



ARTÍCULO ESPECIAL

Enfrentamiento del paciente con melasma: actualizaciones en tratamiento

Managing patients with skin melasma: treatment updates

Patricia Apt D.^a, Daniela Calderon P.^b, Geraldine Kohn B.^c.

^a Departamento de Dermatología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

^b Dermatología, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.

^c Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 23 11 2022
Aceptado: 01 02 2023

Key words:

Melanosis; Retinoic Acid; Hydroquinone; Nonablative Laser Treatment; Tranexamic Acid.

Palabras clave:

Melanosis; Ácido retinoico; Hidroquinona; Tratamiento con láser no ablativo; Ácido tranexámico.

RESUMEN

El melasma corresponde a un trastorno pigmentario crónico que se caracteriza por máculas hiperpigmentadas que se localizan principalmente en la cara. Afecta con mayor frecuencia a mujeres en edad fértil y de fototipos oscuros. Se asocia a un importante deterioro de la calidad de vida debido a su ubicación, cronicidad y alto porcentaje de recidiva. Los tratamientos clásicos incluyen agentes tópicos, peelings, láser y tratamientos basados en luz, o una combinación de ellos. Los tratamientos combinados han demostrado ser la mejor solución sea de forma doble o triple. La terapia triple combinada (hidroquinona, tretinoína y corticoides) actualmente muestra ser el tratamiento más efectivo. Dentro de los nuevos tratamientos publicados hasta la fecha, el ácido tranexámico oral ha mostrado resultados favorables en el melasma moderado, severo, recurrente y/o refractario, por lo que se debería considerar como una nueva estrategia terapéutica.

ABSTRACT

Melasma is a chronic pigmentary disorder, characterized by hyper-pigmented macules in photo-exposed areas that are located mainly on the face. It more frequently affects women in childbearing age and with darker skin phototypes. It is associated with a significant impact in quality of life because of its location, chronicity and high percentage of relapse. Classical treatments include topical agents, peelings, laser and light based therapies, or a combination of these. Combined treatments have proven to be the best solution, whether double or triple. Hydroquinone alone or a triple combination cream (hydroquinone, tretinoin and corticosteroid) currently have the greatest evidence of efficacy in the treatment of melasma. Among the new treatments published to date, oral tranexamic acid has shown favorable results in moderate, severe, recurrent and/or refractory melasma, and should be considered as a new therapeutic strategy.

 Autor para correspondencia

Correo electrónico: papt@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2023.02.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2023 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El melasma corresponde a un desorden pigmentario crónico adquirido caracterizado por máculas irregulares e hiperpigmentadas en áreas fotoexpuestas. Su prevalencia varía de 8,8% a 40% dependiendo de la etnia y la ubicación geográfica¹, en Latinoamérica corresponde a un 10%². Es de origen multifactorial destacando la luz ultravioleta y factores hormonales como principales factores de riesgo³. Afecta predominantemente a mujeres de fototipos altos. Tiene un alto impacto en la calidad de vida debido a que es crónico, recalcitrante y recidivante al suspender el tratamiento o exponerse a la radiación ultravioleta (RUV). Es por esto la importancia de la actualización clínica sobre las diferentes terapias y combinaciones de tratamientos.

Este artículo se enfocará en la revisión de los tratamientos disponibles, su efectividad y análisis comparativo con otras terapias. Nos basaremos en la evidencia científica, con énfasis en las publicaciones más recientes.

EPIDEMIOLOGÍA

El melasma es una patología especialmente frecuente en mujeres hispanas u originarias de Asia, África y Oriente Medio, en edad fértil, fototipos altos, embarazo y con uso de anticonceptivos orales⁴.

CLASIFICACIÓN

Pueden ser clasificados según su distribución anatómica en centrofacial, malar y mandibular y también según su profundidad, observada a través de lámpara de Wood, en epidérmico, dérmico y mixto. Esto se correlaciona con la histología que muestra aumento de melanina en queratinocitos, macrófagos dérmicos o ambos⁵.

