

REPASANDO EN AP

Melasma en Atención Primaria

Juárez Jiménez M^aV¹, De La Cruz Villamayor JA², Baena Bravo AJ³

¹Médico de familia. Centro de Salud de Porcuna (Jaén)

²Enfermero de Atención Primaria. Centro de Salud de Vilches (Jaén). Graduado en Podología

³Enfermero de Área Quirófano. Hospital Reina Sofía (Córdoba). Graduado en Podología

CORRESPONDENCIA

María de la Villa Juárez Jiménez

E-mail: mariavillajuarezjimenez@gmail.com

Recibido el 09-08-2017; aceptado para publicación el 02-10-2017
Med fam Andal. 2017; 2: 168-175

DEFINICIÓN

El melasma, paño, cloasma o la “máscara del embarazo” es una hipermelanosis adquirida simétrica, caracterizada por máculas hiperpigmentadas, marrónáceas, grises o incluso azuladas, asintomáticas e irregulares, que suelen ser bilaterales, localizadas con mayor frecuencia en zonas expuestas al sol como la cara, preferentemente mejillas, frente, labio superior, nariz y mentón; cuello, hombros, escote y más raramente los antebrazos (1). Es fundamentalmente un problema estético. Puede afectar a la autoestima y provocar rechazo a mostrar las zonas de la piel hiperpigmentadas. En muchas ocasiones se resuelve con el tiempo y en otras, es necesario recibir tratamientos para eliminar las manchas en la piel.

PREVALENCIA

Es un problema relativamente común, se presenta más en las mujeres (90% casos) (2), especialmente las de piel más oscura, mujeres de mediana edad, aunque en los últimos años existe un aumento del porcentaje de hombres afectados (3). En raras ocasiones persiste después de la menopausia. Se manifiesta principalmente en mujeres de origen hispánico, asiático, nortea-

fricano, afroamericano, indio, árabe, europeos mediterráneos, americanos, judíos, alemanes y rusos (4). En razas de piel oscura (hindús), puede observarse desde la infancia. El tener un familiar afectado de melasma aumenta las probabilidades de padecerlo, especialmente en los hombres, hay una base genética que predispone al melasma.

La causa es desconocida, aunque hay múltiples factores etiopatogénicos que activan descontroladamente las células encargadas de la pigmentación de la piel (melanocitos):

- Factores genéticos (5).
- Factores hormonales: anticonceptivos (niveles de estrógenos), embarazo (niveles de progesterona) “cloasma gravídico” o “máscara gestacional”.
- Embarazo (con una prevalencia de hasta el 50%): en ocasiones se usa el término cloasma, pero es preferible melasma.
- Exposición intensa a los rayos de luz ultravioleta y solar activan la formación de melanina en la piel. Exponerse al sol hace que el melasma tenga más probabilidad de desarrollarse. Es más común en los climas tropicales (6).

- Toma de anticonceptivos orales: en ocasiones desaparece al suspender su ingesta.
- Terapia hormonal sustitutiva.
- Terapia estrogénica en cáncer de próstata.
- Disfunción tiroidea: cuatro veces más frecuente que en los controles (7).
- Cosméticos: causando algún proceso irritativo o alérgico.
- Fármacos fototóxicos.
- Antiepilépticos.
- Estrés: produce una sobreproducción de los melanóforos, aunque no se han relacionado las situaciones de estrés con aparición de melasma; el estrés puede empeorar el melasma ya existente, y hacerlo resistente al tratamiento.

En muchos casos, coinciden diversos factores, que hacen que se mantenga el proceso. Puede desaparecer durante el invierno y reaparecer en verano después de una exposición solar.

En algunos casos su inicio coincide con el inicio de un tratamiento anticonceptivo o durante el embarazo. En un 50% de las mujeres no se demuestra ningún desencadenante claro (excepto el sol).

CLÍNICA

En la cara (la zona donde se observa con mayor frecuencia) se definen los patrones de hiperpigmentación centrofacial, malar y mandibular y 3 variedades, según afecte a epidermis, dermis o ambas (tipo mixto) (8):

- Centrofacial (el más frecuente: 66%): frente, nariz, mentón, zona supralabial y la parte central de las mejillas.
- Malar (20%): mejillas y nariz.
- Mandibular (15%): área mandibular.

