

Efectividad del peeling de azelaico en el tratamiento del melasma: reporte de un caso

Eva Páez¹; Stephany Tobía²; Vivian Colmenárez³; Kathyuska Herrera⁴; Sandra Vivas⁵

RESUMEN

Se trata de una paciente femenina, de 52 años, natural y procedente del estado Carabobo, Venezuela. El melasma es una hipermelanosis adquirida, crónica, de incidencia variable. Se caracteriza por máculas localizadas en las áreas expuestas al sol. Ha sido una patología de difícil manejo por la poca respuesta a los tratamientos, aunque los *peelings* químicos siguen siendo una herramienta clave. Los *peelings* a base de ácido azelaico, en concentraciones superiores al 20%, producen una exfoliación química inducida, con precipitación progresiva de proteínas epidérmicas con mínima reacción melanocítica, acción antiproliferativa y citotóxica en los melanocitos, con inhibición de la actividad oxidoreductasa mitocondrial y síntesis de ADN; además, reducen la hiperpigmentación mediante la inducción de descamación y de un efecto inhibitorio sobre la tirosinasa. La dermatoscopia y el análisis tricromático facilitan la caracterización y el seguimiento de la dermatosis. Por ende, el desarrollo de un protocolo que permita la cuantificación, localización y distribución del pigmento, gracias al cálculo de píxeles en cada canal RGB, sería de gran utilidad para establecer un tratamiento adecuado.

PALABRAS CLAVE: Ácido azelaico; Dermatoscopia; Melasma; Melanosis; Quimioexfoliación.

1. Residente de segundo año, posgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, estado de Carabobo, Venezuela. ORCID
2. Residente de segundo año, posgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, estado de Carabobo, Venezuela. ORCID
3. Residente de segundo año, posgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, estado de Carabobo, Venezuela. ORCID
4. Residente de segundo año, posgrado de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, estado de Carabobo, Venezuela. ORCID
5. Jefa, servicio de Dermatología, Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, estado de Carabobo, Venezuela. Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo, Valencia, estado de Carabobo, Venezuela. ORCID

Correspondencia: Eva Páez; **email:** evapaez.flores@gmail.com

Recibido: 05/12/19; **aceptado:** 07/05/20

Cómo citar: Páez E; Tobía S; Colmenárez V; Herrera K; Vivas S. Efectividad del peeling de azelaico en el tratamiento del melasma: reporte de un caso. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 28(3): julio - septiembre, 2020, 254-263. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1535>

Financiación: Para la realización de este trabajo se contó con la colaboración y financiación de Azelaic Lightening Peeling. Laboratorio: Azelaic program by Di Blasi; **conflictos de interés:** ninguno

EFFECTIVENESS OF AZELAIC PEEL IN THE TREATMENT OF MELASMA: A CASE REPORT

SUMMARY

Melasma is an acquired, chronic, variable incidence hypermelanosis. It is characterized by macules located in areas exposed to the sun. It has been a pathology difficult to manage due to the low response to treatments, although chemical peels remain a key tool. Peelings based on azelaic acid, in concentrations greater than 20%, produce an induced chemical peel, with progressive precipitation of epidermal proteins with minimal melanocytic reaction, antiproliferative and cytotoxic action in melanocytes, with inhibition of mitochondrial oxidoreductase activity and synthesis of DNA reduces hyperpigmentation by inducing desquamation and an inhibitory effect on tyrosinase. Dermatoscopy and trichromatic analysis facilitate the characterization and monitoring of dermatosis. The development of a protocol that allows the quantification, location, and distribution of the pigment, thanks to the calculation of pixels in each RGB channel, would be very useful to establish an appropriate treatment.

KEY WORDS: Azelaic acid; Dermoscopy; Melasma; Melanosis; Chemexfoliation.