FISIOPATOLOGÍA

El melasma corresponde a una patología de origen multifactorial. Las causas mayormente involucradas corresponden a la genética, trastornos hormonales, embarazo y RUV⁶.

En la piel patológica se observa un aumento en la maduración y el número de melanosomas, melanocitos hipertróficos y alteraciones dérmicas como el aumento de vasos sanguíneos y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), aumento de expresión de citoquinas proinflamatorias (interleuquina-17 (IL-17), óxido nítrico sintetasa (NOS), endotelina (ET), factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB) y factores de crecimiento⁷.

La RUV actúa directamente sobre el melanocito liberando alfa-melanocortina (αMSH), que se une al receptor de melanocortina tipo 1 (MC1R), con el consecuente aumento de síntesis de tirosina y eumelanina contribuyendo a la melanogénesis, además de activa-

ción de la vía Wnt/β-catenina en respuesta al estrés oxidativo⁸. La activación de αMSH y vía Wnt parece tener un componente independiente de RUV⁹, y esto no estaría relacionado con el fotodaño.

Se ha descubierto que la elastosis solar es un factor contribuyente en esta enfermedad, implicando que las alteraciones dérmicas jugarían un rol importante e independiente de la RUV. Los moduladores de señalización de la vía Wnt secretados por fibroblastos están aumentados en piel con fotodaño. Hay disminución de la expresión del factor inhibidor de Wnt (WIF-1) en los fibroblastos dérmicos y queratinocitos epidérmicos (estos estimulan la melanogénesis y transferencia de melanosomas)¹⁰. Por otro lado, alteraciones en la membrana basal, aumento de la vascularización y aumento de mastocitos serían factores que también contribuirían a la cronicidad de la enfermedad.

EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DEL MELASMA

El "Melasma Area and Severity Index" (MASI) es una de las herramientas más utilizadas. Se basa en la evaluación del área afectada (A), intensidad de pigmentación (D) y homogeneidad (H), con división del rostro en 4 zonas: frente (30%), zona malar derecha (30%) e izquierda (30%) y mentón (10%). La homogeneidad ha mostrado no ser categórica y fidedigna, por lo que podría eliminarse¹¹.

Por otro lado, la escala de calidad de vida de melasma (MelasQoL), es un cuestionario de 10 preguntas que contemplan estado emocional, relaciones interpersonales y actividades diarias. Esta información es muy relevante por el impacto en la selección del tratamiento.

BASES DEL TRATAMIENTO DEL MELASMA

En primer lugar, se debe comenzar por minimizar al máximo los factores de riesgo, siendo la fotoprotección un pilar fundamental. Existen diversos tratamientos disponibles: agentes tópicos y sistémicos, *peelings* químicos, láser y luz pulsada. Cada tratamiento debe ser individualizado, tomando en cuenta las consideraciones y objetivos del paciente.

El tratamiento de primera línea corresponde al tratamiento tópico con hidroquinona (HQ), mientras que el tratamiento de segunda línea son los *peelings*.

Tratamientos tópicos

Dentro de los tratamientos tópicos clásicos se incluyen agentes despigmentantes, retinoides, corticoides, y la combinación de estos. Dichos fármacos han sido estudiados a cabalidad tanto como tratamiento único como en sus diferentes combinaciones¹.

Los principios de esta terapia incluyen inhibición de las vías de síntesis de melanina, disminución de su transferencia desde los melanocitos a los queratinocitos y aceleración de las vías de recambio.

La hidroquinona en concentraciones desde 1 al 4% sigue siendo fármaco de primera línea. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la enzima tirosinasa y de esa forma inhibir la conversión de melanina¹². Corresponde al tratamiento tópico más efectivo con mayor evidencia, sin embargo, la terapia triple combinada (hidroquinona, tretinoína y corticoides), es una alternativa también eficaz¹³.

El ácido azelaico (AA) al 20% ha mostrado resultados similares a la HQ al 4%, pero presenta mayores efectos adversos que se caracterizan por irritación, por lo que sería una buena opción su uso a menor concentración o en combinación con HQ¹⁴.