El principal síntoma del melasma es la hiperpigmentación de la piel que puede provocar sufrimiento respecto a la apariencia. Los cambios en el color de la piel son de color marrón (Imagen), gris, azulado y simétrico, muy irregular, que dan un aspecto de suciedad, no tienen síntomas asociados como prurito, dolor, quemazón, ni alteraciones de la sensibilidad. Por lo general aparecen en las mejillas, en la frente, en la nariz y en el labio superior. Puede aparecer prurito en algunos casos. Se suele ir desarrollando gradualmente. No existen otros síntomas más que los estéticos.

miento respecto a la apariencia. Los cambios en el color de la piel son de color marrón (Imagen), gris, azulado y simétrico, muy irregular, que dan un aspecto de suciedad, no tienen síntomas asociados como prurito, dolor, quemazón, ni alteraciones de la sensibilidad. Por lo general aparecen en las mejillas, en la frente, en la nariz y en el labio superior. Puede aparecer prurito en algunos casos. Se suele ir desarrollando gradualmente. No existen otros síntomas más que los estéticos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es clínico (forma y color típico sin otros síntomas acompañantes) (9).

La luz de Wood (compuesta por una lámpara de mercurio que emite radiación ultravioleta a una longitud de onda de entre 320 y 400 nm, llegan hasta la dermis y permite distinguir fácilmente resaltando las zonas de la piel que tienen exceso de melanina) puede tener utilidad para el diagnóstico diferencial y el pronóstico. La variedad que afecta a la epidermis se oscurece más con la luz de Wood y responde mejor al tratamiento.

Imagen. Máculas hiperpigmentadas marrónáceas e irregulares en mejilla izquierda



Se puede realizar una analítica básica de sangre para descartar otras enfermedades.

Cuando las alteraciones de la piel se asemejan a otras enfermedades y se duda del diagnóstico del melasma, es necesario realizar una biopsia de piel (10).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse de otros procesos que dan lugar a máculas oscuras adquiridas de la piel (hiperpigmentaciones), como lesiones observadas después de un proceso inflamatorio (hiperpigmentación post-inflamatoria; después de quemaduras, eczemas etc.) o secundarias a fármacos (11). En estos procesos, las lesiones no suelen ser simétricas.

TRATAMIENTO

Antes de explicar los diversos tratamientos, se le informa que en muchas ocasiones el melasma desaparece por sí solo. Se debe identificar la causa que desencadena el exceso de pigmentación de la piel y eliminarla (en el cloasma gravídico hay que esperar a la finalización del embarazo).

El melasma es un problema pigmentario de la piel muy prevalente, que tiende a cronificarse cuando suponga una molestia estética para el paciente se puede tratar con diferentes métodos. El tratamiento se basa en producir un blanqueamiento de las lesiones, aunque hay una importante tendencia a las recidivas. Se informa al paciente de las expectativas reales de su tratamiento y se selecciona la terapia más indicada según el tipo de melasma y la etiopatogenia del mismo (12). Suelen ser tratamientos a largo plazo y se basan en:

A) Prevención:

- Evitar la incidencia directa del sol o los sistemas lumínicos que inducen un aumento de las lesiones.
- Filtros solares de alta protección (superiores a un FP 50), tanto en verano como en invierno

previene el melasma, cáncer de piel y arrugas. Si no se utilizan cremas fotoprotectoras una vez instaurado el melasma, las probabilidades de que éste sea resistente al tratamiento y se cronifique son muy elevadas (13).

- Evitar cosméticos irritantes. Es bastante frecuente que algunos cosméticos sufran una activación cuando se exponen al sol, ya sea una vez aplicados sobre la piel o dentro del envase y producen una reacción inflamatoria.
- Usar maquillaje que se adecuen al correcto tono de piel de cada paciente para camuflar los melasmas que no se puedan o no se quieran tratar (es un problema estético).

