

# Actualidades en el tratamiento de melasma

## News in the Treatment of Melasma

Alejandra Guadalupe Dagdug Villegas,<sup>1</sup> Cindy Guevara Hernández<sup>2</sup> e Ivonne Arellano Mendoza<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de la especialidad de Dermatología

<sup>2</sup> Residente de la especialidad de Dermatología

<sup>3</sup> Jefe del Servicio de Dermatología

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

### RESUMEN

El melasma es un trastorno de la hiperpigmentación que afecta principalmente a mujeres, en su patogénesis se han identificado factores como la exposición crónica a la radiación ultravioleta, luz visible, estimulación hormonal y factores genéticos. Se caracteriza por manchas reticuladas, irregulares, de color marrón, en áreas de la piel expuestas al sol.

Histológicamente se observa aumento de melanina en la epidermis y/o en la dermis, además de hallazgos de fotoenvejecimiento como elastosis solar, disrupción de la membrana basal, aumento de la vascularización e incremento en el número de mastocitos.

Las metas en el manejo del melasma son: reducir la intensidad del pigmento, disminuir el área de mancha, prevenir la recurrencia y mejorar la calidad de vida del paciente. El tratamiento de primera línea incluye la utilización de agentes despigmentantes tópicos, hasta ahora considerados el estándar de oro, ya sea solos o en combinación para crear sinergia; así como evitar factores agravantes como la exposición intensa a la radiación UVA, UVB, infrarroja y luz visible, el uso de anticonceptivos hormonales y fármacos fotosensibilizantes.

**PALABRAS CLAVE:** melasma, tratamiento, despigmentantes, hidroquinona, retinoides.

### ABSTRACT

Melasma is a hyperpigmentation disorder that mainly affects women, pathogenesis factors include chronic exposure to ultraviolet radiation, visible light, hormonal stimulation and genetic factors. It is characterized by irregular, brown, reticulated spots on skin exposed areas to the sun.

Histologically, increased melanin is observed in the epidermis and/or dermis, in addition to photoaging findings, such as solar elastosis, disruption of the basement membrane, increased vascularization and an increase in the number of mast cells.

The goals in the management of melasma are: reduce the intensity of the pigment, decrease the area of the spot, prevent recurrence and improve the quality of life of the patient. First-line treatment includes the use of topical depigmenting agents, hitherto considered the gold standard, either alone or in combination to create synergy; as well as avoiding aggravating factors such as intense exposure to UVA, UVB, infrared and visible light radiation, the use of hormonal contraceptives and photosensitizing drugs.

**KEYWORDS:** melasm, treatment, depigmenting, hidroquinone, retinoids.

### Introducción

El melasma es un trastorno de la hiperpigmentación adquirido que afecta principalmente a mujeres de entre 30 y 40 años, con mayor frecuencia de fototipos altos. La prevalencia oscila entre 8.8 y 40% y varía según la población.<sup>3-6,41</sup>

La patogénesis del melasma no se ha dilucidado por completo, sin embargo se han identificado factores como

la exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV) y la luz visible, así como la estimulación hormonal y factores genéticos.<sup>1,3,5</sup>

Histológicamente se observa aumento de melanina en la epidermis y/o la dermis, además de hallazgos de fotoenvejecimiento como elastosis solar, disrupción de la membrana basal, aumento de la vascularización e incremento en el número de mastocitos.<sup>1,3,5,25,45</sup>

### CORRESPONDENCIA

Alejandra Guadalupe Dagdug Villegas ■ aledagdug\_08@hotmail.com ■ Teléfono: 55 2789 2000, ext. 1052  
Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Dr. Balmis núm.148, Colonia Doctores, C.P. 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México

### Incremento en el número de mastocitos

El rol de los mastocitos en el desarrollo del melasma no está claro, se ha demostrado que la histamina actúa en la melanogénesis. La liberación de histamina en los mastocitos está desregulada en respuesta a la radiación UV, estimula la proliferación y migración de los melanocitos. Recientemente se ha sugerido que el factor de diferenciación de crecimiento 15, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), desempeña un papel en la melanogénesis inducida por histamina.<sup>15</sup>

### Anormalidades de la matriz extracelular

La elastosis solar es una acumulación de tejido elástico anormal en la dermis debida a la exposición crónica al sol. Entre 83 y 93% de los pacientes con melasma presentan un grado variable de elastosis solar; esto sugiere que el fotodaño juega un papel crucial en el desarrollo del melasma.<sup>15</sup>

### Disrupción de la membrana basal

Se ha reportado la existencia de 95 y 83% de pacientes con melasma con tinción de PAS (*periodic acid-Schiff*) e inmunohistoquímica anticolágeno tipo IV, respectivamente. Los melanocitos péndulos asociados con las anomalías de la MB se reportaron como un hallazgo histológico característico en melasma. La exposición crónica a la radiación UV eleva los niveles de metaloproteinasas de la matriz, las cuales degradan colágeno tipos IV y VI en la piel, esto promueve el descenso de los melanocitos y melanina dentro de la dermis.<sup>1</sup> Esto es una causa de recurrencia en el melasma, por lo que será necesaria una tecnología de restauración de la membrana basal para el manejo a largo plazo del melasma.<sup>5</sup>

### Aumento de la vascularidad

El número de vasos sanguíneos, tamaño y densidad son mayores en el melasma. Se ha observado que los niveles elevados de citocinas pueden afectar la vascularización. La endotelina-1 (ET-1) liberada por las células endoteliales estimula la pigmentación a través de la activación del receptor B endotelial en la superficie de los melanocitos. Los factores angiogénicos liberados por los mastocitos, como VEGF, FGF-2 y TGF- $\beta$ , inducen la proliferación vascular. Se ha identificado un aumento de hasta 68% de los vasos sanguíneos en comparación con la piel normal.<sup>1,5,51</sup>

### Características clínicas y evaluación del paciente

Clínicamente el melasma se caracteriza por manchas reticuladas, irregulares, simétricas, color café, en áreas de la piel expuestas al sol, especialmente la cara. Topográ-

ficamente presenta tres patrones faciales predominantes: centrofacial, malar y mandibular, el más frecuente (entre 50 y 80%) es el centrofacial, en hombres el patrón predominante es el malar.<sup>1,3,5,9,29</sup>

Existen diversas herramientas para evaluar la hiperpigmentación facial, una de ellas es el Melasma Area Severity Index (MASI), que es una escala validada en la que se calcula un puntaje numérico de acuerdo con el área de pigmentación y homogeneidad. El MASI modificado (mMASI) elimina la homogeneidad del cálculo debido a la disminución de la confiabilidad entre evaluadores. Por histología se clasifica en tres variantes: epidérmica, dérmica y mixta, dependiendo de la localización del pigmento.<sup>9</sup>

El examen clínico con lámpara de Wood puede ayudar a distinguir los subtipos de melasma, ya que acentúa la pigmentación epidérmica; y en el caso de piel fototipo VI se ha descrito un cuarto subtipo, el indeterminado, que se caracteriza por una pigmentación intensificada bajo la luz de Wood. Por otro lado, la microscopía confocal de reflectancia (MCR) también es una técnica no invasiva que se ha utilizado para detectar cambios pigmentarios a nivel celular.<sup>9,22</sup>

Desafortunadamente el curso clínico del melasma a menudo es prolongado y resistente al tratamiento, en muchos casos suele recaer después de la suspensión del tratamiento o con un aumento en la exposición solar.<sup>3</sup>

### Metodología

Se realizó una búsqueda de publicaciones sobre tratamiento de melasma a través de PubMed. Las palabras clave incluyeron: melasma y tratamiento. Se revisaron varios artículos publicados de 2015 a 2020 para determinar su relevancia, asimismo se buscaron publicaciones destacadas en las referencias de los artículos seleccionados. Se incluyó un total de 60 referencias.

