

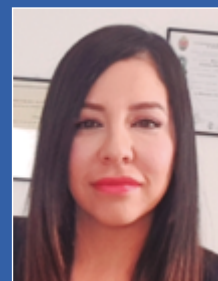
Cevallos Madrid SA<sup>1</sup>, Cevallos Madrid BN<sup>2</sup><sup>1</sup>Máster en Medicina Estética y Antienvjecimiento.

Clínica Cevallos. Madrid y Valencia, España.

<sup>2</sup>Máster en Medicina Estética. Clínica Cevallos.

Madrid y Valencia, España.

E-mail: abidoc1981@hotmail.com



Dra. Sara Abigail Cevallos

## Tratamiento del melasma mediante mesoterapia con ácido tranexámico, peelings y cosméticos tópicos

### RESUMEN

**Introducción.** El melasma es una lesión adquirida de hiperpigmentación marrón con mayor o menor intensidad que aparece en las zonas expuestas al sol, sobre todo en la cara.

Existen varios métodos de tratamiento disponibles para los pacientes con melasma, entre los cuales podemos mencionar protectores solares, despigmentantes tópicos, peelings químicos, equipos de energía lumínica (láser, IPL), y la aplicación mesoterápica de ácido tranexámico.

La mesoterapia con ácido tranexámico se propone como un tratamiento que disminuye el melasma de forma efectiva y segura respecto a los demás tratamientos convencionales de primera y segunda línea. Su finalidad es no inducir hiperpigmentaciones secundarias no deseadas.

El objetivo es demostrar la efectividad de la mesoterapia con ácido tranexámico en pacientes con diferentes fototipos cutáneos, y valorar la seguridad y efectos secundarios que pudieran producirse durante el tratamiento.

**Material y método.** Estudio prospectivo en 11 pacientes, de 23 a 60 años, con diagnóstico de melasma epidérmico, dérmico o mixto. La duración del estudio fue de 12 semanas. Se realizaron 7 sesiones mesoterapia con ácido tranexámico al 5% cada 7 a 10 días, junto a un protocolo de cuidado diario de la piel.

**Resultados.** Se observó una disminución promedio del índice de gravedad del melasma (MASI) de -7,92 (33,0%) en todos los pacientes. En las primeras 24 horas se observaron los siguientes efectos secundarios: eritema en el punto de inyección, que desapareció sin secuelas y sensación de ardor al aplicar el fármaco en la dermis (1-3 minutos de media). Estos efectos no persistieron más de 48 horas.

**Conclusiones.** La aplicación de ácido tranexámico mediante mesoterapia puede ser una buena opción complementaria a los tratamientos de primera y segunda elección del melasma, con pocos efectos adversos.

**Palabras clave.** Melasma, mesoterapia, ácido tranexámico, láser, peeling, tratamiento cosmético.

### ABSTRACT

**Introduction.** Melasma is an acquired lesion with hyperpigmentation of different shades of brown that appear in areas exposed to the sun, especially on the face. There are various treatment methods available for patients with melasma, including solar protectors, topical depigmenting agents, chemical peelings, light energy treatments (laser, IPL) and mesotherapy, and applying medication to reduce the hyperpigmentation, for example tranexamic acid.

Mesotherapy with tranexamic acid is used as a treatment to reduce the melasma relatively effectively and safely compared to other conventional treatments of the first and second line. Its purpose is not to induce unwanted secondary hyperpigmentation.

The aim is to demonstrate the effectiveness of mesotherapy with tranexamic acid in patients with different cutaneous photo-types and to evaluate the safety and side effects that can be produced during the treatment.

**Materials and method.** A prospective study carried on 11 patients from 23 to 60 years old with a diagnosis of epidermic or mixed melasma. The duration of the study was 12 weeks. Seven sessions of mesotherapy with tranexamic acid at 5% every 7 to 10 days were performed, together with a daily skin care regime.

**Results.** A reduction in the level of severity of the melasma by an average of -7.92 (33%) was observed in all patients.

In the first 24 hours, the following side effects were noted: eritema at the injection point, which disappeared without any further incidence, and burning sensation upon the application of the medication in the dermis (1 to 3 minutes on average). These side effects did not last more than 48 hours.

**Conclusions.** The application of tranexamic acid via mesotherapy can be an effective treatment for melasma, with few adverse effects, complementing first and second choice treatments.

