

Guías de diagnóstico y manejo de melasma

Melasma: Diagnostic and Management Guidelines

Coordinadora

Ivonne Arellano Mendoza¹

Grupo de Trabajo en Melasma

Jorge de Jesús Ocampo Candiani,² Marco Antonio Rodríguez Castellanos,³ Miriam América Jesús Silva,⁴ Lorena Estrada Aguilar,⁵ Yolanda Ortiz Becerra,⁶ José Fernando Barba Gómez,⁷ Laura Juárez Navarrete,⁸ Denisse Vázquez González,⁹ Rodrigo Roldán Marín,¹⁰ Patricia Mercadillo Pérez,¹¹ Sonia Toussaint Caire,¹² Bertha Torres Álvarez,¹³ Daniel Alcalá Pérez¹⁴ y Gabriela Lydia Ortega Gutiérrez¹⁵

1 Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

2 Jefe del Departamento de Dermatología, Hospital de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.

3 Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara.

4 Clínica de Oncodermatología, Facultad de Medicina, unam, Ciudad de México.

5 Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, issste, Ciudad de México.

6 Ex jefa del Servicio de Dermatología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

7 Director del Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara.

8 Profesora, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea (udfa), Ciudad de México.

9 Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

10 Clínica de Oncodermatología, Facultad de Medicina, unam, Ciudad de México.

11 Jefe del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

12 Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

13 Jefe del Departamento de Dermatología e Inmunología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí.

14 Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

15 Práctica privada, Ciudad de México.

Fecha de aceptación: diciembre, 2017

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: el melasma es una hipermelanosis adquirida, crónica, recurrente y simétrica que se caracteriza por manchas en áreas expuestas al sol, circunscritas, de color café claro a oscuro y ocasionalmente grisáceo, de tono variable. Es un padecimiento cutáneo que afecta la calidad de vida. Su incidencia es de entre 14.5 y 56% en mujeres embarazadas, y de 11.3 a 46% en quienes utilizan anticonceptivos orales. Se necesitan lineamientos clínicos y de manejo del melasma en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS: se reunió un grupo de expertos para emitir recomendaciones sobre melasma, enfocadas a pacientes mexicanos. Las recomendaciones fueron desarrolladas por un grupo de 15 dermatólogos mexicanos, de instancias hospitalarias públicas y de práctica privada donde se trata a pacientes con dicha enfermedad. Las recomendaciones se calificaron con base en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) y por medio de un cuestionario Delphi modificado. Este instrumento constaba de reactivos donde se preguntaba sobre la definición, los factores

ABSTRACT

INTRODUCTION: Melasma is a facial acquired, chronic, recurrent, and symmetric hypermelanosis in sun-exposed areas, characterized by circumscribed patches, variable in color (light to dark brown, and occasionally grey). It is a skin disorder affecting the patients' quality of life. Its incidence in pregnancy is 14.5-56% and 11.3-46% in women taking oral contraceptives. Clinical guidelines for the treatment of melasma are needed in our country.

MATERIAL AND METHODS: A group of experts gathered to issue a set of recommendations to treat melasma in Mexican patients. The guidelines were drafted by a group of 15 Mexican dermatologists from public hospitals and private clinical practice, where patients with this pathology are treated. They were scored by the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) and by means of a modified Delphi questionnaire. These tools comprised items about melasma's definition, triggering factors, pathophysiology, epidemiology, and treatment. After delivering the question-

CORRESPONDENCIA

Dra. Ivonne Arellano Mendoza ■ mariare1@yahoo.com ■ Teléfono: 8596-4616; celular: 04455-1950-0178
Servicio de Dermatología, Hospital General, Ciudad de México

desencadenantes, la fisiopatología, la epidemiología y el tratamiento del melasma. Posterior a la recepción del cuestionario resuelto, se llevó a cabo una reunión con el comité de expertos para la evaluación y análisis de las respuestas, así como para la redacción de las recomendaciones consensuadas.

GENERALIDADES: se describe la fisiopatología del melasma considerando factores genéticos, de exposición solar, hormonal, luz visible, procesos inflamatorios y factores dérmicos, así como aspectos de patología y de manifestaciones clínicas.

RECOMENDACIONES: se emitieron recomendaciones en los temas de diagnóstico, clinimetría, tratamiento tópico, tratamiento sistémico, procedimientos de quimioexfoliación superficial y media.

PALABRAS CLAVE: *melasma, hipermelanosis, GRADE, luz de Wood, sistémico, tópico.*

Introducción

Definición

El melasma es una hipermelanosis adquirida, crónica, recurrente y simétrica que se caracteriza por manchas en áreas expuestas al sol, circunscritas, de color café claro a oscuro y ocasionalmente grisáceo, de tono variable. Es más frecuente en mujeres que en hombres, aparece en todos los fototipos cutáneos, particularmente en los fototipos III a V, de quienes viven en áreas con intensa radiación ultravioleta (UV). Es un padecimiento cutáneo que afecta la calidad de vida (GRADE A1).¹

Epidemiología

Las causas del melasma no se entienden completamente, pero los factores desencadenantes pueden incluir influencias genéticas, hormonales y exposición a la radiación UV. Si bien los factores anteriores se encuentran en el inicio del melasma, se ha observado una combinación de las causas mencionadas. El factor de mayor importancia que contribuye a la aparición de esta dermatosis es la exposición a los rayos ultravioleta. Con respecto a las hormonas sexuales femeninas, tanto estrógenos como progestágenos han sido implicados en su desarrollo. En fecha reciente se han considerado factores relacionados con el proceso inflamatorio.²

Se ha propuesto que la presencia de múltiples lentigos y nevos melanocíticos es un posible factor de riesgo para desarrollar melasma.³ Erróneamente se ha asociado, por parte de los pacientes, con trastornos hepáticos o renales.¹ El melasma también es un cambio fisiológico común durante el embarazo y se le considera un efecto secundario de los anticonceptivos orales.²

naire, a meeting was held with the experts' committee in order to assess and analyze the questionnaire's answers and, eventually, drawing up the consensus recommendations.

BACKGROUND: The melasma pathophysiology is described, based on genetics, exposure to sun and visible light, hormones, inflammatory procedures, dermal factors, pathology, and clinical manifestations.

RECOMMENDATIONS: Based on diagnosis and clinimetric testing, the treatments were (topical and systemic) and superficial and medium-depth chemo-exfoliations.