INTRODUCCIÓN

El melasma es el trastorno de la pigmentación más frecuente en la consulta dermatológica. Se presenta como una hipermelanosis adquirida, crónica, recurrente, simétrica, caracterizada por máculas en áreas expuestas al sol, de color café claro a oscuro, ocasionalmente grisáceo o de tono variable. La incidencia en mujeres embarazadas es del 14,5%-56% y puede aumentar o disminuir al 11,3%-46% cuando usan anticonceptivos orales⁽¹⁾. El melasma es más frecuente en la tercera década de la vida. Está asociado a factores tales como predisposición genética, influencia de hormonas, procesos inflamatorios de la piel, uso de cosméticos, esteroides, fármacos fotosensibilizantes y la exposición a los rayos ultravioleta^(1, 2). Actualmente se ha demostrado una disminución de la expresión de los genes relacionados con la lipidización cutánea, que puede afectar su función de barrera epidérmica^(1, 3).

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina, de 52 años, natural y procedente del estado Carabobo, fototipo cutáneo IV/VI según la clasificación de Fitzpatrick. Antecedentes personales y familiares no relevantes. La paciente presenta dermatosis localizada en la región malar bilateral, simétrica, caracterizada por máculas de color pardo oscuro, de límites mal definidos, de 11 años de

evolución (**figura 1**). Con la luz de Wood se observa intensificación del pigmento en focos de áreas malares (bilateral). Se calculó el índice de melasma área y gravedad (MASI) tomando en cuenta tres factores área de pigmentación: porcentaje de afectación según escala, homogeneidad del pigmento y puntuación según parámetros de 8 puntos (**figura 2**). Se plantea el diagnóstico de melasma malar tipo mixto. El plan de trabajo incluyó interrogatorio, iconografía y dermatoscopia. Tras la adquisición de la fotografía con luz blanca, se realiza descomposición en los canales RGB (*red, blue, green*, por sus siglas en inglés) evaluando con mayor resolución los cambios que ocurren en la dermis (luz roja), en la unión dermoepidérmica (luz verde) y los cambios a nivel de la epidermis (luz azul). Por lo tanto, la interpretación de la información resultante de la descomposición de la luz en los colores del sistema RGB se define como análisis tricromático.

En la dermatoscopia digital se evidencia pigmento distribuido de forma irregular, de coloración pardo-oscuro en una de las áreas y pardo-clara en el resto de la lesión (**figura 3**). Se realiza análisis tricromático a través de la descomposición en los canales RGB en escala de grises, donde se evidencia una distribución del pigmento melánico en las distintas capas de la piel, que afecta a cada una de ellas, pero con mayor acentuación a nivel de la epidermis y dermis papilar (**figura 4**).



Figura 1. Iconografía clínica. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.



Figura 2. Iconografía con luz de Wood. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.



Figura 3. Dermatoscopia de la lesión. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.

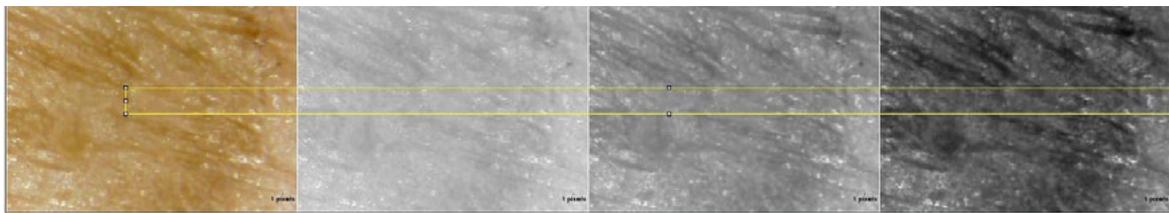


Figura 4. Análisis tricromático descomposición en los canales RGB Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.