En el grupo de los retinoides se encuentran algunos como tretinoína, adapaleno e isotretinoína, donde destaca el adapaleno como el menos irritante¹⁵.

Un tratamiento tópico relativamente nuevo es la vitamina C, que actúa como despigmentante antioxidante e inhibidor de la enzima tirosinasa por su interacción con iones de cobre en el sitio activo, disminuyendo la producción de melanina. Además, reduce la inflamación generando menor hiperpigmentación postinflamatoria (HPI). A pesar de que es menos efectiva que la hidroquinona, los efectos adversos son mínimos siendo una buena alternativa como monoterapia¹⁶.

Por otro lado, se ha visto que la vitamina E tópica en conjunto con vitamina C generan combinación sinérgica con la fotoprotección¹⁷.

El ácido tranexámico (AT) tópico en concentraciones del 2-5% tendría un efecto similar a la HQ 4%, siendo una buena alternativa terapéutica¹⁸. Se ha visto que combinaciones de AT tienen impacto significativo en melasma hipervascular e inflamatorio¹. Según el estudio de Ebrahimi et al. del 2014, donde se comparó AT tópico 3% versus un tratamiento tópico combinado con HQ 3% + dexametasona 0,01% diario por 3 meses, se observó reducción del MASI en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos¹⁹. Se comparó AT 5% crema versus HQ 4% crema 2 veces al día por 3 meses, mostrando una reducción del MASI en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos²⁰. Finalmente, un estudio observó una reducción del MASI en 22 de 23 pacientes (N=23) con el uso de AT 2% tópico 2 veces al día por 3 meses²¹.

PEELINGS

Los *peelings* son considerados de segunda línea. Actúan acelerando el recambio epitelial.

Existen diferentes alternativas solas o combinadas, tales como el ácido glicólico (AG), ácido salicílico (AS), ácido tricloroacético (TCA) y la solución de Jessner (SJ). Todos los estudios muestran dismi-

nución significativa del score de melasma en comparación con el valor inicial¹. Sin embargo, existe mucha diversidad (o dispersión) en los resultados obtenidos en relación a disminución del MASI, MelasmaQoL y mantención en el tiempo.

Los *peelings* superficiales de AG (30-50%), SJ y ácido retinoico son los más utilizados ya que tienen menos efectos secundarios y menor riesgo de HPI⁵.

El AG es el más ampliamente estudiado. Un estudio comparó tratamiento con *peelings* de AG al 30-50% a intervalos de 3 semanas por 6 meses más ácido azelaico (AA) al 20% dos veces al día, con lo se obtuvo una mayor reducción del MASI comparado con monoterapia con AA al 20%²².

La evidencia actual, muestra que los *peelings* tienen resultados heterogéneos y variados, por lo que deben utilizarse como complemento al tratamiento tópico para lograr un mayor beneficio¹³.

LÁSER Y TERAPIAS BASADAS EN LUZ

Corresponden a los tratamientos de tercera línea que, al igual que los *peelings*, deben considerarse un complemento a la terapia tópica. Estos incluyen luz pulsada intensa (IPL), láser *Q-switched*, láser fraccionado no ablativo y ablativo. La terapia láser actúa acelerando las vías de remoción de melanina.

Pueden mostrar beneficios en pacientes con melasma refractario a terapia tópica o *peelings*, o cuando el paciente necesita una mejoría rápida.

Luz intensa pulsada (IPL):

Consiste en una energía lumínica policromática, no coherente y no colimada que abarca varias longitudes de onda pudiendo actuar sobre diferentes cromóforos²³. Presenta una menor selectividad versus el láser y debe ser utilizado con bajas fluencias y pulsos cortos. Presenta longitudes de onda que van entre 515 nm y 1.200 nm (se puede programar para melanina o hemoglobina).

La IPL actúa sobre la melanina como su cromóforo, la cual absorbe la luz transformándose en energía calórica, provocando epidermolísis hasta la capa basal y promoviendo una rápida diferenciación queratinocítica, acompañada por una transferencia de melanosomas hacia capas superiores, lo que resulta en su eliminación junto con queratinocitos necróticos²³.