KEYWORDS: *melasma, hypermelanosis, GRADE, Wood's light, systemic, topical.*

El factor de mayor importancia que contribuye a la aparición de esta dermatosis es la exposición a radiación UV. Apenas 10% de los pacientes con este padecimiento son hombres, aunque existe escasa información al respecto, también afecta su calidad de vida.⁴

La inmunohistoquímica revela un incremento en el número de vasos y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en las lesiones pigmentadas de melasma. También se ha considerado el papel de la vasculatura dérmica alterada en los pacientes con melasma.²

El melasma extrafacial es una dermatosis prevalente en algunas poblaciones con características especiales, en relación con sus aspectos clínicos y probables factores etiopatogénicos. Muy pocos estudios han abordado esta alteración, lo cual es un reto en la dermatología clínica.⁵

Los datos epidemiológicos revelan que la incidencia de melasma es de entre 14,5 y 56% en mujeres embarazadas, y de 11,3 a 46% en quienes utilizan anticonceptivos orales.²

Se ha observado una edad promedio de inicio a los 30 años, con un tiempo de evolución promedio de ocho años. El melasma es más frecuente en mujeres en edad reproductiva. En México el melasma constituye una de las cinco causas más frecuentes de la consulta en centros dermatológicos de concentración en México.^{1,4}

El diagnóstico del melasma es primordialmente clínico. Como ayuda diagnóstica se puede utilizar la luz de Wood y la dermatoscopia. El diagnóstico diferencial se apoya con el estudio histopatológico.¹ No obstante, es importante aclarar que los métodos de diagnóstico no tienen correlación histopatológica.

La enfermedad se clasifica en melasma epidérmico, dérmico y mixto, así como facial y extrafacial o leve, mo-

derado o grave. Otra clasificación se basa en la distribución facial, la cual incluye patrones centofaciales, malarres y mandibulares.⁶

Durante el examen con la luz de Wood, las lesiones del melasma se pueden clasificar en cuatro tipos:

1. *Epidérmicas*. El pigmento se intensifica con la luz de Wood, es el tipo más común de melasma. La melanina está aumentada en todas las capas de la epidermis, se observan pocos melanóforos dispersos en la dermis papilar.
2. *Dérmicas*. El pigmento no incrementa con la luz de Wood. Hay muchos melanóforos a lo largo de toda la dermis.
3. *Mixtas*. La pigmentación se hace más evidente en algunas áreas, mientras que en otras no hay ningún cambio. La melanina es mayor en la epidermis y hay muchos melanóforos dérmicos.
4. *Indeterminadas*. La examinación con la luz de Wood no es útil en personas con piel tipo VI.

El Melasma Area and Severity Index (MASI) es el método clinimétrico que permite establecer con mayor precisión la severidad del trastorno de una manera más sistemática.¹

Las medidas objetivas y subjetivas (evaluación médico-paciente) de la severidad del melasma en la línea de base y en el tiempo durante el tratamiento son importantes para los médicos y pacientes por igual. Se recomienda manejar las expectativas del paciente.¹

El melasma es una dermatosis que, al afectar la cara, tiene efectos negativos en la calidad de vida de quienes la padecen, por lo que no debe considerarse sólo un problema cosmético. Su etiopatogenia poco específica y su naturaleza recurrente ha propiciado la adopción de una gran variedad de alternativas terapéuticas, con resultados variables y transitorios. Por ello, para su tratamiento las decisiones dependen de la interrelación de la mejoría en la calidad de vida y los síntomas.¹ Sin embargo, es importante mencionar que la evidencia y la bibliografía sobre melasma son débiles, por lo que se requiere de mayor investigación.

Por las razones anteriores, y ante la necesidad de disponer de lineamientos clínicos y de manejo del melasma en nuestro país, se reunió un grupo de expertos para emitir algunas recomendaciones.

Con el propósito de establecer una visión actualizada del manejo de esta patología, que no tiene cura pero sí presenta importantes mejoras, un grupo de especialistas mexicanos se reunió el 8 de julio de 2017 en la Ciudad de México para desarrollar un documento de consenso que

servirá de apoyo a su tratamiento. El presente documento ofrece las recomendaciones alcanzadas en dicha reunión.

Material y métodos

El objetivo de la reunión fue establecer guías de diagnóstico y manejo de melasma, enfocadas en pacientes mexicanos.

Las guías fueron desarrolladas por un grupo de 15 médicos mexicanos especialistas en dermatología, de instancias hospitalarias públicas y de práctica privada donde se trata a pacientes con melasma.

Las recomendaciones se calificaron con base en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), que clasifica evidencia y establece la fuerza de guías clínicas con base en cuatro aspectos: riesgo, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. En comparación con otros, este sistema cuenta con las siguientes ventajas:

1. Fue creado por un amplio grupo representativo de desarrolladores de lineamientos internacionales.
2. Efectúa una clara separación entre calidad de la evidencia y fortaleza de las recomendaciones.
3. Evalúa, expresamente, la importancia de los resultados en estrategias alternativas de manejo.
4. Formula criterios explícitos para la calidad de la evidencia, en grado ascendente o decreciente.
5. Es un proceso transparente que se basa en evidencia para formular recomendaciones.
6. Permite una explícita relación de valores y de preferencias.
7. Es una clara y pragmática interpretación de recomendaciones débiles a fuertes, para clínicos y pacientes.
8. Es útil para revisiones sistemáticas de evaluaciones en tecnología para la salud, así como para lineamientos.

La calidad de la evidencia se define como *alta* cuando es poco probable que al realizar más investigación se modifique la estimación del efecto ya establecida; es *moderadamente alta* cuando más investigación podría mejorar los medios para calcular el efecto; es *baja* cuando más investigación es probable que cambie la percepción del efecto y, por último, se califica como *muy baja* cuando cualquier estimación del efecto es incierta.

El sistema GRADE califica la calidad de la evidencia como A, B, C y D para calidades *alta*, *moderada*, *baja* y *muy baja*, respectivamente, y la fuerza de las recomendaciones se califica como 1, 2, 3 y 4 para *fuerte*, *débil para recomendar*

el uso, débil para desaconsejar el uso y fuerte para desaconsejar el uso, respectivamente.

Con esa finalidad:

1. Se aplicó un cuestionario Delphi modificado a un grupo de 15 dermatólogos. Este instrumento constaba de diversos reactivos donde se preguntaba acerca de la definición, los factores desencadenantes, la fisiopatología, la epidemiología y el tratamiento del melasma.
2. Posterior a la recepción del cuestionario resuelto por los participantes, se llevó a cabo una reunión con un comité de expertos para evaluar y analizar las respuestas, así como para redactar las recomendaciones hechas de manera consensuada.

Generalidades

Fisiopatología

Las causas exactas que inducen la aparición del melasma no se conocen del todo; sin embargo, se han descrito múltiples factores implicados en su etiopatogenia, los cuales incluyen predisposición genética, exposición al sol, influencia de hormonas, procesos inflamatorios de la piel, uso de cosméticos, esteroides y fármacos fotosensibilizantes.⁷

Factores genéticos

Se ha descrito que de 56 a 97% de los pacientes refiere tener afectado a un familiar de primer grado, lo cual sugiere una predisposición genética.⁸⁻¹⁰

Un estudio a nivel de transcripción de genes demostró un aumento en la expresión de genes relacionados con la melanogénesis. Asimismo, se halló un incremento de la expresión de los genes moduladores de la vía de señalización Wnt5a y WIF1. También se demostró una disminución de la expresión de los genes relacionados con la lipidización cutánea, que puede afectar su función de barrera epidérmica.¹¹

Exposición solar

La fotoexposición se ha considerado uno de los factores más importantes para desarrollar melasma, basado en la fotodistribución de las lesiones y en la exacerbación de las mismas posterior a la exposición al sol.