B) Tratamiento para conseguir el blanqueo o eliminación de las lesiones, las vías tradicionales para tratarlo consisten en:

- **Despigmentar:** para conseguir una descamación de las células pigmentadas, se puede actuar sobre los corneocitos germinativos con alfa-hidroxiácidos (AHAs) al 8-20%, que rompen los enlaces entre ellos. También se puede actuar sobre los corneocitos maduros superficiales mediante agentes fenolados, resorcina, ácido salicílico, ácido tricloroacético, ácido retinoico o fotopeeling de luz no coherente o coherente.
- **Bloquear la síntesis de melanina:** el objetivo es intervenir en alguna de las etapas de su proceso metabólico con activos como hidroquinona al 2-5%, ácido ascórbico, ácido azelaico o ácido kójico que inhiben la tirosinasa. Otras sustancias como las derivadas del mercurio, el glutatión, la cisteína y las sulfhidrilaminas, reaccionan con el cobre de la tirosinasa. Las opciones alternativas para intervenir en la producción del pigmento consisten en utilizar despigmentantes que reaccionan con los precursores, compiten con la tirosina, controlan el estrés oxidativo o desvían la producción de eumelanina a feomelanina.

Fármacos: producen una inhibición de la formación de melanina por diversos mecanismos.

Tópicos:

- **Hidroquinona:** compuesto hidroxifenólico que inhibe la conversión de DOPA a melanina por la inhibición de la tirosinasa. Es el producto más utilizado en el tratamiento del melasma, a una concentración que varía entre el 2 y el 5% en forma de crema, gel o lociones, aunque no parece haber diferencias clínicamente relevantes en cuanto a eficacia (responden al tratamiento el 60- 90% de los pacientes tratados). Los productos que venden sin necesidad de receta médica tienen una concentración menor de hidroquinona y, por lo tanto, son menos efectivos.

Se aplica durante la noche. Los efectos despigmentantes se hacen evidentes después de 5-7 semanas y suelen precederse de eritema y descamación leve. Las reacciones adversas dependen de la dosis y del tiempo de tratamiento. Las más frecuentes son: eritema, quemazón, milium coloide, dermatitis, decoloración de las uñas e hipermelanosis postinflamatoria paradójica. La "despigmentación en confeti" (hipomelanosiguttata) solo se observa con el uso de las concentraciones superiores al 2%. La ocronosis se ha notificado en personas de raza negra tras el uso prolongado de concentraciones altas.

El tratamiento debe mantenerse entre 3-12 meses. El uso de un protector solar mejora su eficacia.

Usada en combinación con otros agentes (ácido retinoico, corticoides) puede ser más eficaz: hidroquinona al 2 ó 4% en combinación con ácido glicólico o con ácido retinoico. También se combinan con la hidroquinona el ácido kójico, ácido tióico, ácido elágico, ácido azelaico y arbutina (precursora de la hidroquinona) (14). Se obtiene una mejoría si se sigue un tratamiento diario (1 vez/día) a partir de los 3 meses de tratamiento, y seguir posteriormente un mantenimiento durante largos períodos. En verano, se aconseja reducir su aplicación (por un riesgo de irritación).

- **Tretinoína** o ácido retinoico reduce la hiperpigmentación través de la inducción de descamación y de un efecto inhibitorio sobre la tirosinasa. Se utiliza a concentración del 0,05-0,1% y produce eritema y descamación

de la zona en un 88% de los pacientes. También puede haber hiperpigmentación postinflamatoria. La tetrinoína puede utilizarse sola o junto con la hidroquinona. Tiene el mismo efecto aclarador sobre la piel.