**Keywords:** Melasma, mesotherapy, tranexamic acid, laser, peeling, cosmetic treatment.

## INTRODUCCIÓN

El melasma es una hipermelanosis adquirida de la piel y potenciada por la exposición solar. Aparece en mejillas, frente, labio superior, nariz, mentón y, a veces, en el cuello. Afecta a ambos sexos, con predominio en mujeres (80% de los casos). La afección aparece en edades comprendidas de 11 a 49 años (media 30 años) y causa una importante alteración cosmética, estrés y vergüenza, afectando la calidad de vida de los pacientes que la padecen<sup>1</sup>. El tratamiento del melasma sigue siendo insatisfactorio, especialmente en individuos con fototipos altos, porque no existe un método universalmente efectivo. Los agentes hipopigmentantes (hidroquinona, ácido retinoico, ácido kójico, ácido azelaico), los peelings químicos (ácido glicólico, ácido tricloroacético, ácido salicílico, ácido láctico) y los métodos físicos (láser, dermoabrasión) tienen una eficacia variable y limitada inherente a la presentación de efectos adversos<sup>1</sup>. El uso de varias terapias tópicas con diferentes mecanismos de acción es preferible a la monoterapia<sup>2</sup>. Los peelings químicos se proponen como terapia de segunda línea para el tratamiento del melasma<sup>3</sup>. En años recientes se ha investigado la terapia con láser para tratar el melasma, siendo preferibles los láseres no ablativos sobre los ablativos, debido a causar menos inflamación, y menor inducción de hiperpigmentación postinflamatoria (HPI). Los láseres en modo Q-switched (Alejandrita y Nd: YAG) en monoterapia se ha observado que no tienen beneficios a largo plazo en el tratamiento. Sin embargo, en un estudio reciente se ha encontrado una mejora significativa en la pigmentación con láser Q-switched de Nd: YAG, con baja fluencia<sup>3</sup>.

Otro tipo de tratamiento que se utiliza para el melasma es la administración de ácido tranexámico (ATX) ya sea por vía tópica, oral o intradérmica<sup>4</sup>. La terapia oral con ATX se muestra efectiva en dosis de 500 a 1.500 mg al día, inferiores a la dosis habitual para reducir el sangrado excesivo. La duración de la terapia en diferentes estudios es variable, de 1 mes a 6 meses; por lo general, un mes

después del tratamiento, se puede ver la mejora de la hiperpigmentación<sup>4</sup>.

El ATX por vía oral se tolera bien y los efectos secundarios comunes incluyen malestar gastrointestinal e irregularidades menstruales<sup>5</sup>. Los efectos secundarios graves, como la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar masiva y el infarto agudo de miocardio son raros con las bajas dosis utilizadas en el tratamiento del melasma<sup>6</sup>; sin embargo, deben tenerse presentes en pacientes en quienes estaría contraindicada la terapia vía oral.

La aplicación de ATX mediante microinyecciones dérmicas parece ser eficaz para el tratamiento del melasma. No se han informado efectos secundarios graves, aparte de la sensación de ardor y el eritema, que fueron principalmente transitorios<sup>4</sup>. En un estudio realizado por Lee JH et al, se concluyó que la mesoterapia con ATX puede utilizarse como un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con melasma<sup>7</sup>.

El objetivo del siguiente estudio es determinar la eficacia del AT al 5%, aplicado mediante mesoterapia, como alternativa y/o complemento a los tratamientos convencionales establecidos, además de valorar el riesgo de posibles efectos secundarios.

## Epidemiología

La prevalencia del melasma varía según la etnia, el fototipo de la piel y la intensidad de la exposición al sol. En 2010, en Brasil, un país con alta prevalencia, se realizó una encuesta a 1500 adultos en consultas de dermatología, y se encontró que un 23,6% de los hombres y un 29,9% de las mujeres presentaban melasma<sup>8</sup>. Un estudio multicéntrico, con 953 pacientes de tres regiones diferentes de Brasil, identificó que 13% tenían fototipo II, 36% fototipo III, 40% fototipo IV y 10% fototipo V<sup>8</sup>. La incidencia de melasma en España es desconocida, aunque es motivo frecuente de consulta en clínica.

## Características

La patogenia no se conoce con certeza, pero se consideran importantes las influencias genéticas y hormonales en combinación con las radiaciones UV<sup>9</sup>.