Al permitir distintos niveles de penetración, se pueden tratar melasmas epidérmicos y dérmicos simultáneamente. Sin embargo, estudios han demostrado que pacientes con melasma epidérmico tienen mejor respuesta comparados con los de tipo mixto o dérmico²⁴.

Se recomienda más en fototipos I a III*, ya que en fototipos superiores tienen riesgo de afectar el pigmento normal endógeno.

En un estudio que compara la terapia triple (hidroquinona, ácido retinoico, corticoide) sola versus una combinación con 4 sesiones quincenales de IPL, concluye que hay una mayor reducción del MASI en este último grupo²⁶. Sin embargo, las terapias combinadas tuvieron mejores resultados en comparación con IPL sola, en asociación con microdermoabrasión, AT tópico o terapia triple¹.

Láser Q-switched/Q-switched Nd:YAG

Produce alta intensidad de la luz láser con pulsos muy cortos. La fragmentación del pigmento se debe principalmente al efecto fotoacústico, utiliza una alta fluencia para destruir la célula que contiene el pigmento²³. Los que se utilizan para lesiones pigmentadas están disponibles en múltiples longitudes de onda, por ejemplo rubí (694 nm), alexandrita (755 nm) y *Neodymium-doped yttrium aluminum garnet* (Nd:YAG 532 nm o 1.064 nm). Un estudio demostró disminuciones importantes del MASI luego de varias sesiones de tratamiento, pero con un alto porcentaje de recurrencias a los 3 meses de finalizado²⁷.

Q-switched Nd:YAG funciona a fluencias bajas (subtermolítico) hasta 1.064 nm, y es una variante que ha ganado popularidad. Esto genera una mayor penetración en dermis y escasa en epidermis, ideal en melasmas dérmicos, aunque al discontinuar el tratamiento la recurrencia es muy alta y hay riesgo de HPI o hipopigmentación moteada²⁸.

Estos láseres siguen manteniéndose como opción de tratamiento para casos refractarios, y se utilizan en conjunto con otros tratamientos tópicos.

El tratamiento que combina láser con AT oral mostró una reducción significativamente mayor en la puntuación MASI que el tratamiento con láser sólo¹⁸.

Existe una nueva técnica popular para el tratamiento del melasma refractario llamada tonificación con láser (*Laser Toning*) o de pases múltiples de baja fluencia. Para su realización se utiliza Q-switched Nd-YAG con la longitud de onda de 1.064 nm²³. En comparación con el tratamiento de fototermólisis selectiva de alta fluencia de un solo paso, al ser un procedimiento de pasos múltiples los melanosomas se calientan lentamente y se destruyen, pero la membrana celular y el núcleo de la célula se mantienen intactos y así se evita la muerte celular²³. Omi et al. comparó los cambios después de la tonificación con el láser de rubí

Q-switched y concluyó que la tonificación ofrecía resultados superiores con menos alteración epidérmica y daño celular²⁹.

Láser Fraxel® dual

Funciona creando columnas selectivas de daño microtérmico en donde áreas tratadas se mezclan con áreas no tratadas, por lo que la recuperación es más rápida y teóricamente la inflamación es menor con menos HPI⁵.

Láser Fraxel® no ablativo (LFNA)

Su objetivo es generar columnas de daño por coagulación en la dermis que están por debajo del límite ablativo, sin afectar el estrato córneo⁵. Genera una respuesta de mayor duración en comparación a IPL y Q-Switched, pero no está exento de recurrencias a los 3 a 6 meses (mayor tiempo en comparación a los otros láseres ya mencionados). El efecto adverso más frecuente post tratamiento es el eritema y edema⁵. Las longitudes de onda de 144 nm, 1.540 nm y 1.550 nm atraviesan la epidermis y llegan hacia la dermis papilar y dermis reticular media para inducir la formación de colágeno. La eliminación del pigmento se genera a través de la estimulación de melanófagos.

El láser 1.927 nm tiene aproximadamente 10 veces mayor absorción de agua. Es por esto que sólo penetra a un máximo de 200 micrones que se corresponde con el melasma epidérmico y de la unión dermo-epidérmica, pudiendo utilizarse en todos los fototipos.

