



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Evaluación de la efectividad de la niacinamida en el tratamiento del melasma

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autor: María Andújar Alarcón

Modalidad: Revisión sistemática

Tutor/es: Amelia Ramón López

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	5
2.1 Origen	5
2.2 Prevalencia	5
2.3 Melanocitos, Melanogénesis y tipos de melanina.....	5
2.4 Vías de activación de la melanogénesis	7
2.5 Melanogénesis normal y melanogénesis en melasma	9
2.6 Tipos de melasma.....	9
2.7 Principios activos para el tratamiento del Melasma	10
2.8 Impacto social del melasma.....	13
2.9 Objetivo	13
3. MÉTODOS Y MATERIALES.....	14
3.1 Diseño	14
3.2 Fuente de obtención de los datos	14
3.3 Tratamiento de la información.....	14
3.4 Selección final de los datos.....	16
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSIÓN.....	22
5.1 Eficacia clínica de la niacinamida en monoterapia y en combinación ..22	
5.2 Variabilidad en las herramientas de evaluación	26
5.3 Influencia del diseño metodológico en los resultados	31
5.4 Seguridad de la niacinamida y su combinación	34
6. CONCLUSIÓN.....	39
7. Bibliografía.....	40

1. RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la niacinamida en el tratamiento del melasma mediante una revisión sistemática de ensayos clínicos publicados, considerando también su uso en combinación con otros despigmentantes y su aplicabilidad en diferentes tipos de hiperpigmentación facial.

MÉTODOS: Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica consultando las bases de datos MEDLINE (PubMed), Embase, Scopus y The Cochrane Library. Se emplearon descriptores controlados como “niacinamide”, “melanosis”, “hyperpigmentation” y “treatment outcome”, combinados según cada plataforma. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, en inglés o español, de texto completo y con enfoque clínico. Se excluyeron artículos sobre acné, toxicidad, animales o sin acceso completo. La búsqueda se completó en enero de 2025 y se seleccionaron 14 ensayos clínicos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

RESULTADOS: La niacinamida demostró ser eficaz tanto en monoterapia como en combinación con otros activos despigmentantes, especialmente en melasma leve a moderado. Los efectos comenzaron a ser visibles entre las semanas 4 y 8. Su mecanismo de acción principal es la inhibición de la transferencia de melanina, con efectos adicionales antiinflamatorios y reparadores de la barrera cutánea. Mostró excelente tolerancia en la mayoría de los estudios revisados, incluso en concentraciones elevadas (hasta el 10%), con efectos adversos leves y transitorios. Las formulaciones combinadas potenciaron su acción y redujeron la reactividad cutánea de otros agentes irritantes. Destaca su idoneidad en situaciones clínicas sensibles como el embarazo.

CONCLUSIONES: La niacinamida representa un agente despigmentante seguro, eficaz y multifuncional en el tratamiento del melasma. Su buena tolerabilidad, efecto sinérgico en combinaciones terapéuticas y ausencia de

efectos adversos relevantes la posicionan como una alternativa preferente frente a despigmentantes clásicos como la hidroquinona, especialmente en tratamientos prolongados y en pacientes con pieles sensibles. La evidencia respalda su inclusión como activo central en el abordaje integral del melasma, con beneficios tanto clínicos como psicosociales.

PALABRAS CLAVE: niacinamida, hiperpigmentación, melasma, despigmentante, seguridad.



2. INTRODUCCIÓN

El melasma es un trastorno cutáneo de la pigmentación facial caracterizado por una hiperpigmentación simétrica en mejillas, frente, nariz y labio superior; aunque en ocasiones puede aparecer en otras zonas del cuerpo que estén en constante exposición al sol.

Esta afección está ocasionada por una sobreproducción de melanina debido a la hiperactivación de melanocitos; no obstante, hay estudios que demuestran una implicación del fotoenvejecimiento en la patología. El exceso de actividad melanocítica está propiciado tanto por factores intrínsecos: la predisposición genética, los procesos inflamatorios, los factores hormonales y el envejecimiento; como por factores extrínsecos: a radiación solar, la medicación fotosensibilizante y la exposición a agentes químicos; sin embargo, el melasma es una afección de origen multifactorial y, por tanto, complicada de tratar.

2.1 Origen

Su origen es incierto pero factores hormonales, predisposición genética y exposición solar promueven su aparición.

2.2 Prevalencia

Su prevalencia depende de la etnia de la población y el área geográfica, siendo más frecuente su aparición en personas con la piel oscura (fototipos III y IV).

Es especialmente frecuente en mujeres hispanas u originarias de Asia, África y Oriente Medio, en edad fértil, embarazadas, en tratamiento de terapia sustitutiva hormonal y/o en uso de anticonceptivos orales.

Cabe destacar que la predisposición genética es el factor principal de melasma en hombres y el embarazo en mujeres.

2.3 Melanocitos, Melanogénesis y tipos de melanina

Los melanocitos son las células especializadas de la piel en la síntesis de melanina cuya función principal es la fotoprotección. Se localizan en la capa basal de la epidermis y en el bulbo piloso tras su migración como melanoblastos, células madre de melanocitos de origen neuroembrionario, a la epidermis durante el desarrollo embrionario (proceso regulado por la proteína morfogénica ósea (BMP) y las señales Wnt) [1]. Los melanocitos se encuentran próximos a los queratinocitos que se sitúan en la superficie de la epidermis; la cercanía de las células facilita la transferencia de la melanina producida a los queratinocitos a través de melanosomas y dendritas melanocíticas. Cada melanocito es capaz de contactar con 30-40 queratinocitos para formar lo que se conoce como unidad epidérmica de melanina [2].



Figura 1. Proceso de transferencia de melanina regular e irregular.

La melanogénesis se define como el proceso de melanina producida por melanocitos. Este proceso se lleva a cabo dentro de los melanosomas, orgánulos presentes en los melanocitos y que los diferencian de los melanoblastos. La melanina se encuentra almacenada en gránulos en los melanosomas hasta su transferencia a los queratinocitos de su unidad epidérmica de melanina, y se caracteriza por sus propiedades beneficiosas para el organismo como la absorción y dispersión de la luz UV, la neutralización de radicales libres, reacciones óxido-reducción acopladas y el almacenamiento iónico. La función de los melanosomas es sintetizar, almacenar y transportar la

melanina. Son capaces de sintetizar dos tipos de melanina: la eumelanina de color marrón/negro con función fotoprotectora y la feomelanina de color amarillo/rojo con función fototóxica. La proporción visible de cada una determina la pigmentación de la piel y el pelo; no obstante, la epidermis humana contiene un 74% de eumelanina y un 26% de feomelanina, y las personas de tez más clara presentan menor cantidad de eumelanina [1].

Las diferencias de pigmentación en los humanos reside en la cantidad de pigmento que pueden producir los melanocitos y el tamaño, número y distribución de los melanosomas encargados de la transferencia a los queratinocitos; sin embargo, todos los humanos cuentan prácticamente con el mismo número de melanocitos [2].

2.4 Vías de activación de la melanogénesis

Existen varias vías de activación de la síntesis de melanina en los melanocitos ya que, como se ha comentado anteriormente, se trata de una afección multifactorial; no obstante, la melanogénesis se pone en marcha principalmente por la radiación ultravioleta ya que este proceso constituye una defensa natural contra la nocividad que esta radiación supone en el organismo.

Radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta es la vía predominante de la melanogénesis. Ante la exposición RUV se estimula la liberación desde la hipófisis de hormona estimulante de melanocitos (MSH) de la familia de las proopiomelanocortinas (prohormona que da lugar a otras hormonas como la adrenocorticotropa (ACTH)).

Factores hormonales

Los niveles elevados de hormonas como los estrógenos, la progesterona y la MSH promueven la melanogénesis a través de varias vías de regulación. Es por ello que el melasma se encuentra muy presente en mujeres embarazadas

(entre un 36,4 y un 70%), aquellas que toman píldoras anticonceptivas orales y que se encuentran en tratamiento sustitutivo hormonal.

Predisposición genética

Se ha demostrado que existe una relación entre la predisposición de sufrir melasma con la genética adquirida. El melasma hereditario tiene una duración mayor y es menor probable que se haya desencadenado por el uso de anticonceptivos hormonales. El melasma está relacionado con un incremento de genes moduladores de la vía de señalización Wnt5a y wif1. También se demostró una disminución de la expresión de los genes relacionados con la lipidización cutánea, que puede afectar su función de barrera epidérmica [3].

Fotoenvejecimiento

Se ha demostrado que existe una pretensión en padecer melasma en aquellas pieles que presentan elastosis solar, una acumulación de tejidos elásticos anormales en la dermis debido a una exposición al sol prolongada en el tiempo. Esto indica que hay una relación entre el fotoenvejecimiento y el melasma debido a la existencia de características comunes de tipo histopatológico como la alteración de la membrana basal de la epidermis por la triptasa generada por los mastocitos, un aumento de la vascularización y de mastocitos que se encuentra en la elastosis solar.

