

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# USO DE ÁCIDO TRANEXÁMICO EN DISCROMÍA POSESCLEROTERAPIA

## *Dysphagia lusoria, case report and the use of 3D models in surgical planning*

### RESUMEN

El ácido tranexámico ha sido usado en varias áreas de la medicina como antifibrinolítico. No obstante, se ha venido usando como indicación *off-label* en hiperpigmentación adquirida, especialmente para el tratamiento de melasma. A su vez, la escleroterapia es un método que permite la obliteración de vasos sanguíneos, comúnmente usado en insuficiencia venosa superficial. Es bien conocido que uno de sus efectos adversos son las manchas posescleroterapia debido a la acumulación de la hemosiderina.

**Objetivo:** Dado que no hay estudios previos ni se cuenta con suficiente experiencia en el campo, se buscará presentar una revisión del tema sobre el uso de ácido tranexámico en discromía posescleroterapia como una herramienta adicional en cirugía vascular.

**Metodología:** Se empleó una revisión sistemática de artículos indexados en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus y Google Scholar desde 1962 hasta junio de 2020 por medio de las palabras clave: “ácido tranexámico” y “escleroterapia” o “hiperpigmentación” o “melasma”.

**Conclusión:** El ácido tranexámico se ha demostrado efectivo en el tratamiento del melasma y otros desordenes pigmentarios. Según las experiencias de nuestro centro, sugerimos que el ácido tranexámico promete ser una buena herramienta adicional en cirugía vascular por medio de su acción antiangiogénica y antimelanogénica. No obstante, es necesario investigar a profundidad el mecanismo de acción por el cual es útil en la eliminación de los residuos de hemosiderina de la epidermis. Al igual, que su posología e indicaciones para pacientes posescleroterapia.

**Palabras clave:** Ácido tranexámico, Escleroterapia, Hiperpigmentación, Melasma

### ABSTRACT

Tranexamic acid has been used in several areas of medicine as an anti-fibrinolytic. Nevertheless, it has been used as an off-label indication in acquired hyperpigmentation, especially for the treatment of melasma. Sclerotherapy is a method that allows the obliteration of blood vessels, commonly used in superficial venous insufficiency. It is well known that one of its adverse effects is the post-sclerotherapy spots due to the accumulation of hemosiderin.

**Objective:** Given that there are no previous studies nor sufficient experience in the field, we will seek to present a systematic review of the use of tranexamic acid in post-sclerotherapy dyschromia as an additional tool in vascular surgery.

**Methodology:** We used a systematic review of articles indexed in Pubmed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar databases from 1962 to June 2020 using the keywords “tranexamic acid” and “sclerotherapy” or “hyperpigmentation” or “melasma”.

**Conclusion:** Tranexamic acid has been shown to be effective in the treatment of melasma and other pigmentary disorders. According to the experiences of our center, we suggest that this drug promises to be a useful tool in vascular surgery through its anti-angiogenic and anti-melanogenic action. Yet, it is necessary to investigate in depth the mechanism of action by which it is helpful in removing hemosiderin residues from the epidermis. As well as its posology and indications for post sclerotherapy patients.

**Keywords:** Tranexamic Acid, Sclerotherapy, Hyperpigmentation, Melasma

### Autores:

Linda L Cardoso<sup>1</sup>

Jorge H Ulloa, MD, FACS<sup>2</sup>

Juan G Chalela, MD<sup>3</sup>

<sup>1</sup>. Estudiante de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>. Especialista Cirugía Vascular y Angiología, Hospital Fundación Santa Fe. Profesor de Cirugía, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>. Especialista en Dermatología. Hospital Fundación Santa Fe, Bogotá, Colombia

### Correspondencia:

Linda Lucia Cardoso

ll.cardoso@uniandes.edu.co

## INTRODUCCIÓN

La escleroterapia es un método efectivo, seguro y ampliamente usado en el tratamiento de insuficiencia venosa superficial para telangiectasias, venas reticulares y varices, al permitir la obliteración del vaso. No obstante, las complicaciones no son inusuales a pesar de una buena técnica y experticia. Según la literatura, del 10 al 20% de los casos tratados pueden verse afectados por la hiperpigmentación de la piel. Este fenómeno se define como cualquier coloración marrón-negra sobre el trayecto tratado. De acuerdo con la experiencia obtenida en el servicio de cirugía vascular y dermatología, se ha visto que el manejo empírico con ácido tranexámico ha servido en este tipo de complicaciones.