Se inicia tratamiento con despigmentante tópico a base de ácido kójico todas las noches, protector solar y *peeling* químico a base de ácido azelaico al 30%, ácido retinoico al 0,05%, agentes despigmentantes (*Phyllanthus emblica* al 8%) y estabilizadores (catalizador DB 16 *buffer*). El protocolo que debe seguirse consiste en la realización de un *peeling* previo con ácido salicílico al 25% y tres días continuos de *peeling* a base de ácido azelaico para un total de 6 capas, respetando los intervalos de 4 a 6 horas (**figura 5**). El resultado es la descamación en el primer y segundo día (**figura 6**) y la mejoría clínica a los 15 días (**figura 7**), ya que con el uso de esta fórmula magistral en crema compuesta por ácido azelaico con agentes despigmentantes, antioxidantes y un catalizador llamado DB 16, se logra la penetración del producto hasta la dermis papilar, que

cuenta con un *buffer* que impide que los componentes activos penetren otras capas más profundas. Esta fórmula es efectiva en la inhibición del melanocito, debido a que produce una exfoliación química inducida, con precipitación progresiva de las proteínas epidérmicas con mínima reacción melanocítica, en vista de que tiene acción antiproliferativa y citotóxica en los melanocitos mediada por la inhibición de la actividad oxidoreductasa mitocondrial y la síntesis de ADN, lo que le permite reducir la hiperpigmentación a través de la inducción de la descamación y de un efecto inhibitorio sobre la tirosinasa. La aplicación de este *peeling* fisiológicamente nos permite: 1. Modificar la estructura del ADN mitocondrial. 2. Bloquear la función citocrina. 3. Inhibición enzimática; y 4. Ruptura del queratinocito mediante la epidermólisis, con lo que se obtiene



Figura 5. Eritema post peeling. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.



Figura 6. Descamación post peeling. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.

mejoría clínica satisfactoria. Por esta razón, posterior a la realización del protocolo se observó una disminución de la intensidad del pigmento con luz de Wood (**figura 8**); en la **figura 9** se muestra el antes y el después. Por otro lado, al comparar el análisis tricromático podemos observar cómo el pigmento antes de la aplica-

ción del *peeling* se encuentra en la dermis profunda, y posterior a los 15 días de haber aplicado el protocolo con el *peeling*, el pigmento se vuelve casi imperceptible a la misma profundidad, lo que demuestra la mejoría clínica cuantitativa de esta dermatosis (**figura 10**).



Figura 7. Iconografía post *peeling*. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.