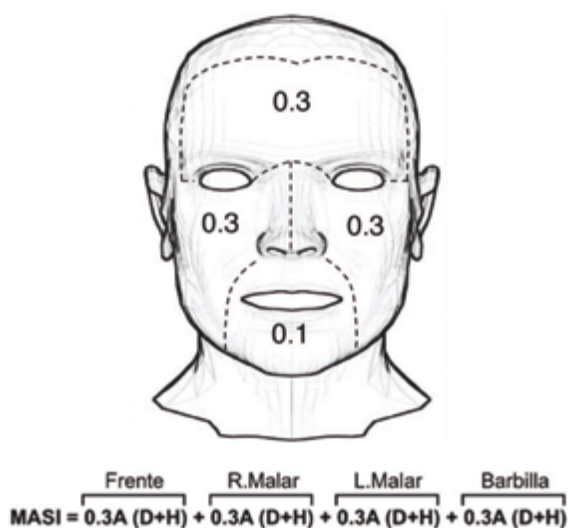
Estudios histopatológicos mostraron que los melanocitos epidérmicos en el melasma son más activos que en la piel normal; están agrandados, con dendritas prominentes y una mayor síntesis de eumelanina. También muestran mayor actividad mitocondrial, del aparato de Golgi, retículo endoplasmático rugoso y ribosomas que, al microscopio electrónico se expresa como mayor actividad melanocítica<sup>10</sup>. Aunque hasta ahora no se ha identificado ningún gen específico en la patogénesis del melasma,

puede tratarse de una interacción multigénica que implica variaciones en las respuestas de melanocitos o queratinocitos a diferentes factores de estimulación, que pueden explicar el amplio espectro clínico de patrones de melasma y la distinta capacidad de respuesta al tratamiento<sup>10</sup>. Los factores desencadenantes son variados e incluyen anti-conceptivos orales, tratamiento con estrógenos, disfunción ovárica o tiroidea leve, tumores ováricos, factores cosméticos, factores nutricionales, fármacos citotóxicos, agentes fotoalérgicos y antiepilépticos, entre otros<sup>9</sup>.

Las lesiones propias del melasma consisten en máculas de color amarronado, de bordes irregulares y distribución simétrica en zonas expuestas al sol, preferentemente en la cara, y con frecuencia muestran un patrón de coalescencia reticulada. La exposición al sol intensifica las lesiones<sup>9</sup>. Los tres patrones principales de distribución de las lesiones son: centrofacial (63%, frente, nariz, mentón y labio superior), malar (21%, nariz y mejillas), y mandibular (16%, ramas del maxilar inferior). El melasma también puede comprometer la región anterior del tórax y el área dorsal de los antebrazos. La luz de Wood ayuda a identificar mejor la distribución y profundidad del melasma.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial para el melasma incluye liquen plano pigmentoso, lupus eritematoso discoide, dermatitis fototóxica, fitofotodermatitis, dermatitis de contacto



**Figura 1.** Cálculo del índice de severidad del melasma y porcentaje del mismo (MASI). En la fórmula, A: área afectada porcentaje; D: densidad o intensidad de la pigmentación; H: homogeneidad de la pigmentación. Los porcentajes varían de 0 a 100%, y se corresponden: 0, sin afectación; 6, 90-100%. Tomado de Arellano-Mendoza I, et al (2007).

pigmentada, pigmentación inducida por fármacos, poiquilodermia de Civatte, *erythromelanos follicularis faciei*, ocronosis, nevo de Hori, argiria, nevo de Ota, lentigos, efélides, amiloidosis macular e hiperpigmentación post-inflamatoria<sup>11</sup>. Una cuidadosa historia clínica, unida al examen de la piel por lámpara de Wood y dermatoscopia, el reconocimiento de trastornos inflamatorios concomitantes y una biopsia de piel son de mucha ayuda para hacer un diagnóstico correcto<sup>12</sup>.

### Evaluación del melasma

El índice de área y severidad de melasma (MASI) es una herramienta muy útil para medir la severidad clínica del melasma<sup>13, 14</sup>, fue creado por Kimbrough-Green et al (1944)<sup>15</sup>, y se calcula al dividir la cara en cuatro áreas: la frente (f), el área malar derecha (md), el área malar izquierda (mi) y el mentón (m). Cada área es medida considerando que la frente, el área malar derecha e izquierda representan un 30% cada una, y el mentón un 10% de la superficie total de la cara<sup>16</sup>. La puntuación MASI se calcula mediante la evaluación subjetiva de 3 factores: área involucrada (A), densidad de la pigmentación (D), y homogeneidad de la distribución del pigmento (H) (Figura 1).