Respuestas inflamatorias

Se puede producir melasma debido a respuestas inflamatorias propiciadas por diversos factores como puede ser una reacción alérgica a un cosmético o una enfermedad inflamatoria de origen autoinmune. Esto se debe a la participación de mastocitos, células de la dermis que son capaces de secretar triptasa e histamina, e intervienen tanto en respuestas inflamatorias como en la exposición a RUV. La melanogénesis aumenta cuando se une la melanina al

receptor H2 de la histamina y la triptasa debilita la membrana basal y degenera las fibras elásticas.

2.5 Melanogénesis normal y melanogénesis en melasma

La diferencia entre la melanogénesis patológica del melasma y la melanogénesis normal radica en la estimulación, distribución y regulación.

Mientras que en la melanogénesis normal se produce una estimulación controlada de la producción de melanina por RUV, en la melanogénesis patológica los melanocitos responden con una sobreproducción de melanina por una estimulación excesiva de los mismos.

2.6 Tipos de melasma

Histológicamente se puede clasificar en tres tipos de melasma: epidérmico, dérmico y mixto. El melasma epidérmico afecta a la epidermis, la capa más expuesta de la piel al exterior, donde se encuentran los melanocitos en un estado hipermetabólico, es decir, son melanocitos hipertrofiados que cuentan con un aumento de melanosomas y dendritas. El melasma dérmico lo protagonizan los melanófagos que se encuentran en la dermis y cuya función es fagocitar la melanina; además, en zonas de mucha acumulación de melanina se produce en una respuesta inmunológica que se traduce en una filtración de linfocitos y macrófagos en la zona. El melasma mixto es una mezcla de ambos.

Las características observables que los diferencian respectivamente son la presencia de hiperpigmentación marrón con bordes definidos, manchas de color azul grisáceo y pigmento pardo grisáceo.

Otra clasificación se basa en la distribución facial, que incluye patrones centofaciales, malares y mandibulares.

Para poder hacer un diagnóstico del tipo de melasma se utiliza la luz Wood, donde en las lesiones de melasma epidérmico se observa una pigmentación aumentada de la melanina de la epidermis y pocos melanófagos dispersos en

la dermis; en las de melasma dérmico no se ve el pigmento aumentado y se observan muchos melanófagos dispersos en la dermis; y en las mixtas la melanina es mayor en la epidermis y además hay muchos melanófagos en la dermis.

2.7 Principios activos para el tratamiento del Melasma

Tal y como se ha comentado anteriormente, el factor que promueve en mayor medida el melasma es la RUV por exposición solar. Por ello, la fotoprotección es la mejor herramienta para la prevención de la hiperpigmentación ocasionada por la patología y para evitar recidivas.

Para garantizar esta fotoprotección se pueden utilizar accesorios como gorras o sombreros pero es primordial el uso de cremas faciales fotoprotectoras. Para garantizar la máxima protección deben contener óxido de zinc y dióxido de titanio cuya pigmentación es blanquecina y son capaces de proteger contra la radiación UVA, de longitud de onda 315-340nm, y UVB, de longitud de onda 340-400nm; no obstante, su protección contra la luz visible de alta energía es limitada.

La luz visible de alta energía se encuentra en el rango de longitud de onda entre los 400 y 500 nm, este espectro se posiciona junto al de UVA, y se ha demostrado que contribuye al fotoenvejecimiento y la hiperpigmentación.

En resumen, los solares faciales idóneos para el melasma que contengan óxido de zinc y/o dióxido de titanio junto con óxidos de hierro; esto se traduce en solares con colores marrones/rojizos similares al tono de la piel que unifican el tono y brindan una protección completa.

Hay varios tipos de principios activos despigmentantes en función de su mecanismo de acción:

1. Inhibidores de la enzima tirosinasa

La enzima tirosinasa es la más importante en el proceso de melanogénesis ya que interviene en el paso de transformación de la tirosina en DOPA, necesario en la formación de melanina.

Dentro de este grupo se encuentran los siguientes activos:

- a) Hidroquinona
- b) Ácido kójico
- c) Ácido L- ascórbico
- d) Ácido azelaico
- e) Arbutina
- f) Resorcinol
- g) Cisteamina
- h) Glabridina
- i) Tetrahydrodiferuloylmethane
- j) Phloretina

2. Inhibidores del transporte de melanina

- a) Niacinamida

La niacinamida o nicotinamida es una forma de vitamina B3 que bloquea de manera reversible la transferencia de melanina desde los melanosomas a los queratinocitos y, por tanto, evitando la formación visible de la mancha. Gracias a su reducido peso molecular puede penetrar las capas más profundas de la piel proporcionando elasticidad y firmeza pudiendo reducir la aparición de líneas de expresión; esto se debe a que estimula formación de colágeno. También destaca por ser antiinflamatorio, reducir el enrojecimiento y regular la producción de sebo siendo este componente un aliado perfecto para el acné. Es un principio activo interesante para combinar con otros despigmentantes con el objetivo de tratar el melasma desde diferentes tipos de mecanismo de acción y consiguiendo una acción sinérgica con otros despigmentantes como Vitamina C, ácido kójico o arbutina. Es dosis dependiente y puede utilizarse diariamente tanto por la mañana como por la noche debido a su favorable perfil de seguridad. La principal ventaja de la niacinamida es que se puede utilizar para todo tipo de pieles y se corresponde con el despigmentante más benévolo que existe ya que, lejos de producir fotosensibilidad, ayuda a proteger del daño

oxidativo de la radiación solar. La niacinamida presenta una gama de efectos terapéuticos complementarios que promueven una acción multifacética de los principales problemas de la piel como es el melasma, el acné, la rosácea o la falta de hidratación. Sus efectos son remanentes, es decir, permanecen en el tiempo incluso después de utilizar el principio activo observándose como resultado una piel más brillante, con menos hiperpigmentación y un tono más unificado.

b) Ácidos hexilresorcinol, cáprico, caprílico y caproico

3. Exfoliantes químicos

- a) Alfahidroxiácidos (AHA)
- b) Betahidroxiácidos (BHA)
- c) Polihidroxiácidos (PHA)

4. Antioxidantes

Los antioxidantes que se mencionan a continuación tienen una acción fotoprotectora que puede ser interesante en el melasma. Su mecanismo de acción radica en la neutralización de radicales libres. Estos radicales provocan estrés oxidativo en la piel, proceso que repercute en las estructuras de la piel y promueve el envejecimiento. El estrés oxidativo acumulado activa un mecanismo de defensa por la vía Nrf-2 donde moléculas antioxidantes como la superoxidismutasa, el glutatión y la hemo-oxigensasa 1 ejercen la acción de autoprotección natural frente a esta acumulación.

- a) Ácido ferúlico
- b) Vitamina E
- c) Resveratrol

5. Principios activos que favorecen la renovación celular

Retinoides

La familia de los retinoides, derivados de la vitamina A, son moléculas de bajo peso molecular lo que significa que son capaces de penetrar hasta la dermis. Existen varios tipos de retinoides: el ácido retinoico o tretinoína, el que mayor potencia tiene; el retinol, el más utilizado hoy en día; y el retinal o retinaldehído y el retinil o ésteres de retinol que son más suaves.

El ácido glicólico (AHA), la vitamina C, el ácido kójico, la niacinamida, el ácido salicílico (BHA) y el ácido azelaico también presentan este mecanismo de renovación celular pero en menor medida.

6. Otros mecanismos

- a) Ácido tranexámico
- b) Oligopéptido 68
- c) Extracto de alga parda (*Ascophyllum nodosum*)
- d) Extracto de boldo chileno (*Diacetyl boldine*)

2.8 Impacto social del melasma

El melasma se asocia a un importante deterioro de la calidad de vida debido a su ubicación, cronicidad y alto porcentaje de recidiva. Causa molestias emocionales y psicosociales pudiendo incluso deteriorar la calidad de vida de aquellas personas que la padecen. Dado que la dificultad terapéutica es una de las principales preocupaciones, para un tratamiento exitoso es esencial entender en profundidad la patogenia del melasma y la repercusión de la misma en la calidad de vida del paciente.

2.9 Objetivo

La niacinamida es uno de los despigmentantes mencionados con un perfil de acción más completo y con un perfil de seguridad óptimo, ya que las reacciones adversas que suelen tener los despigmentantes la niacinamida no

solo no los provoca sino que los corrige. Es por ello que en numerosas formulaciones despigmentantes se encuentra asociada a otros despigmentantes provocando una acción sinérgica y corrigiendo en la medida de lo posible las reacciones adversas que se puedan ocasionar.

El cloasma o melasma del embarazo es muy común en esta situación biológica y se caracteriza por su efecto “máscara del embarazo”; la niacinamida resulta seguro y eficaz para tratarlo. Además, puede ser utilizado para todo tipo de pieles de diferentes edades.