La radiación UV estimula la melanogénesis por efecto directo en los melanocitos y los efectos indirectos en los queratinocitos y fibroblastos. Se induce la secreción de la hormona estimulante de melanocitos (MSH), la hormona adenocorticotropa (ACTH) y de factores de crecimiento

como endotelina-1, factor de crecimiento de fibroblastos beta (FGFβ), factor de crecimiento neural (NGF) y la beta endorfina, que es un factor melanogénico parácrino derivado de los queratinocitos.¹⁰

La radiación UVB causa inflamación aguda y elevación de los niveles de histamina, que induce pigmentación; ello sugiere un papel importante de los mastocitos en el melasma.^{10,12}

Se ha demostrado que en las lesiones de melasma hay un incremento de la expresión del factor de células madre (SCF) en la dermis y el receptor c-kit en la epidermis, involucrados también en el mecanismo de la melanogénesis.^{13,14}

Hormonal

El factor hormonal se hace evidente con la aparición de melasma durante el embarazo, el uso de contraceptivos orales y del finasteride en los hombres.^{10,15}

Según las diferentes series revisadas, la prevalencia de melasma en pacientes embarazadas oscila entre 15 y 60%. La participación de las hormonas sexuales se hace evidente al observar que hasta 6% de las pacientes con melasma tiene remisión espontánea un año después del parto.⁷

Algunos estudios sugieren que los estrógenos aumentan la expresión de mRNA de la tirosinasa y de la proteína-1 y 2 relacionadas con la tirosinasa (Trp-1) y la (Trp-2) que activan la tirosinasa que estimula el melanocito.¹⁶

Además, se ha encontrado una mayor expresión de receptores de estrógenos en la dermis, especialmente alrededor de los vasos sanguíneos, y un aumento en la expresión de receptores de progesterona en la epidermis en la piel afectada con melasma.¹⁷

Lo anterior puede ocurrir aun cuando los niveles séricos de hormonas sexuales como estrógenos, progesterona, prolactina, hormona luteinizante y hormona folículo estimulante no están elevados.¹⁸

Luz visible

El espectro visible de la radiación solar también puede inducir melasma con una pigmentación más oscura y persistente que la ocasionada por la radiación UVA, sobre todo en pacientes con fototipos IV a VI. Este hallazgo es importante para la selección de filtros solares que incluyan protección contra este espectro de luz en el tratamiento y prevención del melasma.^{19,20}

Procesos inflamatorios

Se ha mostrado la existencia de inflamación subclínica evidente al observar infiltrado inflamatorio perivasculare

sobre todo por linfocitos CD4, además se ha encontrado la participación de citocinas inflamatorias, como la interleucina 17, y de otras moléculas inflamatorias, como la ciclooxigenasa-2 (COX-2).²¹

Factores dérmicos

Las células residentes de la dermis, como fibroblastos y mastocitos, también desempeñan un papel importante en la melanogénesis de la piel. Dicha pigmentación está inducida por la interacción del péptido derivado de la proopiomelanocortina (POMC) y de su receptor (MCR). Por otra parte, la histamina aumenta la síntesis de melanina mediante la unión de ésta con un receptor en los melanocitos, particularmente un H2.^{12,22}

Patología

Las manifestaciones histológicas del melasma son múltiples e involucran la epidermis, la matriz extracelular y la dermis.

Pigmentación epidérmica

Los hallazgos histopatológicos más importantes son la hiperpigmentación de la capa basal y la melanización de capas superiores epidérmicas hasta la capa córnea. Por microscopía electrónica se ha mostrado que los melanocitos están conservados en número, pero tienen mayor cantidad de dendritas, las cuales son más largas. Contienen también mayor número de mitocondrias y de retículo endoplásmico. Melanocitos y queratinocitos tienen una cantidad elevada de melanosomas intracitoplasmáticos.²³

Anormalidades de la matriz extracelular

Se ha descrito la presencia de elastosis solar hasta en 83 a 93% de los pacientes, lo que sugiere que el fotoenvejecimiento desempeña un papel crucial en la patogenia del melasma.²⁴

Disrupción de la membrana basal

Se ha reportado vacuolización de la capa basal y se observó ausencia focal de la membrana basal epidérmica mediante inmunomarcación de colágena IV, lo que podría favorecer la incontinencia de pigmento en la dermis y la presencia de melanocitos péndulos.¹⁴

Vascularización

Hay evidencia histológica de un aumento en el número, tamaño y densidad de los vasos capilares sanguíneos, en la dermis de las lesiones de melasma. Comparado con la piel normal, se ha identificado un aumento de hasta 68% de los vasos sanguíneos.²⁵

Aumento en el número de mastocitos dérmicos

Se ha identificado un mayor número de mastocitos dérmicos, sobre todo adyacentes a las zonas de elastosis en la piel lesional de melasma, en comparación con la piel perilesional. Los mastocitos, a través de liberación de histamina, promueven la melanogénesis cutánea; al liberar triptasa debilitan la membrana basal y degeneran las fibras elásticas. Asimismo, favorecen la proliferación vascular secretando factores angiogénicos.^{12,22,26}

Manifestaciones clínicas

Clasificación

De acuerdo con su topografía, se clasifica en facial y extrafacial.

El melasma facial se subdivide en tres patrones: 1) centrofacial, cuando hay afección de frente, nariz, labio superior y mentón; 2) malar, cuando las manchas predominan en esta región, y 3) mandibular, si predomina en las zonas maxilares de la cara (GRADE A1).¹

El melasma exclusivamente mandibular es raro y puede confundirse con otras melanodermias, como la poikilodermia de Civatte que obliga al uso de otros auxiliares de diagnóstico diferencial, por ejemplo la histopatología (GRADE C2).⁷

El patrón malar del melasma es el más frecuente en hombres (GRADE C2).^{4,26}

El melasma extrafacial se localiza en brazos, antebrazos, cuello y en la región esternal; sin embargo, esta variante no es universalmente aceptada y requiere siempre de estudios complementarios para el diagnóstico diferencial con otras melanodermias (GRADE C2).^{4,27}

Las denominadas máculas de Fitzpatrick corresponden a zonas de piel normal que se observan como áreas de hipopigmentación, rodeadas de la mancha hiperpigmentada del melasma. Son un dato clínico recientemente descrito como auxiliar en el diagnóstico diferencial contra la hiperpigmentación producida por el fotodaño (GRADE C2).²⁸

Documentación gráfica y consentimiento informado

En el tratamiento del melasma se recomienda tener una buena relación médico-paciente, documentar el estado previo de las lesiones mediante fotografía clínica, así como hacer un seguimiento de la evolución del tratamiento, también mediante fotografía, y, finalmente, se recomienda presentar un formato de consentimiento informado que el paciente debe firmar.

Dada la baja calidad de la evidencia en lo referente a procedimientos en el tratamiento de melasma y también

a la escasez de estudios controlados, se recomienda a los médicos tratantes documentar sus casos con la mejor metodología posible y publicar estas series, así como realizar estudios prospectivos con grupos control.