### Evolución

El melasma puede desaparecer espontáneamente en un período de meses tras el parto o la interrupción del consumo de anticonceptivos<sup>17</sup>, y en casos raros remite lentamente después de evitar la exposición al sol<sup>9</sup>.

### Tratamiento

La estrategia de tratamiento comprende tres líneas de intervención<sup>18, 19</sup>:

1. Agentes tópicos despigmentantes, protectores solares de amplio espectro y camuflaje.
2. Peelings químicos.
3. Láser.

En el presente trabajo se ha optado por la aplicación de ATX mediante microinyección, puesto que estudios previos ya habían demostrado que las formas oral e intradérmica de aplicación del ATX son efectivas en el tratamiento del melasma.

### MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo y observacional en pacientes con melasma mixto mediante tratamiento de mesoterapia con ATX al 5%.

En el estudio clínico se incluyeron voluntarios mayores de 18 años con fototipos II a V de Fitzpatrick, con melasma

epidérmico o mixto, y sin alergias conocidas a los componentes del producto de estudio. Se realizó en los centros: Guillen de Castro (Atención primaria) y Clínica Cevallos (Medicina Estética y Antienvjecimiento) durante el período de agosto a octubre de 2018. El grupo de estudio inicial fueron 12 pacientes (1 hombre y 11 mujeres) con edades comprendidas entre 23 y 60 años ( $44.9 \pm 6.35$ ) (Tabla 2). Dos pacientes abandonaron el estudio por causas no relacionadas con el mismo; siendo 10 los participantes.

|                                | N  | Mínimo | Máximo | Media | Desviación típica |
|--------------------------------|----|--------|--------|-------|-------------------|
| Índice MASI previo             | 10 | 9,30   | 44,10  | 23,88 | 12,20             |
| Índice MASI 12 semanas después | 10 | 5,40   | 40,00  | 15,92 | 11,89             |
| N válido                       | 10 |        |        |       |                   |

**Tabla 1.** Índice MASI previo al tratamiento y después de 12 semanas.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: no padecer trastornos de la coagulación, aceptación firmada de pertenecer al protocolo de investigación y consentimiento informado de la aplicación de mesoterapia con ATX. Los pacientes presentaban melasma mixto, epidérmico y/o dérmico, y estaban diagnosticados desde hacía 2 años.

Se excluyeron aquellos pacientes portadores de enfermedades de tipo inmunológico, diabetes, psoriasis, hipertensión arterial, tromboembolismo pulmonar, antecedentes de convulsiones, insuficiencia renal. Asimismo, quedaron excluidas pacientes embarazadas o en proceso de lactancia.

Antes de iniciar el estudio se realizó la valoración MASI de cada paciente para determinar el grado de disminución del melasma al finalizar la séptima sesión de mesoterapia después de tres meses de tratamiento.

### Protocolo de tratamiento

Todos los pacientes se trataron con el mismo protocolo:

- Ácido tranexámico al 5% en viales de 5 ml (Amchafibrin®, Biologici Italia Laboratorie, Masate, Italia).
- Peeling de ácido mandélico al 15% y ácido salicílico al 15% en solución gel (Dermium Lab, Barcelona, España).
- Crema Hidrorrenovadora ISSEIMI (Heberfarma, Madrid, España).
- Serum despigmentante Blockmelan ISSEIMI (Heberfarma, Madrid, España).
- Crema con retinol (TimeWise Repair® Volu-Firm). (Mary Kay Cosmetics, Texas, USA).
- Filtro solar Láser Sunscreen 100 (Wellness Cosmetics, Farmabetera, Valencia, España).

El tratamiento con ATX (500 mg /5 ml) se realizó en 7 sesiones de mesoterapia, previa limpieza de rostro con clorhexidina y aplicación de anestesia tópica EMLA entre 40-60 minutos antes de aplicar las inyecciones. Se inyectó de 0.2 a 0.3 ml de ATX 5% sobre cada punto de mesoterapia, dejando un espacio de 1 cm entre cada punto aplicado. Las diluciones de 0.2 a 0.3 ml equivalen a 10 a 20 mg de ATX no diluido. Al final del procedimiento se aplicó la crema hidrorrenovadora.

