

ACTUALIZACIONES EN EL TRATAMIENTO DE MELASMA

MASTER DE MEDICINA COSMETICA Y DEL ENVEJECIMIENTO

DRA. GIA MARIA CRESPO BIAGGI

DRA. PATRICIA ALEJANDRA ZUNIGA MUÑOZ

INDICE

I.	RESUMEN.....	1
II.	ABSTRACT.....	2
III.	INTRODUCCION.....	3-4
	A. EPIDEMIOLOGIA.....	4-5
	B. CARACTERISTICAS CLINICAS Y PATOLOGICAS.....	5-8
	C. ETIOPATOGENIA.....	8-11
	D. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	11-13
	E. INDICE DE AREA Y SEVERIDAD (MASI).....	13-15
	F. EVOLUCION Y PRONOSTICO.....	15
IV.	OBJETIVO.....	16
V.	MATERIALES Y METODOS.....	17-18
VI.	RESULTADOS.....	19
	A. PROTECTORES SOLARES Y CAMUFLAJE.....	19-20
	B. TRATAMIENTOS TOPICOS.....	20-22
	C. COMPUESTOS FENOLICOS	
	1. HIDROQUINONA.....	22-25
	2. MEQUINOL.....	25
	D. RETINOIDES.....	25-28
	E. PRODUCTOS COMBINADOS.....	28-30
	F. OTROS AGENTES TOPICOS UTILIZADOS	
	1. ACIDO AZELAICO.....	31
	2. ACIDO KOJICO.....	32
	3. ACIDO ASCORBICO.....	32-33
	4. ARBUTINA/DEOXIARBUTINA.....	33
	G. PEELINGS QUIMICOS.....	34
	1. PEELINGS DE ALFA-HIDROXIACIDOS.....	34-35
	2. PEELINGS DE ACIDO SALICILICO.....	36-37
	3. OTROS PEELINGS QUIMICOS.....	37
	H. TERAPIA DE LASER Y LUZ PULSADA.....	38-41
	1. Q-SWITCHED LASER TOP.....	42
	2. ND QS: TOP YAG.....	42-44
	3. Q SWITCHED LASER RUBI TOP.....	44-45
	4. ERBIUM: YAG LASER TOP.....	45
	5. PULSED DYE LASER TOP.....	46
	6. LASER FRACCIONAL TOP.....	46-47
	7. LUZ PULSADA INTENSA.....	47-48
	8. COMBINACION DE TOP LASER.....	48-49

VIII.DISCUSION.....	50-72
IX.CONCLUSION.....	73
X. BIBLIOGRAFIA.....	74-97

I. RESUMEN

Introducción: El melasma (del griego, mancha negra), es una lesión adquirida de hiperpigmentación marrón clara u oscura en las zonas expuestas, sobre todo en la cara. Hay varios métodos de tratamiento disponibles para los pacientes con melasma. Una comprensión completa de los riesgos y beneficios de las diversas opciones terapéuticas es necesaria para seleccionar el tratamiento óptimo y adecuado. **Métodos:** Revisión no sistémica de los estudios más relevantes sobre el tratamiento de melasma. **Resultados:** El tratamiento de primera línea por lo general consiste de compuestos tópicos que afectan la vía de producción de pigmento y fotoprotección de amplio espectro. La terapia de segunda línea a menudo consiste en la adición de peelings químicos. El tratamiento con laser y luz pulsada representan opciones potencialmente prometedoras para los pacientes que son resistentes a otras modalidades. **Conclusión:** El mejor tratamiento sigue siendo una crema tópica hidroquinina, evitar el sol, y no exposición a los estrógenos

Palabras clave: melasma, hidroquinona, peelings químicos, terapia laser

II. ABSTRACT

Introduction: Melasma (Greek for black spot), is an acquired lesion of light or dark brown hyperpigmentation on exposed areas, especially in the face. There are several methods of treatment available for patients with melasma. A thorough understanding of the risks and benefits of various therapeutic options is necessary to select the optimal and adequate treatment. **Methods:** Non-systemic review of the most relevant studies on the treatment of melasma. **Results:** The first-line treatment usually consists of topical compounds that affect the pigment production pathway and broad-spectrum sun protection. The second-line therapy often involves the addition of chemical peels. Treatment with laser and pulsed light represent potentially promising options for patients who are resistant to other modalities. **Conclusion:** The best treatment is still a topical cream hydroquinone, avoid the sun, and not estrogen exposure.

Key words: melasma, hydroquinone, chemical peels, laser therapy

III. INTRODUCCION

El melasma (del griego, mancha negra), es una lesión adquirida de hiperpigmentación marrón clara u oscura en las zonas expuestas, sobre todo en la cara. Es un desorden común de hiperpigmentación que afecta a millones de personas a nivel mundial.¹ Aunque se piensa que se puede desencadenar o exacerbar por la exposición al sol, las hormonas o posiblemente a determinados medicamentos como la fenitoína, mucho queda por entender de su patogenia. Un conocimiento profundo de la etiología del melasma es crucial para mejorar y desarrollar nuevos tratamientos dirigidos a esta enfermedad que a menudo resulta frustrante.^{1,2}