Se empleó una revisión sistemática de artículos científicos indexados en las bases de datos Pubmed, Web of Science, Scopus y Google Scholar desde 1962 hasta junio de 2020 por medio de las siguientes palabras claves “ácido tranexámico” y “escleroterapia” o “hiperpigmentación” o “melasma”. Se recolectó la información relevante sobre el uso actual del ácido tranexámico y sus mecanismos de acción, y bien, acerca de la discromía posescleroterapia. Posteriormente, se sintetizó la información relevante junto con la experticia de los autores en la práctica clínica.

La hiperpigmentación cuenta con entre el 10% y el 30% de las complicaciones posescleroterapia. Estas ocurren en el lugar donde se administró la solución o a lo largo de la trayectoria del vaso (*figura 1*)<sup>1,2,3</sup>. Suele aparecer entre 3 y 4 semana después de la escleroterapia. Se ha observado que hasta el 70% de los pacientes remiten de manera espontánea en los primeros 6 meses<sup>1,2</sup>. Sin embargo, hasta en el 10% de los casos puede dejar coloraciones por más de un año, desmejorando el aspecto estético (*figura 2*)<sup>3,4</sup>.

La etiología de la hiperpigmentación posescleroterapia ha sido controvertida; se han planteado dos teorías. Por una parte, se formulaba

un incremento en las células melanocíticas en el área afectada y, por otra, un aumento en la hemosiderina. Goldman *et al.* cambian este paradigma al realizar un estudio enfocado en la histopatología de estos pacientes, donde se concluyó que el fenómeno ocurre meramente por un aumento en el nivel de hemosiderina en la dermis superficial<sup>5</sup>. La inflamación del endotelio posescleroterapia genera una migración de los eritrocitos a la dermis seguidos a su vez por macrófagos<sup>3</sup>. Estos metabolizan la hemoglobina a hemosiderina, un metabolito indigerible que genera un pigmento amarillo pardo<sup>6</sup>. Se ha especulado que la acumulación de hierro a nivel local genera un aumento en la formación de radicales libres, a su vez, estimula la melanogénesis. No obstante, se piensa que de manera temprana no ocurre este fenómeno, pero podría ser la razón por la cual después de varios meses los pacientes no mejoran<sup>7</sup>.

Aparentemente existen múltiples factores por los cuales se genera la discromía. Entre estos Goldman *et al.* han identificado: (1) el tipo y la concentración de la solución esclerosante, (2) la técnica de escleroterapia, (3) las presiones gravitacionales y otras presiones intravasculares, (4) la tendencia innata del cuerpo hacia la pigmentación cutánea, debido a la presencia de reservas totales de hierro en el cuerpo o alteración de los mecanismos de transporte o almacenamiento de hierro, la liberación innata de histamina, la fragilidad de los vasos sanguíneos, (5) susceptibilidad a la hiperpigmentación posinflamatoria, (6) el tipo de tratamiento posescleroterapia, (7) el diámetro del vaso, y, (8) finalmente, las medicaciones que tenga el paciente, como el uso de minociclina<sup>7</sup>.

Hasta el momento, no hay un consenso acerca de cuál es el tratamiento óptimo para estos pacientes. No obstante, la primera línea recomendada es el tiempo puesto que varios de los pacientes remiten espontáneamente en el primer año. Varios



**FIGURA 1.** Paciente con hiperpigmentación posescleroterapia a lo largo de la trayectoria del vaso en el miembro inferior.



**FIGURA 2.** Paciente con hiperpigmentación posescleroterapia que marca la trayectoria del vaso y del tobillo del miembro inferior.

NO NOS **CANSAMOS**  
DE SEGUIRTE **CADA DÍA.**

**NUEVO**



**VASATIV<sup>®</sup>**  
cilostazol 200 mg **XR**

*Innovación que circula.*



**Onicia**  
PROGRAMA EUROFARMA

**1**

**UNA SOLA TOMA  
DIARIA DE 200 MG**

Primera y única monodosis para el  
tratamiento de la claudicación intermitente.

**30 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA**

recomiendan adicionar el uso de medias compresivas y la microtrombectomía, ya que se ha visto que acelera la resolución de la hiperpigmentación<sup>1,3</sup>.