Además, se realizaron tres peelings médicos, uno cada 30 días, intercalados con la mesoterapia. Se empleó ácido mandélico y salicílico, ambos al 15% en formulación gel, como parte del protocolo despigmentante.

Se realizaron seis fotografías a cada uno de los pacientes con un analizador cutáneo, previo al inicio del tratamiento y un mes después de haber finalizado la última sesión de mesoterapia para valorar el grado de intensidad de pigmentación cutánea y medir su posible disminución.

Al protocolo de clínica se sumaron las siguientes especificaciones para el cuidado domiciliario, durante los tres meses de duración del estudio.

1. Limpieza de la piel con un exfoliante suave, mañana y noche.
2. Crema hidratante específica para cada tipo de piel (seca, mixta y grasa).
3. Filtro solar 50+.
4. Crema de retinol por la noche.
5. Serum despigmentante, el cual se dejaba toda la noche sobre las zonas de mayor intensidad de la mancha.

### Control del tratamiento

Para el adecuado control de tratamiento se empleó:

- Analizador cutáneo Observ 520 de la empresa SYLTON. (InnoFaith beauty sciences, Eindhoven, Holanda).
- Toma de imágenes mediante IPAD 4. (Apple Inc, California, Estados unidos). Las imágenes se tomaron sin flash, con flash y con luz polarizada.
- Iconografía.
- MASI: mediante aplicación electrónica que calcula este valor teniendo en cuenta los parámetros de la escala MASI.

### Estudio estadístico

Se utilizó el programa SPSS v. 20 para Windows. Se fijaron los intervalos de confianza y se realizó un análisis multivariante para muestras relacionadas (t de Student). Se consideró un valor de  $p < 0,05$  como estadísticamente signifi-

cativo. Al tratarse de una muestra pequeña también se ha realizado el test no paramétrico de Wilcoxon.

## RESULTADOS

Los 10 pacientes completaron 7 sesiones de mesoterapia, 3 sesiones de peelings y los protocolos de cuidado de la piel fuera de consulta, observándose una disminución importante del índice de MASI (Figura 2).

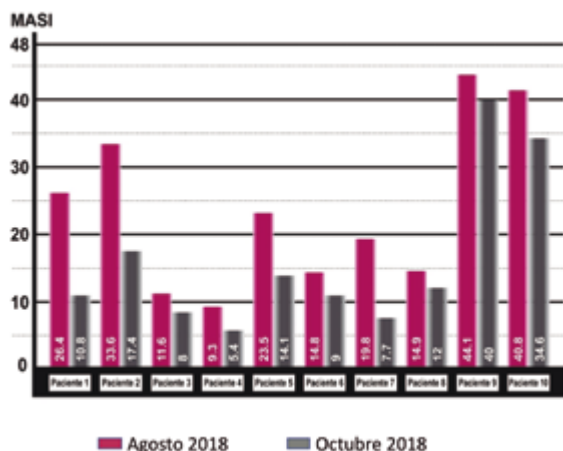


Figura 2. Resultados por paciente de la evolución del tratamiento del melasma según el criterio de evaluación del MASI.

La pigmentación del melasma en los 10 pacientes tratados, según el MASI, disminuyó de  $23,88 \pm 12,2$  (rango: 9,3 – 44,1) antes del tratamiento a  $15,9 \pm 11,9$  (rango: 5,4 – 40) después del mismo (Tabla 1). La diferencia entre medias (T de Student) fue significativa ( $7,96 \pm 5,06$ ) con valor de  $p < 0,05$ . El test de Wilcoxon o de rangos con signos de muestras relacionadas, igualmente arrojó un valor signifi-

cativo ( $p < 0,05$ ) sobre la diferencia de medianas de antes y después del tratamiento.

Los efectos secundarios observados tras el tratamiento mesoterápico fueron:

- Eritema en el punto de inyección. Los pacientes comunicaron su desaparición antes de las primeras 24 horas.
- Ardor inmediatamente después de la infiltración de ATX, que duró unos pocos minutos.
- Equimosis leve en el punto de inyección que desapareció entre 4 y 7 días después.