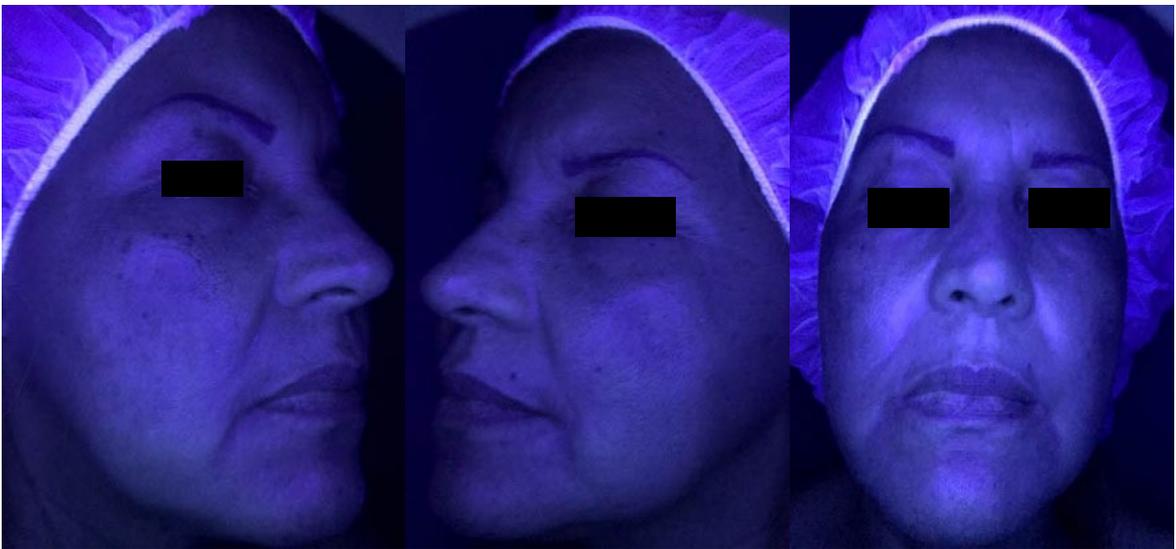


Figura 8. Iconografía con luz de Wood post *peeling* Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAE); departamento de Dermatología CHET.



Figura 9. Iconografía de antes y después. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAЕ); departamento de Dermatología CHET.

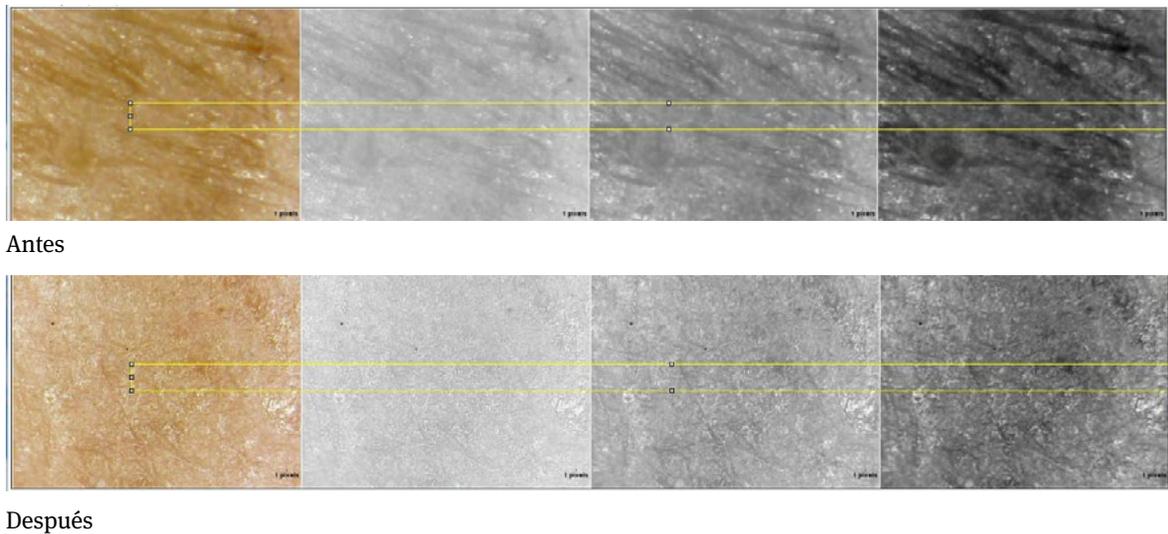


Figura 10. Análisis tricromático descomposición en los canales RGB antes y después. Fuente: Unidad Dermatológica de Análisis y Estudio (UDAЕ); departamento de Dermatología CHET.

Puntos clave

- Los peelings químicos siguen siendo una herramienta clave.
 - El uso del análisis tricromático como protocolo permite la cuantificación, localización y distribución del pigmento, gracias al cálculo de píxeles en cada canal RGB.
 - Mediante esta herramienta no invasiva se puede determinar la evolución cuantitativa y la eficacia del tratamiento.
 - Este peeling profundo a base de ácido azelaico es seguro y eficaz.
-