Debido a la dificultad de abordaje terapéutico, el impacto social que puede conllevar el melasma y las reacciones adversas que pueden ocasionar algunos despigmentantes; surge la necesidad de ahondar en la efectividad de un despigmentante seguro como es la niacinamida.

3. MÉTODOS Y MATERIALES

3.1 Diseño

Investigación científica de estilo descriptivo mediante la recuperación de artículos conformando una revisión sistemática.

3.2 Fuente de obtención de los datos

Los datos han sido obtenidos mediante consulta de las siguientes bases bibliográficas: MEDLINE (buscador PubMed), The Cochrane Library, Scopus y Embase.

3.3 Tratamiento de la información

Para la definición de la ecuación de búsqueda se consultó el tesoro multilingüe DeCS/MeSH, Descriptores en Ciencias de la Salud necesarios para definirla (sigue el mismo tesoro que Medline).

Para la búsqueda en el tesoro de Medline, vía PubMed, se utilizaron los descriptores/ términos MeSH “niacinamide”, “melanosis”, “hyperpigmentation” y “treatment outcome” tanto en los campos de registro del título y el resumen.

La ecuación de búsqueda resultante fue: ((niacinamide[MeSH Terms] OR (niacinamide[Title/Abstract])) AND ((melanosis[MeSH Terms]) OR (hyperpigmentation[MeSH Terms]) OR (melanosis[Title/Abstract]) OR (hyperpigmentation[Title/Abstract])) AND ((treatment outcome[MeSH Terms]) OR (efficacy[Title/Abstract]) OR (treatment outcome[Title/Abstract]))

Para la búsqueda en la base de datos de Scopus se utilizaron los descriptores “niacinamide”, “melasma”, “hyperpigmentation” y “treatment outcome”.

La ecuación de búsqueda final fue:

((TITLE-ABS-KEY (niacinamide) AND TITLE-ABS-KEY (melasma OR hyperpigmentation) AND TITLE-ABS-KEY ("treatment outcome"))

Para la búsqueda en la base de datos de Cochrane se hizo uso de los siguientes descriptores: “hyperpigmentation”, “melasma”, niacinamide” y “treatment outcome”,

La ecuación de búsqueda resultante fue:

(hyperpigmentation OR melasma) AND niacinamide AND treatment outcome

Para la búsqueda en la base de datos Embase se usaron los siguientes descriptores: “hyperpigmentation”, “chloasma”, “nicotinamide” y “treatment outcome”.

La ecuación de búsqueda fue:

('hyperpigmentation'/exp OR 'chloasma'/exp) AND 'nicotinamide'/exp AND 'treatment outcome'/exp

La búsqueda se llevó a cabo en enero de 2025 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

3.4 Selección final de los datos

Para la elección final de los datos se tuvieron en cuenta las siguientes criterios de inclusión: artículos originales, en inglés o español, de texto completo y que tuviesen el mismo objetivo que el planteamiento de la ecuación de búsqueda escogida. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: artículos en idiomas diferentes al español e inglés; artículos que no se pueda recuperar el texto completo; artículos que hablen de toxicidad, coste o acné; y animales.

4. RESULTADOS

Tras aplicarse los criterios de búsqueda anteriormente descritos, se recuperaron un total de 130 referencias: 41 (31,54%) en PubMed, 35 (26,92%) en Scopus, 19 (14,62%) en Cochrane y 35 (26,92%) en Embase. De los obtenidos, 39 (30%) fueron rechazados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión (Figura 2), de los 91 (70%) trabajos restantes se aceptaron 14 estudios (10,77%) para su revisión y análisis crítico (tabla 1).

Figura 2. Identificación y selección de estudios

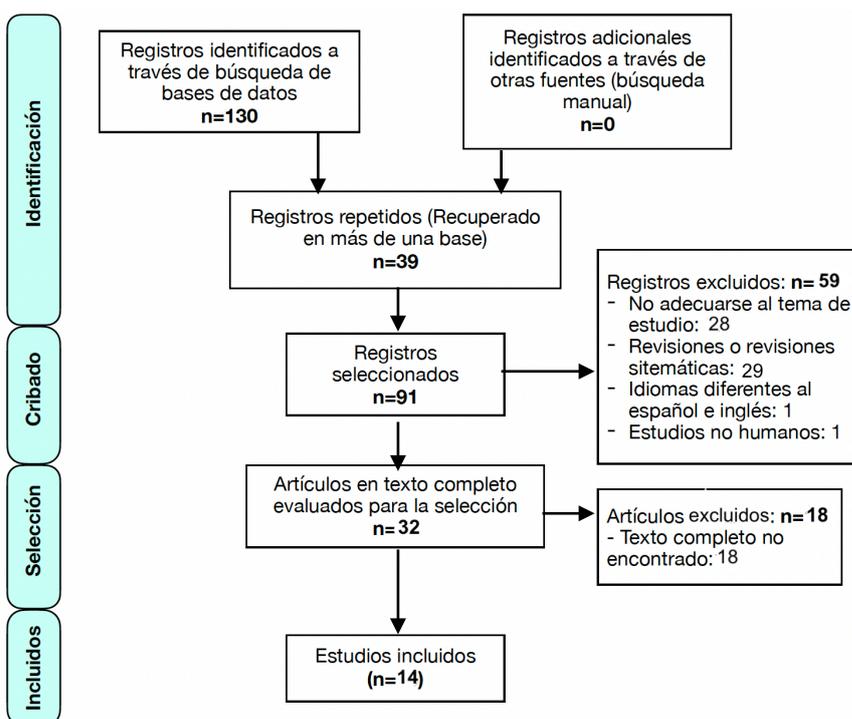


Tabla 1. Estudios seleccionados					
Autor, año	Diseño	País	Población	Resultados	
Shariff R (2022)(2)	Ensayo controlado aleatorizado	Shanghai, China	Gi: n= 44 H/M: 0/44 Edad media: 48 Gc = Gi	La combinación de 4-hexilresorcinol y niacinamida mostró una reducción sinérgica en la producción de melanina tanto en vivo como in vitro. Se demuestra una alternativa de tratamiento para hiperpigmentación más allá de hidroquinona y retinoides con peor perfil de seguridad.	
Desai S (2019)(5)	Ensayo clínico in vivo	São Paulo, Brasil	Gi: n= 55 H/M: 0/55 Edad media: 41 Gc: no consta	Se observó una mejoría en la apariencia de hiperpigmentación postinflamatoria, melasma, textura y homogeneidad del tono de la piel. La niacinamida actúa inhibiendo la transferencia de melanina a los queratinocitos. La combinación del ácido kójico, ácido tranexámico y la niacinamida resulta en una acción sinérgica con diferentes mecanismos de acción.	
Crocco EI (2024)(2)	Ensayo clínico prospectivo y abierto	São Paulo, Brasil	Gi: n= 53 H/M: no consta Edad media: 34 Gc: no consta	Todos los parámetros se mejoraron al realizar una evaluación clínica dermatológica. Se observa la variación en base al tiempo transcurrido cuyos resultados fueron: aumento de luminosidad, mayor homogeneidad en el tono de la	

Tabla 1. Estudios seleccionados					
					piel, disminución de la intensidad de la mancha y menor sequedad.
Cheng Y (2023)(12)	Ensayo controlado aleatorizado	Shanghái, China		Gi: n=14 H/M: 0/14 Edad media: 40 Gc: n=14 H/M: 0/14 Edad media: 40	La tasa efectiva del grupo experimental, 10% de niacinamida y ácido salicílico, fue mayor que la del grupo control, solo ácido salicílico. La diferencia en la eficacia fue estadísticamente significativa, aunque ambos grupos mostraron una reducción en manchas, arrugas, textura y poro.
Furmanczyk M (2024)(3)	Estudio no comparativo	Lousado, Portugal		Gi: n= 35 H/M: 0/35 Edad media: 53 Gc: no consta	La producción de melanina se redujo en un 50% desde la línea de base (D0) en D14 y en un 67,0% en D21 gracias al gel despigmentante MADV que contiene 3% de ácido tranexámico, niacinamida 4%, ácido fólico e hidroxiacidos.
Castanedo-Cazares JP (2013)(1)	Ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego	San Luis Potosí, México		Gi: n= 24 H/M: 0/24 Edad media: 21 Gc = Gi	Tras la aplicación de niacinamida al 4% se observó una reducción significativa de la pigmentación frente a placebo. La mejoría clínica fue del 37% con respecto a placebo y la expresión de colágeno IV en la zona de la membrana basal reveló una mejora discontinua del 39 % ± 21 % inicialmente al 24 % ± 14 % al final del tratamiento con niacinamida.