El empleo por parte de los pacientes de las recomendaciones cosméticas domiciliarias fue bien tolerado y no se informó de efecto adverso alguno. Asimismo, tampoco hubo efectos adversos destacables después de la aplicación de los 3 peelings previstos, salvo eritema y leve escozor, ambos poco significativos.

## DISCUSIÓN

El melasma es una patología multifactorial que debería ser abordada combinando diferentes tratamientos. Los tratamientos convencionales descritos en la literatura, como despigmentantes (formato cosmético), peelings químicos y/o láser, no están exentos de efectos secundarios, incluyendo la aparición de HPI<sup>20</sup>.

Eunice Del Rosario et al, realizaron un estudio en 44 pacientes, con melasma de moderado a severo. El estudio contempló 2 grupos de tratamiento: un grupo fue tratado durante 3 meses con 250 mg de ATX por vía oral; el grupo control recibió cápsulas iguales con placebo dos veces al día. Ambos grupos emplearon el mismo protector solar. Como resultado de este estudio hubo una reducción de la puntuación MASI de 49% en el grupo que tomó ATX, frente al 18% del grupo de control. Los pacientes con

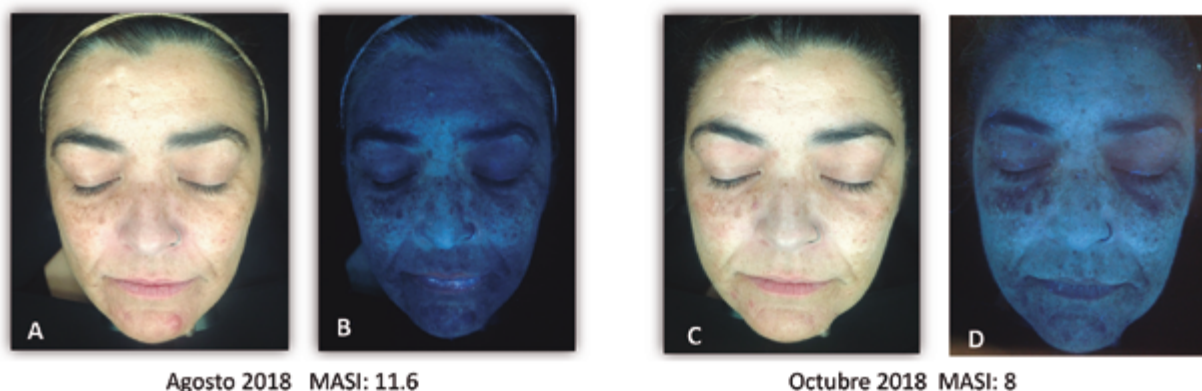


Figura 3. Paciente de 47 años, fototipo IV (N 4). A y B. Fotografías antes de iniciar el tratamiento, tomadas con luz natural y polarizada, respectivamente. C y D. Resultado obtenido tras 12 semanas de tratamiento combinado. Obsérvese la disminución de la pigmentación con ambos tipos de luz.

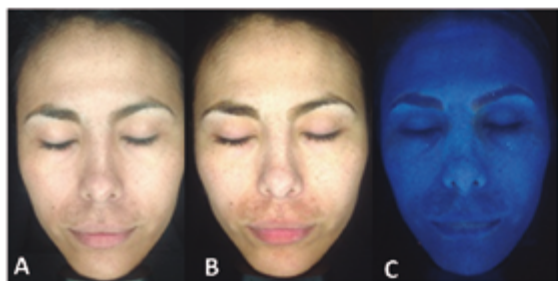
melasma severo mejoraron más que aquellos con melasma moderado. No se observaron eventos adversos relevantes en ninguno de los grupos <sup>21</sup>.

Wei Min et al, recomiendan no administrar ATX por vía oral para una indicación cosmética (aunque sea en dosis bajas) a pacientes con comorbilidades trombofílicas, incluyendo también aquellos con diabetes mellitus, accidentes cerebrovasculares, cardiopatía isquémica y coagulopatías; los pacientes que no tienen antecedentes de eventos trombóticos o hipercoagulabilidad se consideran de bajo riesgo, pero se les debe informar de la relación riesgo beneficio antes de comenzar el tratamiento <sup>22</sup>.