Hay varios métodos de tratamiento disponibles para los pacientes con melasma. El tratamiento de primera línea por lo general consiste de compuestos tópicos que afectan la vía de producción de pigmento, fotoprotección de amplio espectro y camuflaje. La terapia de segunda línea a menudo consiste en la adición de exfoliaciones químicas (peelings), aunque estas se deben de utilizar con precaución en pacientes con piel más oscura.² El tratamiento con laser y luz pulsada representan opciones potencialmente prometedoras para los pacientes que son resistentes a otras modalidades, pero llevan también un riesgo importante de empeorar la enfermedad. Una comprensión completa de los riesgos y beneficios de las diversas opciones terapéuticas es necesaria para seleccionar el tratamiento óptimo y adecuado.^{1,3}

Se continúan investigando nuevos inhibidores de la síntesis de melanina. Varios compuestos se están estudiando como posibles tratamientos de melasma. Innovadoras modalidades futuras de tratamiento son motivo de optimismo en el manejo de este trastorno crónico, es por esto que en el presente escrito se realiza una revisión detallada sobre el mismo.

A. EPIDEMIOLOGIA

El melasma es un trastorno común de hiperpigmentación que afecta a más de 5 millones de personas en Estados Unidos. Se encuentra con más frecuencia en mujeres con fototipos de piel Fitzpatrick III-IV que viven en zonas de intensa exposición a la radiación ultravioleta (UV), el melasma es a menudo difícil de tratar y tiene un impacto negativo significativo en la calidad de vida de los pacientes.¹

El evitar factores que lo exacerban tales como exposición a la radiación UV, anticonceptivos, y pruebas por enfermedades tiroideas puede conducir a la mejoría en un cierto número de pacientes. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las bases para el desarrollo del melasma pueden ser más complejas de lo que originalmente se ha pensado.^{1,2}

Melasma es un trastorno adquirido de hiperpigmentación simétrica que aparece como maculas de café claro a oscuras como parches en la cara, especialmente en la frente, áreas malaras y barbilla. Se refiere muchas veces con el término de cloasma o la máscara oscura del embarazo. El término cloasma deriva del griego *chloazein*, que significa verde, mientras que el término melasma viene del griego *melas*, que significa negro.²

Su edad de inicio es en adultos jóvenes y es más frecuente en las mujeres aproximadamente 10% de los pacientes con melasma son varones. El melasma es más frecuente o aparente en personas con un color de piel constitutivo marrón o negro (personas de Asia, Oriente Medio, India, Sudamérica).³

Un reciente estudio multicéntrico de mujeres en nueve países demostró que los fototipos más afectados fueron los Fitzpatrick II y IV y que los afroamericanos tienen la más alta probabilidad de tener una historia familiar de melasma positiva. También se observó que el 41% de las mujeres encuestadas presentaron melasma después del embarazo y antes de la menopausia. Es importante destacar que sólo el 8% señaló remisión espontánea. Solo el 25% de las pacientes que toman anticonceptivos orales tuvo inicio de melasma después de comenzar su anticonceptivo.⁴

B. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

A la exploración física, se observa hiperpigmentación completamente macular cuyo tono e intensidad dependen en gran medida del fototipo cutáneo del paciente. Color marrón claro u oscuro o incluso negro. El color suele ser uniforme pero puede ser en manchas; frecuentemente simétrico. Las lesiones tienen bordes dentados, irregulares, de tipo geográfico. Dos tercios en la parte central de la cara: mejillas, frente, nariz, labio superior y mentón; un porcentaje más pequeño en las regiones malar o mandibular de la cara y ocasionalmente en el dorso de los antebrazos.⁵

Varios patrones clínicos del melasma han sido descritos, pero muchos pacientes tienen una mezcla de estos patrones. El patrón centrofacial es el más común y

consiste en lesiones en la frente, mejillas, nariz, labio superior y barbilla. El patrón malar presenta lesiones localizadas primariamente en las mejillas y nariz. El patrón mandibular consiste de lesiones en la rama de la mandíbula. Este último patrón puede ser actualmente una forma de poiquilodermia de Civatte, ya que estos pacientes son a menudo postmenopáusicos y sus biopsias revelan daño actínico significativo. Aunque el melasma de los antebrazos ha sido descrito, esta entidad no siempre esta presente en pacientes con melasma facial y no ha sido bien descrita. Melasma puede ser también clasificado en base a exanimación mediante lámpara de Wood para ayudar a identificar la localización del pigmento. Las lesiones que son realizadas al ser observadas bajo la lámpara de Wood implican melanina epidérmica, mientras que las que no son realizadas implican contenido dérmico. Las lesiones que tienen áreas de realce y no realce se dice que son patrón mixto. Estudios histológicos recientes indican que esto puede no ser correcto.⁶



FIG. 1 PATRON MALAR



FIG. 2 PATRON CENTROFACIAL



FIG. 3 PATRON MANDIBULAR

Pocos estudios histopatológicos se han realizado en melasma, pero varias publicaciones recientes proveen nuevas revelaciones en su patogenia. Un estudio encontró dos patrones básicos de melasma: una forma epidérmica en la que destacaba el depósito de melanina en las capas basal y suprabasal y melanocitos que eran altamente dendríticos y llenos de pigmento, y una forma dérmica con melanófagos perivasculares superficiales y profundos en la dermis con pigmento epidérmico menos notable.⁷