Hong et al.³⁰ compararon el tratamiento con peeling químico (15% TCA) versus LFNA. Se encontró que ambos tratamientos eran igualmente efectivos y seguros, pero se observó una alta tasa de recurrencia y HPI en ambos tratamientos. Otro estudio evaluó LFNA a intervalos de 3 semanas vs cuatro sesiones de ácido glicólico. Los resultados fueron igualmente efectivos¹².

Láser Fraxel® ablativo (LFA)

Dentro de este grupo se encuentran el láser CO₂ (10.600 nm) y erbio:YAG.

LÁSER CO₂: Emite una longitud de onda de 10.600 nm, que es fuertemente absorbida por el agua en las células de la piel. La profundidad de penetración depende del contenido de agua celular y es independiente de melanina y hemoglobina⁵.

Erbium:YAG: Emite una longitud de onda 2.940 nm, es 10 veces más eficiente que el Láser CO₂ y permite una ablación de tejido más superficial con un mínimo daño térmico por lo tanto permite tratar melasmas con mayor componente epidérmico⁵.

* Fototipos de piel Fitzpatrick: I: Siempre se quema, nunca se broncea. II: Siempre se quema, bronceado mínimo. III: Se quema mínimamente, se broncea gradualmente. IV: Se quema mínimamente, se broncea bien. V: Muy raramente se quema, se broncea profusamente. VI: Nunca se quema, broncea profundamente²⁵.

Laser assisted drug delivery (LADD) con ácido tranexámico

Corresponde a un láser que es utilizado para crear microcanales, lo cual permite un aumento de la absorción local de fármacos con disminución de eventos adversos asociados al tratamiento sistémico. Se realizó un estudio piloto prospectivo para evaluar la utilidad de la combinación tratamiento con láser de fibra de tulio fraccional de 1.927 nm de baja energía y baja densidad y ácido tranexámico tópico para el melasma. Se observaron mejoras en las puntuaciones del índice de gravedad y área del melasma asociados a mejora en la calidad de vida³¹.

Láser picosegundos

Presentan duraciones de pulso que operan en el rango de sub-nanosegundos. Al utilizar pulsos de picosegundos, se puede usar una menor fluencia de energía para la destrucción del pigmento más efectiva con menos daño epidérmico y menos despigmentación. Según Wong et al. fue efectivo en el tratamiento del melasma y en el rejuvenecimiento facial, además fue bien tolerado y seguro y no se reportaron casos de hipo o hiperpigmentación³².

NUEVOS TRATAMIENTOS: ÁCIDO TRANEXÁMICO

El AT oral ha mostrado tener buenos resultados para melasma moderado, severo o recurrente. Es un agente antifibrinolítico con actividad tirosinasa melanocítica y queratinocítica al inhibir la enzima activadora de plasminógeno (inhibe la conversión de plasminógeno en plasmina). La inhibición de la unión del plasminógeno a los queratinocitos disminuye mediadores de la inflamación como prostaglandinas y ácido araquidónico, conocidos estimuladores de la melanogénesis. Bloquea competitivamente a la enzima tirosinasa, inhibiendo su efecto en la melanogénesis³³. Se ha demostrado además su efecto sobre los vasos sanguíneos y mastocitos, reduciendo su formación. Sus efectos pueden mantenerse meses después del tratamiento.

Corresponde a un tratamiento eficaz y seguro, incluso en dosis bajas (500 mg al día) por cortos períodos (8-12 semanas). Las dosis habituales varían desde 500 mg, 750 mg, 1 g y 1,5 g diarios, sin existir diferencia significativa en la mejoría del MASI³⁴.

Se han reportado escasos efectos adversos tales como: oligomenorrea, malestar gastrointestinal, cefalea y mialgias. No aumenta el riesgo tromboembólico, sin embargo, previo a su utilización se deben descartar factores de riesgo, como, por ejemplo, embarazo y eventual búsqueda de deficiencia congénita de proteína S (si hay historia personal de aborto espontáneo e historia familiar o personal de enfermedad tromboembólica)³³.