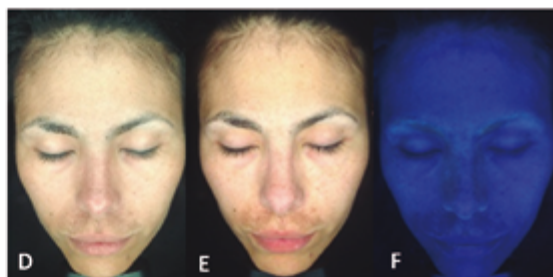
En relación con lo anterior, sería preferible realizar la administración de ATX mediante mesoterapia. Esta recomendación como primera opción, antes de recomendar el tratamiento por vía oral en los pacientes, obtiene una reducción estadísticamente significativa en el MASI a las



**Figura 4.** Paciente de 37 años, fototipo IV. A. Pigmentación en el área del labio superior antes de iniciar el tratamiento. B. Resultado a los tres meses de haber finalizado el tratamiento. Es evidente la disminución de pigmentación en la zona tratada.



Agosto 2018 MASI: 26,4



Octubre 2018 MASI: 10.8

**Figura 5.** Paciente de 37 años. Fototipo IV. A, B y C. Fotografías antes de iniciar el tratamiento. D, E y F. Resultado evidente posterior al tratamiento posterior al tratamiento. Las fotografías están tomadas con luz natural, asistencia de flash y luz polarizada, respectivamente.

12 semanas de tratamiento<sup>1</sup>. Por lo tanto, en pacientes en quienes esté contraindicada la toma de este fármaco puede representar una opción terapéutica eficaz<sup>23</sup>; no obstante, se requieren estudios adicionales para determinar si la vía mesoterápica está exenta de riesgos. También serían buenos candidatos aquellos pacientes en los que la terapia tópica o el láser se hayan mostrado ineficaces o provocado una HPI secundaria al tratamiento<sup>20,24</sup>.

Sirithanabadeekul et al, concluyen en su estudio que una única inyección intradérmica de ATX, a dosis de 50 mg/ml, redujo el riesgo general de HPI al remover lentigos. Este método de tratamiento causó efectos secundarios mínimos que no requirieron ninguna intervención terapéutica posterior. Por lo tanto, las inyecciones intradérmicas de ATX podrían ser un nuevo tratamiento que minimice el riesgo de HPI después del tratamiento con láser QS Nd:YAG, en 532 nm de emisión, sobre lentigos solares<sup>24</sup>. En ese sentido, el tratamiento propuesto podría formar parte de un protocolo destinado a evitar la HPI, cuando está prevista la inclusión de terapias basadas en láser o fuentes de luz.

Lee JH et al, en un estudio con 85 pacientes, observaron una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) en el MASI desde el inicio hasta las semanas 8<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup> de tratamiento con microinyecciones intralesionales de ATX (13.22 +/- 3.02 vs 9.02 +/- 2.62 en la 8<sup>a</sup> semana, y 7.57 +/- 2.54 en la 12<sup>a</sup> semana, respectivamente). Concluyeron que esta modalidad terapéutica, potencialmente nueva, era efectiva y segura para el tratamiento del melasma<sup>23</sup>.

En todos los estudios realizados con mesoterapia, que se han consultado, se observa una disminución del grado de melasma, acorde con el resultado obtenido en nuestro estudio. Consideramos que puede utilizarse como una estrategia terapéutica, especialmente indicada en aquellos pacientes que no toleren el ATX via oral o presenten una contraindicación a la toma de este fármaco.

**CONCLUSIONES**

La mesoterapia con ATX, combinada con peelings poco agresivos, junto al empleo de una cosmética domiciliaria adecuada, disminuye la intensidad de la pigmentación del melasma (MASI) de modo significativo, en un tiempo breve y con pocos efectos adversos.

Son necesarios más estudios, con un mayor número de pacientes unido a un tiempo de observación más largo, para dejar bien establecido la contribución que representa la aplicación del ATX por vía mesoterápica en el conjunto del tratamiento combinado del melasma.