Recomendaciones

Diagnóstico

- R. El diagnóstico del melasma es primordialmente clínico. Como ayuda diagnóstica se puede utilizar la luz de Wood, la dermatoscopia, la microscopia de reflectancia confocal y el *mexameter score*. El diagnóstico diferencial se apoya con el estudio histopatológico (GRADE AI).¹
- R. De acuerdo con el examen mediante luz de Wood, el melasma se divide en epidérmico, dérmico y mixto. La luz de Wood sirve sólo para evidenciar la extensión de la mancha, pero no precisa la profundidad del pigmento; una limitante es que no es de utilidad en los fototipos de piel V y VI de Fitzpatrick (GRADE BI).²⁹
- R. La dermatoscopia es una herramienta auxiliar de diagnóstico no invasiva que permite visualizar estructuras y colores que se relacionan con la profundidad del pigmento.
- R. En la evaluación del melasma con dermatoscopia se reconocen tres patrones: 1) epidérmico, con pigmento marrón y pseudoretículo estructurado regular; 2) dérmico, con pigmento azul-grisáceo y pseudoretículo irregular desestructurado, y 3) mixto, con tonos variables de marrón a azul-grisáceo, compatible con las dos definiciones anteriores.
- R. La dermatoscopia permite evaluar el componente vascular, presente en un gran número de pacientes con melasma, pero no existe un patrón o estructura específica (GRADE CI).²⁹
- R. La microscopia confocal de reflectancia (RCM) permite la evaluación *in vivo* de grandes áreas de melasma de forma directa y no invasiva. Los melanocitos hipertrofiados se muestran en alta resolución, en todos los casos la melanina se detecta en todas las capas epidérmicas y en la dermis. Los hallazgos mediante RCM se relacionan adecuadamente con la histopatología (GRADE BI).^{30,31}
- R. La microscopia confocal de reflectancia permite observar, en el melasma epidérmico, células dendríticas en la capa basal; a nivel de la unión dermoepidérmica se observa un patrón en empedrado y papilas bien delimitadas; en la dermis se observan melanófagos e incremento en la vascularidad (GRADE BI).^{32,33}

Clinimetría

- R. Para evaluar de manera cuantitativa la severidad del melasma se utiliza el Melasma Area and Severity Index (MASI), método clinimétrico que permite establecer con mayor precisión la severidad del melasma. Este método evalúa el área (A) afectada en cuatro regiones de la cara (frente 30%, mejillas 60% y mentón 10%), la intensidad de la pigmentación (O = oscurecimiento) y la homogeneidad de las manchas (H) (GRADE AI).
- R. En años recientes se ha simplificado la fórmula del MASI eliminando la homogeneidad (H) de las manchas, debido a que es un parámetro subjetivo, difícil de evaluar confiablemente, lo cual ha dado lugar al MASI modificado (mMASI) (GRADE AI).³⁴
- R. Recientemente se ha desarrollado un índice más para la evaluación de la severidad del melasma, el Melasma Severity Index (MSI), el cual toma en cuenta el área de afección (lado derecho vs. lado izquierdo de la cara + área nasal) y la intensidad de la pigmentación, graduada del 0 al 4. Sin embargo, dicho índice sólo ha sido aplicado a un fototipo en particular (GRADE C2).^{35,36}

Diagnóstico diferencial

- R. El diagnóstico diferencial del melasma se lleva a cabo con hiperpigmentación posinflamatoria, melanosin por fricción, liquen plano pigmentado, dermatitis cenicienta, poiquilodermia de Civatte, efélides, lentigo solar, melanosin de Rihel, melanodermia tóxica, ocronosis (endógena y exógena), fototoxicidad endógena, nevo de Hori, eritromelanosin *follicularis faciei*, pigmentación inducida por fármacos y enfermedad de Addison.³⁷⁻³⁹

Calidad de vida

- R. El melasma causa enormes molestias emocionales y psicosociales en los pacientes, por lo que desempeña un papel importante en el deterioro de la calidad de vida. Instrumentos como la escala MELASQOL y el spMELASQOL son importantes para medir la calidad de vida de los pacientes con melasma en diferentes fototipos, por ello, se han hecho distintas adecuaciones. Se debe considerar el efecto en la calidad de vida para mejorar el manejo integral de la enfermedad.⁴⁰⁻⁴²

Tratamiento tópico

- R. Actualmente, el uso de despigmentantes tópicos es el estándar de oro en el tratamiento tópico del melasma (GRADE AI).⁴³
- R. Deben evitarse factores desencadenantes como la exposición intensa a radiación UVA, UVB, infrarrojos y

luz visible, así como uso de anticonceptivos hormonales y fármacos fotosensibilizantes (GRADE A1).^{39,44}

Fotoprotección

- R. Todos los pacientes, independientemente del grado de severidad del melasma, deben utilizar fotoprotección diaria, constante y permanente (GRADE A1).
- R. La fotoprotección química recomendada debe consistir en FPS 50+, UVA factor 28 y contra luz visible, con absorbedor del pigmento (óxido de hierro) (GRADE BI).⁴⁵
- R. La aplicación del fotoprotector químico debe realizarse cada cuatro horas, capa sobre capa, la cantidad suficiente que ocupe un pulpejo y que cubra generosa y ampliamente el área a tratar (GRADE B2).
- R. Es indispensable el cambio de hábitos, como el uso de ropa y complementos (sombreros, lentes, paraguas, etc.) para el tratamiento y control del melasma (GRADE BI).

Hidroquinona (HQ)

- R. La HQ es un agente fenólico despigmentante tópico, con muy buen perfil de seguridad sistémica, por lo que se puede utilizar de forma tópica hasta en 4%; no tiene efectos adversos sistémicos de relevancia (GRADE B2).⁴⁶
- R. Los principales efectos adversos cutáneos reportados de la HQ incluyen dermatitis por contacto irritativa y alérgica, pigmentación postinflamatoria, ocronosis y decoloración ungueal (en orden de frecuencia), por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con piel sensible, antecedentes de dermatitis de diversa índole (incluida intolerancia a la HQ) y que se encuentren bajo vigilancia médica (GRADE A1).⁴⁷
- R. La HQ en combinación triple que incluye retinoide tópico más esteroide tópico (fórmula de Kligman y posteriores modificaciones) es más efectiva, segura y mejor tolerada que la HQ en monoterapia, por lo que se puede usar en casos recalcitrantes, bajo estricta vigilancia médica (GRADE A1).^{47,48}
- R. En pacientes latinoamericanos se recomienda la combinación triple (fórmula de Kligman y posteriores modificaciones) como primera línea, o doble (HQ más retinoide tópico) en caso de contraindicación para el uso de esteroide. Alternativamente, puede utilizarse en monoterapia la HQ al 4%, retinoide tópico o ácido azelaico al 20% (GRADE A1).⁴⁸

Retinoides tópicos

- R. Los retinoides tópicos, solos o en combinación con HQ usados a largo plazo, pueden ser eficaces y seguros en el tratamiento del melasma (GRADE B2).^{49,50}

- R. El retinol tópico (cosmecéutico) usado como monoterapia es poco eficaz en el tratamiento del melasma (GRADE D2).⁵¹