El AT en combinación con otros tratamientos puede lograr un mejor resultado. En un estudio recientemente publicado se concluye que la combinación de AT oral y láser *Q-Switched Nd:YAG* 1.064 nm muestra mejores resultados que AT sólo³⁵. Se ha observado que AT en combinación con HQ al 4% mostró resultados superiores al tratamiento tópico sólo¹.

CONCLUSIÓN

El melasma es una patología que tiene diversos mecanismos fisiopatológicos. Típicamente se encuentra ubicado en la región facial, hecho que altera considerablemente la calidad de vida. Es de difícil manejo y un desafío para el médico tratante dado su recurrencia y curso crónico-recidivante. Es por esto que debemos estar en búsqueda constante de actualizaciones terapéuticas basadas en la evidencia. La primera línea de tratamiento sigue siendo la fotoprotección y terapia tópica con hidroquinona, en donde la evidencia actual sugiere que la combinación con mejores resultados es la terapia triple (hidroquinona, tretinoína y corticoides). Dentro de los tratamientos de 2^{da} y 3^{ra} línea se incluyen *peelings*, láseres y terapias basadas en luz, los que no superan a la terapia tópica y deberían ser utilizados como complemento.

El AT oral, utilizado ampliamente como agente antifibrinolítico, es uno de los tratamientos revolucionarios, dado sus variados mecanismos de acción en la melanogénesis. Ha demostrado buenos resultados utilizado en monoterapia o en combinación con otras terapias, mostrando un buen perfil de seguridad y eficacia.