Una examinación por lámpara de Wood en piel lesionado correlaciono con resultados de biopsia; esto es, que pacientes a los que se les diagnostico melasma epidérmico clínicamente también tenían hiperpigmentación epidérmica prominente en la examinación con microscopia electrónica.⁸

C. ETIOPATOGENIA

Aunque la etiología del melasma sigue siendo un misterio, existen varios factores de riesgo bien conocidos. El melasma es mas común en los tipos de piel más oscuros, particularmente Fitzpatrick III y IV. Otros factores de riesgo conocidos

incluyen la predisposición genética, exposición a la luz ultravioleta, el embarazo, hormonas (anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal). Se ha sugerido una predisposición genética por una incidencia en miembros de la familia en varios estudios.^{9,10}

Exposición a la luz UV es un factor comúnmente reportado para su inicio y exacerbación, sobretodo por su efecto en los melanocitos y en la producción de citoquinas. Melasma ocurre en zonas expuestas al sol, y muchos pacientes reportan aumento de su severidad con la exposición al sol. Una razón para esto parece ser porque la radiación UV induce la proliferación y migración de melanocitos y la melanogénesis. Sumado a esto, la radiación UV puede llevar a la producción de múltiples citoquinas, incluyendo interleucina-1, endotelina-1, hormona estimuladora de alfa-melanocitos (α -MSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que a su vez regulan la proliferación de melanocitos y la melanogénesis.¹¹

La relación entre las hormonas y melasma no se ha dilucidado claramente. Muchos pacientes notan el inicio o empeoramiento de la enfermedad con el embarazo o uso de anticonceptivos orales y varios estudios han buscado clarificar los roles de hormonas particulares en la patogenia del melasma. Melanocitos de piel sana han sido demostrados que expresan receptores de estrógeno nuclear y del citosol. Se ha revelado por inmunohistoquímica que la piel del melasma tienen aumentado la expresión de los receptores estrogénicos en comparación a la piel cercana.¹¹ Sumado a esto, se encontró que los melanocitos de piel normal incubados con estradiol incubación de los melanocitos de la piel normal con

estradiol aumentan la proliferación de los mismos pero disminuyen la actividad de la tirosinasa y melanogénesis. Estudios similares encontraron que los melanocitos de piel sana aumentan de tamaño y producen mas tirosinasa cuando están incubados con MSH, ACTH, hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH). La incubación de estradiol, estriol y progesterona llevo a un incremento de la proliferación celular, pero en menor grado, y no causo aumento de la actividad de la tirosinasa. Aun no está claro porque ciertas áreas de la cara predisponen mas al desarrollo del melasma, mientras otras no están involucradas. Receptores hormonales y vasos sanguíneos pueden jugar un papel, pero otros factores, como la densidad y actividad de las glándulas sebáceas, fototoxicidad y antioxidantes pueden estar involucradas.¹²

Se ha examinado la unión entre los niveles circulantes de hormonas y su relación con melasma. Se ha encontrado que mujeres nulíparas con melasma tienen niveles sericos de LH mas altos y niveles de estradiol más bajos que otras mujeres. En resumen, hay alguna evidencia de un componente hormonal en la patogenia de melasma pero los datos disponibles son conflictivos, posiblemente por los diversos orígenes genéticos de las poblaciones en estudio.¹²

Mientras el vínculo entre las hormonas y melasma sigue sin aclararse, varios estudios han notado su inicio con el uso de anticonceptivos orales. En un estudio con 212 mujeres en una clínica de ginecología y obstetricia 29% desarrollo melasma como resultado directo del uso de anticonceptivos orales. De estas pacientes, 87% también desarrollaron melasma durante el embarazo. Por consiguiente, mientras el vinculo entre hormonas y melasma no se defina claramente, se recomienda a los pacientes que desarrollen melasma mientras

toman anticonceptivos orales deben suspender la medicación y evitar el uso de estos medicamento.^{12, 13}

Otros factores de riesgo reportados incluyen trastornos tiroideos, medicaciones fototóxicas y cosméticos. En un estudio realizado en Argentina se encontró que mujeres que desarrollaron melasma durante el embarazo o al tomar anticonceptivos orales tenían un 70% de incidencia de anomalías tiroideas leves comparados con 39% de esos con melasma idiopático.¹³

Nuevos artículos han arrojado información en el papel del factor de células madre en la patogenia del melasma. Al examinar muestras de piel lesionada y no lesionada se encontró que la piel con melasma tenía mas expresión de factor células madre alrededor de fibroblastos dérmicos y aun mas expresión de c-kit en la capa basal de la epidermis. También se reveló que el factor de células madre aumenta el número, tamaño y dendricidad de los melanocitos cuando se inyecta en implantes de piel humana. Estudios recientes también han examinado la posibilidad de un componente neural en melasma. También se cree hay un componente vascular en su patogenia.¹⁴

En conclusión, parece que hay una interacción entre factores hormonales y ambientales que predisponen a ciertos pacientes a desarrollar melasma. La presencia de hormonas locales en la piel pueden jugar un gran papel que lo pensado originalmente. Mientras el vinculo exacto entre las hormonas y el melasma siga sin aclararse, se recomienda que los pacientes que desarrollen melasma al tomar anticonceptivos orales deben suspender su medicación.^{14, 15}

D. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Trastornos que pueden ser confundidos con melasma incluyen: hiperpigmentación postinflamatoria, lentigos solares, efélides, pigmentación inducida por drogas, liquen plano actínico, acantosis nigricans facial, melanosis friccional, Nevo Hori y Nevo de Ota. Estas pueden algunas veces coexistir en pacientes con melasma, haciendo una distinción importante al elaborar esquemas de tratamiento o al inscribir pacientes en estudios clínicos. Una cuidadosa historia clínica, examinación de la piel por Lámpara de Wood, el reconocimiento de trastornos inflamatorios concomitantes y una biopsia de piel son de mucha ayuda al hacer un diagnóstico correcto.¹⁶



FIG. 4 OCRONOSIS



FIG. 5 ACANTOSIS NIGRICANS



FIG. LENTIGO SOLAR

FIG. 7 EFELIDES

E. INDICE DE AREA Y SEVERIDAD

Al evaluar la efectividad de las terapias es necesario tomar buenas medidas de resultados. El Índice de Area y Severidad de Melasma (MASI) fue creado por Kimbrough-Green et al en un intento de estandarizar la evaluación subjetiva del melasma. Se calcula al dividir la cara en cuatro áreas: la frente (f), el área malar derecha (md), el área malar izquierda(mi) y el mentón (m). Cada área es medida de manera que la frente, el area malar derecha e izquierda sean 30% cada una y que el mentón sea 10%.¹⁷

El índice MASI es el más comúnmente utilizado para el estudio del melasma, sin embargo, estudios para validación y fiabilidad de este índice aun no han sido reportados.¹⁷

Área involucrada: A

- 0: no involucrada
- 1: <10% involucramiento
- 2: 10-29% involucramiento
- 3: 30-49% involucramiento
- 4: 50-69% involucramiento
- 5: 70-89% involucramiento
- 6: 90-100% involucramiento

Pigmentación: P

- 0: ausencia
- 1: leve
- 2: moderado
- 3: marcado
- 4: máximo

Homogeneidad: **H** estimado y con valor de 0-4 usando la misma escala del pigmento.

El valor total es calculado de la siguiente manera:

$$0.3 A(f) [D(f) + H(f)] + 0.3 A(md) [D(md) + H(md)] + 0.3 A(mi) [D(mi) + H(mi)] + 0.1 A(m) [D(m) + H(m)].$$

El rango es de 0-48. Aunque es estrictamente un problema estético, inquieta mucho tanto a hombres como mujeres, especialmente en personas con piel marrón y buena capacidad del bronceado.¹⁷

F. EVOLUCION Y PRONOSTICO

El melasma puede desaparecer espontáneamente en un periodo de meses tras el parto o la interrupción del consumo de anticonceptivos. En posteriores embarazos puede repetirse o no.¹⁸