Tabla 1. Estudios seleccionados				
Cantelli M (2021)(6)	Estudio clínico abierto y prospectivo	Nápoles, Italia	Gi: n= 12 H/M: 0/12 Edad media: 45 Gc: no consta	<p>Con la aplicación de un suero que contiene 4-n-butilresorcinol, ácido hidroxifenoxi propiolo, niacinamida, ácido glicólico y glicirizado de dipotasio, junto con protección solar; se observó una mejora general en la hiperpigmentación del melasma tanto clínicamente como en la microscopia confocal de reflectancia (RCM). En esta última se detecta por una reducción del infiltrado inflamatorio desde la línea de base hasta el final del tratamiento.</p>
Draeos ZD (2023)(4)	Estudio clínico abierto	No consta	Gi: n= 50 H/M: 0/50 Edad media: 60 Gc: no consta Etnias: un indio americano, dos asiáticos, un hispano, nueve afroamericanos y 37 caucásico	<p>En la aplicación de una emulsión tópica de niacinamida, ácido tranexámico y regaliz; se observó una reducción estadísticamente significativa en la pigmentación de manchas desde la semana 4, con mejoría continuada observable, hasta la semana 16. El investigador evaluó una disminución del 37 % en la intensidad del pigmento, una disminución del 31 % en su extensión, una disminución del 30 % en la homogeneidad, una mejora del 45 % en el brillo, una mejora del 42 % en la claridad y una mejora del 32 % en la despigmentación general de la piel facial en la semana 16. Este éxito se debe a los diferentes mecanismos de</p>

Tabla 1. Estudios seleccionados				
Crocco E1 (2015)(11)	Estudio clínico abierto y prospectivo de un solo brazo	No consta	<p>Gi: n= 35 H/M: 0/35 Edad media: 34 Gc: no consta</p>	<p>acción de los principios activos.</p> <p>Se observó que la aplicación de una amulsión de niacinamida 4%, arbutina 3%, bisabolo 1% y retinaldehído al 0,05% redujo el área de la pigmentación del melasma. Hubo fuerte evidencia estadística de satisfacción de los participantes con la despigmentación, textura, sebo de la piel, hidratación, brillo y apariencia general.</p>
Jung Y.S (2017)	Ensayo clínico controlado, abierto y prospectivo	Suwon, Corea	<p>Gi: n= 26 H/M: 0/26 Edad media: 38 Gc: no consta</p>	<p>Se observó tras la aplicación de la crema compleja iluminadora que contiene niacinamida 5,0%, ácido tranexámico 2,0%, oxiresveratrol 2,0% y ácido de glutatión 2,0% y ácido linoleico 1%; una reducción en el índice de melanina, índice de eritema y los valores de aberración cromática.</p>
Greatens A. (2005)	Ensayo clínico con diseño de cara dividida, doble ciego, aleatorizado y controlado	Kobe, Japón	<p>Gi: n= 40 H/M: 0/40 Edad media: 41 Gc: n=39 H/M: 0/39 Edad media: 41</p>	<p>La aplicación tópica de niacinamida resultó en una reducción dosis-dependiente y reversible en las lesiones hiperpigmentadas, lo que indica que no afecta a la viabilidad celular.</p>
Zasada, Malwina (2016)	Estudio clínico controlado	No consta	<p>Gi: n= 26 H/M: 0/26 Edad media: 48</p>	<p>Tras evaluar la aplicación de la crema que contenía niacina 4%, Rumex spp., un péptido</p>

Tabla 1. Estudios seleccionados				
				<p>biomimético (antagonista α MSH, Nonapeptide-1; Lucas Meyer, Champlan, Francia), filtros UVB/UVA, manteca de karité y vitamina E; se observó una reducción de la pigmentación del 20%, un 21 % más de hidratación en el 68 % de los participantes, un 12 % más de flexibilidad en el 64 % y una reducción del 16 % del eritema en el 76 %, tras 6 semanas de aplicación.</p>
Lee, D.H. (2014)	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado	Seúl, Corea del Sur	<p>Gc: n=12 H/M: 0/12</p> <p>Participantes de diferente etiología.</p>	<p>Se observó redujo la apariencia de pigmentación irregular y tras la aplicación de la crema hidratante al 2% de niacinamida y 2% ácido tranexámico. Las puntuaciones del índice de melanina disminuyeron significativamente con respecto al valor inicial tanto a las 4 como a las 8 semanas, y hubo mejoría significativa con respecto al grupo control.</p>
Viyoch, J. (2010)	Estudio controlado, aleatorizado, doble ciego y de un solo centro	Phitsanulok, Tailandia	<p>Gi: n= 33 H/M: 1/32 Edad media: 43 Gc: 34 H/M: 1/33 Edad media: 41</p>	<p>Las diferencias significativas en el valor relativo de melanina se observaron tras 6 semanas de aplicación de la emulsión tópica de ácido trans-4-(aminometil) ciclohexanocarboxílico/ azeloiil diglicinato de potasio/niacinamida. Su eficacia radica en los diferentes mecanismos de acción que</p>

Tabla 1. Estudios seleccionados				
				frenan la melanogénesis y ejercen una acción sinérgica junto al protector solar para la protección de la RUV.
Tabla 1: GI: grupo intervención; Gc: grupo control; H/M= número de hombres/ número de mujeres.				

5. DISCUSIÓN

En los estudios revisados sobre la efectividad del tratamiento de la niacinamida en el melasma y la hiperpigmentación se detectan puntos en común y diferencias. Los puntos en común radican en la efectividad de la niacinamida en el melasma y/o hiperpigmentación; mientras que las diferencias se encuentran en la metodología del estudio, la ubicación de la hiperpigmentación, la concentración de la niacinamida y el tiempo de tratamiento de cada estudio.

5.1 Eficacia clínica de la niacinamida en monoterapia y en combinación

Los estudios analizados evidencian que la niacinamida posee una eficacia clínicamente significativa en el tratamiento de la hiperpigmentación, tanto cuando se utiliza en monoterapia como en combinación con otros agentes despigmentantes. Su mecanismo de acción principal, la inhibición de la transferencia de melanina desde los melanocitos hacia los queratinocitos, se complementa eficazmente con otros principios activos que actúan sobre la melanogénesis a diferentes niveles, generando efectos sinérgicos que potencian su acción.

Una de las combinaciones más estudiadas es la de niacinamida con 4-hexilresorcinol, como se demuestra en el estudio de Shariff et al. (2022)[4], donde tanto los ensayos *in vitro* como *in vivo*, revelaron una reducción sinérgica de la melanina. Mientras la niacinamida al 3% por sí sola ya mostró una mejora significativa en pacientes con melasma, la combinación con 4-hexilresorcinol al 0,4% aumento los efectos despigmentantes desde la cuarta semana, reafirmando la utilidad de incorporar principios activos con diferentes mecanismos de acción.

Del mismo modo, Desai et al. (2019)[5], combinaron niacinamida al 5% con ácido tranexámico y ácido kójico, observando una mejora del melasma del 60% y una reducción del 81% en la hiperpigmentación postinflamatoria. Estos resultados refuerzan la idea de que la niacinamida no solo actúa como despigmentante, sino también como modulador antiinflamatorio, contribuyendo a frenar la activación de la tirosinasa a través de la inhibición de prostaglandinas proinflamatorias cuando se asocia con ácido tranexámico.

En la misma línea, el estudio de Crocco et al. (2024)[6] evaluó una fórmula con niacinamida (4%) y cisteamina (5%), mostrando una mejora del 58% en la puntuación MASI modificada tras 12 semanas, con beneficios adicionales en la homogeneidad del tono y la luminosidad de la piel. Esta eficacia se atribuye tanto a la acción antioxidante y antiinflamatoria de la niacinamida como al efecto inhibidor de la tirosinasa de la cisteamina.

Asimismo, Cheng et al. (2023)[7] demostraron que una formulación que combina niacinamida al 10% con ácido salicílico supramolecular al 30% ofrece una eficacia clínica superior al grupo control (64,29% frente a 14,29%), lo que sugiere que la niacinamida compensa la posible irritación provocada por exfoliantes químicos, gracias a su efecto reparador de la barrera cutánea por promover la producción de ceramidas endógenas.

Una tendencia similar se observó en el estudio de Furmanczyk et al. (2024)[8], donde una formulación multimodal que incluía niacinamida al 5% junto a ácido tranexámico, ácido fítico e hidroxiácidos redujo el mMASI en un 63% y mejoró la luminosidad en un 79% tras 84 días. Cabe destacar que, aunque la formulación es compleja, los autores concluyen que la niacinamida podría ejercer efectos significativos incluso en monoterapia, especialmente en casos de hiperpigmentación leve a moderada.

Otros estudios como los de Cantelli et al. (2021)[9] y Crocco El et al. (2015) [10] también presentan formulaciones multimodales con resultados favorables. En ambos casos, la niacinamida se combina con agentes que inhiben la tirosinasa (ácido hidroxifenoxipropiónico, 4-n-butilresorcinol, arbutina), exfoliantes (ácido glicólico, retinaldehído) y antiinflamatorios (glicirrizato de dipotasio, bisabolol). Estas combinaciones han logrado reducciones significativas del mMASI y elevados niveles de satisfacción del paciente, destacando el efecto complementario de la niacinamida en este tipo de formulaciones.

