilicen de manera correcta y constante, por lo que podrían ser las mejores alternativas de tratamiento. Por otro lado, hay un dato a tener en cuenta con respecto a la cisteamina; tiene un olor desagradable al oxidarse, lo que ha podido interferir en la objetividad de algún resultado.
- La metformina sería un principio activo interesante en relación a su seguridad, pero es necesario realizar más estudios para poder comparar mejor su eficacia con respecto a los tratamientos convencionales.
- Los peelings son otra alternativa de tratamiento eficaz y bastante conocida, aunque existen otras formulaciones que serían menos agresivas y más cómodas de aplicar para los pacientes.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Das S. Manual MSD: versión para profesionales [Internet]. Massachusetts General Hospital [actualizado octubre de 2022; consultado 12 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatol%C3%B3gicos/trastornos-de-la-pigmentaci%C3%B3n/hiperpigmentaci%C3%B3n>
2. Biblioteca Nacional de Medicina. MedlinePlus: información de salud para usted [Internet]. Bethesda: Biblioteca Nacional de Medicina [actualizado 18 de noviembre de 2022; consultado 12 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000836.htm>
3. Fundación piel sana. Luz de Wood [Internet]. Academia Española de Dermatología y Venereología [actualizado 14 de febrero de 2016; consultado 16 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://aedv.fundacionpielsana.es/wikiderma/luz-de-wood/>
4. Cevallos Madrid SA, Cevallos Madrid BN. Melasma treatment with tranexamic acid mesotherapy, peels and topical cosmetics. Medicina estética [Internet]. 2019;60(3):29-36. Disponible en: <https://www.seme.org/revista/articulos/tratamiento-del-melasma-mediante-mesoterapia-con-acido-tranexamico-peelings-y-cosmeticos-topicos>
5. Shaik R, SR R. OIPFST: Etiquetado del tono de piel Fitzpatrick basado en IA utilizando lesiones cutáneas. Multimed Tools Appl [Internet].2024. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Fitzpatrick-skin-type-colour-representation\\_fig1\\_380490124](https://www.researchgate.net/figure/Fitzpatrick-skin-type-colour-representation_fig1_380490124)
6. España VV. Hidroquinona [Internet]. Vademécum [actualizado 19 de mayo de 2016; consultado 2 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-hidroquinona-D11AX11-es>
7. España VV. Tretinoína + fluocinolona + hidroquinona [Internet]. Vademécum [actualizado 1 de enero de 2015; consultado 2 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-tretinoina-fluocinolona-hidroquinona-D10AD51+P3-es>
8. Vidal Aliaga JL. Formulario COFA: Volumen I, monografías. Alicante: COFA; 2017.

9. de Andrade ACDV, da Silva Coqueiro R, Melo Pithon M, Freire Leite M. Peeling with retinoic acid in microemulsion for treatment of melasma: A double-blind randomized controlled clinical study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2023;23(2):479-485. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15959>
10. Taghavi F, Banihashemi M, Zabolinejad N, Salehi M, Reza Jaafari M, Marhamati H, et al. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2018;18(3):870-873. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.12744?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.12744?saml_referrer)
11. de Amorim RP, Barbosa MMC, Cassiano DP, Esposito ACC, Dias MO, de Abreu AFT, et al. Sequential therapy with topical clobetasol for 14 days followed by hydroquinone versus hydroquinone alone in facial melasma treatment: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Int J Dermatol* [Internet]. 2024;63(9):1221-1226. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.17094>
12. Yasnova N, Sirait SP, Rahmayunita G. The effectiveness and safety of 3% tranexamic acid cream vs. 4% hydroquinone cream for mixed-type melasma in skin of color: a double-blind, split-face, randomized controlled trial. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* [Internet]. 2024;33(2):83-88. Disponible en: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2024.16/actaapa.2024.16.pdf&ved=2ahUKEwiV7KG\\_ytaJAXUtTqQEHbtTIlcQFnoECBgQAQ&usg=AOvVaw1UCbYFBkubLyKNqO6AJvjy](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2024.16/actaapa.2024.16.pdf&ved=2ahUKEwiV7KG_ytaJAXUtTqQEHbtTIlcQFnoECBgQAQ&usg=AOvVaw1UCbYFBkubLyKNqO6AJvjy)
13. Bertold C, Fontas É, Singh T, Gastaut N, Ruitort S, Wehrlen Pugliese S, et al. Efficacy and safety of a novel triple combination cream compared to Kligman's trio for melasma: A 24-week double-blind prospective randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2023;37(12):2601-2607. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.19455>

14. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T, Kolbe L. Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2019;139(8):1691-1698. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(19\)30137-X/fulltext#figS1](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(19)30137-X/fulltext#figS1)
15. Lima PB, Días JAF, Casiano DP, Espósito ACC, Miot LDB, Bagatín E, et al. Efficacy and safety of topical isobutylamido thiazolyl resorcinol (Thiamidol) vs. 4% hydroquinone cream for facial melasma: an evaluator-blinded, randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2021;35(9):1881-1887. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17344>
16. Disphanurat W, Srisantithum B. Efficacy and safety of 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol combined with hyaluronic acid vs 0.15% isobutylamido thiazolyl resorcinol or hyaluronic acid alone in melasma treatment: A randomized evaluator-blind trial. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2021;20(11):3563-3572. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14031?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14031?saml_referrer)
17. Banavase Channakeshavaiah R, Andanooru Chandrappa NK. Topical metformin in the treatment of melasma: A preliminary clinical trial. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2019;19(5):1161-1164. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.13145>
18. AboAlsoud ES, Eldahshan RM, AbouKhodair Mohammed H, Elsaie ML. Safety and efficacy of topical metformin 30% cream versus triple combination cream (Kligman's formula) in treating melasma: A randomized controlled study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022;21(6):2508-2515. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14953?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.14953?saml_referrer)
19. Karrabi M, David J, Sahebkar M. Clinical evaluation of efficacy, safety and tolerability of cysteamine 5% cream in comparison with modified Kligman's formula in subjects with epidermal melasma: A randomized, double-blind clinical trial study. *Skin Res Technol* [Internet]. 2020;27(1):24-31. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/srt.12901?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/srt.12901?saml_referrer)
20. Nguyen J, Rémin L, Chung EY, Honigman A, Gourani-Teherán S, Wutami I, et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine cream compared to hydroquinone

- in the treatment of melasma: A randomised, double-blinded trial. *Australas J Dermatol* [Internet]. 2020;62(1):41-46. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.13432>
21. Lima PB, Ferreira Dias JA, Cassiano D, Cavalcante Espósito AC, Bagatín E, Bartoli Miot LDB, et al. A comparative study of topical 5% cysteamine versus 4% hydroquinone in the treatment of facial melasma in women. *Int J Dermatol* [Internet]. 2020;59(12):1531-1536. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.15146?saml\\_referrer#](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijd.15146?saml_referrer#)
  22. Sepaskhah M, Karimi F, Bagheri Z, Kasraee B. Comparison of the efficacy of cysteamine 5% cream and hydroquinone 4%/ascórbico acid 3% combination cream in the treatment of epidermal melasma. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022;21(7):2871-2878. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jocd.15048>
  23. Mansouri P, Farshi S, Hashemi Z, Kasraee B. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* [Internet]. 2014;173(1):209-217. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.13424?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjd.13424?saml_referrer)
  24. Murtaza F, Bangash AR, Khusdhil A, Noor SM. Efficacy of trichloro-acetic acid peel alone versus combined topical magnesium ascorbyl phosphate for epidermal melasma. *J Col Physicians Surg Pak* [Internet]. 2016;26(7):557-561. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/306037876\\_Efficacy\\_Of\\_Trichloro-acetic\\_Acid\\_Peel\\_Alone\\_Versus\\_Combined\\_Topical\\_Magnesium\\_Ascorbyl\\_Phosphate\\_For\\_Epidermal\\_Melasma](https://www.researchgate.net/publication/306037876_Efficacy_Of_Trichloro-acetic_Acid_Peel_Alone_Versus_Combined_Topical_Magnesium_Ascorbyl_Phosphate_For_Epidermal_Melasma)
  25. Garg S, Pal Thami G, Bhalla M, Kaur J, Kumar A. Comparative efficacy of a 35% glycolic acid peel alone or in combination with a 10% and 20% trichloroacetic acid spot peel for melasma: a randomized control trial. *Dermatol Surg* [Internet]. 2019;45:1394-1400. Disponible en: [https://www.academia.edu/98784888/Comparative\\_Efficacy\\_of\\_a\\_35\\_Glycolic\\_Acid\\_Peel\\_Alone\\_or\\_in\\_Combination\\_With\\_a\\_10\\_and\\_20\\_Trichloroacetic\\_Acid\\_Spot\\_Peel\\_for\\_Melasma\\_A\\_Randomized\\_Control\\_Trial](https://www.academia.edu/98784888/Comparative_Efficacy_of_a_35_Glycolic_Acid_Peel_Alone_or_in_Combination_With_a_10_and_20_Trichloroacetic_Acid_Spot_Peel_for_Melasma_A_Randomized_Control_Trial)

26. Dayal S, Sahu P, Dua R. Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2016;16(1):35-42. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.12260?saml\\_referrer](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jocd.12260?saml_referrer)