- **Adapaleno.** Es un retinoide. La aplicación en gel al 0,1% obtiene resultados similares al ácido retinoico al 0,05%.
- **Ácido azelaico.** Tiene acción antiproliferativa y citotóxica en los melanocitos, mediada por la inhibición de la actividad oxidoreductasa mitocondrial y síntesis de ADN. No tiene ningún efecto sobre la piel normal, esta especificidad se puede atribuir a sus efectos selectivos sobre los melanocitos anormales. Se desarrolló inicialmente para el tratamiento del acné y rosácea, pero debido a su efecto sobre la tirosinasa y efectos aclaradores de la piel, también se utiliza para tratar los trastornos de hiperpigmentación. Está disponible en forma de crema a una concentración de 15% a 20%. Los efectos adversos son eritema, prurito y quemazón.
- **Rucinol.** El rucinol (4-n-butylresorcinol) es un derivado del resorcinol, tiene acción inhibitoria de la tirosinasa y de la proteína relacionada con la tirosinasa-1 (TRP-1). Se utiliza en crema al 0,1%.
- **Ácido kójico.** Inhibe la producción de tirosinasa libre y es un potente antioxidante. Su efecto a concentraciones del 1-4% parece similar a las anteriores terapias, aunque es más irritante. Tiene efectos aclaradores de la piel (también se utiliza en la rosácea o acné). Es una alternativa terapéutica de segunda línea, reservada para cuando fallan o no se toleran otras terapias.
- **Combinaciones.** La triple combinación (hidroquinona al 4%, tretinoína al 0,05% y acetónido de fluocinolona al 0,01%) es más eficaz que la hidroquinona sola y que las combinaciones dobles de tretinoína e hidroquinona, tretinoína y fluocinolona o hidroquinona y fluocinolona. Su tolerancia y seguridad a largo plazo es satisfactoria, aunque el tratamiento esteroideo limita su uso prolongado. Los corticosteroides tienen un efecto aclarador en la piel, pero la potencia del corticoide debe ser pequeña para evitar efectos secundarios a largo plazo (15).

Peeling: Se combinan los productos anteriores, añadiéndose sustancias queratolíticas (ácido salicílico, glicólico y tricloroacético entre otros) (16). La exfoliación química o microdermabrasión elimina las capas superficiales de la piel en varias sesiones suficientemente separadas en el tiempo.

Terapias físicas (Láseres) (17-28): Son tratamientos caros, con una eficacia variable, a menudo inferior a los tratamientos tópicos, y que deben combinarse con los tratamientos anteriores y no evitan las recurrencias.

- Láseres de alejandrita, rubí, o Nd: YAG (neodimio-ya) de emisión en Q-Switched: baja eficacia y riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria y recidivas
- Láseres fraccionados: resultados aceptables, pero no evitan las recidivas.
- Luz intensa pulsada: resultados aceptables.

Estos tratamientos han de combinarse con los tratamientos preventivos y de blanqueamiento.

Los tratamientos más utilizados son: protectores solares (recomendados sistemáticamente), cremas blanqueadoras (hidroquinona), cremas para el acné (ácido azelaico), retinoides tópicos (tretinoína) y tratamientos exfoliantes (ácido glicólico). Se utilizan por separado o en combinación, doble o triple. Las exfoliaciones químicas (peeling) o terapias láser pueden ser útiles para tratar el melasma, pero también pueden producir hiperpigmentación adicional no deseada (29).

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE MELASMA

Pieles claras y melasma epidérmico

Tratamiento que combina la exfoliación o el efecto peeling intenso, de tipo medio con la aplicación de despigmentantes.

El objetivo del peeling es producir la renovación de una capa epidérmica para acelerar la despigmentación y favorecer la llegada de agentes despigmentantes a mayor profundidad, se recomienda un tratamiento en el que se asocia un peeling químico con isotretinoína al 0,15% simultáneamente con hidroquinona al 4% (a más del 5% la hidroquinona tiene un alto efecto irritativo que puede originar hiperpigmentación secundaria por rebote).

Se sigue de una pauta de mantenimiento discontinua con el despigmentante, pero se continúa con la protección solar, para así reducir el riesgo de posibles recurrencias.

Se pauta cremas calmantes a aplicar durante 7 días con una composición rica en: lactil, perhidroscualeno, glicerol, isoflavonas de soja, lactokinona, aloe vera.

A los 10 días se procede a la eliminación de las manchas residuales con una crema con: isotretinoína al 0.025%, hidroquinona al 4%, hidrocortisona al 0.5% y debe mantenerse durante 3 meses.