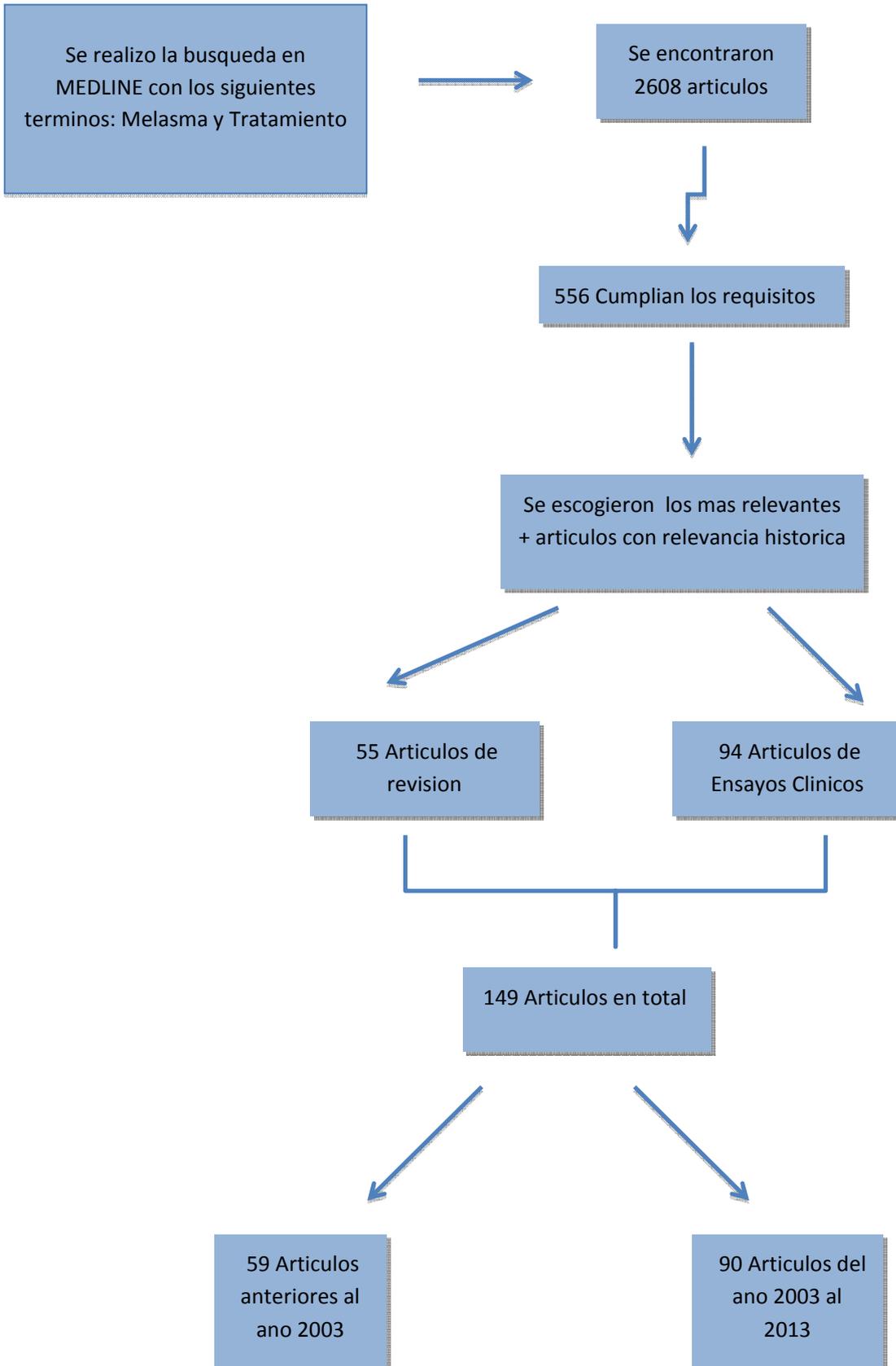
III. OBJETIVO

Establecer las diferentes opciones terapéuticas en el tratamiento del melasma, identificando los efectos de cada tratamiento establecido, y sus respectivas ventajas y desventajas.

V. MATERIALES Y METODOS

Estudio de revisión no sistemática de los artículos con mayor relevancia. La principal fuente de información se obtuvo a través del buscador Medline-Pubmed. Se incluyeron trabajos científicos presentados como ensayos clínicos bien elaborados con alto nivel de evidencia, artículos de revisión, ensayos clínicos, ensayos clínicos multicéntricos y metanálisis. Se busco artículos dentro de los últimos 10 años. Todas las revistas debían ser indexadas. Se excluyeron publicaciones realizadas en idiomas diferentes del español, inglés y francés. Se excluyeron publicaciones del tipo cartas al editor, tesis doctorales, comunicaciones a congresos, informes de instituciones públicas o privadas y trabajos no publicados. Además se agregaron artículos de relevancia histórica. Las palabras clave para la búsqueda fueron: Melasma y Tratamiento.

Encontramos 2,608 artículos de los cuales 556 cumplían los requisitos. Se escogieron 149 artículos en total según el nivel de relevancia. El nivel de relevancia fue evaluado mediante la escala de la CTFPHC. Revisamos 10 artículos con Evidencia I, 39 artículos con Evidencia II-1, 73 artículos con Evidencia II-2, 23 artículos con Evidencia II-3 y 4 artículos con Evidencia III.



VII. RESULTADOS

El Melasma ha sido tradicionalmente manejado con una combinación de fotoprotección, evitar factores desencadenantes y despigmentantes tópicos. Nuevos abordajes que involucran la producción del pigmento están siendo analizados y son considerados blancos para terapia tópica. Últimamente, ha habido un crecimiento significativo en terapias de laser y luz que están disponibles para desordenes de hiperpigmentación. Mientras múltiples opciones existen actualmente para el tratamiento de melasma, algunas de estas terapias han sido objeto de creciente escrutinio, lo que subraya la necesidad de mas investigación sobre la patogénesis y el tratamiento del melasma.¹⁹

El tratamiento de melasma incluye formulaciones tópicas, peelings químicos y terapias de laser y luz. Mientras ninguna terapia individual ha demostrado ser de beneficio en todos los pacientes como terapia única, combinación de modalidades pueden ser utilizadas para optimizar el manejo en casos difíciles.^{19, 20}

A. PROTECTORES SOLARES Y CAMUFLAJE

Varios estudios han demostrado que luz tanto ultravioleta como del espectro visible pueden inducir cambios pigmentarios en la piel, incluyendo en fototipos IV a VI. Pigmentación oscura inmediata causada por la redistribución y oxidación de melanina preexistente ocurre después de exposición a bajas dosis de luz ultravioleta A y usualmente disminuye después de 2 horas. Pigmentación oscura persistente dura más de 24 horas y ocurre después de exposición a dosis altas de luz ultravioleta A. Bronceado tardío puede ocurrir de la exposición de luz UVA o

UVB y es causada por síntesis de melanina. Protección solar de amplio espectro también ha demostrado que aumenta la eficacia de la hidroquinona. Un estudio doble-ciego examinando la diferencia de eficacia entre pacientes utilizando un agente que contiene hidroquinona ya sea con vehículo o protección solar de alto espectro encontraron que el 96.2% de pacientes usando protección solar concomitante presentaron una mejoría versus el 80.7% de pacientes utilizando hidroquinona sola. Un estudio reciente reveló que la luz visible puede producir pigmentación significativa en piel normal, un hallazgo que puede ser de importancia en la patogenia del melasma.²¹

Con los datos actuales disponibles, un protector solar de amplio espectro de UVA y UVB con factor de protección solar de al menos 30 en conjunto con pantallas físicas, como dióxido de titanio o dióxido de zinc, deberían de ser utilizados en pacientes con melasma y deben de ser reaplicados frecuentemente. Los pacientes deben de ser instruidos a utilizar sombreros y ropa al salir al exterior y evitar el sol cuando sea posible. Mientras solo los protectores solares para el tratamiento del melasma han sido recomendados basados en experiencia clínica.^{21, 22}