Esteroides

- R. El uso de esteroide tópico en fórmula triple es eficaz y seguro en el tratamiento del melasma moderado a severo (GRADE B2).⁵²⁻⁵⁴
- R. La fórmula triple puede recomendarse como mantenimiento dos veces por semana posterior al aclaramiento del melasma, durante cuatro meses, con mínimos eventos adversos y sin evidencia de atrofia cutánea (GRADE B2).^{55,56}
- R. La combinación triple (fórmula de Kligman y posteriores modificaciones) se puede usar con seguridad, pero bajo vigilancia médica porque aunque el riesgo de atrofia cutánea secundaria a su uso es muy bajo, existe (GRADE B2).^{65,67}

Ácido azelaico (AA)

- R. El AA al 20% en monoterapia es tan eficaz y seguro como la HQ en el tratamiento del melasma, y puede ser una alternativa en pacientes sensibles a la HQ (GRADE B2).⁵⁸⁻⁶⁰
- R. En casos de melasma severos o recalcitrantes, el uso de AA al 20% en combinación con HQ al 5% es más eficaz que la HQ al 5% en solución tópica, por lo que se puede utilizar en estos casos (GRADE B2).⁶⁰

Ácido kójico (AK)

- R. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha autorizado el AK para su uso tópico sólo en concentración de 2%, que es la concentración considerada segura; sin embargo, en monoterapia es efectivo sólo al 4%, y con un efecto despigmentante débil (GRADE B2).⁶¹
- R. La adición de AK al 2% a otros despigmentantes aumenta la efectividad de la mezcla en el tratamiento del melasma (GRADE CI).^{62,63}

Ácido ascórbico (AA)

- R. El AA en crema al 5% tiene un buen perfil de seguridad y una efectividad moderada en el tratamiento del melasma, por lo que se le recomienda como complemento del tratamiento y en casos de intolerancia a otros despigmentantes (GRADE B2).⁶⁴

Ácido glicólico (AG)

- R. En monoterapia el AG no es efectivo en el tratamiento del melasma. Su uso en esta patología se limita a la

combinación con otros despigmentantes en concentraciones del 5 al 10%, en los cuales incrementa su eficacia (GRADE BI).^{47,65}

Niacinamida (N)

- R. La niacinamida puede ser útil en el tratamiento del melasma epidérmico, en concentraciones a partir del 4% en monoterapia o, preferentemente, combinado (GRADE BI).⁶⁶
- R. La N se puede utilizar como alternativa en pacientes intolerantes a la HQO con piel sensible debido a su baja probabilidad de efectos adversos cutáneos (GRADE BI).⁶⁷⁻⁷⁰

Tratamiento sistémico

El uso de sustancias por vías diferentes a la tópica para el tratamiento del melasma debe llevarse a cabo con reserva, ya que sus mecanismos de acción, efectos indeseables y lugar en el arsenal terapéutico se encuentran aún en etapa de investigación (GRADE AI).^{39,71}

Ácido tranexámico (AT)

- R. El AT es un derivado sintético de la lisina, con acción antifibrinolítica y hemostática, de uso *off-label* en melasma, que por vía oral en dosis de 500 a 750 mg cada 24 horas se puede utilizar en dicha entidad, como segunda línea, por periodos no menores a 12 semanas (GRADE A2).⁷²
- R. El AT debe indicarse junto con medidas de fotoprotección, solo o combinado con otros despigmentantes (GRADE A2).⁷³
- R. El perfil de seguridad del AT (en las dosis usadas para melasma) es bueno, con pocos efectos indeseables; sin embargo, debido a su mecanismo de acción, antes de indicar el medicamento se sugiere preguntar si hay antecedentes personales o familiares de eventos tromboembólicos (GRADE A2).^{39,71,74,75}

Polypodium leucotomus (PL)

- R. El extracto de PL se obtiene del helecho sudamericano del mismo nombre; ha demostrado tener muy baja capacidad despigmentante, aunque sin efectos adversos de relevancia, por lo que sólo se sugiere su uso como coadyuvante en el tratamiento del melasma (GRADE BI).⁷¹

Carotenoides

- R. Los carotenoides ingeridos en altas cantidades se concentran en la piel, son capaces de absorber la radiación UV y barrer las especies reactivas de oxígeno;

sin embargo, no tienen efecto despigmentante, por lo que se sugiere su uso únicamente como adyuvante en el tratamiento del melasma (GRADE B2).⁷¹

Melatonina (M)

- R. La melatonina es una hormona sintetizada y secretada por la glándula pineal con efecto antioxidante y barredor de radicales libres, además de inhibir la hormona estimulante del melanocito; con una baja capacidad despigmentante y sin efectos adversos de importancia, vía oral (GRADE B2).⁷¹

Procianidina (P)

- R. La procianidina es un flavonoide cuyo mecanismo de acción no se ha dilucidado. Tiene baja capacidad despigmentante y pocos efectos indeseables, por lo que se sugiere su uso.⁷⁶

Procedimientos

La quimioexfoliación superficial y media se ha utilizado como un procedimiento coadyuvante en el tratamiento del melasma, generalmente aplicado en pacientes que no presentan resultados adecuados con el tratamiento tópico de primera elección.

Quimioexfoliación superficial

- R. La quimioexfoliación (superficial y media) con ácido glicólico, tretinoína, ácido salicílico, ácido tricloroacético, ácido láctico u otro ácido aminofrutal se utiliza como un procedimiento coadyuvante para el melasma epidérmico, incluso el mixto, que no presenta resultados adecuados o en casos recalcitrantes (GRADE C2).

Estudios clínicos aleatorizados

El ácido glicólico aplicado cada dos semanas en concentraciones progresivamente más elevadas, en contacto durante tres a cinco minutos y en combinación con tratamiento tópico despigmentante se ha utilizado en el tratamiento del melasma. Se encontraron mejores resultados con concentraciones de ácido glicólico del orden del 50-70%. La mejoría informada es de 83.08%, en el grupo tratado con quimioexfoliación y tratamiento tópico, vs. 69.3% en el grupo tratado sólo con tratamiento tópico despigmentante, que consistió en ácido azelaico 20% crema y adapaleno 0.1% gel, así como fotoprotector tópico cada dos horas.⁷⁷

- R. El uso de quimioexfoliación seriada superficial cada dos semanas, con ácido glicólico al 50-70% en tres a cinco minutos de contacto ha mostrado mejores resul-

tados para el tratamiento de melasma recalcitrante o refractario a tratamiento tópico (ácido azelaico 20%, crema y adapaleno 0.1% gel, así como fotoprotector tópico cada dos horas) (GRADE C2).⁷⁷