Tras los tres primeros meses se puede pasar a un tratamiento de mantenimiento suave con composición a base de ácido kójico y vitamina C como antipigmentario y calmante.

Se debe pautar una protección solar rigurosa.

Pieles oscuras o sensibles (30)

Tratamiento progresivo, para evitar las irritaciones excesivas en casos de pieles muy sensibles y para evitar las hiperpigmentaciones postinflamatorias procedentes de la melanogénesis tardía, propias de los fototipos altos de piel.

Para evitar un tratamiento de exfoliación muy agresivo y para prevenir la hiperpigmentación postinflamatoria, se recomienda al paciente que se aplique una crema despigmentante 15 días antes del tratamiento compuesta de: ácido elágico, polifenol (supresor de la tirosinasa de los melanocitos), lactokinona (revitalizante y regulador de la actividad de los melanocitos por ser antiirritante).

Se realiza un peeling despigmentante con: resorcinol 14% (queratolítico), salicílico 2% (que-

ratolítico), ácido kójico (despigmentante), ácido cítrico (despigmentante y antiinflamatorio), hidroquinona al 2% (no a más concentración por ser irritante y puede cursar con hiperpigmentación inflamatoria).

Después volver a aplicarse la crema del pretratamiento como antiirritante y preventiva de las repigmentaciones.

Las cremas de mantenimiento deben aplicarlas durante un mínimo de 3 meses.

Es posible realizar este tipo de peeling cada 2-3 semanas las veces que se considere oportunas, pero no más de cuatro.

Una vez realizadas 3 sesiones, si el paciente no mejora se puede aplicar un tratamiento fototérmico.

Melasma resistentes

Suelen ser los intradérmicos. Se recomienda repetir el tratamiento si no se ha conseguido resultado con la primera fase. En ocasiones, se refuerza con una sesión de luz pulsada intensa (IPL) suave, para tratar de eliminar parte de los melanófagos dérmicos, sin irritar la piel y no desencadenar la reacción inflamatoria.

ÁCIDO TRANEXÁMICO

Fármaco procoagulante que se usa por vía oral comúnmente utilizado como agente hemostático para controlar procesos hemorrágicos en pacientes con hemofilia o situaciones de hiperfibrinólisis, favorece la coagulación inhibiendo a la plasmina. El uso off-label es la práctica de prescribir medicamentos autorizados para usos no autorizados (uso de medicamentos en indicaciones distintas de las autorizadas) y satisfacer las necesidades especiales de un individuo ya sea para un grupo de edad distinto, patologías, dosis o formas de administración diferentes a la indicación oficial que figura en el prospecto. Como tratamiento del melasma no aparece en la ficha técnica del fármaco y la indicación debe hacerse bajo esta figura, siendo fundamentales: la explicación al paciente de esta circunstancia,

de las características del medicamento y la firma del consentimiento informado (31).

El mecanismo por el que el ácido tranexámico consigue despigmentar es inhibiendo la unión del plasminógeno a los queratinocitos (células superficiales de la epidermis). Esto a su vez disminuye la formación de ácido araquidónico que redundaría en menos prostaglandinas y leucotrienos. Esta disminución de mediadores inflamatorios tiene un efecto inhibitorio de la enzima tirosinasa que regula la formación del pigmento melanina. La plasmina actúa en la liberación del factor de crecimiento del fibroblasto (FGF) que a su vez es un efectivo estimulador del crecimiento del melanocito (fabricante último del pigmento melanina) (32).

Los estudios histológicos en los casos de mejoría, muestran una disminución de la pigmentación epidérmica, de los vasos sanguíneos y de las células cebadas o mastocitos en la piel aclarada (33).

En adultos con melasma se han utilizado dosis orales de 250 mg dos veces al día durante 2 semanas y luego 250 mg una vez al día hasta completar 6 meses (consigue una alta satisfacción en más del 60% de casos y con un índice de repigmentación bajo tras el cese del tratamiento) (34). Pacientes tratados con ácido tranexámico por vía oral durante una media de 4 meses han manifestado resultados buenos con mejoría del melasma en casi el 90% de los pacientes (35). Los mejores resultados los tienen aquellas personas sin antecedentes familiares de melasma, los pacientes cuyo melasma aparece por primera vez con más edad y aquellos melasma de mayor tiempo de evolución (36).