### Tratamiento

Las metas en el manejo del melasma son: reducir la intensidad del pigmento, disminuir el área de mancha, prevenir la recurrencia y mejorar la calidad de vida del paciente.<sup>51</sup> Para esto contamos con tratamiento de primera línea que incluye la utilización de agentes despigmentantes tópicos, hasta ahora considerados el estándar de oro, ya sea solos o en combinación para crear sinergia; así como evitar factores agravantes como la exposición intensa a la radiación UVA, UVB, infrarroja y luz visible, el uso de anticonceptivos hormonales y fármacos fotosensibilizantes.<sup>51</sup> Otras opciones terapéuticas incluyen agentes sistémicos, quimioexfoliación y otros procedimientos como

la realización de micropunciones o terapias con láser y luz como coadyuvantes del tratamiento.<sup>2,3,30</sup>

### Fotoprotección

Es la piedra angular del tratamiento ya que se ha demostrado que la luz visible en pacientes con melasma promueve la hiperpigmentación a través de la opsina 3 en los melanocitos, además de la luz UV que induce no sólo aumento de pigmentación sino fotodaño crónico e incremento en la vascularización, por lo que se recomienda el uso diario de agentes de protección solar inorgánicos –como el dióxido de titanio y el óxido de zinc– que además contengan óxido de hierro, como es el caso de los fotoprotectores con tinte, en lugar de agentes orgánicos que no protegen contra el daño de la luz visible.<sup>1,2,14,35,40,48,60</sup> También es importante recordarle al paciente que es necesario un cambio de hábitos y el uso de complementos como sombrero, gafas y sombrilla.<sup>51</sup>

### Despigmentantes tópicos

Por su origen químico se pueden clasificar de forma práctica en dos grupos: fenólicos, como la hidroquinona, y no fenólicos, que incluye al resto de los agentes despigmentantes comúnmente utilizados (tabla 1). Otra manera de clasificarlos sería con base en su mecanismo de acción.<sup>51</sup>

#### Hidroquinona (HQ)

Químicamente se conoce como 1,4-dihidroxibenceno. Es un agente antimelanogénico que inhibe competitiva-

mente la enzima tirosinasa bloqueando la conversión de 1-3,4-dihidroxifenilalanina a melanina. Se considera un tratamiento de primera línea para el melasma, se utiliza en diferentes concentraciones, comúnmente 2-5%. Su efecto es más evidente después de ocho a doce semanas de tratamiento y se ha demostrado la eficacia y seguridad de su aplicación por periodos de seis meses. Se ha valorado la efectividad de la hidroquinona con mejoría superior al 80% de la pigmentación, y es aún mayor si se combina con fotoprotección. Su formulación liposomal no ha mostrado superioridad en comparación con la convencional, sin embargo se requieren más estudios con diferentes preparaciones. En caso de uso prolongado puede presentar efectos adversos como ocronosis exógena, despigmentación y posible riesgo carcinogénico.<sup>1-3,5,14,26,28</sup>

#### Retinoides

Actúan en múltiples vías en la síntesis y dispersión de melanina en la piel. Tienen la capacidad de inhibir la enzima tirosinasa al tiempo que aceleran el recambio epidérmico y dispersan los gránulos de pigmento en los queratinocitos; también funcionan como agentes antiinflamatorios, por lo anterior facilitan la penetración de otras terapias tópicas. Como monoterapia sólo se ha observado mejoría leve y no se han demostrado beneficios en el tratamiento de melasma con su utilización a largo plazo. El efecto secundario observado con mayor frecuencia es la irritación de la piel, que en caso de ser severa puede ocasionar hiperpigmentación postinflamatoria.<sup>1,3,9,28,35,51</sup>

**Tabla 1.** Clasificación de los despigmentantes tópicos

DESPIGMENTANTE TÓPICO	MECANISMO DE ACCIÓN
Fenólico	
Hidroquinona	Inhibe competitivamente la enzima tirosinasa bloqueando la conversión de 1-3,4-dihidroxifenilalanina a melanina
No fenólico	
Retinoides	Inhiben la enzima tirosinasa al tiempo que aceleran el recambio epidérmico y dispersan los gránulos de pigmento en los queratinocitos
Corticoesteroides	Supresión no selectiva de la melanogénesis y antiinflamatorio
Ácido azelaico	Inhibidor competitivo débil de la tirosinasa
Ácido kójico	Actúa como inhibidor de la tirosinasa y antioxidante
Antagonistas Wnt	Regula transcripcionalmente el MITF que induce la melanogénesis, pero también la dendritogénesis y la proliferación de melanocito
Ácido tranexámico	Actividad antiplasmina con efecto en la disminución de la melanogénesis, además disminuye la angiogénesis debido a la reducción de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y la endotelina-1,3
Vitamina C	Actúa reduciendo la dopaquinona a DOPA, además de quelar iones de cobre que actúan como cofactores para la melanogénesis
Niacinamida	Se ha demostrado que inhibe la transferencia de melanosomas a los queratinocitos; además tiene propiedades antienvjecimiento ya que disminuye la oxidación del colágeno

### Corticoesteroides

Pueden evitar la pigmentación mediante la supresión no selectiva de la melanogénesis y también tienen efecto antiinflamatorio. Su utilización como monoterapia tiene resultados inferiores a otros agentes despigmentantes, ya que a pesar de que tienen capacidad independiente para suprimir la melanogénesis, en estudios actuales no se ha demostrado que tengan beneficio a largo plazo en el tratamiento del melasma; además, su uso prolongado puede producir la aparición de telangiectasias, reacciones acneiformes, atrofia epidérmica, estrías e hipopigmentación.<sup>9</sup>