- R. La quimioexfoliación superficial de ácido glicólico al 57% no bufferizado, pH 2.3 en sesiones de dos a seis minutos, cada tres semanas, aunada al uso de una combinación tópica, mezclada por el paciente de hidroquinona 4%, tretinoína 0.05% y furoato de mometasona 0.1% puede resultar en el aclaramiento del melasma, con mínimos efectos colaterales (GRADE C2).⁷⁸
- R. La quimioexfoliación superficial, como único tratamiento despigmentante, para el melasma moderado o severo en fototipos III a IV, de forma semanal durante 12 semanas, usando tretinoína 1% por cuatro horas o ácido glicólico al 70% durante uno a tres minutos, presenta resultados similares (GRADE B2).⁷⁹
- R. En el tratamiento del melasma epidérmico, la aplicación de cuatro quimioexfoliaciones superficiales de ácido salicílico (dos al 20% y dos al 30%) cada dos semanas no muestra resultados superiores al uso del tratamiento tópico, con hidroquinona al 4% dos veces al día y fotoprotector durante ocho semanas, al medir la pigmentación por espectrofotometría (GRADE B2).⁸⁰
- R. La quimioexfoliación con ácido glicólico al 20, 35, 50 y 70% no muestra diferencias significativas al compararse con los ácidos aminofrutales al 20, 30, 40 y 50% para el tratamiento del melasma; sin embargo, se refiere que la quimioexfoliación con ácidos aminofrutales son menos irritantes (GRADE B2).⁸¹
- R. La combinación de láser 1064 nm Q-switched neodymium-doped yttrium-aluminium-garnet (QS Nd:YAG 1064) en combinación con quimioexfoliación superficial de ácido glicólico al 30% muestra mejores resultados que el uso del láser solo en el tratamiento del melasma de disposición mixta y recalcitrante. Es importante tomar en consideración los efectos secundarios: eritema, sensación quemante y ligero edema facial durante el manejo combinado (GRADE B2).⁸²

Estudios clínicos

- R. La quimioexfoliación seriada con ácido tricloroacético hasta 20% (pretratados con tretinoína al 0.1%) vs. quimioexfoliación con ácido glicólico hasta 35% (pretratados con ácido glicólico al 12%), cada dos semanas, más uso posterior de hidroquinona al 2% y fotoprotector resultó en una reducción similar del melasma de alrededor de 70% y no significativa entre los dos procedimientos (GRADE B2).⁸³

- R. El uso de una fórmula tópica triple (acetinado de fluocinolona 0.01%, hidroquinona 4% y tretinoína 0.05%) más fotoprotección, en combinación con quimioexfoliación superficial con ácido glicólico (5), en ciclos de dos semanas disminuye la intensidad del melasma moderado o severo en fototipos II a IV (GRADE C2).⁸⁴

Estudios observacionales

- R. El uso de quimioexfoliación con ácido glicólico al 70%, en combinación con el uso de una crema de ácido glicólico al 10% e hidroquinona al 4%, así como fotoprotección tópica, no ofrece mejores resultados que el tratamiento tópico solo (GRADE C2).⁸⁵
- R. La quimioexfoliación con ácido tricloroacético al 15%, con preparación con tretinoína tópica 0.025% y fotoprotección no proporciona mejores resultados que la quimioexfoliación con ácido glicólico al 35%, con preparación de ácido kójico y fotoprotección. Ello para el tratamiento del melasma epidérmico; sin embargo, el uso del ácido tricloroacético causa mayores eventos adversos, como la hiperpigmentación postinflamatoria, dolor durante la aplicación y descamación excesiva (GRADE C2).⁸⁶

Láser

- R. No se recomienda el uso del láser Copper Bromide en el tratamiento del melasma como único procedimiento. La fórmula de Kligman modificada es superior (GRADE IB).⁸⁷
- R. El uso de la solución de Jessner no produce un efecto aditivo cuando se combina con el láser 1064 nm Q-switched Nd:YAG de baja fluencia (GRADE 2C).⁸⁸
- R. La combinación de láser Q-switched Nd:YAG 1064 nm de baja fluencia con la luz intensa puede acelerar el aclaramiento del melasma, aunque las recidivas son mayores (GRADE 2B).⁸⁹
- R. El láser 1064 nm QS-Nd:YAG de baja fluencia produce buenos resultados, pero el riesgo de recidiva y de efectos adversos limitan su uso (GRADE 2C).⁹⁰
- R. El láser fraccionado de 1470 nm a fluencias 20 mJ y cobertura del 5% mostró buenos resultados en melasmas recalcitrantes a tratamientos tópicos y peelings (GRADE 2B).⁹¹
- R. El tratamiento con láser fraccionado no ablativo 1550 nm no fue superior a la triple fórmula y presenta mayor riesgo de efectos adversos, tales como la hiperpigmentación postinflamatoria (GRADE IC).^{89,92}