Además, muchos pacientes encuentran que el uso del maquillaje con camuflaje es un componente importante en el tratamiento del melasma. Estas marcas vienen una amplia gama de colores y ofrecen una gran cobertura para emparejar el tono de la piel.^{23,24}

B. TRATAMIENTOS TOPICOS

Debido a que el melasma es un trastorno de la pigmentación, los tratamientos tópicos están en gran parte destinados a interrumpir los procesos enzimáticos

productores de pigmentos dentro de los melanocitos. La tirosinasa es la enzima limitante en el proceso de producción de melanina, convirtiendo la L-tirosinasa a L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA), y es el mayor objetivo para varios agentes que han sido desarrollados para tratar melasma. L- Dopa es un cofactor requerido y el cobre es una molécula importante que interactúa en el sitio activo de la enzima. Muchos compuestos exhiben múltiples efectos que llevan a una disminución en la melanización.²¹

TABLA 1: Agentes en uso y sus componentes

MECANISMOS DE ACCION PROPUESTOS	COMPONENTES
Inhibición de la tirosinasa	Hidroquinona Mequinol Acido Azelaico Arbutina y deoxiarbutina Extracto de regaliz Rucinol Resveratrol N-acteil glucosamina
Estimulación de los queratinocitos	Retinoides
Reducción del traspaso de melanosomas	Retinoides, Inhibidor de tripsina de soja
Interacción con cobre	Acido kójico, Acido ascórbico
Inhibición de la maduración del melanosoma	Arbutina y deoxiarbutina

Inhibición del receptor 2 de proteasa activada	Inhibidor de tripsina de soja
Inhibición de plasmina	Acido tranexámico
Reducción de la hormona alfa estimulante de melanocitos- producción de melanina inducida	Beta caroteno

C. COMPUESTOS FENOLICOS

1. HIDROQUINONA

Uno de los primeros compuestos utilizados para el tratamiento de la hiperpigmentación, hidroquinona (1,4 dihidroxibenzeno) ha estado vigente en más de 50 años. Mientras la controversia existe con respecto a su seguridad a largo plazo, su eficacia sola o en combinación con otros agentes está bien estudiada y bien establecida. Se piensa que la hidroquinona actúa por inhibición de la tirosinasa, posiblemente al unirse a la enzima o al interactuar con moléculas de cobre en el sitio activo de la enzima. Esto conduce a formación alterada de melanosomas y aumenta la destrucción de melanosoma y talvez incluso la inhibición de la síntesis de DNA y RNA.^{25, 26}

La habilidad de la hidroquinona para inducir el aclaramiento de la piel en gatos fue primero reportado por Oettel en 1936. No mucho después de eso, la hidroquinona estuvo disponible como agente tópico en partes de los Estados Unidos, donde se descubrió que inducía aclaramiento de la piel también en humanos. Spencer

realizo uno de sus primeros estudios utilizando hidroquinona a concentraciones de 2%, 3% y 5% aplicándose dos veces al día por 3 meses en la cara dorsal de las manos en hombres de piel blanca con lentigos solares. Los resultados del examen clínico, revelaron una disminución dosis-dependiente en la pigmentación con una mejoría después de 2 meses de tratamiento y recaída una vez el tratamiento fue suspendido. Los pacientes también desarrollaron una reacción inflamatoria transitoria a la medicación, especialmente durante las primeras 2 semanas de tratamiento. Este último hallazgo se confirmó en otro estudio en donde un 25% de pacientes manejados con hidroquinona desarrollaron también dermatitis irritativa. Actualmente, otros agentes agregados a la hidroquinona, como la tretinoína y el ácido glicólico, son responsables de varias de las irritaciones de la aplicación de estas cremas combinadas.²⁷

En los últimos años, ha aumentado la preocupación por el uso de las preparaciones con hidroquinona. Esta percepción existe en gran parte por riesgos percibidos en la terapia y a falta de buena documentación clínica para justificar la aprobación de muchas preparaciones en el mercado. Varios informes de ocronosis exógena, una hiperpigmentación azul-gris, ha sido ligada al uso de hidroquinona, especialmente en negros sudafricanos. En los Estados Unidos, el hallazgo de ocronosis después del uso de hidroquinona es menos común. Una explicación para este fenómeno es el hecho de que la hidroquinona obtenida en concentraciones más altas (hasta 8%) de las medicaciones que se venden sin prescripción. Este acceso descontrolado a altas concentraciones de hidroquinona y su uso exagerado puede aumentar el riesgo de efectos adversos relacionados a la medicación. Sumado a esto, estas medicaciones sin prescripción pueden

contener otros ingredientes, como resorcinol, mercurio, zumo de naranja, potasa, alcanfor aplastado, peróxidos y productos clorados que pueden contribuir al desarrollo de ocronosis exógena.^{27, 28}

La FDA propuso en 1982 que hidroquinona era lo suficientemente segura y efectiva para poderse vender sin prescripción en concentraciones de 1.5% a 2%. Sin embargo en el 2006, la FDA anuncio que cambiaba de opinión, señalando que estas prescripciones tenían que pasar por nuevas evaluaciones antes de venderse sin prescripción o se retirarían del mercado. La FDA aun no ha retirado estas preparaciones del mercado, mientras espera comentarios en cuanto a su fallo.