### Crema de combinación triple (CCT)

En 1975 Kligman y Wills propusieron una terapia de combinación conocida como solución de Kligman: HQ 5%, tretinoína 0.1% y dexametasona 0.1%, sin embargo la más utilizada recientemente es HQ 4%, tretinoína 0.05% y acetónido de fluocinolona al 0.1%. La combinación de estas tres sustancias logra mayor efecto en un periodo más corto ya que la tretinoína, además de que favorece la penetración de la hidroquinona gracias a su efecto queratolítico, tiene efecto tanto despigmentante como propiedades antienvjecimiento, y el esteroide, por su parte, puede contrarrestar los efectos irritativos además de que inhibe la secreción de endotelina 1 (ET-1) y el factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF) que actúan contra la inflamación asociada con el fotodaño y la melanogénesis. Ferreira Cestari y colaboradores encontraron mayor eficacia del CCT en comparación con 4% de HQ, pues observaron eliminación del melasma en 35% de los pacientes con CCT frente al 5% con HQ, lo cual demuestra la buena respuesta con este tratamiento, sin embargo se han reportado mayores efectos adversos, además de que la recaída con la suspensión del mismo es frecuente.<sup>2,3,28,32,35,56</sup>

### Otras combinaciones

En estudios recientes se ha demostrado que las terapias tópicas combinadas son más eficaces que la monoterapia. El uso de terapia dual también ha comprobado mejoría, aunque menor que en el caso de la combinación triple, como se reportó en un estudio llevado a cabo por Taylor y colaboradores en el que en 77% de los pacientes se logró la eliminación completa o casi completa de la pigmentación, frente a un máximo de 47% con la combinación dual de cualquiera de los tres ingredientes.<sup>3,9,35</sup> De igual manera se ha estudiado la combinación de HQ, AG y ácido hialurónico con disminución significativa de la pigmentación, aunque con presencia de irritación leve, lo cual podría limitar su uso. Asimismo se evaluó el uso de hidroqui-

nona con AG, vitamina C y vitamina E y se observó una mejora importante en comparación con el grupo que sólo utilizó fotoprotección. Otra combinación que también ha sido puesta a prueba es la de ácido kójico con HQ, la cual resultó superior a la de HQ y AG. Otras combinaciones también han sido evaluadas con tasas de éxito variable.<sup>35</sup>

### Ácido azelaico (AA)

Es un derivado de *Malassezia furfur* que funciona como un inhibidor competitivo débil de la tirosinasa y también tiene efecto antiinflamatorio. Con una concentración del 20% en monoterapia presenta una eficacia similar a la hidroquinona, sin embargo, puede haber mayor irritación con su aplicación. En casos de melasma severos o recalcitrantes, el uso de AA al 20% en combinación con HQ al 5% puede ser eficaz.<sup>3,9,35,51,55</sup>

### Ácido kójico (AK)

Se obtiene de metabolitos fúngicos producidos por especies de *Acetobacter*, *Aspergillus* y *Penicillium*, actúa como inhibidor de la tirosinasa y antioxidante. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) lo ha autorizado para su uso tópico sólo en concentración de 2%, que es la que se considera segura; sin embargo, en monoterapia es más efectivo al 4% dos veces al día. Algunos estudios demostraron que su uso como monoterapia tiene eficacia limitada, como se informó en un estudio llevado a cabo por Deo y colaboradores en el que se observó una mejoría de 71.87% del MASI en combinación con HQ frente a 58.72% sólo con AK, por lo que suele utilizarse como terapia combinada.<sup>10,14,22,28,51</sup>

### Antagonistas Wnt

La vía Wnt tiene un papel clave en la pigmentación al regular transcripcionalmente el MITF que induce aún más la melanogénesis, pero también la dendritogénesis y la proliferación de melanocitos. Se ha demostrado que los antagonistas de Wnt, que incluyen cardamonina y FTY720 (fingolimod), suprimen la melanogénesis *in vitro*.<sup>1,45</sup>

### Vitamina C

Actúa como un antioxidante por su capacidad de reducir dopaquinona a DOPA, además de quelar iones de cobre que actúan como cofactores para la melanogénesis, por lo que también se ha considerado como una opción de tratamiento con efectos adversos menores que con el uso de hidroquinona. Estudios recientes han demostrado que su éxito vía tópica se basa en la terapia combinada, debido a que mejora su penetración asegurando una mayor eficacia.<sup>3,10</sup>

### Niacinamida

Es la forma activa de la vitamina B<sub>3</sub>. Es precursor de nicotinamida adenina dinucleótido y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato. En un estudio reciente se demostró la eficacia subjetiva y objetiva de su aplicación vía tópica con efectos secundarios leves. También se ha demostrado que inhibe la transferencia de melanosomas a los queratinocitos; además tiene propiedades antienvjecimiento ya que disminuye la oxidación del colágeno. Puede ser útil en el tratamiento de melasma epidérmico en concentraciones a partir de 4% en monoterapia o preferentemente combinado.<sup>10,51</sup>

### Cisteamina

El clorhidrato de cisteamina es producto de la degradación del aminoácido L-cisteína; protege a las células de los efectos mutagénicos y otros efectos de la radiación ionizante a través de la eliminación directa de los radicales hidroxilo, además en estudios *in vitro* se ha observado que su efecto despigmentante se debe a la inhibición de la síntesis de melanina. Su respuesta se ha evaluado en una concentración de 5% con mejoría significativa y se ha reportado eficacia en el tratamiento de melasma, incluso con efecto despigmentante más potente que la hidroquinona y otras fórmulas combinadas con un buen perfil de seguridad, por lo que se ha planteado su utilización en pacientes con melasma refractario a los tratamientos convencionales.<sup>11,57</sup>

### Tiamidol

Se trata de un inhibidor potente de la tirosinasa, e incluso *in vitro* se ha mostrado superior a otros despigmentantes utilizados con frecuencia, como la arbutina, el ácido kójico y la hidroquinona; además, en un estudio llevado a cabo por Arrowitz y colaboradores se demostró su superioridad *in vivo*, ya que se observó una mejoría del mMASI de 79%, comparado con 61% en el grupo de hidroquinona después de 12 semanas de tratamiento en una concentración de 0.2% con buena tolerancia, por lo que ha demostrado ser un agente efectivo para reducir la hiperpigmentación.<sup>54</sup>

### Ácido tranexámico

Su uso se ha considerado recientemente debido a sus efectos antiinflamatorios, antiangiogénicos y en la disminución de la melanogénesis en melanocitos epidérmicos, sin embargo, hay pocos estudios sobre los efectos terapéuticos y secundarios del TXA aplicado vía tópica en comparación con otros medicamentos.<sup>4,7,47</sup> Las formulaciones que se han utilizado varían en concentraciones de 2 a 5%, sin que se hayan identificado diferencias significativas.<sup>37,50</sup>

En un estudio realizado por Najmolsadat Atefi y colaboradores se comparó la aplicación de ácido tranexámico 5% vs. hidroquinona 2% vía tópica; al finalizar el tratamiento en ambos grupos el puntaje de MASI disminuyó considerablemente y no hubo diferencia significativa entre los dos grupos, sin embargo, concluyeron que dada su eficiencia y pocos efectos secundarios, el ácido tranexámico resultó en una mayor satisfacción de los pacientes en comparación con la hidroquinona tópica. En otro estudio llevado a cabo por el equipo de Massimo Fioranelli se comparó la efectividad de una crema con y sin ácido tranexámico; determinaron que se debe utilizar en melasma con componente vascular.<sup>4,7,31,37</sup>