BIBLIOGRAFÍA

- Arellano-Mendoza I, Arias-Gómez I, Barba-Gómez JF *et al*, Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios, *DCMQ* 2007; 5(2):112-22.
- Ai-Young L, Recent progress in melasma pathogenesis, *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28(6):648-60.
- Adalatkhah H, Sadeghi-Bazargani H, Amini-Sani N y Zeynizadeh S, Melasma and its association with different types of nevi in women, *BMC Dermatology* 2008; 8(3):1-5.
- Alcalá Pérez D, Espinosa Villaseñor N y Jurado Santa Cruz F, Melasma en hombres, *Rev Cent Dermatol Pascua* 2015; 24(1):14-20.
- Ritter CG, Fiss DV, Borges da Costa JA *et al*, Extra-facial melasma: clinical, histopathological, and immunohistochemical case-control study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(9):1088-94, doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04655. Epub, 24 de julio de 2012.
- Mercadillo Pérez P y Moreno López LM, Fisiopatología del melasma, *DCMQ* 2010; 8(3):481-5.
- Handel AC, Miot LD y Miot HA, Melasma: a clinical and epidemiological review, *Ann Bras Dermatol* 2014; 89(5):771-82.
- Ortonne JP, A global survey of the role of uv radiation and hormonal influences in the development of melasma, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(11):1254-62.
- Tamega AA y Miot LDB, Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilia Women, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(2):151-6, doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04430.x. Epub, 3 de enero de 2012.
- Lee, A.Y., "An updated review of melasma pathogenesis", *Dermatologica Sinica*, 2014, 233-9.
- Kang HY, Suzuki I, Lee DJ *et al*, Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis-related genes in melasma, *J Invest Dermatol* 2011; 13(8):1692-700.
- Hernández-Barrera R, Torres-Álvarez B, Castanedo-Cázares JP *et al*, Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the pathogenesis of melasma, *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(3):305-8.
- Kang HY, Hwang JS, Lee JY *et al*, The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma, *Br J Dermatol* 2006; 154(6):1094-9.
- Torres-Álvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cázares JP *et al*, Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane, *Am J Dermatopathol* 2011; 33:291-5.
- Famenini S y Gharavi NM, Finasteride associated melasma in a Caucasian male, *J Drugs Dermatol* 2014; 13(4):484-6.
- Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, Bernd A y Kaufmann R, Quantification of tyrosinase, TRP-1, and TRP-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex PCR-regulation by steroid hormones, *J Invest Dermatol* 1998; 110(4):364-7.
- Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES y Kim YC, Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(11):1312-6, doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03638.
- Pérez M, Sánchez JL y Aguiló F, Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma, *J Invest Dermatol* 1983; 81(6):543-5.
- Mahmoud B, Ruvalo E, Hessel CL *et al*, Impact of long-wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin, *J Invest Dermatol* 2010; 130(8):2092-7.
- Castanedo-Cázares JP, Hernández-Blanco D, Carlos-Ortega B, Fuentes-Ahumada C y Torres-Álvarez B, Near visible light and uv photo-protection in the treatment of melasma: a double-blind randomized trial, *Phododermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30(1):35-42.
- Rodríguez-Arámula A, Torres-Álvarez B, Cortés-García D, Fuentes-Ahumada C y Castanedo-Cázares JP, CD4, IL-17 and COX2 are associated with subclinical inflammation in malar melasma, *Am J Dermatopathol* 2015; 37:761-6.
- Feng H, Mingqi T, Xuemin X. y Mei-Zhen C, Histamine induces melanogenesis and morphologic changes by protein kinase A activation via h2 receptor in human normal melanocytes, *J Invest Dermatol* 2000; 114(2):334-42.
- Grimes PE, Yamada N y Bhawan J, Light microscopic, immunohistochemical and ultrastructural alterations in patients with melasma, *Am J Dermatopathol* 2005; 27(2):96-101.
- Kang WH, Yoon KH, Lee ES *et al*, Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients, *Br J Dermatol* 2002; 146(2):228-37.
- Kim EH, Kim YC, Lee ES y Kang HY, The vascular characteristics of melasma, *J Dermatol Sci* 2007; 46(2):111-6.
- Sarkar R, Puri P, Singh A. y Desai A, Melasma in men: a clinical, aetiological and histological study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:768-72.
- Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP y Picardo M, Guidelines for clinical trials in melasma, *Br J Dermatol* 2006; 156(Suppl 1):21-8.
- Wu DC, Fitzpatrick RE y Goldman MP, Confetti-like sparing: a diagnostic clinical feature of melasma, *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9(2):48-57.
- Tamler C, Rabello FR, Burnier F, Pereira C y Baptista BC, Classification of melasma by dermoscopy: comparative study with Wood's lamp, *Sur Cosmetic Dermatol* 2009; 1(3):115-9.
- Tsilika K, Levi JL, Kang HY *et al*, A pilot study using RCM in the assessment to a novel formulation for the treatment of melasma, *J Drugs Dermatol* 2011; 10:1260-4.
- Liu H, Lin Y, Nie X *et al*, Histological classification of melasma with reflectance confocal microscopy: a pilot study in Chinese patients, *Skin Res Technol* 2011; 17:398-403.
- Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I *et al*, In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution, *Exp Dermatol* 2010; 19(8):e228-33.
- Ardigo M, Cameli N, Berardesca E y González S, Characterization and evaluation of pigment distribution and response to therapy in melasma using RCM: preliminary study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1296-303.
- Pandya AG, Hynan LS, Bhore R *et al*, Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method, *J Am Acad Dermatol* 2011; 64(1):78-83.
- Majid I, Haq I, Imran S *et al*, Proposing Melasma Severity Index: a new more practical office-based scoring system for assessing the severity of melasma, *Indian J Dermatol* 2016; 61:39-44.
- Doaa AT, Ahmed KI, Eman MKY y Alaa EAM, Reliability, validity, and sensitivity to change over time of the Modified Melasma Area and Severity Index Score, *Dermatol Surg* 2017; 43:210-7.
- Arellano MMI, Tirado SA, Mercadillo PP y León DG, Motivo de consulta: manchas hipercrómicas en la cara, *ORM Dermatología Rev Mex* 2011; 55(4):180-4.
- Molinar VE, Taylor SC y Pandya AG, What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation?, *Dermatol Clin* 2014; 32(2):123-35.
- Rodrigues M y Pandya AG, Melasma: clinical diagnosis and management options, *Australas J Dermatol* 2015; 56(3):151-63.
- Pawaskar MD, Parikh P, Markowski T *et al*, Melasma and its impact on health-related quality of life in Hispanic women, *J Dermatolog Treat* 2007; 18(1):5-9.
- Gómez AE y Ferraro G, Melasma. Revisión clínico-terapéutica, *Arch Argent Dermatol* 2008; 58(5):185-91.
- Domínguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR y Pandya AG, Melasma in Latin patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language, *Am Acad Dermatol* 2006; 55(1):59-66.
- Rivas S y Pandya AG, Treatment of melasma with topical agents, peels and lasers: an evidence-based review, *Am J Clin Dermatol* 2013; 14:359-76.