Una de las preocupaciones en cuanto a hidroquinona son los riesgos potenciales de la producción de derivados de benceno después del metabolismo hepático. Se ha propuesto que estos derivados causan toxicidad de medula ósea y que ejercen efectos antiapoptóticos.²⁹ Sin embargo, aplicada tópicamente la hidroquinona traspassa el hígado inicialmente, y la vía mayor del metabolismo del compuesto es hidrosoluble. Otro problema es el riesgo de desarrollar adenomas renales por potenciales metabolitos tóxicos, pero aun no se ha demostrado que la hidroquinona tópica sea toxica. Sumado a esto, no ha habido reportes a la fecha de tumores malignos de la piel u órganos internos en humanos como resultado de la aplicación de hidroquinona tópica.^{30, 31}

Hidroquinona es un compuesto que es comúnmente encontrado en muchas bebidas y comidas, incluyendo cerezas, te, café, vino tinto, trigo y la piel de peras. Trabajadores involucrados en la elaboración de hidroquinona y que están expuestos a grandes cantidades de este agente no han encontrado aumento en

riesgos de muerte prematura o incremento en la prevalencia de tumores malignos.^{32, 33}

Además, inyecciones orales y sistémicas de hidroquinona en animales no condujo a la formación de tumores malignos o causa de toxicidad de medula ósea.

En una revisión de temas de seguridad sobre hidroquinona, Nordlund et al concluyeron que no hay más que un riesgo teórico de malignidad y un bajo riesgo extremo de desarrollar ocronosis u otros efectos secundarios en pacientes utilizando preparaciones tópicas prescritas de hidroquinona bajo supervisión medica.^{34,35}

2. MEQUINOL

Mequinol (4-hidroxianisol) es un agente fenólico que se piensa actual como un inhibidor competitivo de la tirosinasa sin dañar melanocitos. Este compuesto ha sido aprobado para su uso en Europa y Estados Unidos y está disponible en combinación con retinoides tópicos. Aunque mequinol ha sido utilizado como inhibidor de la tirosinasa N para hiperpigmentación, solo ha sido estudiado para lentigos no para melasma. Es por esto, no se puede recomendar para melasma por los momentos.^{35,36}

D. RETINOIDES

Los retinoides fueron empleados en Dermatología hace unos 60 años aproximadamente. Se comercializaron en los años 40 y la tretinoína, que fue el primer retinoide de uso tópico ha estado indicada en el tratamiento del acné vulgar o acné común desde los años 60. Desde entonces se han ido introduciendo otros

retinoides que están indicados en el tratamiento de diversos procesos dermatológicos. Estos nuevos retinoides pertenecen a tres generaciones. La primera está formada por los retinoides no aromáticos, la segunda por los llamados mono-aromáticos y la tercera por los poli-aromáticos.^{37, 38}

Durante las últimas dos décadas, tras numerosos estudios, se han establecido las diferencias que existen entre el envejecimiento cronológico y la aparición de un envejecimiento prematuro producido por el efecto de la exposición crónica a la radiación solar. El término fotoenvejecimiento hace referencia a la superposición del daño actínico al proceso normal del envejecimiento cutáneo.³⁸

El envejecimiento intrínseco o cronológico incluye todos los cambios observados en la piel de zonas que no han estado fotoexpuestas a lo largo de la vida, de las personas ancianas. Se trata de una piel sana y sin manchas, pero en la que se observa una atrofia de epidermis y dermis. La fragilidad y alteraciones funcionales de la piel del anciano se deben a la disminución de fibras elásticas dérmicas, fibroblastos, vascularización y capacidad biosintética.^{39, 40}

Varios retinoides tópicos han sido utilizados con éxito en el tratamiento del melasma. El mecanismo de acción se piensa que involucra la estimulación del cambio del queratinocito, disminuyendo la transferencia de melanosoma y permitiendo mayor penetración de otros ingredientes activos. La tretinoína ha sido utilizada comúnmente como tratamiento para trastornos de hiperpigmentación. Se piensa que inhibe la transcripción de tirosinasa, interrumpe la síntesis de melanina, inhibe las proteínas 1 y 2 (TRP-1 y TRP-2) relacionadas con la tirosina y ha demostrado que disminuye niveles posttranscripción de tirosinasa y TRP-1 después de la exposición a luz UVB.³⁹

Un estudio aleatorio de tretinoína al 0.1% vs. crema con vehículo aplicada por la noche en la cara de mujeres de piel blanca con melasma durante 40 semanas, reporto que el 68% de los pacientes manejados con tretinoína se calificaron con alta mejoría o con alguna mejoría en relación con un 5% de los pacientes manejados con la crema con vehículo. Todos los pacientes utilizaron fotoprotección. De suma importancia es que tomo 24 semanas para ver mejoría significativa. Histológicamente las lesiones tratadas confirmaron un promedio de disminución del 36% de pigmento epidérmico en piel manejada con tretinoína comparado con un 50% de aumento de pigmento epidérmico en la piel manejada con crema con vehículo. El pigmento dérmico no fue afectado. Sorprendentemente, la colorimetría mostro un beneficio más modesto con el uso de tretinoína en crema. Los efectos secundarios más comunes fueron eritema y descamación visto en 88% de los sujetos en tratamiento.^{40, 41}