### Procedimientos: láser y terapias con luz

Éstas representan una opción de tratamiento de tercera línea, en particular para pacientes con melasma refractario. Actúan acelerando la eliminación de la melanina, pero no su producción. Se sugiere su utilización en combinación con otros agentes tópicos que inhiban la producción y/o transferencia de melanina. Es importante tomar en cuenta que su uso puede representar mayor riesgo de efectos adversos, incluyendo el aumento paradójico en la pigmentación, no se recomienda su uso a largo plazo. Las terapias utilizadas incluyen luz pulsada intensa (LPI), láser *neodymium-doped yttrium aluminium garnet* (Q-SNd: YAG), láser de colorante pulsado (LCP), láser fraccionado, entre otros. Las longitudes de onda más largas pueden penetrar más profundamente para alcanzar el pigmento dérmico, pero la absorción de melanina es mejor en longitudes de onda más cortas.<sup>2,3,8,21,33</sup>

#### Luz pulsada intensa (LPI)

Esta modalidad utiliza una fuente de luz no láser con longitudes de onda entre 515 y 1200 nm. Su ventaja potencial es su espectro de longitudes de onda que permite la penetración a varios niveles de la piel. La duración del pulso está en el rango de milisegundos, por lo que proporciona una mayor difusión térmica y una posibilidad reducida de pigmentación postinflamatoria relacionada con la temperatura. En general, la terapia con LPI parece proporcionar una mejoría leve en pacientes con melasma refractario, pero tiene una tasa de recurrencia moderada a menos que se mantenga una terapia tópica al menos seis a doce meses después del tratamiento. Se considera más adecuada para tratar pacientes con fototipos de piel Fitzpatrick I a III por el riesgo elevado de afectar el pigmento endógeno normal de la piel. Por otro lado, los pacientes con melasma epidérmico suelen responder más favorablemente al compararlos con aquellos que presentan melasma mixto o dérmico.<sup>8,13,15,33</sup>



### Láser Q-switched

Los láseres Q-switched producen rayos de alta intensidad con duraciones de pulso muy cortas. Los que se dirigen a la melanina están disponibles en distintas longitudes de onda: rubí (694 nm), alejandrita (755 nm) y Nd: YAG (532 nm o 1064 nm). Los resultados de estudios sobre su uso en melasma han sido decepcionantes, ya que los pacientes presentan recurrencia.<sup>8,13,14</sup>

Una nueva variante llamada de baja fluencia o Q-switched subtermolítico, también conocido como láser toning, usa fluencias más bajas que las que se utilizan tradicionalmente para tratar lesiones pigmentadas; en gran medida se usa la longitud de onda de 1064 nm, que penetra de manera más profunda en la dermis y respeta relativamente la epidermis, sin embargo requiere múltiples tratamientos en un intervalo corto (semanal) y tiene tasas de recurrencia a tres meses extremadamente altas (de 64 a 81%); además, en general el número de tratamientos requeridos es mayor que el de otras modalidades de tratamiento con luz y láser.<sup>8,14,52</sup> La hipopigmentación tipo confeti o leucodermia punteada es la complicación más temida de este tipo de láser, ya que la aplicación repetida puede afectar la función de melanocitos; esta alteración generalmente no responde bien al tratamiento y a menudo persiste durante varios años, por lo que se recomienda precaución.<sup>52</sup>

### Láser de resurfacing fraccionado no ablativo

El láser de resurfacing fraccionado funciona creando columnas selectivas de daño microtérmico rodeadas de áreas no tratadas, por lo que la recuperación es más rápida con menor inflamación y disminución del riesgo de cicatrices o despigmentación. A su vez, éste se clasifica en láser fraccionado no ablativo (LFNA) y láser fraccionado ablativo (LFA).<sup>8,21</sup>

Los dispositivos LFNA se dirigen a tejidos que contienen agua, y por lo tanto pueden causar daño coagulativo. Se utilizan cuatro longitudes de onda: 1440 nm, 1540 nm, 1550 nm y 1927 nm. El LFNA a 1440, 1540 y 1550 nm utiliza longitudes de onda que evitan la epidermis y penetran desde la unión dermoepidérmica hasta la dermis reticular (profundidad máxima de aproximadamente 1500 micras). El láser LFNA de 1927 nm sólo penetra aproximadamente 200 micras, que corresponde a la ubicación general del melasma epidérmico. La eliminación transepidérmica de estas zonas de tratamiento facilita la remoción de melanófagos dérmicos y es el mecanismo principal para mejorar el melasma. El LFNA a la longitud de onda de 1550 nm fue aprobado por la FDA desde 2005 para el tratamiento de pacientes con melasma. Esta modalidad de tratamiento parece ofrecer una respuesta más duradera en comparación con los tratamientos con LPI y láser Q-switched,

ya que aunque existe recurrencia, los datos sugieren que ocurre en tres meses a seis meses, mientras que la recurrencia con LPI y láser Q-switched tiende a ocurrir antes de tres meses, sin embargo la pigmentación postinflamatoria es un efecto secundario reportado en la mayoría de los ensayos clínicos, aparentemente relacionado con el calor que se genera durante el tratamiento. El número de tratamientos necesarios para un beneficio con LFNA es comparable con los que se informan para LPI (aproximadamente cuatro) y cerca de 50% menos en comparación con la terapia con láser Q-switched, que a menudo se realiza de forma semanal durante ocho a diez sesiones. Otro beneficio del LFNA es su capacidad para tratar una gama más amplia de tipos de piel, incluidos los fototipos Fitzpatrick III a VI.<sup>8,21</sup>

### Láser de resurfacing fraccionado ablativo

El láser de CO<sub>2</sub> emite una longitud de onda de 10600 nm, que es fuertemente absorbida por el agua en las células de la piel. La profundidad de penetración depende del contenido de agua y es independiente de la melanina o hemoglobina. Su aplicación fraccionada disminuye la lesión epidérmica, por lo que produce menos efectos adversos y menor riesgo de despigmentación. También se ha sugerido que esto permite el transporte de restos epidérmicos necróticos, incluida la melanina, a través de la unión dermoepidérmica.<sup>8</sup>

En el caso de láser Er:YAG (2940 nm) la absorción de la energía por el agua es 10 veces más eficiente que la del láser de CO<sub>2</sub> y permite una ablación del tejido más superficial con daño térmico mínimo. Existen muy pocos estudios sobre el uso de Er:YAG para tratar pacientes con melasma.<sup>8</sup>

### Láser de picosegundos

En esta modalidad de láser la duración del pulso es más corta y resulta en una fragmentación del pigmento con un menor efecto térmico debido a su potencial para funcionar a través de mecanismos fotoacústicos, por tanto, puede ser más eficiente en la eliminación de pigmento sin inducir daño térmico al tejido circundante. Actualmente se encuentra disponible en longitudes de onda de 532 nm, 755 nm y 1064 nm; y hasta el momento no se ha demostrado realmente su efectividad en pacientes con melasma.<sup>8,13,49</sup>