No obstante, no todos los estudios permiten aislar el efecto de la niacinamida. Por ejemplo, Zasada et al. (2016)[10] y Lee DH et al. (2014)[11] utilizaron fórmulas que contenían múltiples activos sin evaluar su contribución individual, lo que impide precisar la magnitud exacta del beneficio aportado por la niacinamida. Aun así, los mecanismos de acción complementarios hacen posible el efecto sinérgico observado.

Por otro lado, en los estudios que sí examinan la eficacia de la niacinamida en monoterapia, los resultados también son positivos. Viyoch et al. (2010)[12] demostraron que la niacinamida al 5% mejora el tono, la elasticidad y la hiperpigmentación facial tras 12 semanas de tratamiento, con un efecto progresivo y sostenido sin rebote. Greatens et al. (2005)[13] confirmaron la eficacia dosis-dependiente de la niacinamida (2% y 5%) en la reducción de manchas en un diseño “split-face”; sin embargo, también mostraron que, al interrumpir el tratamiento, los beneficios regresaban a niveles basales, lo que sugiere la necesidad de tratamiento de mantenimiento.

En cuanto a su comparación frente a otros principios activos, el estudio de Castanedo-Cazares et al. (2013)[14] mostró que la niacinamida al 4% tuvo una eficacia despigmentante similar a la desonida (corticoide tópico), aunque ligeramente inferior en porcentaje (24% frente a 30% en reducción de melanina), pero con un perfil de seguridad notablemente más favorable.

Finalmente, Draelos et al. (2023)[15] evaluaron una formulación con niacinamida, ácido tranexámico, hexilresorcinol y regaliz, con mejoras del 37% en la intensidad de mancha y del 45% en luminosidad tras 16 semanas. Si bien los datos confirman la eficacia de la combinación, no se desglosa la eficacia de cada principio activo, por lo que se debe considerar la niacinamida como parte de una acción sinérgica, pero no exclusivamente responsable de los efectos observados.

Tabla 2. Tabla comparativa de la eficacia de la niacinamida en monoterapia y/o en combinación

Estudio (año)	Formulación	Duración	Tipo de hiperpigmentación	Eficacia clínica
Shariff et al. (2022)	Niacinamida 3% + 4-hexilresorcinol 0.4%	12 semanas	Melasma	Efecto sinérgico significativo desde la semana 4; mejora in vitro e in vivo
Desai et al. (2019)	Niacinamida 5% + ATX 3% + ácido kójico 1%	12 semanas	Melasma + PIH	Disminución del PIH (81%) melasma (60%), ↑ tono y homogeneidad (54–59%)
Crocco et al. (2024)	Niacinamida 4% + Cisteamina 5%	12 semanas	Melasma	↓ MASI 58%, ↑ luminosidad y homogeneidad
Cheng et al. (2023)	Niacinamida 10% + Ácido salicílico 30%	16 semanas	Melasma	↓ mMASI (5,79 vs. 3,07 control); eficacia global 64,29%
Furmanczyk et al. (2024)	Niacinamida 5% + ATX + AHA + ácido fítico	12 semanas	Discromía facial	↓ mMASI 63%, ↑ luminosidad 79%, ↓ manchas marrones 40%
Cantelli et al. (2021)	Niacinamida + varios (resorcinol, AHA, glicirrizato)	8 semanas	Melasma	↓ mMASI e IGA, mejoras visibles desde semana 4
Crocco El et al. (2015)	Niacinamida 4% + arbutina + bisabolol + retinaldehído	8 semanas	Melasma	↓ MASI significativo, ↓ área del melasma, satisfacción 84,4%

Lee et al. (2013)	Niacinamida 4% + ATX 2%	8 semanas	Melasma	Resultados clínicos positivos en despigmentación y claridad desde la semana 1
Draelos et al. (2023)	Niacinamida + ATX + hexilresorcinol + regaliz + AHA	16 semanas	Discromía facial generalizada	↓ intensidad de manchas 37%, ↑ luminosidad 45%, mejora general del tono 32%
Greatens et al. (2005)	Niacinamida 2% y 5% (monoterapia)	8–32 semanas	Manchas solares faciales	↓ manchas (4,4% al 5%), efecto dosis-dependiente, pero con regresión al suspender tratamiento
Castanedo-Cazares et al. (2013)	Niacinamida 4% vs. desonida 0,5% y placebo	9 semanas	PIH axilar	↓ melanina 24% con niacinamida vs. 30% con desonida; acción comparable con mejor seguridad
Viyoch et al. (2010)	Niacinamida 5% (monoterapia)	12 semanas	Fotoenvejecimiento e hiperpig.	Mejoras en pigmentación, textura, arrugas y elasticidad
Zasada et al. (2016)	Niacinamida + kójico + azelaico + botánicos	8 semanas	Hiperpigmentación facial	Resultados positivos, aunque sin evaluar niacinamida de forma aislada
Lee DH et al. (2014)	Niacinamida + ATX + extracto de levadura + algas	12 semanas	Hiperpigmentación facial general	↓ índice de melanina y área pigmentada

5.2 Variabilidad en las herramientas de evaluación

La evaluación de la eficacia clínica de tratamientos despigmentantes para el melasma presenta una gran heterogeneidad metodológica entre los distintos ensayos revisados. Esta variabilidad responde, por un lado, a la diversidad de escalas clínicas utilizadas, y por otro, al uso combinado de herramientas objetivas instrumentales, evaluaciones visuales estandarizadas y cuestionarios subjetivos de autoevaluación. Esta variedad de enfoques refleja tanto la

complejidad de cuantificar un fenómeno cutáneo visible como la necesidad de valorar su dimensión psicosocial.

Herramientas objetivas instrumentales: cuantificación de pigmentación

Varios estudios utilizaron colorímetros o espectrofotómetros para cuantificar de forma objetiva el índice de melanina (MI) y, en algunos casos, también el índice de eritema (EI), con instrumentos como Mexameter®, Chroma Meter®, CM2600d® (Minolta) o Chromameter CR-400®.

- En el estudio de Shariff et al. (2022)[4] se destaca el uso de espectrofotometría de reflectancia (CM2600d) como herramienta principal, lo que redujo la subjetividad al contar con un solo evaluador estandarizado.
- Estudios como los de Desai et al. (2019)[5], Castanedo-Cazares et al. (2013)[14], Furmanczyk et al. (2024)[8], Lee DH et al. (2014)[11] y Zasada et al. (2016)[16] aplicaron Mexameter® para obtener valores cuantificables de IM y EI, mejorando así la reproducibilidad y precisión de los resultados.
- En el caso de Crocco et al. (2024)[17], se integró además el parámetro L* para cuantificar la luminosidad, lo que amplía el espectro de análisis cromático.
- Greatens et al. (2005)[13] utilizaron microscopía confocal y citometría de flujo para valorar la transferencia de melanosomas, aportando datos celulares en estudios in vitro.

Estos instrumentos permiten minimizar el sesgo del observador, son reproducibles y ofrecen datos cuantitativos, lo que les otorga alto valor en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, no remiten aspectos como la satisfacción o percepción estética del paciente, fundamentales en una patología con fuerte impacto psicológico como el melasma.

Fotografía estandarizada y análisis de imágenes: herramienta semicuantitativa

La mayoría de los estudios incorporan fotografía digital estandarizada, siendo VISIA®-CR la tecnología más común, a menudo acompañada de software de análisis de imágenes como RBX® Technology, FrameScan® o métodos de segmentación facial.

- Desai et al. [5], Crocco et al. [6], Cheng et al., Furmanczyk et al. [8], Cantelli et al. [9], Lee DH et al. [11], y Draelos et al. [15] emplearon VISIA® para documentar de forma objetiva los cambios pigmentarios con iluminación controlada (UV, cruzada, polarizada).
- RBX®, usada por Furmanczyk [8], permitió aislar los colores rojo y marrón, mejorando la detección de manchas vasculares y pigmentarias.
- En Cantelli et al. [9] y Crocco EI et al. [10], la microscopía confocal de reflectancia (RCM) permitió observar in vivo la distribución de melanina a nivel epidérmico y dérmico, una herramienta de alto valor diagnóstico y evolutivo.

Estas técnicas son clave para la evaluación semicuantitativa, permitiendo la visualización objetiva de los cambios cutáneos, aunque su interpretación final puede estar influida por el juicio clínico de los observadores.

Escalas clínicas visuales: evaluación médica estandarizada

Entre las escalas visuales más empleadas destaca el MASI y su versión modificada (mMASI), utilizada en estudios como los de Desai [5], Crocco [17], Cheng [7], Cantelli [9], Furmanczyk [8] y Crocco EI [6]. Esta escala integra la extensión y severidad del melasma en zonas específicas del rostro, proporcionando una medida clínica estandarizada.

- Aunque es útil para clasificar el grado de afectación, sigue dependiendo de la experiencia del evaluador, lo que introduce cierta variabilidad entre observadores. Por ello, algunos estudios como el de Lee et al. (2013) [11] incluyeron dos evaluadores independientes para aumentar la fiabilidad.