DISCUSIÓN

Clínicamente el melasma se clasifica según la profundidad de la pigmentación en melasma *epidérmico*, *dérmico* y *mixto*. Según la topografía, en *facial* y *extrafacial*. De acuerdo con su localización, el melasma facial se subdivide en tres patrones: 1. Centrofacial, cuando hay afección de frente, nariz, labio superior y mentón. 2. Malar; y 3. Mandibular ⁽¹⁾. Para el tratamiento del melasma se han empleado diversos protocolos; sin embargo, en el servicio de dermatología se ha demostrado la eficacia de la utilización de fórmulas magistrales y establecido un protocolo eficaz y seguro para esta entidad, el cual se basa en la utilización de despigmentantes tópicos a base de ácido kójico, uso de protectores solares con factor de protección solar (FPS) mayor de 30 y uso de otros agentes como los *peelings* químicos, que nos permiten conseguir una descamación de las células pigmentadas y actúan sobre los corneocitos germinativos con alfa-hidroxiácidos (AHA), que al 8%-20% rompen los enlaces entre ellos. También se puede actuar sobre los corneocitos maduros superficiales mediante agentes fenolados, resorcina, ácido salicílico, ácido tricloroacético, ácido retinoico o *fotopeeling* de luz no coherente o coherente. Para bloquear la síntesis de melanina con el objetivo de intervenir en alguna de las etapas de su proceso metabólico con activos como ácido ascórbico, ácido azelaico o ácido kójico que inhiben la tirosinasa ⁽⁴⁾, en nuestro caso clínico se usaron ambos agentes, en donde se obtuvo una buena respuesta clínica.

El ácido azelaico es un ácido saturado dicarboxílico de origen natural (extraído del trigo y la cebada), con acción antiproliferativa y citotóxica en los melanocitos, mediada por la inhibición de la actividad oxidoreductasa mitocondrial y la síntesis de ADN. Se desarrolló inicialmente para el tratamiento del acné y la rosácea, pero debido a su efecto sobre la tirosinasa, que actúa como inhibidor en la síntesis de la melanina, se ha empleado en el melasma. Los efectos secundarios que pueden presentarse con su uso son el eritema cutáneo, el prurito y la descamación epidérmica. Posee una farmacocinética estable, con un 3% a 4% de reabsorción cutánea, una vida media de 1 hora, con un metabolismo de betaoxidación y una eliminación renal ⁽⁵⁾.

Un estudio realizado por Di Blasi evaluó la eficacia del ácido azelaico en pacientes de diversos fototipos cutáneos bajo los diagnósticos de melasma aplicando una presentación en crema con la fórmula magistral mencionada anteriormente en nuestro caso clínico, donde se observó la triada básica desde el primer día de tratamiento, sin complicaciones ni otra sintomatología. La zona descamada se cubrió con un esteroide tipo hidrocortisona al 1% durante 4 días para prevenir las atrofas cutáneas, con valoración de los resultados obtenidos en este período luego de la última aplicación. Los resultados obtenidos con el tratamiento descrito se pueden valorar a partir del cuarto día postaplicación, siguiendo su control a la semana, luego al primer mes y al tercer mes, con evidencia de despigmentación del 95% del melasma ⁽⁶⁾. Dicho protocolo se cumplió en

nuestro caso clínico, donde se obtuvieron resultados satisfactorios y se determinó que la mezcla de ácido azelaico, ácido kójico y cortisona, en concentraciones bien analizadas y comprobadas, nos brinda una acción multifactorial a nivel epidérmico y le devuelve a la piel la lozanía perdida en un periodo de tres días de tratamiento ^(5,6).

Por otro lado, el ácido kójico produce en la piel una disminución de la función melanocítica (dependiendo de la concentración empleada) y a la vez actúa sobre el estrato córneo afectando la estabilidad de los enlaces iónicos y aportando al tratamiento un desprendimiento de este estrato, mientras que la cortisona, que se emplea durante el tratamiento, nos ayuda a disminuir la sensibilidad de la piel al contacto con los compuestos anteriores, además de una posible disminución de la actividad funcional de los melanocitos. Es importante tener presente los siguientes factores de riesgo relacionados con las patologías tratadas: fototipo, edad, consumo de cigarrillos, síndromes estrógeno-progestágeno, síndrome de ovario poliquístico, hábitos sociales, entre otros, ya que cada uno de ellos pueden aportar verdaderas causas en pro o en contra de los resultados obtenidos ⁽⁵⁾.