### Otros tipos de láser

Dentro de éstos se incluyen láseres de colorante pulsado (PDL; 585 nm) y el láser de bromuro de cobre (CuBr; 511-578 nm) dirigidos al componente vascular del melasma, sin embargo, hasta ahora no se ha observado un beneficio significativo.<sup>8</sup>

### Otras aplicaciones del láser

Se ha estudiado una técnica conocida como administración de medicamentos asistida por láser (AMAL) que consiste en la utilización de láser para facilitar la administración de medicamentos tópicos, ya que los láseres CO<sub>2</sub> o ablativos Er:YAG crean canales transepidérmicos que proporcionan acceso directo a capas más profundas de la piel.<sup>8</sup>

### Quimioexfoliación

Se ha utilizado como tratamiento complementario de segunda línea debido a su capacidad para aumentar el remodelado epidérmico y el recambio de queratinocitos. Consiste en la aplicación de una sustancia química sobre la piel que causa una descohesión epidérmica controlada, posteriormente induce regeneración para eliminar la melanina y detener la transferencia de melanosomas. Los resultados de estudios actuales son controvertidos, además de que carecen de una herramienta de evaluación objetiva. Los efectos adversos potenciales conocidos incluyen irritación de la piel e hiperpigmentación postinflamatoria. Entre los más comúnmente utilizados están el ácido glicólico (AG), ácido salicílico (AS) y ácido tricloroacético (TCA). El ácido glicólico se usa en concentraciones de 30 al 70% y el salicílico de 20 al 30%; usualmente se realizan sesiones semanales separadas por dos o tres semanas por cuatro a seis sesiones. El TCA en concentraciones de 10 al 35% causa una exfoliación superficial, y de 35 al 50% de profundidad media. Las sesiones pueden ser mensuales durante aproximadamente cuatro sesiones y se sugiere una a dos capas en la zona afectada. El punto final es el glaseado, que actúa como guía para la profundidad de la exfoliación. No se recomienda que se utilice con frecuencia en melasma y debe ser valorada cuidadosamente por el riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria incluso en concentraciones bajas, sobre todo en el caso de fototipos oscuros. Otras sustancias que también han sido utilizadas son a base de ácido láctico, ácido mandélico, Jessner —que es una combinación de ácido láctico, ácido salicílico y resorcinol—, así como ácido retinoico, con resultados variables.<sup>1,3,9,24,35,36,38</sup>

El tipo de producto, su concentración, número de capas aplicadas y el tiempo de contacto son los principales factores que suelen influir en la eficacia y los efectos adversos, y en el caso de los alfa-hidroxiácidos —como el ácido glicólico—, el pH y grado de neutralización también son factores determinantes.<sup>38</sup> Se sugiere la preparación de la piel con agentes despigmentantes tópicos como hidroquinona, retinoides, ácido kójico o ácido glicólico por un periodo de al menos cuatro semanas previo al procedi-

miento para garantizar una penetración uniforme y reducir el riesgo de complicaciones.<sup>24</sup>

### Agentes sistémicos (coadyuvantes orales)

#### Ácido tranexámico

No ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de melasma. Es un agente antifibrinolítico derivado de la lisina que actúa inhibiendo la enzima activadora de plasminógeno impidiendo así su conversión a plasmina. Se cree que posiblemente su efecto despigmentante está relacionado con su actividad antiplasmina, ya que los niveles elevados de ésta en los queratinocitos inducen síntesis de ácido araquidónico y aumentan los niveles de la hormona estimulante de melanocitos alfa (alfa-MSH), aumentando así la melanogénesis. Por otro lado, se ha postulado que causa una reducción de la angiogénesis debido a la disminución de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y la endotelina-1,3. Su administración vía oral es la que se ha evaluado en la mayoría de los estudios publicados, y hasta el momento se ha visto que es más efectivo en melasma refractario al tratamiento tópico estándar.<sup>3,37,39</sup>

Del Rosario y colaboradores<sup>41</sup> evaluaron la eficacia del ácido tranexámico frente a placebo y en un periodo de tres meses se encontró una reducción del 49% en la puntuación MASI frente al 18% para el grupo de control con placebo. También se ha estudiado su utilización con tratamientos de primera línea como HQ y CCT en los que se observó mayor eficacia con su uso concomitante.<sup>11,58,59</sup> La dosis administrada varía de acuerdo con diferentes publicaciones: entre 500 a 1 500 mg al día por un periodo de hasta seis meses, donde la más común es 250 mg dos veces al día durante ocho a doce semanas, sin que se hayan demostrado diferencias significativas en la eficacia del tratamiento entre las distintas dosis; sin embargo, la duración máxima segura del tratamiento y la dosis efectiva mínima aún se deben determinar, por lo que se sugiere la administración de dosis bajas por un periodo máximo de seis meses.<sup>12,28</sup> Usualmente la mejoría se observa en uno a dos meses de haber iniciado el tratamiento, con recurrencia reportada a partir de los dos meses de su suspensión y tasas de recaída desde 7,5 hasta 75% en melasma refractario.<sup>2,28,53</sup> Comúnmente es bien tolerado y los efectos observados con mayor frecuencia incluyen malestar gastrointestinal, oligomenorrea, cefalea y mialgias, que ocurren hasta en 37% de los pacientes. Entre las contraindicaciones para su uso se encuentran disfunción renal, malignidad, enfermedad cardiovascular, tratamiento anticoagulante actual e historia de enfermedad tromboembólica. Otros factores de riesgo tromboembólico como

embarazo, terapia hormonal o tabaquismo también deben considerarse como un criterio de exclusión, por lo que se debe hacer una evaluación y selección cuidadosa de los pacientes antes de iniciar el tratamiento.<sup>3,6,11,12,16,18,23,28,37,39,41</sup>

#### *Polipodium leucotomos*

Es un antioxidante derivado del helecho de calaguala que actúa como fotoprotector sistémico. Se ha propuesto que aumenta la expresión de metaloproteinasas de la matriz e inhibe la síntesis de colágeno, manteniendo la integridad estructural de la matriz extracelular típicamente afectada por la radiación UV. Se ha estudiado su eficacia y tolerabilidad en dosis de 480 mg a 1200 mg diariamente, sin efectos adversos importantes, sin embargo, la evidencia actual es limitada y sugiere su uso como coadyuvante.<sup>3,6,20,42</sup>

### Suplementos alimenticios

#### *Carotenoides*

Son pigmentos naturales sintetizados por plantas, algas y bacterias fotosintéticas, recientemente se han estudiado por sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y protectoras contra el fotodaño. Cuando se ingiere una cantidad alta se concentran en la piel. Son capaces de absorber la radiación ultravioleta, eliminar las especies reactivas de oxígeno producidas y además pueden bloquear la formación de melanina. Uno de los carotenoides más estudiados es el licopeno, derivado principalmente del tomate, el cual cuenta con una alta capacidad antioxidante que protege contra los efectos a corto y largo plazo del fotodaño.<sup>19</sup> También se han estudiado compuestos que pertenecen a la subclase de xantofila de los carotenoides no provitamina A, como la luteína y la zeaxantina, los cuales difieren de otros carotenoides por sus grupos hidroxilo libres que permiten la interacción con proteínas y lípidos de la membrana celular.<sup>42</sup>