- Se incorporaron también escalas como la IGA (Investigator's Global Assessment) en Furmanczyk [8] o la Griffiths 10 en Desai et al. (2019) [5] y Cheng [7], las cuales permiten evaluar la apariencia general de la piel o el cambio global del paciente.

Estas herramientas, aunque semiobjetivas, continúan siendo fundamentales en dermatología, donde el criterio del clínico sigue siendo crucial y básico en la práctica asistencial.

Autoevaluación y percepción del paciente: impacto psicosocial

Dada la repercusión psicológica y estética del melasma, los estudios que integran herramientas de evaluación subjetiva del paciente adquieren especial relevancia.

- Cuestionarios de satisfacción, escalas como SGAIS (Patient Global Aesthetic Improvement Scale) y encuestas de percepción fueron implementadas en Desai [5], Cantelli [9], Crocco [6], Furmanczyk [8] y Viyoch [12], entre otros.
- En Cantelli [9], un 72,7% de los participantes se declararon muy satisfechos con los resultados, y en Crocco El [6] se superó el 80% de satisfacción.
- La percepción de mejora no solo está relacionada con la eficacia clínica, sino también con factores como la tolerabilidad, el confort del tratamiento y la expectativa personal.

Estos parámetros son esenciales en estudios donde se evalúe cosmeticidad, donde la percepción subjetiva tiene un peso clínico de gran importancia, especialmente en patologías visibles que afectan la autoestima, como el melasma.

Enfoques combinados: hacia una evaluación integral

Los estudios más rigurosos metodológicamente integraron múltiples niveles de evaluación, cruzando los resultados instrumentales con escalas clínicas y autoevaluaciones del paciente. Por ejemplo:

- En Cheng et al. (2023) [7] se combinó mMASI, fotografía VISIA, escala de Griffiths, evaluación dermatológica y autoevaluación, lo que confiere gran validez interna y externa al ensayo.
- Desai et al. (2019)[5] y Furmanczyk (2024)[8] también destacan por incluir métodos cuantitativos, clínicos y subjetivos, lo que permite interpretar de forma más completa la respuesta al tratamiento.

En contraposición, algunos estudios como Greatens (2005)[13] o Shariff et al. (2022)[4], aunque robustos a nivel científico, presentan menor diversidad de herramientas o menor control entre evaluadores, lo que podría limitar parcialmente la generalización de los resultados.

Tabla 3. Tabla comparativa de la variabilidad en las herramientas de evaluación del melasma

Estudio (año)	Herramientas objetivas	Fotografía y análisis digital	Escalas clínicas	Autoevaluación
Shariff et al. (2022)	CM2600d (espectrofotometría)	-	Visual por evaluador único	-
Desai et al. (2019)	Mexameter®	VISIA-CR®, Griffiths	mMASI, Griffiths	Cuestionarios de satisfacción
Castanedo-Cazares et al. (2013)	Mexameter®	Fotografía estandarizada	Evaluación visual semicuantitativa	-
Furmanczyk et al. (2024)	Mexameter®, RBX®	VISIA-CR®, análisis de imagen	mMASI, IGA, luminosidad	Autoevaluación, satisfacción
Lee DH et al. (2014)	Mexameter®	VISIA-CR®	-	Autoevaluación
Zasada et al. (2016)	Chromameter CR-400®	-	Evaluación dermatológica	Encuestas

Crocco et al. (2024)	Chroma Meter®, índice L*	VISIA-CR®, FrameScan®	mMASI, evaluaciones clínicas	Cuestionarios
Crocco El et al. (2013)	mMASI, RCM	Análisis digital	-	Satisfacción >80%
Cheng et al. (2023)	-	VISIA-CR®	mMASI, Griffiths	Autoevaluación
Cantelli et al. (2021)	mMASI, RCM	VISIA™, GAIS	GAIS	SGAIS, satisfacción (72.7%)
Lee et al. (2013)	Mexameter®, cromámetro	Fotografía evaluada por dermatólogos	Escala de pigmentación (1–10)	-
Greatens et al. (2005)	-	Fotografía estandarizada	Evaluación por jueces (1–4)	-
Draelos et al. (2023)	Dermaespectrofotómetro	VISIA-CR®	Escala ordinal por dermatólogo	-
Viyoch et al. (2010)	Corneometría, evaporimetría	Imágenes digitales	-	Cuestionarios

5.3 Influencia del diseño metodológico en los resultados

La validez científica de los estudios que evalúan la eficacia despigmentante de la niacinamida depende en gran medida del diseño metodológico adoptado, así como del control de sesgos potenciales y limitaciones estructurales. Los diferentes ensayos revisados muestran una amplia diversidad en cuanto a tipo de diseño (aleatorizado, abierto, controlado, piloto), tamaño muestral, duración del seguimiento, representatividad de la muestra y control de variables externas, lo que influye de forma directa en la calidad de la evidencia científica generada y en la capacidad de extrapolar los resultados a la población general.

Ensayos clínicos aleatorizados y controlados: alto rigor, pero con restricciones poblacionales

Estudios como los de Shariff et al. (2022)[4], Castanedo-Cazares et al. (2013) [14], Lee et al. (2013) y Viyoch et al. (2010)[12] destacan por emplear diseños

aleatorizados, doble ciego y con grupo control, lo que proporciona una alta validez interna al minimizar sesgos de selección, información y detección. En particular, Shariff [4] llevó a cabo mediciones estandarizadas por un único evaluador con condiciones ambientales constantes (invierno en Shanghai, 20 minutos de aclimatación), fortaleciendo el control de variables externas.

No obstante, incluso en estos diseños rigurosos, existen limitaciones relevantes: el tamaño muestral es reducido (por ejemplo, 50 participantes en Shariff [4], 30 en Castanedo-Cazares [14]), y las muestras tienden a ser homogéneas, generalmente compuestas por mujeres de la misma etnia y con fototipos limitados (habitualmente II–IV). Esto compromete la validez externa y dificulta la extrapolación a hombres, personas con fototipos más oscuros o de otras regiones geográficas. Además, en varios casos, como Lee et al. [11] y Castanedo-Cazares [14], la duración del estudio fue breve (8–9 semanas), lo que impide evaluar la persistencia de los efectos y posibles recaídas tras finalizar el tratamiento.

Estudios abiertos sin grupo control: validez limitada, utilidad exploratoria

Estudios como los de Furmanczyk et al. (2024)[8], Crocco El et al. (2015)[6], Cantelli et al. (2021)[9], Zasada et al. (2016)[16], Lee DH et al. (2014) y Draelos et al. (2023)[15] presentan diseños abiertos y sin grupo control, lo que limita la capacidad de atribuir los efectos observados exclusivamente al tratamiento administrado. La ausencia de aleatorización puede inducir sesgos de observación, expectativa o detección, tanto por parte de los investigadores como de los participantes, especialmente cuando se trata de variables como la apariencia cutánea, altamente influenciadas por percepciones subjetivas.

No obstante, algunos de estos estudios aportan datos valiosos en aspectos poco cubiertos por ensayos más controlados. Por ejemplo, Furmanczyk [8] fue el único en incluir un seguimiento tras finalizar el tratamiento, observando la persistencia de los beneficios a las cuatro semanas, lo que aporta información

relevante sobre el mantenimiento de resultados a corto plazo. Además, Crocco El [6] aplicó el método estadístico de *last observation carried forward*, que consiste en alargar hasta el final del ensayo los resultados obtenidos hasta el momento de la interrupción, para compensar el sesgo por abandono; mejorando así el rigor científico del análisis pese a la pérdida de participantes.

En el caso de Cantelli [9], el pequeño tamaño muestral (n=12) y el diseño no controlado reducen drásticamente la validez externa, y el patrocinio parcial por parte del fabricante podría introducir sesgo de patrocinio, al igual que en los estudios de Draelos [15] y Crocco El [6], donde el posible conflicto de intereses puede condicionar la presentación o interpretación de los resultados ("*Cherry picking*"), aunque estos fueron documentados con cierto grado de rigor científico.

Estudios controlados pero con limitaciones de diseño

Algunos ensayos, como Desai et al. (2019)[5] y Cheng et al. (2023)[7], adoptaron diseños controlados y con uso de herramientas objetivas, pero presentan limitaciones que afectan tanto su validez interna como externa. En Desai et al. (2019)[5], aunque se utilizaron escalas clínicas, colorimetría y fotografía digital para mitigar sesgos de observador, la ausencia de un grupo placebo y el diseño abierto pueden haber sobreestimado la eficacia, especialmente considerando que la comparación se realizó sobre piel perilesional, no sobre piel sin tratar. Además, el estudio fue financiado por la marca fabricante (SkinCeuticals/L'Oréal), lo que podría generar sesgo de patrocinio.

El estudio de Cheng [7], pese a su duración más prolongada (16 semanas), se realizó con una muestra pequeña (n=28) y en un único centro, lo que limita la generalización. La comparación con un grupo activo pero sin placebo también restringe la capacidad de atribución causal.