Finalmente, los tratamientos combinados han demostrado ser la mejor solución sea de forma doble o triple¹. La elección del tratamiento debe ser elegida de forma individualizada luego de una historia clínica completa, examen con lámpara de Wood y evaluación dermatoscópica.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neagu N, Conforti C, Agozzino M, Marangi GF, Morariu SH, Pellacani G, et al. Melasma treatment: a systematic review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33(4):1816-1837. doi: 10.1080/09546634.2021.1914313.
2. Cestari T, Arellano I, Hessel D, Ortonne JP; Latin American Pigmentary Disorders Academy. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(7):760-772. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03251.x.
3. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89(5):771-782. doi: 10.1590/abd1806-4841.20143063.
4. Bauman L, Saghari S. Skin pigmentation and pigmentation disorders. En: Bauman L, Saghari S, Weisberg E, *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice.* Second edition, New York Chicago; McGraw Hill Medical. 2009;98-108.
5. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):11-20. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.01.004.
6. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27 Suppl 1:5-6. doi: 10.1111/jdv.12049.
7. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6):824. doi: 10.3390/ijms17060824.
8. Espósito ACC, Brianezi G, de Souza NP, Miot LDB, Marques MEA, Miot HA. Exploring pathways for sustained melanogenesis in facial melasma: an immunofluorescence study. *Int J Cosmet Sci.* 2018;40(4):420-424. doi: 10.1111/ics.12468.
9. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *J Invest Dermatol.* 2013;133(1):191-200. doi: 10.1038/jid.2012.270.
10. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol.* 2019;28(6):704-708. doi: 10.1111/exd.13844.
11. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(1):78-83. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.051.
12. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol.* 2015;56(3):151-63. doi: 10.1111/ajd.12290.
13. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(2):173-225. doi: 10.1007/s40257-019-00488-w.
14. Sarkar R, Bhalla M, Kanwar AJ. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology.* 2002;205(3):249-54. doi: 10.1159/000065851.
15. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol.* 2002;29(8):539-540. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00324.x.
16. Ismail ESA, Patsatsi A, Abd El-Maged WM, Nada EEAE. Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(5):1342-1347. doi: 10.1111/jocd.12878.
17. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther.* 2007;20(5):314-321. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00145.x.
18. Taraz M, Niknam S, Ehsani AH. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatol Ther.* 2017;30(3). doi: 10.1111/dth.12465.
19. Ebrahimi B, Naeini FF. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J Res Med Sci.* 2014;19(8):753-757.
20. Banihashemi M, Zabolinejad N, Jaafari MR, Salehi M, Jabari A. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(3):174-177. doi: 10.1111/jocd.12152.
21. 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.
22. Dayal S, Sahu P, Dua R. Combination of glycolic acid peel and topical 20% azelaic acid cream in melasma patients: efficacy and improvement in quality of life. *J Cosmet Dermatol.* 2017;16(1):35-42. doi: 10.1111/jocd.12260.
23. Shah SD, Aurangabadkar SJ. Laser Toning in Melasma. *J Cutan Aesthet Surg.* 2019;12(2):76-84. doi: 10.4103/JCAS.JCAS_179_18.
24. Li YH, Chen JZ, Wei HC, Wu Y, Liu M, Xu YY, et al. Efficacy and safety of intense pulsed light in treatment of melasma in Chinese patients. *Dermatol Surg.* 2008;34(5):693-700; discussion 700-1. doi: 10.1111/j.1524-4725.2008.34130.x.
25. Armstrong CA. Approach to the clinical dermatologic diagnosis. In: *UpToDate, Dic 2022.* Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-clinical-dermatologic-diagnosis>
26. Shakeeb N, Noor SM, Ullah G, Paracha MM. Efficacy of Intense Pulse Light Therapy and Tripple Combination Cream Versus Intense Pulse Light Therapy and Tripple Combination Cream Alone in Epidermal Melasma Treatment. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(1):13-16. doi: 10.29271/jcpsp.2018.01.13.
27. Zhou X, Gold MH, Lu Z, Li Y. Efficacy and safety of Q-switched 1,064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser treatment of melasma. *Dermatol Surg.* 2011;37(7):962-970. doi: 10.1111/j.1524-4725.2011.02001.x.
28. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg.* 2010;36(1):76-87. doi: 10.1111/j.1524-4725.2009.01383.x.
29. Omi T, Yamashita R, Kawana S, Sato S, Naito Z. Low Fluence Q-Switched Nd: YAG Laser Toning and Q-Switched Ruby Laser in the Treatment of Melasma: A Comparative Split-Face Ultrastructural Study. *Laser Ther.* 2012;21(1):15-21. doi: 10.5978/islsm.12-OR-03.
30. Hong SP, Han SS, Choi SJ, Kim MS, Won CH, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Kim YI, Chang SE. Split-face comparative study of 1550 nm fractional photothermolysis and trichloroacetic acid 15% chemical peeling for facial melasma in Asian skin. *J Cosmet Laser Ther.* 2012 Apr;14(2):81-6. doi: 10.3109/14764172.2012.655287.
31. Wang JV, Christman MP, Feng H, Ferzli G, Jeon H, Geronemus RG. Laser-assisted delivery of tranexamic acid for melasma: Pilot study using a novel 1927 nm fractional thulium fiber laser. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(1):105-109. doi: 10.1111/jocd.13817.
32. Wong CSM, Chan MWM, Shek SYN, Yeung CK, Chan HHL. Fractional 1064nm Picosecond Laser in Treatment of Melasma and Skin Rejuvenation in Asians, A Prospective Study. *Lasers Surg Med.* 2021;53(8):1032-1042. doi: 10.1002/lsm.23382.
33. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya AG, Rodrigues M. Oral Tranexamic Acid for the Treatment of Melasma: A Review. *Dermatol Surg.* 2018;44(6):814-825. doi: 10.1097/DSS.0000000000001518.
34. Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A, Kawada A. Analysis of the effect of different doses of oral tranexamic acid on melasma: a multicentre prospective study. *Eur J Dermatol* 2019;29(1):55-58. doi: 10.1684/ejd.2018.3494.
35. Agamia N, Apalla Z, Salem W, Abdallah W. A comparative study between oral tranexamic acid versus oral tranexamic acid and Q-switched Nd-YAG laser in melasma treatment: a clinical and dermoscopic evaluation. *J Dermatolog Treat.* 2021;32(7):819-826. doi: 10.1080/09546634.2019.1708847.