44. Cestari T, Arellano I, Hessel D y Ortonne JP, Latin American Pigmentary Disorders Academy, Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(7):760-72.
45. Sheth VM y Pandya AG, Melasma: a comprehensive update: part II, *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(4):699-714; quiz 715, doi: 10.1016/j.jaad.2011.06.001.
46. Levitt J, The safety of hidroquinone: a dermatologist's response to the 2006 federal register, *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:854-70.
47. Rendón M, Berneburg M, Arellano I y Picardo M, Treatment of melasma, *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:S272-81.
48. Rajaratnam R, Halpern J, Salim A y Emmett C, Interventions for melasma, *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7:CD003583.
49. Ortonne JP, Retinoid therapy for pigmentary disorders, *Dermatol Ther* 2006; 19:280-8.
50. Kang HY, Valerio L, Bahadoran P y Ortonne JP, The role of topical retinoids in the treatment of pigmentary disorders. An evidence base review, *Am J Clin Dermatol* 2009; 10(4):251-60.
51. Higgins S y Wesley NO, Topical retinoids and cosmeceuticals: where is the scientific evidence to recommend products to patients?, *Curr Derm Rep* 2015; 4:56-62.
52. Torok H, A comprehensive review of the long-term and short-term treatment of melasma with a triple combination cream, *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(4):223-30.
53. Gong Z, Lai W, Zhao G *et al*, Efficacy and safety of fluocinolone acetonide, and hidroquinone and tretinoine cream in Chinese patients with melasma: a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter, parallel group study, *Clinic Drug Investig* 2015; 35:385-95.
54. Chan R, Park KC, Lee MH *et al*, A randomized controlled trial of the efficacy and safety of a fixed triple combination (fluocinolone acetonide 0.01%, hidroquinone 4%, tretinoine 0.05%) compare with hidroquinone 4% cream and Asians patients with moderate to severe melasma, *Br J Dermatol* 2008; 150:697-703.
55. Grimes PE, Bhawan J, Guevara IL *et al*, Continuous therapy followed by a maintenance therapy regimen with a triple combination cream for melasma, *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:962-7.
56. Arellano I, Cestari T, Ocampo-Candiani J *et al*, Preventing melasma recurrence: prescribing a maintenance regimen with an effective triple combination cream based on long-standing clinical severity, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(5):611-8.
57. Bhawan J, Grimes P, Pandya A *et al*, A histological examination for skin atrophy after six months of treatment with fluocinolone acetonide 0.01%, hidroquinone 4% and tretinoine 0.05% cream, *Am J Dermatopathol* 2009; 31:794-8.
58. Schmidt E, *Azelaic acid is an effective and safer alternative to hidroquinone in treating mild to moderate melasma in women*, School of Physician Assistant Studies 2016, paper 577. Disponible en <http://commons.pacificu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1580&context=pa>.
59. Emad M, Moezzi J y Dastgheib L, Therapeutic efficacy of a cream based azelaic acid 20% vs. hidroquinone 4% in patients with melasma, *Iran J Dermatol* 2013; 16:13-6.
60. Tehrani S, Tehrani S, Esmaili-Azad M, Vaezi M y Saljoughi N, Efficacy and safety of azelaic acid 20% plus hidroquinone 5% in the management of melasma, *Iran J Dermatol* 2012; 15:11-4.
61. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DW *et al*, Final report on the safety assessment of Kojic acid as used in cosmetics, *Int J Toxicol* 2010; 29(6 Suppl):244-73.
62. Fragoso-Covarrubias CE, Tirado-Sánchez A y Ponce-Olvera RM, Eficacia y seguridad de la combinación de arbutina 5% + ácido glicólico 10% + ácido kójico 2% en crema contra hidroquinona 4% en el tratamiento del melasma facial en mujeres con fototipo III-IV de Fitzpatrick, *Dermatol Rev Mex* 2015; 59:263-70.
63. Lim J, Treatment of melasma using Kojic acid in a gel containing hidroquinone and glycolic acid, *Dermatol Surg* 1999; 25:282-4.
64. Espinal-Pérez LE, Moncada B y Castanedo-Cázares JP, A double blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hidroquinone in melasma, *Int J Dermatol* 2004; 43:604-7.
65. Guevara IL y Pandya AG, Safety and efficacy of 4% hidroquinone combined with 10% glicolic acid, antioxidants and sunscreen in the treatment of melasma, *Int J Dermatol* 2003; 42:966-72.
66. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B *et al*, Clinical study. a double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hidroquinone 4% in the treatment of melasma, *Dermatol Res Pract* 2011; 2011:379173.
67. Kimball AB, Kaczvinsky JR, Li J *et al*, Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *Br J Dermatol* 2010; 162:435-41.
68. Lee DH, Oh IY, Koo KT *et al*, Reduction in facial hyperpigmentation after treatment with a combination of topical niacinamide and tranexamic acid: a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial, *Skin Res Technol* 2014; 20:208-12.
69. Navarrete-Solís J, Castanedo-Cázares JP, Torres-Álvarez B *et al*, A double-blind, randomized clinical trial of niacinamide 4% versus hidroquinone 4% in the treatment of melasma, *Dermatol Res Pract* 2011; 2011:379173, doi: 10.1155/2011/379173, Epub 21 de julio de 2011.
70. Viyoch J, Tengamnuay I, Phetdee K, Tuntjarukorn P y Waranuch N, Effects of trans-4-(aminomethyl) cyclohexanecarboxylic acid/potassium azeloyl diclycinate/niacinamide topical emulsion in Thai adults with melasma: a single-center, randomized, double-blind, controlled study, *Curr Ther Res Clin Exp* 2010; 71(6):345-59.
71. Zhou LL y Balbergenova A, Melasma: systematic review of the systemic treatments, *Int J of Dermatol* 2017; 56(9):902-8.
72. Robinson JK, Hanke CW, Sengelmann RD y Siegel D, *Surgery of the skin: procedural dermatology*, Hardcover with DVD, cv Mosby 2005; 872.
73. Sarma N, Chakraborty S, Poojary SA *et al*, Evidence-based review, grade of recommendation, and suggested treatment recommendations for melasma, *Indian Dermatol Online J* 2017; 8(6):406-42, doi: 10.4103/idoj.IDOJ_187_17.
74. Wu S, Shi H, Wu H *et al*, Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid, *Aesth Plast Surg* 2012; 36:964-70.
75. Na JI, Choi SY, Yang SH *et al*, Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(8):1035-9, doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04464.x, Epub 13 de febrero de 2012.
76. Handog EB, Galang AD, León-Godínez MA y Chan GP, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral procyanidin with vitamins A, C, E for melasma among Filipino women, *Int J of Dermatol* 2009; 48:896-901.
77. Erbil H, Sezer E, Taştan B, Arca E y Kurumlu Z, Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma, *J Dermatol* 2007; 34(1):25-30.
78. Godse KV, Triple combination of hidroquinone, tretinoin and mometasonefuroate with glycolic acid peels in melasma, *Indian J Dermatol* 2009; 54:92-3.
79. Khunger N, Sarkar R y Jain RK, Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark-skinned patients, *Dermatol Surg* 2004; 30:756-60.
80. Kodali S, Guevara IL, Carrigan CR *et al*, A prospective, randomized, split-face, controlled trial of salicylic acid peels in the treatment of melasma in Latin American women, *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:1030-5.
81. Ilknur T, Biçak MU, Demirtaşoğlu M y Ozkan S, Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels in the treatment of melasma, *Dermatol Surg* 2010; 36:490-5.
82. Park KY, Kim DH, Kim HK *et al*, A randomized, observer-blinded, comparison of combined 1064-nm Q-switched neodymium-doped

- yttrium-aluminium-garnet laser plus 30% glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma, *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:864-70.
83. Kumari R y Thappa DM, Comparative study of trichloroacetic acid versus glycolic acid chemical peels in the treatment of melasma, *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76:447.
 84. Rendón M, Cardona LM, Bussear EW *et al*, Successful treatment of moderate to severe melasma with triple combination cream and glycolic acid peels: a pilot study, *Cutis* 2008; 82(5):372-8.
 85. Macedo FS, Kaminsky SK, Bagatin E, Hassun KM y Talarico S, Melasma: a comparative study of the combination of glycolic acid and hydroquinone in association with glycolic acid peelings, *Med Cutan IberLat Am* 2006; 34(1):11-6.
 86. Puri N, Comparative study of 15% TCA peel versus 35% glycolic acid peel for the treatment of melasma, *Indian Dermatol Online J* 2012; 3(2): 109-13.
 87. Ghorbel HH, Boukari F, Fontas F y Montaudié H, Copper bromide laser vs. triple-combination cream for the treatment of melasma. A randomized clinical trial, *JAMA Dermatol* 2015; 151(7):791-2, doi:10.1001/jamadermatol.2014.5580.
 88. Lee DB, Suh HS y Sung C, A comparative study of low-fluence 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with or without chemical peeling using Jessner's solution in melasma patients, *J Dermatolog Treat* 2014; 25(6):523-8.
 89. Vachiramon V, Sirithanabadeekul P y Sahawatwong S, Low-fluence Q-switched Nd: YAG 1064-nm laser and intense pulsed light for the treatment of melasma, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29(7): 1339-46.
 90. Wattanakrai P, Mornchan R y Eimpunth S, Low-fluence Q-switched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians, *Dermatol Surg* 2010; 36(1):76-87.
 91. Wanitphakdeedecha R, Keoprasom N, Eimpunth S y Manuskiatti W, The efficacy in melasma treatment using a 1410 nm fractional photothermolysis laser, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:293-7.
 92. Wind BS, Kroon MW, Meesters AA *et al*, Non-ablative 1550 nm fractional laser therapy versus triple topical therapy for the treatment of melasma: a randomized controlled split-face study, *Lasers Surg Med* 2010; 42(7):607-12.