El uso de carotenoides ha demostrado resultados favorables como terapia adyuvante en la despigmentación de la piel, además de que es relativamente segura, ya que su principal efecto secundario es el cambio de coloración de la piel, la cual adquiere un tono amarillo-naranja, especialmente con dosis altas por tiempo prolongado, sin embargo ésta es reversible tras su interrupción. Aun con lo anterior, se requieren más estudios para conocer sus efectos a largo plazo, así como las tasas de recaída cuando se suspende.<sup>6,19,42</sup>

#### *Melatonina*

Se trata de una hormona sintetizada y secretada por la glándula pineal, con propiedades antioxidantes. Se ha propuesto que funciona debido a su capacidad para re-

ducir los radicales libres inducidos por los rayos UV y a su capacidad de inhibir eficazmente la hormona estimulante de melanocitos alfa (alfa-MSH); se ha visto que también tiene efecto sobre otras hormonas involucradas en la patogénesis del melasma, como el estrógeno y la progesterona. En general, una dosis de hasta 10 mg al día se considera segura y bien tolerada en adultos, su principal efecto secundario es somnolencia leve y transitoria, sin embargo, se requiere mayor investigación sobre su uso en trastornos pigmentarios.<sup>6,11,42</sup>

#### *Pinus pinaster (procianidina)*

El extracto de corteza de pino marítimo francés (*Pinus pinaster*) tiene fuertes propiedades antioxidantes que llegan a ser mayores en comparación con las vitaminas C y E, es capaz de reciclar la vitamina C, regenerar la vitamina E y favorecer el aumento de las enzimas antioxidantes endógenas; además se cree que puede inhibir la expresión de los genes involucrados en la hiperpigmentación, sin embargo, el mecanismo exacto aún no se ha dilucidado. En general ha demostrado ser segura, bien tolerada, con efectos adversos mínimos, entre los cuales el más común es el sabor metálico que es reversible al suspender la terapia, no obstante su eficacia es cuestionable ya que, aunque se han realizado varios estudios que evalúan su efectividad, sólo uno cumplió los criterios de inclusión.<sup>6</sup>

### Nuevas opciones terapéuticas

#### *Ultrasonido de alta frecuencia*

Se ha visto que el ultrasonido focalizado de alta intensidad (UFAI) con transductor de 1.5 mm disminuyó la hiperpigmentación inducida por UVB tanto en la piel animal como humana. Las lesiones de coagulación térmica creadas por la energía ultrasónica suministrada se cree que eliminan la melanina y los restos de pigmentos; sin embargo, la desnaturalización del colágeno inducida térmicamente y la posterior remodelación podrían contribuir en mayor medida a la mejora del fotoenvejecimiento.<sup>1</sup>

#### *Micropunciones*

Se trata de un tratamiento complementario reciente que crea pequeños canales en la piel a través de agujas cortas y finas para administrar fármacos tópicos, ya que mejora su penetración.<sup>9,34,43,44</sup>

Debido a que promueve la proliferación de fibroblastos y la collagenogénesis en la dermis superior puede ayudar a restaurar el daño de la membrana basal en el melasma. Esta técnica puede resultar en una aplicación más profunda y uniforme de medicamentos en la epidermis y



la dermis, e incluso se ha observado despigmentación con su uso aislado; además, se trata de un procedimiento mínimamente invasivo que ha reportado ser eficaz y seguro con recuperación rápida postratamiento. Los efectos adversos reportados con frecuencia son eritema transitorio, edema, dolor y, en casos muy raros, hiperpigmentación postinflamatoria.<sup>9,17,27,34,43,44</sup>

La sugerencia de manejo con base en la literatura revisada se resume en la tabla 2.

## Conclusión

El melasma en un padecimiento que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes, sobre todo debido a su comportamiento crónico con presencia de recaídas frecuentes. Este artículo proporciona una actualización en el manejo del melasma ya que se han recopilado los tratamientos más utilizados y con evidencia de resultado en los últimos años. Tomando en cuenta lo anterior podemos concluir que el manejo del melasma continúa siendo un desafío, ya que con ninguna de las opciones terapéuticas disponibles actualmente se ha tenido una respuesta rápida, 100% efectiva o sostenida. Se han planteado nuevas opciones terapéuticas como el uso de tratamiento sistémico a base de ácido tranexámico con resultados prometedores, sin embargo, aún no se ha aprobado su uso para el tratamiento del melasma; asimismo se han estudiado y probado distintos compuestos naturales con propiedades despigmentantes y antioxidantes con la finalidad de lograr la respuesta deseada con un menor perfil de efectos secundarios. El estudio y comprensión de la fisiopatología de la enfermedad nos ayudará a encontrar nuevos blancos terapéuticos para desarrollar tratamientos dirigidos, que logren una mayor despigmentación y la prevención de la recurrencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kwon SH, Na JI, Choi JY y Park KC, Melasma: updates and perspectives, *Exp Dermatol* 2018; 28(6):704-8.
2. Spierings NMK, Melasma: a critical analysis of clinical trials investigating treatment modalities published in the past 10 years, *J Cosmet Dermatol* 2019;19(6):1284-9.
3. Mckesey J, Tovar-Garza A y Pandya AG, Melasma treatment: an evidence-based review, *Am J Clin Dermatol* 2019; 21(2):173-225.
4. Fioranelli M, Jafferany M, Wollina U, Tirant M, Thuong NV y Lotti T, New local treatments for different types of melasma: vascular type vs. nonvascular type. A randomized polycentric study, *Dermatol Ther* 2020; 33(3).
5. Kwon S-H, Hwang Y-J, Lee S-K y Park K-C, Heterogeneous pathology of melasma and its clinical implications, *Int J Mol Sci* 2016; 17(6):824.
6. Zhou LL y Baibergenova A, Melasma: systematic review of the systemic treatments, *Int J Dermatol* 2017; 56(9):902-8.
7. Atefi N, Dalvand B, Ghassemi M, Mehran G y Heydarian A, Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma, *Dermatol Ther* 2017; 7(3):417-24.
8. Trivedi M, Yang F y Cho B, A review of laser and light therapy in melasma, *Int J Womens Dermatol* 2017; 3(1):11-20.
9. Ogbechie-Godec OA y Elbuluk N, Melasma: an up-to-date comprehensive review, *Dermatol Ther* 2017; 7(3):305-18.
10. Nomakhosi M y Heidi A, Natural options for management of melasma, a review, *J Cosmet Laser Ther* 2018; 20(7-8):470-81.
11. Grimes P, Ijaz S, Nashawati R y Kwak D, New oral and topical approaches for the treatment of melasma, *Int J Womens Dermatol* 2019; 5(1):30-6.
12. Bala HR, Lee S, Wong C, Pandya A y Rodrigues M, Oral tranexamic acid for the treatment of melasma, *Dermatol Surg* 2018; 44(6):814-25.
13. Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach HJ et al, Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(6):987-1005.
14. Zubair R, Lyons AB, Vellaichamy G, Peacock A y Hamzavi I, What's new in pigmentary disorders, *Dermatol Clin* 2019; 37(2):175-81.
15. Yi J, Hong T, Zeng H, Li P, Li P, Wang S et al, A meta-analysis-based assessment of intense pulsed light for treatment of melasma, *Aesthetic Plast Surg* 2020; 44(3):947-52.
16. Ali FR, Oral tranexamic acid for the treatment of melasma, *Clin Exp Dermatol* 2018; 44(3):347-9.
17. Alster TS y Graham PM, Microneedling, *Dermatol Surg* 2018; 44(3):397-404.