Otros tipos de tratamiento recomiendan la terapia con Láser Q- Switched con luz pulsada intensa equipada con ondas de radio, donde ha mostrado una regresión parcial<sup>1,4</sup>. Se han usado exfoliantes como el ácido tricloroacético y el ácido mercaptoacético porque la hemosiderina es soluble en ácidos, pero con el riesgo de formación de cicatrices, hipopigmentación permanente e hiperpigmentación posinflamatoria. El ácido retinoico también se ha usado con la hipótesis que promueve la remoción de la hemosiderina por medio de los fibroblastos<sup>1,7</sup>. Otros autores refieren la importancia de una adecuada técnica con el fin de reducir la presión intravascular en el momento de la inyección y evitar la extravasación de los eritrocitos<sup>2</sup>.

El ácido tranexámico es un agente antifibrinolítico que funciona al bloquear los sitios de unión de lisina en las moléculas de plasminógeno, descubierto en 1962 por la pareja Okamoto<sup>8-10</sup>. Desde entonces, su principal uso ha sido en ginecología en el tratamiento de la hemorragia posparto. No obstante, su acción se extiende al tratamiento de la hemorragia en trauma, la urticaria y el angioedema. Recientemente, se uso ha aumentado considerable en el campo de la dermatología, especialmente en el tratamiento de la hiperpigmentación adquirida en donde se han obtenido buenos resultados<sup>11</sup>. Desde 1979, Nijo descubrió su acción de manera inesperada, no obstante, no fue hasta estos últimos años donde se ha vuelto a usar en la práctica clínica, en particular en el uso de melasma<sup>9,12,13</sup>. Donde se ha evaluado su seguridad y eficacia, con raros efectos adversos siendo estos desde efectos gastrointestinales hasta reacciones graves de hipersensibilidad<sup>13,14</sup>.

El melasma es un desorden pigmentario adquirido caracterizado por máculas y parches café en la cara. Más común en mujeres de edad reproductiva después del embarazo<sup>9,15</sup>. El tratamiento ha sido ineficiente a pesar de las múltiples modalidades que se han intentado y al alto riesgo de recurrencia<sup>16</sup>. El ácido tranexámico es un medicamento que está emergiendo en los últimos años para esta patología, y probablemente la primera medicación oral efectiva para su tratamiento<sup>11,16</sup>.

Sharma lo considera como un posible tratamiento efectivo y seguro, independientemente de su vía de administración<sup>15</sup>.

La fisiopatología del melasma se base en la exposición de la piel al sol que conduce a la

síntesis del activador de la plasmina, aumentando la actividad de la plasmina en los queratinocitos. La plasmina conduce a la liberación del ácido araquidónico a través de la fosfolipasa A2, el ácido araquidónico genera la síntesis de prosaglandinas E2, la cual estimula finalmente la melanogénesis por su acción en la tirosinquinasa<sup>17</sup>. El aumento de la plasmina eleva la hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$  y el factor de crecimiento de los fibroblastos, ambos potentes estimuladores de los melanocitos<sup>8</sup>. Otros cambios dérmicos que también se observan son el aumento de los vasos sanguíneos y el número de mastocitos en la dermis lesionada<sup>17</sup>.

El ácido tranexámico actúa en la fisiopatología del melasma al ser un antifibrinolítico que se une de forma reversible al plasminógeno, que impide su conversión en plasmina y la posterior descomposición de la fibrina. Además, reduce la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y de la endotelina-1 (ET-1), generando un efecto antiangiogénico. En cuanto, a su efecto antimelanogénico, se cree que este inhibe la actividad de la plasmina inducida por la luz ultravioleta, evitando la liberación de las prostaglandinas E2 y, por lo tanto, la activación de la tirosinquinasa<sup>8,11,18</sup>. Nuevos estudios realizados en células de vena umbilical y melanocitos humanos sugieren que inhibe las señales de los receptores VEGF (VEGFR). Sugieren una conexión entre los vasos dérmicos y la pigmentación cutánea por medio de estos receptores que se encuentran en células endoteliales y en los melanocitos. Siendo estos la base de la acción antiangiogénica y antimelanogénica del ácido tranexámico, especialmente por medio de la neutralización de VEGFR-1 Y VEGFR-2, por lo que puede ser útil en enfermedades hiperpigmentación cutánea<sup>16</sup>.