Estudios con diseño “*split-face*” y análisis *in vitro*: control intraindividual

El estudio de Greatens et al. (2005)[13] representa un ejemplo metodológicamente robusto al utilizar un diseño *split-face* o evaluación facial bilateral, evaluadores ciegos y análisis *in vitro* complementario. Este diseño permite controlar las variaciones individuales y ambientales al comparar el tratamiento con el control en la misma persona, mejorando así la precisión de los resultados. Además, el seguimiento a 32 semanas permitió observar la regresión de los beneficios tras interrumpir el tratamiento, aportando información valiosa sobre la necesidad de mantenimiento. Sin embargo, los jueces no podían asignar puntuación de “cambio nulo”, lo que podría haber sobreestimado las mejoras de los resultados.

Control de variables externas y factores ambientales

En muchos estudios no se registró de forma detallada la exposición solar, factor clave en la evolución del melasma. Solo algunos trabajos como Shariff [4] o Draelos [15], especificaron protocolos de uso estandarizado de fotoprotección, un aspecto esencial para mantener la validez interna en estudios sobre pigmentación. En otros, como Crocco et al. (2024)[6], no se controló la exposición solar diaria, lo que podría haber subestimado la eficacia del tratamiento debido a la interferencia de radiación UV.

Tampoco se evaluó de forma rutinaria la distribución de la melanina en diferentes capas de la piel (epidermis, unión dermoepidérmica, dermis), lo cual limita la comprensión más profunda del efecto del tratamiento en diferentes tipos de hiperpigmentación (superficial frente a profunda), a excepción de Crocco El [6] y Cantelli [9], que utilizaron microscopía confocal de reflectancia *in vivo*.

5.4 Seguridad de la niacinamida y su combinación

La seguridad y tolerabilidad son criterios fundamentales a la hora de seleccionar un agente despigmentante, particularmente en tratamientos prolongados o en pacientes con pieles sensibles. En este sentido, la niacinamida se ha consolidado como uno de los principios activos más seguros, tanto en monoterapia como en combinación con otros despigmentantes, debido a su baja capacidad irritativa y su perfil multifuncional (antiinflamatorio, seborregulador y fortalecedor de la barrera cutánea).

Perfil de tolerabilidad general

En la mayoría de los estudios revisados, la niacinamida fue bien tolerada, sin provocar reacciones adversas relevantes cuando se aplicó en concentraciones entre el 2% y el 10%. En Viyoch et al. (2010)[12], que evaluó niacinamida al 5% en monoterapia, se reportó una tolerancia excelente con algunas reacciones leves y transitorias que no motivaron el abandono del estudio, incluso en pieles sensibles. Del mismo modo, Greatens et al. (2005)[13] y Zasada et al. (2016) [16] no reportaron efectos adversos, lo que refuerza la buena tolerancia de la niacinamida tanto sola como en formulaciones complejas.

En el ensayo de Lee et al. (2014)[11], donde la formulación cuenta con 2% de niacinamida y 2% de ácido tranexámico, tampoco se observaron efectos adversos; aunque la duración relativamente corta del tratamiento (8 semanas) podría limitar la detección de eventos tardíos. Algo similar ocurre en Lee DH et al. (2014)[11], donde se reportó buena tolerabilidad en una formulación más compleja que incluía niacinamida, sin observación de eventos adversos significativos.

Eventos adversos leves y transitorios

Algunos estudios reportaron efectos secundarios menores, generalmente leves, autolimitados y poco frecuentes. En el estudio de Desai et al. (2019)[5], un 5% de los participantes experimentaron irritación leve atribuida al ácido

tranexámico al 3%, no a la niacinamida. Estos síntomas remitieron rápidamente tras la aplicación, sin afectar la continuidad del tratamiento.

Asimismo, Cheng et al. (2023)[7], que combinó niacinamida al 10% con ácido salicílico al 30% en peelings químicos, informó efectos transitorios como ardor o escozor tras la aplicación del peeling, que fueron tratados eficazmente con compresas frías. Ninguno de estos efectos fue atribuido directamente a la niacinamida, lo que sugiere su papel protector frente a la irritación inducida por otros activos más agresivos.

El estudio de Draelos et al. (2023)[15] también reportó tres casos de picor o escozor leve en zonas sensibles (ojos, acné activo), atribuidos posiblemente a excipientes como alcohol denaturalizado o a activos como hexilresorcinol, pero sin implicar directamente a la niacinamida. Aun así, 48 de los 50 participantes completaron el estudio sin discontinuaciones, lo que refuerza la buena tolerabilidad de la fórmula global.

Casos aislados de eventos adversos moderados

En algunos ensayos, la aparición de reacciones adversas más notorias se ha relacionado con otros principios activos asociados a la niacinamida, más que con la niacinamida en sí. En Crocco et al. (2024)[6], un participante presentó una reacción severa que requirió la interrupción del tratamiento. No obstante, el resto de las reacciones reportadas fueron leves y transitorias, y los autores destacan que la niacinamida pudo haber mitigado los efectos irritativos de los otros componentes (como la cisteamina).

Una situación similar se presentó en Crocco et al. (2015)[10], donde un 69,7% de los participantes experimentaron escozor, aunque en el 92,3% de los casos fue leve. La inclusión de retinaldehído, un retinoide conocido por su potencial irritativo, podría explicar la alta incidencia de eventos adversos, más allá de la implicación directa de la niacinamida.

En contraste, en el estudio de Furmanczyk et al. (2024)[8], que evaluó una combinación compleja (niacinamida, ácido fítico, ácido tranexámico, hidroxiácidos, butilresorcinol), no se reportaron eventos adversos graves ni abandonos por intolerancia, incluso en participantes con piel sensible, lo que refuerza la buena seguridad de la fórmula.

Por su parte, Cantelli et al. (2021)[9] y Castanedo-Cazares et al. (2013) [14] tampoco reportaron efectos adversos significativos. En el caso de Castanedo-Cazares [14], se hace una observación: la niacinamida fue bien tolerada en comparación con la desonida (un corticosteroide), y los efectos adversos a largo plazo de los corticoides, como atrofia cutánea o taquifilaxia, no se manifestaron debido a la corta duración del estudio, lo que refuerza aún más el uso preferente de la niacinamida.

Comparación con hidroquinona: seguridad como ventaja competitiva

Frente a agentes despigmentantes clásicos como la hidroquinona (HQ), la niacinamida ofrece un perfil de seguridad superior. La HQ, pese a ser eficaz, se asocia a una alta incidencia de irritación, sensibilización, riesgo de hipopigmentación exógena, ocronosis y toxicidad melanocítica. Debido a estos riesgos, la hidroquinona fue prohibida en 2001 en varios países para uso cosmético de venta libre, motivando la búsqueda de alternativas más seguras como la niacinamida, con eficacia clínicamente comparable pero menor riesgo de eventos adversos.

Función protectora de la niacinamida frente a irritación

Un aspecto diferencial destacado en varios estudios es el efecto protector de la niacinamida cuando se combina con agentes más agresivos. Su capacidad para reducir la inflamación, estimular la producción de ceramidas y restaurar la

función barrera contribuye a reducir la reactividad cutánea y a mejorar la tolerabilidad global de la fórmula.

Este efecto modulador de la barrera cutánea se observó claramente en estudios como los de Cheng [7], Furmanczyk [8], Crocco El [6] y Draelos [15], donde la niacinamida pareció atenuar las reacciones adversas inducidas por exfoliantes, retinoides o alcoholes, reforzando su papel como componente equilibrador dentro de las formulaciones multimodales.

Tabla 4. Tabla comparativa de la seguridad niacinamida en los ensayos clínicos

Estudio (año)	Formulación con niacinamida	Efectos adversos reportados	Atribución	Tolerancia general
Viyoch et al. (2010)	Niacinamida 5% (monoterapia)	Leves y transitorios (irritación leve)	Posiblemente relacionados	Excelente
Greatens et al. (2005)	Niacinamida 2-5%	Ninguno	No atribuibles	Excelente
Zasada et al. (2016)	Fórmula multimodal (niacinamida + otros)	Ninguno relevante	No atribuibles	Excelente
Lee DH et al. (2014)	Niacinamida + extractos + ATX	Ninguno significativo	No atribuibles	Muy buena
Lee et al. (2013)	Niacinamida 4% + ATX 2%	Ninguno reportado	No atribuibles	Muy buena
Cantelli et al. (2021)	Niacinamida + antioxidantes	Ninguno	No atribuibles	Excelente
Desai et al. (2019)	Niacinamida 5% + ATX + ácido kójico	Irritación leve en 5%	Ácido tranexámico	Buena
Cheng et al. (2023)	Niacinamida 10% + ácido salicílico	Leves, transitorios (escozor post-peeling)	Ácido salicílico	Buena
Furmanczyk et al. (2024)	Niacinamida + ATX + hidroxiácidos	Ninguno	No atribuibles	Excelente

Crocco et al. (2024)	Niacinamida 4% + cisteamina 5%	1 reacción severa (abandono), resto leves	Cisteamina u otros	Buena
Crocco EI et al. (2015)	Niacinamida 4% + arbutina + retinaldehído	69,7% con escozor, 1 abandono	Retinaldehído	Aceptable
Castanedo-Cazares et al. (2013)	Niacinamida 4% vs. desonida	Ninguno	No atribuibles	Muy buena
Draelos et al. (2023)	Niacinamida + hexilresorcinol + ATX	3 casos leves (picor/escozor en zonas sensibles)	Otros componentes de la fórmula	Buena

6. CONCLUSIÓN

Se han obtenido un total de 14 artículos que daban respuesta al objetivo del trabajo, todos ellos ensayos clínicos.