Con esta forma de protocolo de uso no se ocasiona epidermolisis ni formación de cicatrices posteriores al tratamiento. Sobre la base de estas acciones podemos aplicar este tratamiento en cualquier fototipo de piel y sobre cualquier patología cutánea relacionada ⁽⁵⁾. Tal fue el caso de nuestra paciente, en quien se realizó dicho protocolo y se evidenció mejoría clínica, y mediante técnicas no invasivas como la dermatoscopia y el análisis tricromático se observó cómo el pigmento antes de la aplicación del *peeling* se encontraba en la dermis profunda y posterior a los 15 días de aplicación el pigmento se hizo imperceptible a la misma profundidad, siendo esta una herramienta eficaz para el seguimiento y la evaluación postratamiento en estos pacientes.

COMENTARIO

El melasma es una hipermelanosis adquirida, crónica, con una incidencia variable. Durante años ha sido una patología de difícil manejo por la poca respuesta al tratamiento; sin embargo, los *peelings* químicos siguen siendo una herramienta clave para el tratamiento. En el servicio de dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera (CHET), en Carabobo, Venezuela,

se ha determinado que la presentación clínica más frecuente es el melasma tipo mixto. Esta tendencia se corresponde con los resultados de otros estudios y por tal razón se implementó un nuevo protocolo de tratamiento con seguimiento de la pigmentación con dermatoscopia digital y el análisis tricromático, que mostraron ser herramientas clave para determinar la distribución del pigmento y visualizar de forma objetiva la evolución del paciente.

Por otro lado, sería oportuno para terapias futuras la combinación de este *peeling* con ácido tranexámico, ya que permitiría potenciar su eficacia debido a que este inhibe la unión del plasminógeno a los queratinocitos (células superficiales de la epidermis). Esto, a su vez, disminuye la formación de ácido araquidónico, que redundaría en menos prostaglandinas y leucotrienos. Esta disminución de mediadores inflamatorios tiene un efecto inhibitorio de la enzima tirosinasa, que regula la formación del pigmento melanina. La plasmina actúa en la liberación del factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) que, a su vez, es un efectivo estimulador del crecimiento del melanocito (fabricante último del pigmento melanina). Los estudios histológicos en los casos de mejoría muestran una disminución de la pigmentación epidérmica de los vasos sanguíneos y de las células cebadas o mastocitos en la piel aclarada. Estos resultados se basan en pacientes tratados por vía oral; otros estudios han determinado poca eficacia en presentaciones de crema al 5%, aunque sería interesante estudiar su eficacia añadido a la fórmula magistral ideada en nuestro caso clínico ⁽⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Ocampo J, Rodríguez M, Silva M, Estrada L, Ortiz Y, Barba J, et al. Guías de diagnóstico y manejo de melasma. *Dermatología CMQ*. 2018;16(1):12-23.
2. Ai-Young L. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(6):648-60. doi: 10.1111/pcmr.12404
3. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma. *J Invest Dermatol*. 2011;13(8):1692-700. doi: 10.1038/jid.2011.109
4. Juárez Jiménez M, Baena Bravo J. Melasma en atención primaria. *Med Fam Andal*. 2017;18(2):168-75.
5. Di Blasi R, Di Blasi S. Precipitación progresiva de las proteínas epidérmicas con mínima reacción

- melanocítica por medio de quimioexfoliación inducida por ácido azelaico. Tesis doctoral. Italia, SIES; 2008.
6. Stamatiadis D, Bulteau-Portois M, Mowszowicz I. Inhibition of 5alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid. *Br J Dermatol.* 1988;119(5):627-32. doi: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03474.x