La dosis en melasma es de 1/3 a 1/5 de la que se maneja por motivos de coagulación (hemostasia) para los casos de exceso de sangrado. Los valores de tiempo de protrombina y tromboplastina parcial activada no se alteran durante el tratamiento, pero se aconseja el control de los mismos. Los resultados están más relacionados con el tiempo de toma del fármaco que con el aumento de la dosis. Los efectos secundarios a esta dosis son bien tolerados y consisten básicamente en dolor abdominal y disminución del sangrado menstrual.

Se deben excluir de la prescripción de ácido tranexámico vía oral pacientes con historia de trombosis venosa, ictus o angina de pecho.

Los factores de riesgo trombótico a valorar son: altas dosis de ácido tranexámico (no es el caso del melasma), enfermedades concomitantes, edad adulta y toma de anticonceptivos.

Los efectos secundarios del ácido tranexámico son poco frecuentes e incluyen reacciones alérgicas, formación de trombosis en personas predispuestas, dolor abdominal o migraña.

Aunque se han popularizado los productos cosméticos con ácido tranexámico tópico (crema al 5%) no muestran eficacia en el tratamiento del melasma. Aunque administrado subcutáneamente en microinyecciones, el ácido tranexámico reduce en cierta medida la extensión del melasma, al menos en mujeres de raza asiática (37).

La mesoterapia con ácido tranexámico comienza con la desinfección de la piel. A continuación, se aplica una mascarilla anestésica para evitar molestias y se infiltra mediante microinyecciones intradérmicas ácido tranexámico. Finalmente se aplica una mascarilla hidratante y regenerante, a base de factores de crecimiento, que promueve una nutrición y curación intensiva de la piel. La duración de la sesión es de unos 40-45 minutos. En cuanto a la pauta de tratamiento, en general, para lograr un efecto notable se recomienda 1 sesión a la semana durante 30-45 días y quincenal durante 3 meses. Tras finalizar la mesoterapia, se potencia el tratamiento con ácido tranexámico por vía oral.

PRONÓSTICO

El melasma con frecuencia desaparece a lo largo de varios meses tras haber suspendido los medicamentos hormonales o cuando el embarazo termina. Puede reaparecer en futuros embarazos, si usa estos medicamentos nuevamente o si hay exposición al sol.

La duración del melasma es variable, aunque suele durar años, con aumentos de coloración durante los meses de exposición solar (verano). Los tratamientos utilizados intentan reducir o paliar las lesiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salim A, Rajaratnam R, Domanne ES. Melasma. Evidence-Based Dermatology. 2014;3:470-485.
2. Krupa Shankar DSR, Somani VK, Kohli M, Sharad J, Ganjoo A, Kandhari S, et al. A cross-sectional, multicentric/clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatology and therapy*. 2014; 4(1): 71-81.
3. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *Anais brasileiros de dermatología*. 2014;89(5): 771-782.
4. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Carlos Filho AS, Kalil CLP, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *International journal of dermatology*. 2014; 53(4): 440-444.
5. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013; 133(1): 191-200.
6. Passeron T. Melasmapathogenesis and influencing factors—an overview of the latest research. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27(s1): 5-6.
7. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Miot LDB, Miot HA. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2014; 171(3): 588-594.
8. Tamega AD, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27(2): 151-156.
9. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 70(2): 369-373.
10. Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. *The American Journal of Dermatopathology*. 2011; 33(3): 291-295.
11. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian journal of dermatology*. 2011; 56(4): 380.
12. Ballarefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. *DermatolSurg*. 2012;38(7 Pt 1):971-84.
13. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A, et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatology and therapy*. 2014;4(2): 165-186.