A partir del análisis comparativo de los estudios clínicos revisados, se confirma que la niacinamida es un principio activo eficaz, seguro y multifuncional en el abordaje de la hiperpigmentación facial, tanto en monoterapia como en combinación con otros agentes despigmentantes de acción complementaria.

Una de sus principales fortalezas radica en su excelente perfil de seguridad y tolerabilidad, incluso en concentraciones elevadas (hasta el 10%), siendo especialmente adecuada para pieles sensibles o tratamientos prolongados.

De este modo, la niacinamida cumple a la perfección con los requisitos para poder ser aplicada en la situación clínica conocida como "máscara del embarazo"; ya que el embarazo es una etapa fisiológica delicada para el uso de despigmentantes y la incidencia de melasma en las embarazadas constituye hasta un 50%.

El análisis crítico de las herramientas utilizadas para evaluar la eficacia de los tratamientos evidencia una marcada heterogeneidad metodológica que dificulta una comparación exhaustiva entre estudios.

En conclusión, la evidencia disponible posiciona a la niacinamida como un activo clave en el manejo integral de la hiperpigmentación, especialmente indicada en pacientes que buscan un tratamiento eficaz, bien tolerado y compatible con la calidad de vida. El enfoque terapéutico ideal debe considerar no solo la eficacia pigmentaria, sino también el bienestar global del paciente, la autopercepción y la sostenibilidad del tratamiento en el tiempo.

7. Bibliografía

1. Li C, Kuai L, Cui R, Miao X. La melanogénesis y la terapia dirigida del melanoma. *Biomoléculas*. 14 de diciembre de 2022; 12 (12): 1874. doi: 10.3390/biom12121874. PMID: 36551302; PMCID: PMC9775438
2. Carmen Vanessa Ortiz Ruiz. Análisis y Discriminación entre Sustratos e Inhibidores de Tirosinasa [Tesis doctoral en Internet]. Murcia: Universidad de Murcia; 2016. 216 p. Disponible en: <https://digitum.um.es/xmlui/bitstream/10201/50519/1/TesisURLCarmenVanessaOrtizRuiz.pdf>
3. Medigraphic - Literatura Biomédica [Internet]. [consultado el 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm181c.pdf>
4. Shariff R, Du Y, Dutta M, Kumar S, Thimmaiah S, Doraiswamy C, Kumari A, Kale V, Nair N, Zhang S, Joshi M, Santhanam U, Qiang Q, Damodaran A. Superior even skin tone and anti-ageing benefit of a combination of 4-hexylresorcinol and niacinamide. *Int J Cosmet Sci* [Internet]. Febrero de 2022 [consultado el 8 de mayo de 2025];44(1):103-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ics.12759>
5. Desai S, Ayres E, Bak H, Manco M, Lynch S, Raab S, Du A, Green D, Skobowiat C, Wangari-Talbot J, Zheng Q. Effect of a Tranexamic Acid, Kojic

Acid, and Niacinamide Containing Serum on Facial Dyschromia: A Clinical Evaluation. *J Drugs Dermatol*. 2019 May 1;18(5):454-459. PMID: 31141852. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/watch-video-abstract-effect-of-a-tranexamic-acid-kojic-acid-and-niacinamide-containing-serum-on-facial-dyschromia-a-clinical-evaluation-S1545961619P0454X/>

6. Crocco EI, Torloni L, Fernandes PB, de Campos ME, Gonzaga M, Silva FC, Nasario JP, Guerra LO, Csipak AR, Castilho VC. Combination of 5% cysteamine and 4% nicotinamide in melasma: Efficacy, tolerability, and safety. *J Cosmet Dermatol*. 7 de febrero de 2024. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocd.16183>
7. Cheng Y, Zhang L, You Y. The effects of supramolecular nicotinamide combined with supramolecular salicylic acid on chloasma. *J Cosmet Dermatol*. 18 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocd.16010>
8. Furmanczyk M, Brown A, Bustos J, de Henestrosa AR, Trullas C, Granger C, Jourdan E. Efficacy and tolerability of a depigmenting gel serum comprising tranexamic acid, niacinamide, 4-butylresorcinol, phytic acid, and a mixture of hydroxy acids that targets the biological processes regulating skin melanogenesis. *J Cosmet Dermatol [Internet]*. 28 de marzo de 2024 [consultado el 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocd.16148>
9. Cantelli M, Ferrillo M, Granger C, Fabbrocini G. An open-label, investigator-initiated, single-center, prospective, pilot clinical study to evaluate the efficacy of a skin whitening serum applied twice daily combined with a spot-preventing SPF50+ sunscreen in healthy female subjects with melasma hyperpigmentation. *J Cosmet Dermatol [Internet]*. 25 de junio de 2021 [consultado el 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocd.14271>

10. Crocco EI, Veasey JV, Boin MF, Lellis RF, Alves RO. A novel cream formulation containing nicotinamide 4%, arbutin 3%, bisabolol 1%, and retinaldehyde 0.05% for treatment of epidermal melasma. *Cutis*. 2015 Nov;96(5):337-42. PMID: 26682557. Disponible en: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/104449/pigmentation-disorders/novel-cream-formulation-containing-nicotinamide-4>
11. Lee DH, Oh IY, Koo KT, Suk JM, Jung SW, Park JO, Kim BJ, Choi YM. Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial *Skin Research and Technology*. 2014; 20: 208– 212. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.publicaciones.umh.es/doi/epdf/10.1111/srt.12107>
12. Viyoch J, Tengamnuay I, Phetdee K, Tuntijarukorn P, Waranuch N. Effects of trans-4-(aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid/potassium azeloyl diglycinate/niacinamide topical emulsion in Thai adults with melasma: a single-center, randomized, double-blind, controlled study. *Curr Ther Res [Internet]*. Diciembre de 2010 [consultado el 9 de mayo de 2025];71(6):345-59. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0011-393x\(10\)80001-3](https://doi.org/10.1016/s0011-393x(10)80001-3)
13. Greatens A, Hakozaiki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G, Bissett D, Takiwaki H, Arase S, Wickett RR, Boissy RE. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *EXP DERMATOL*. 2005;14(7):498-508. Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.publicaciones.umh.es/doi/epdf/10.1111/j.0906-6705.2005.00309.x>
14. Castanedo-Cazares JP, Larraga-Piñones, Ehnis-Perez A, Fuentes-Ahumada, Oros-Ovalle, Smoller, Torres B. Topical niacinamide 4% and

- desonide 0.05% for treatment of axillary hyperpigmentation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. Enero de 2013 [consultado el 9 de mayo de 2025]:29. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/ccid.s39246>
15. Draelos ZD, Diaz I. The clinical benefit of a multimodal topical approach to treating skin dyspigmentation. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 26 de abril de 2023 [consultado el 9 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jocd.15786>
16. Zasada M, PhD S, Debowska R, PhD MP, Budzisz E, PhD. The assessment of the effect of a cosmetic product brightening the skin of people with discolorations of different etiology. *Journal of Cosmetic Dermatology*;15 (493-502). Disponible en: <https://onlinelibrary-wiley-com.publicaciones.umh.es/doi/10.1111/j.0906-6705.2005.00309.x>
17. Jung YS, Lee JH, Bae JM, Kim GM. Assessment of the efficacy and safety of a new complex skin cream in Asian women: A controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2017; 16: 253–257. Disponible en: <https://doi-org.publicaciones.umh.es/10.1111/jocd.12338>
18. Calderón Pollak D., Alarcón MC, Fuentes I, Áptero P. Melasma en el 2021: actualización en la patogénesis y en el enfrentamiento terapéutico. *Rev Chil Dermatol*. 2021;37(3).
19. García V. MELASMA: UNA REVISIÓN DE SUS FACTORES ETIOPATOGÉNICOS Y FISIOPATOLÓGICOS. *Deposito Leg*. 2020;10(20):2244-8136.
20. Qué es la hormona estimulante de los melanocitos. *Diccionario médico*. Clínica U. Navarra; [consultado el 26 de enero de 2025]. Disponible en:

<https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/hormona-estimulante-melanocitos>

21.MDPI. Unmasking Melasma: Confronting the Treatment Challenges;
Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-9284/11/4/143>