De acuerdo con la evidencia práctica de nuestro centro, se sugiere que el ácido tranexámico puede ser una buena herramienta en hiperpigmentación posescleroterapia. No obstante, no existe evidencia hasta el momento de que su uso y la fisiopatología detrás de la cual este medicamento podría resultar útil en este campo en particular. Por lo que proponemos dos hipótesis por las cuales este podría resultar eficaz. Por una parte, su acción antiangiogénica por medio de la disminución en la expresión del factor de crecimiento básico de los fibroblastos (bFGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la endotelina-1. Siendo el VEGF de gran importancia por su acción en la formación de vasos aberrantes y la endotelina-1 que incita la remodelación vascular<sup>16</sup>. Además, se ha observado que el ácido tranexámico

disminuye la actividad de los mastocitos y su número por un mecanismo desconocido. A su vez, los mastocitos secretan los mismos factores angiogénicos ya mencionados, por lo que potenciaría su actividad disminuyendo los cambios dérmicos anormales observados. Por otra parte, se ha sugerido la hipótesis de que los pacientes con hiperpigmentación posescleroterapia que no refieren al año del tratamiento tienen cambios dérmicos dados por la presencia de melanocitos, siendo su acción antimelanogénica adecuada en estos casos<sup>8,11,18</sup>.

## CONCLUSIÓN

Este artículo describe las experiencias del servicio de dermatología y cirugía vascular sobre el uso de ácido tranexámico en el tratamiento de hiperpigmentación posescleroterapia. En donde sugerimos que el ácido tranexámico promete ser una buena herramienta adicional en cirugía vascular por medio de su acción antiangiogénica y antimelanogénica. No obstante, es necesario investigar a profundidad el mecanismo de acción por el cual el ácido tranexámico es útil en eliminar los residuos de hemosiderina de la epidermis. Al igual, que su posología e indicaciones para pacientes posescleroterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reina L. How to manage complications after sclerotherapy. *Phlebology*. 2017;24(3):130-143
2. Goldman MP. *Complications and Adverse Sequelae of Sclerotherapy*. Elsevier Inc.; 2007. doi:10.1016/B978-012369515-4/50018-1
3. Scultetus AH, Villavicencio JL, Kao TC, et al. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: Multicenter randomized trial. *J Vasc Surg*. 2003;38(5):896-903. doi:10.1016/S0741-5214(03)00920-0
4. Mlosek RK, Woźniak W, Malinowska S, Migda B, Serafin-Król M, Miłek T. The removal of post-sclerotherapy pigmentation following sclerotherapy alone or in combination with crossectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43(1):100-105. doi:10.1016/j.ejvs.2011.10.005
5. Goldman MP, Kaplan RP, Duffy DM. A Histologic Evaluation. 1987;(May):547-550.
6. Thibault P, Włodarczyk J. Postsclerotherapy Hyperpigmentation: The Role of Serum Ferritin Levels and the Effectiveness of Treatment with the Copper Vapor Laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992;18(1):47-52. doi:10.1111/j.1524-4725.1992.tb03300.x
7. Goldman. *Sclerotherapy E-Book: Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins*. 6th Edition. Elsevier. 2017.
8. Dashore S, Mishra K. Tranexamic acid in melasma: Why and how? *Indian J Drugs Dermatology*. 2017;3(2):61. doi:10.4103/ijdd.ijdd\_37\_17
9. Zhang L, Tan WQ, Fang QQ, et al. Tranexamic acid for adults with melasma: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018. doi:10.1155/2018/1683414
10. Okamoto S, Okamoto U. Amino-Methyl-Cyclohexane-Carboic Acid: AMCHA. A New Potent Inhibitor of Fibrinolysis. *Keio J Med*. 1962;11:105-15

11. Forbat E, Ali F, Al-Niामी F. The emerging importance of tranexamic acid in dermatology. *Clin Exp Dermatol*. 2019;(September 2019): 445-449. doi:10.1111/ced.14115
12. Nijo T. Treatment of melasma with tranexamic acid. *Clin Res* 1979;13:3129-31
13. Litaïem N, Daadaa N, Karray M, Chamli A, Zeglouï F. Hypopigmentation as a side effect of melasma treatment with tranexamic acid intradermal microinjections. *Dermatol Ther*. 2020. doi:10.1111/dth.13503
14. Perper M, Eber AE, Fayne R, et al. Tranexamic Acid in the Treatment of Melasma: A Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(3):373-381. doi:10.1007/s40257-017-0263-3
15. Sharma R, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Rawat R, Shiny TN. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(7):728-734. doi:10.1111/ced.13164
16. Zhu JW, Ni YJ, Tong XY, Guo X, Wu XP, Lu ZF. Tranexamic Acid Inhibits Angiogenesis and Melanogenesis in Vitro by Targeting VEGF Receptors. *Int J Med Sci*. 2020;17(7):903-911. doi:10.7150/ijms.44188
17. Kim SJ, Park JY, Shibata T, Fujiwara R, Kang HY. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):480-485. doi:10.1111/ced.12835
18. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(8):1035-1039. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x