14. Sardesai VR, Kolte JN, Srinivas BN. A clinical study of melasma and a comparison of the therapeutic effect of certain currently available topical modalities for its treatment. *Indian journal of dermatology*. 2013; 58(3): 239.
15. Monteiro RC, Kishore BN, Bhat RM, Sukumar D, Martis J, Ganesh HK. A comparative study of the efficacy of 4% hydroquinone vs 0.75% kojic acid cream in the treatment of facial melasma. *Indian journal of dermatology*. 2013; 58(2): 157.
16. Arellano I, Cestari T, Ocampo Candiani J, Azulay Abulafia L, Bezerra Trindade Neto P, Hexsel D, et al. Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long standing clinical severity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2012; 26(5): 611-618.
17. Tournalaki A, Galimberti MG, Pellacani G, Bencini PL. Combination of fractional erbium-glass laser and topical therapy in melasma resistant to triple-combination cream. *Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25(3):218-222.
18. Shin JU, Park J, Oh SH, Lee JH. Oral Tranexamic Acid Enhances the Efficacy of Low Fluence 1064 Nm Quality Switched Neodymium Doped Yttrium Aluminum Garnet Laser Treatment for Melasma in Koreans: A Randomized, Prospective Trial. *Dermatologic Surgery*. 2013; 39(3pt1): 435-442.
19. Passeron T, Fontas E, Kang HY, Bahadoran P, Lacour JP, Ortonne JP. Melasma treatment with pulsed-dye laser and triple combination cream: a prospective, randomized, single-blind, split-face study. *Archives of dermatology*. 2011; 147(9): 1106-1108.
20. Rivas S, Pandya AG. Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review. *American journal of clinical dermatology*. 2013; 14(5): 359-376.
21. Massaki N, Eimpunth S, Fabi SG, Guiha I, Groff W, Fitzpatrick R. Treatment of melasma with the 1,927 nm fractional thulium fiber laser: A retrospective analysis of 20 cases with long term follow up. *Lasers in surgery and medicine*. 2013; 45(2): 95-101.
22. Sim JH, Park YL, Lee JS, Lee SY, Choi WB, Kim HJ, et al. Treatment of melasma by low-fluence 1064 nm Q-switched Nd: YAG laser. *Journal of Dermatological Treatment*. 2014; 25(3): 212-217.
23. Na SY, Cho S, Lee JH. Intense pulsed light and low-fluence Q-switched Nd: YAG laser treatment in melasma patients. *Annals of dermatology*. 2012; 24(3): 267-273.
24. Sabrina Fabi MD, Mitchel P. Treatment of melasma and the use of intense pulsed light: a review. *J Drugs Dermatol*. 2012;11(11): 1316-1230.
25. Figueiredo Souza L, Trancoso Souza S. Single session intense pulsed light combined with stable fixed dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. *Dermatologic therapy*. 2012; 25(5): 477-480.
26. Kim JE, Chang SE, Yeo UC, Haw S, Kim IH. Histopathological study of the treatment of melasma lesions using a low fluence Q switched 1064 nm neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. *Clinical and experimental dermatology*. 2013; 38(2): 167-171.
27. Polder KD, Bruce S. Treatment of Melasma Using a Novel 1,927 nm Fractional Thulium Fiber Laser: A Pilot Study. *Dermatologic Surgery*. 2012; 38(2): 199-206.
28. Kauvar AN. Successful treatment of melasma using a combination of microdermabrasion and Q switched Nd: YAG lasers. *Lasers in surgery and medicine*. 2012; 44(2): 117-124.
29. Arora P, Sarkar R, Garg VK, Arya L. Lasers for treatment of melasma and post-inflammatory hyperpigmentation. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2012; 5(2): 93.
30. Sarkar R, Bansal S, Garg VK. Chemical peels for melasma in dark-skinned patients. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2012;5(4): 247.
31. Karn DKS, Amatya A, Razouria EA, Timalsina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu University Medical Journal*. 2014; 10(4): 40-43.
32. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd: YAG laser. *Journal of Dermatological Treatment*. 2013;24(4): 292-296.
33. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27(8): 1035-1039.
34. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *Journal of cosmetic dermatology*. 2013; 12(1): 57-66.
35. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic plastic surgery*. 2012;36(4): 964-970.
36. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2012; 78(4): 417.
37. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A randomized, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. *Journal of cutaneous and aesthetic surgery*. 2013;6(3):139.