**BIBLIOGRAFÍA**

- (1). Sharma R, Mahajan VK, Mehta KS, et al. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid and that of tranexamic acid local infiltration with microinjections in patients with melasma: a comparative study. *Clinical and Experimental Dermatology* 2017; 42(7): 728-734.
- (2). Rivas S, Pandya AG. Treatment of Melasma with Topical Agents, Peels and Lasers: An Evidence- Based Review. *American J Clinical Dermatol* 2013; 14(5): 359-376.
- (3). Oluwatobi A Ogbecchie-Godec, et al. Melasma: an-Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7(3): 305–318.
- (4). Mohammad T, Somayeh N, Amir H Ei. Tranexamic acid in treatment of melasma: A comprehensive review of clinical studies. *Dermatologic Therapy* 2017; 30(3).
- (5). Aamir S, Naseem R. Oral tranexamic acid in treatment of melasma in Pakistaní population: A pilot study. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2014; 24, 198–203.
- (6). Hwee Chyen Lee, et al. Oral tranexamic acid in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Derm*. 2016;75(2):385-392.
- (7). Ji Ho Lee, et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg*. 2006; 32(5):626-31.
- (8). Ana Carolina Handel, et al. Melasma: A Clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*. 2014; 89(5): 771-82.
- (9). Hilde Lapeere, Barbara Boone, Sofie De Shepper, Evelien Verhaeghe, et al. Hipomelanosis e hipermelanosis. Lowell A. Goldsmith. *Fitzpatrick Dermatologia en Medicina General*. Tomo I. 8ª ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2014. p.819-820.
- (10). Tsz Wah Tse, et al. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *J Cosmet Dermatol*. 2013; 12(1): 57- 66.
- (11). Bagherani N, Gianfaldoni S, Smoller BR. An overview on melasma. *J Pigment Disord*. 2015;2(10):218.
- (12). Pandya A. Berneburg M, Ortonne J-P, Picardo M. Guidelines for Clinical trials on melasma. *Br J Dermatol* 2007; 156(1): 21-8.
- (13). Balkrishnan, R., Michael, AJ., Camacho, FT., Saltzberg, F., Housman, TS., Grummer, S., et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. *Br J Dermatol*. 2003; 149(1), 572–577.
- (14). Cestari TF, Hexsel D, Viegas ML, Azulay L, Hassun K, Almeida ART, et al. (2007). Validation of a Melasma Quality of Life Questionnaire for the Brazilian Portuguese Language: The MELASQOL-BP and improvement of QoL of Melasma Patients after Triple Combination Therapy. 2007; *Br J Dermatol*, 156 (1): 13–20.
- (15). Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, et al. Topical retinoic acid(tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle-controlled Clinical Trail. *Arch Dermatol*. 1994; 130(6): 727-33.

- (16). Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol*. 1994; 130(6):727-33.
- (17). Tomb RR, Nassar JS. Profile of skin diseases observed in a department of dermatology. *J Med Liban*. 2000; 48(5): 302-9.
- (18). Kang HY, Valerio L, Bahadoran P, et al. The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10:251-60.
- (19). Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2014;4(2):165-86.
- (20). Harunosuke Kato, et al. A Prospective Randomized Controlled Study of Oral Tranexamic Acid for Preventing Postinflammatory Hyperpigmentation After Q-Switched Ruby Laser. *Dermatol Surg*. 2011; 37(5):605–10.
- (21). Eunice Del Rosario, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate to severe melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(2):363-369.
- (22). Aaron Wei Min Tan, et al. Oral tranexamic acid lightens refractory melasma. *Australas J Dermatol*. 2017; 58(3): 105-108.
- (23). Lee JH, Park JG, Lim SH, et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol Surg* 2006; 32: 6.
- (24). Sirithanabadeekul P, et al. Intradermal tranexamic acid injections to prevent post-inflammatory hyperpigmentation after solar lentigo removal with a Q-switched 532-nm Nd: YAG laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2018; 20(7-8): 398-404.
- (25). Saki N, Darayesh M, Heiran A. Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% vs. intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: a split-face controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2018; 29(4): 405-410.
- (26). Budamakuntla L, Loganathan E, et al. A Randomised, Open-label, Comparative Study of Tranexamic Acid Microinjections and Tranexamic Acid with Microneedling in Patients with Melasma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2013; 6(3):139–43.
- (27). Hsiao CY, Sung HC, Hu S, Huang CH. Fractional CO2 Laser Treatment to Enhance Skin Permeation of Tranexamic Acid with Minimal Skin Disruption. *Dermatology*. 2015; 230(3):269-75.
- (28). Arellano-Mendoza I, et al. Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. *Dermatología CMQ*. 2007; 5(2):112-122.

**Conflicto de intereses:** Las autoras manifiestan que no existe ningún conflicto de intereses (económico, profesional o personal) real, potencial o potencialmente percibido que pueda resultar en un sesgo en la publicación de este Trabajo.