**Tabla 2.** Tratamiento sugerido con base en los estudios revisados

Primera línea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de factores de riesgo o desencadenantes</li> <li>• Fotoprotección (física y de amplio espectro que incluya luz visible)</li> <li>• Despigmentantes tópicos como monoterapia o combinados en caso de melasma leve; combinados en caso de melasma moderado a severo durante tres meses. En caso de respuesta mantener durante seis meses (HQ de forma intermitente)</li> </ul>
Segunda línea	<b>En caso de respuesta insatisfactoria*</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quimioexfoliación: AG (30-70%), TCA (10-35%, valorar riesgo de HPI), AS (20-30%), Jessner (combinación de resolcinol, AS y AL), tretinoína (5-10%) o combinaciones</li> </ul>
Tercera línea	<b>En caso de respuesta insatisfactoria**</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Láser y terapia de luz: Q-switched Nd:YAG de baja fluencia (1064 nm) o picosegundos; LPI (fototipos claros)</li> </ul>
HQ: hidroquinona, AG: ácido glicólico, TCA: ácido tricloroacético, AS: ácido salicílico, AL: ácido láctico, LPI: luz pulsada intensa. * Combinado con terapia de primera línea. ** Considerar ácido tranexámico vía oral, 250 mg cada 12 horas, durante un periodo mínimo de tres meses como terapia adyuvante en pacientes sin riesgo de trombosis.	

18. Colferai MMT, Miquelin GM y Steiner D, Evaluation of oral tranexamic acid in the treatment of melasma, *J Cosmet Dermatol* 2018; 18(5):1495-501.
19. Gan WLTE, Double blind placebo controlled trial to evaluate of the effectiveness of a dietary supplement rich in carotenoids as adjunct to topical lightening cream for the treatment of melasma: a pilot study, *J Pigment Disord* 2015; 02(02).
20. Nestor MS, Berman B y Swenson N, Safety and efficacy of oral poly-podium leucotomos extract in healthy adult subjects, *J Clin Aesthet Dermatol* 2015; 8(2):19-23.
21. Kurmus G, Tatliparmak A, Aksoy B, Koç E, Serdar ZA y Ergin C, Efficacy and safety of 1927 nm fractional thulium fiber laser for the treatment of melasma: a retrospective study of 100 patients, *J Cosmet Laser Ther* 2019; 21(7-8):408-11.
22. Berardesca E, Rigoni C, Cantù A, Cameli N, Tedeschi A, Laureti T *et al*, Effectiveness of a new cosmetic treatment for melasma, *J Cosmet Dermatol* 2019; 19(7):1684-90.
23. Zhu CY, Li Y, Sun QN, Takada A y Kawada A, Análisis del efecto de diferentes dosis de ácido tranexámico oral en el melasma: un estudio prospectivo multicéntrico, *Eur J Dermatol* 2019; 29(1):55-8.
24. Sarkar R, Arsiwala S, Dubey N, Sidharth Sonthalia, Anupam Das, Latika Arya *et al*, Chemical peels in melasma: a review with consensus recommendations by Indian Pigmentary Expert Group, *Indian J Dermatol* 2017; 62(6):578-84.
25. Rajanala S, Maymone MBC y Vashi NA, Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies, *Dermatol Online J* 2019; 25(10):13030/qt47b7r28c.
26. Taghavi F, Banihashemi M, Zabolinejad N, Salehi M, Jaafari MR, Marhamati H *et al*, Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma, *J Cosmet Dermatol* 2018; 18(3):870-3.
27. Ismail ESA, Patsatsi A, El-Maged WMA, Nada EDAA, Efficacy of microneedling with topical vitamin C in the treatment of melasma, *J Cosmet Dermatol* 2019; 18(5):1342-7.
28. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA, Sanjay Rath, Sendhil Kumaran, Balakrishnan Nirmal *et al*, Evidence-based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma, *Indian Dermatol Online J* 2017; 8(6):406-42.
29. Sarkar R, Ailawadi P y Garg S, Melasma in men: a review of clinical, etiological, and management issues, *J Clin Aesthet Dermatol* 2018; 11(2):53-9.
30. Jin Y, Jiang W, Yao Y, Huang H y Huang J, Clinical efficacy of laser combined with menstrual regulation in the treatment of female melasma: a retrospective study, *Laser Med Sci* 2019; 34(6):1099-105.
31. Kim SJ, Park J-Y, Shibata T, Fujiwara R y Kang HY, Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma, *Clin Exp Dermatol* 2016; 41(5):480-5.
32. Kwon SH, Na JI, Choi JY y Park KC, Melasma: updates and perspectives, *Exp Dermatol* 2019; 28(6):704-8.
33. Sarkar R, Aurangabadkar S, Salim T, Anupam D, Swapnil S, Imran M *et al*, Lasers in melasma: a review with consensus recommendations by Indian Pigmentary Expert Group, *Indian J Dermatol* 2017; 62(6):585-90.
34. Lima EDA, Microneedling in facial recalcitrant melasma: report of a series of 22 cases, *An Bras Dermatol* 2015; 90(6):919-21.
35. Rodrigues M y Pandya AG, Melasma: clinical diagnosis and management options, *Aust J Dermatol* 2015; 56(3):151-63.
36. Sarkar R, Garg V, Bansal S, Sethi S y Gupta C, Comparative evaluation of efficacy and tolerability of glycolic acid, salicylic mandelic acid, and phytic acid combination peels in melasma, *Dermatol Surg* 2016; 42(3):384-91.
37. Taraz M, Niknam S y Ehsani AH, Tranexamic acid in treatment of melasma: a comprehensive review of clinical studies, *Dermatol Ther* 2017; 30(3).
38. Truchuelo M, Cerdá P y Fernández L, Peeling químico, una herramienta útil en la consulta, *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108(4):315-22.
39. Sheu SL, Treatment of melasma using tranexamic acid: what's known and what's next, *Cutis* 2018; 101(2):E7-E8.
40. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I y Hamzavi IH, The role of sunscreen in melasma and postinflammatory hyperpigmentation, *Indian J Dermatol* 2020; 65(1):5-10.
41. Del Rosario ED, Florez-Pollack S, Zapata L, Hernández K, Tovar-Garza A, Rodrigues M *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):363-9.
42. Juhasz MLW y Levin MK, The role of systemic treatments for skin lightening, *J Cosmet Dermatol* 2018; 17(6):1144-57.
43. Lima EVA, Lima MMDA, Paixão MP y Miot HA, Assessment of the effects of skin microneedling as adjuvant therapy for facial melasma: a pilot study, *BMC Dermatol* 2017; 17(1).
44. Ramaut L, Hoeksema H, Pirayesh A, Stillaert F y Monstrey S, Microneedling: where do we stand now? A systematic review of the literatura, *J Plast Reconstr Aesth* 2018; 71(1):1-14.
45. Passeron T y Picardo M, Melasma, a photoaging disorder, *Pigment Cell Melanoma Res* 2018; 31(4):461-5.
46. Zhang Y, Zheng X, Chen Z y Lu L, Laser and laser compound therapy for melasma: a meta-analysis, *J Dermatolog Treat* 2019; 31(1):77-83.
47. Bagherani N y Smoller BR, Efficacy of topical tranexamic acid in the treatment of melasma, *Dermatol Ther* 2016; 29(6):389-90.
48. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, Montaudie H, Castela E, Lacour J-P *et al*, Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial, *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(1).
49. Chalermchai T y Rummaneethorn P, Effects of a fractional picosecond 1064 nm laser for the treatment of dermal and mixed type melasma, *J Cosmet Laser Ther* 2017; 20(3):134-9.
50. Wang JV, Jhavar N y Saedi N, Tranexamic acid for melasma: evaluating the various formulations, *J Clin Aesthet Dermatol* 2019; 12(8):E73-E74.
51. Arellano Mendoza I, Ocampo Candiani JJ, Rodríguez Castellanos MA, Jesús Silva MA, Estrada Aguilar L *et al*, Guías de diagnóstico y manejo de melasma, *Dermatología CMQ* 2017; 16(1):12-23.
52. Shah S y Aurangabadkar S, Laser toning in melasma, *J Cutan Aesthet Surg* 2019;12(2):76.
53. Lee HC, Thng TGS y Goh CL, Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: a retrospective analysis, *J Am Acad Dermatol* 2016; 75(2):385-92.
54. Arrowitz C, Schoelermann AM, Mann T, Jiang LI, Weber T y Kolbe L, Effective tyrosinase inhibition by thiamidol results in significant improvement of mild to moderate melasma, *J Invest Dermatol* 2019; 139(8).
55. Mazurek K y Pierzchała E, Comparison of efficacy of products containing azelaic acid in melasma treatment, *J Cosmet Dermatol* 2016; 15(3):269-82.
56. Gong Z, Lai W, Zhao G, Wang X, Zheng M, Li L *et al*, Efficacy and safety of fluocinolone acetonide, hydroquinone, and tretinoin cream in chinese patients with melasma: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study, *Clin Drug Invest* 2015; 35(6):385-95.
57. Kasraee B, Mansouri P y Farshi S, Significant therapeutic response to cysteamine cream in a melasma patient resistant to Kligmans formula, *J Cosmet Dermatol* 2018; 18(1):293-5.
58. Lajevardi V, Ghayoumi A, Abedini R *et al*, Comparison of the therapeutic efficacy and safety of combined oral tranexamic acid and topical hydroquinone 4% treatment vs. topical hydroquinone 4% alone in melasma: a parallel-group, assessor-and analyst-blinded, randomized controlled trial with a short-term follow-up, *J Cosmet Dermatol* 2017; 16(2):235-42.
59. Padhi T y Pradhan S, Oral tranexamic acid with fluocinolone-based triple combination cream versus fluocinolone-based triple combination cream alone in melasma: an open labeled randomized comparative trial, *Indian J Dermatol* 2015; 60(5):520. DOI:10.4103/0019-5154.164416.
60. Lyons AB, Trullas C, Kohli I, Hamzavi IH y Lim HW, Photoprotection beyond ultraviolet radiation: a review of tinted sunscreens, *J Am Acad Dermatol* 2020; S0190-9622(20)30694-0.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en DCMQ y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del **31 de enero de 2021** a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 5659-9416, 5575-5171.

**Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.**

## Cuestionario

### Actualidades en el tratamiento de melasma

- Se considera parte de las metas en el tratamiento del melasma:
  - Reducir la intensidad del pigmento
  - Disminuir el área de mancha
  - Prevenir la recurrencia y mejorar la calidad de vida del paciente
  - Todas las anteriores
- Constituye la piedra angular en el tratamiento del melasma:
  - Fotoprotección
  - Hidroquinona
  - Crema de combinación triple
  - Ácido tranexámico
- ¿En qué consiste la fórmula de Klingman?
  - Hidroquinona 5%, tretinoína 0.1% y dexametasona 0.1%
  - Hidroquinona 4%, tretinoína 0.05%, acetónido de flucinolona al 0.1%
  - Hidroquinona 5% y tretinoína 0.1%
  - Ninguna de las anteriores
- Tratamiento cuyo efecto despigmentante posiblemente está relacionado con su actividad antiplasmina, causando con ello una disminución en la síntesis de ácido araquidónico y consecuentemente en los niveles de la hormona estimulante de melanocitos alfa reduciendo así la melanogénesis:
  - Carotenoides
  - Ácido tranexámico
  - Procianidina
  - Polipodium leucotomos
- Consiste en la aplicación de una sustancia química sobre la piel que causa una descohesión epidérmica controlada y posteriormente induce regeneración para eliminar la melanina:
  - Administración de medicamentos asistida por láser
  - Micropunciones
  - Ultrasonido de alta frecuencia
  - Quimioexfoliación
- En el tratamiento del melasma la utilización de láser y terapias con luz se sugiere en combinación con otros agentes tópicos que inhiban la producción y/o transferencia de melanina:
  - Verdadero
  - Falso
- Representa una opción de tratamiento de tercera línea, en particular para pacientes con melasma refractario. Actúa acelerando la eliminación de la melanina pero no su producción.
  - Quimioexfoliación
  - Láser y terapias con luz
  - Micropunciones
  - Tiamidol
- Terapia cuya ventaja principal en el manejo del melasma es su espectro de longitudes de onda que permite la penetración a varios niveles de la piel:
  - Láser Q-switched
  - Luz pulsada intensa
  - Láser de picosegundos
  - Todas las anteriores
- Procedimiento que consiste en la creación de pequeños canales en la piel a través de agujas cortas y finas para administrar fármacos tópicos:
  - Quimioexfoliación
  - Ultrasonido de alta frecuencia
  - Láser fraccionado no ablativo
  - Micropunciones
- Inhibidor potente de la tirosinasa que ha mostrado ser superior a otros despigmentantes utilizados con frecuencia en el tratamiento del melasma, como la hidroquinona:
  - Niacinamida
  - Ácido azelaico
  - Tiamidol
  - Ácido kójico