Tretinoína tópica al 0.05% en gel aplicada diariamente en combinación con factor de protección solar 28 ha sido evaluado en el tratamiento del melasma, sin embargo no se ha comprobado su eficacia en comparación con crema con vehículo y protector solar solo. Aunque el tazaroteno ha sido reportado de gran uso para hiperpigmentación postinflamatoria, hay reportes no publicados de su uso en el tratamiento del melasma.⁴⁰

Adapaleno, un retinoide sintético con menor irritancia, ha sido probado para el tratamiento del melasma. Adapaleno al 0.1% fue comparado con tretinoína al 0.05% en el tratamiento del melasma en mujeres hindu-asiaticas, y después de 14 semanas, investigadores notaron un 37% de reducción del MASI en el grupo manejado con tretinoína y un 41% de reducción del MASI en el grupo manejado

con adapaleno. Sumado a esto, pacientes en el grupo de adapaleno desarrollaron menos efectos adversos y encontraron la medicación más tolerable para su uso regular. Aunque el grado de mejoría fue modesto, adapaleno puede presentar mas tolerabilidad e igual eficacia como el uso de retinoides en el tratamiento a largo plazo del melasma.⁴¹

E. PRODUCTOS COMBINADOS

Una de las primeras combinaciones tópicas desarrolladas para el tratamiento de la hiperpigmentación fue la formula de Kligman-Willis, que consiste en hidroquinona al 5%, tretinoína al 0.1% y dexametasona. Los precursores encontraron que la hidroquinona al 10% era más eficaz pero más irritante y que tretinoína al 0.2%era más irritante sin ser más efectiva, tretinoína 0.05% era menos irritante pero requería un tratamiento más largo para ver efectos benéficos y la dexametasona puede incrementarse a 0.2% con actividad realzada sin más cambio en la irritabilidad. Los investigadores también encontraron que esteroides fluorinados eran más efectivos que los esteroides no fluorinados. El tiempo para ver el beneficio a dos dosis diarias fue de aproximadamente 3 semanas. Una teoría detrás de la efectividad de esta combinación de agentes es que la tretinoína previene la oxidación de hidroquinona y mejora la penetración epidérmica mientras que el componente del esteroide tópico reduce la irritación de los otros dos ingredientes y disminuyen el metabolismo celular, que inhibe la síntesis de melanina.^{42,43}

Desde este descubrimiento, otros agentes de doble o triple terapia han sido estudiados. Combinaciones duales tópicas estudiadas, incluyen hidroquinona mas

ácido retinoico e hidroquinona más retinol. Mientras ambos estudios muestran mejoría moderada con efectos irritativos tolerables, otro hallazgo importante fue que el uso concomitante regular de fotoprotección de al menos 15 de factor de protección solar aumentaba la eficacia significativamente de la terapia tópica.³⁹

Una de las combinaciones más exitosas ha sido hidroquinona al 4%, tretinoína al 0.05% y acetato de flucinolona al 0.01%. Esta combinación fue inicialmente estudiada en un gran número de pacientes con melasma en un multicentro, randomizado a doble ciego en el que el uso de la triple terapia combinada por la noche comparada al uso de la terapia dual combinada que contenían hidroquinona más tretinoína, hidroquinona más flucinolona o tretinoína más flucinolona. Todos los pacientes usaron regularmente fotoprotección 30. Los investigadores encontraron que después de 8 semanas, 26.1% de pacientes utilizando terapia triple combinada lograron aclaramiento completo versus 9.5% de hidroquinona más tretinoína, 1.9% para tretinoína más flucinolona y 2.5% de hidroquinona más flucinolona. Sumado a esto, el 77% de la terapia triple combinada logró aclaramiento completo o casi completo comparado con un máximo de 46.8% de pacientes que lograron la misma meta con regímenes de solo dos combinaciones. Efectos secundarios al tratamiento ocurrieron en la mayoría de los pacientes, se incluyeron eritema, descamación, quemaduras, resequedad y prurito, sin embargo, la severidad se puntuó como leve en la mayoría de los pacientes. Ya que la irritación puede conducir a un desarrollo de hiperpigmentación postinflamatoria en pacientes con tipos de pieles más oscuros, un descenso en la frecuencia de la aplicación es un abordaje razonable para los que desarrollan irritación.^{42,43,44}

Recientemente, se realizó un estudio comparando este producto de triple combinación con hidroquinona al 4% sola. Los investigadores encontraron que sumado al uso de fotoprotección regular, el uso diario de triple terapia combinada llevó a que el 35% de los sujetos lograran el aclaramiento del melasma severo comparado a 5.1% de pacientes que fueron manejados con hidroquinona 4% dos veces al día, una vez más confirmando la superioridad de esta combinación sobre la hidroquinona sola.^{43, 44}

Otra combinación estudiada fue tretinoína al 0.05%, acetato de triamcinolona al 6% de hidroquinona y ácido ascórbico al 0.1% aplicada por la noche y fotoprotección diaria. Con esta combinación, 3 de 6 pacientes hispanos con melasma dérmico y epidérmico presentaron mejoría.⁴⁴

Aunque eficaz, el costo de estas combinaciones tópicas puede estar muchas veces prohibido. Sin embargo, un análisis reciente de costo-beneficio de terapia combinada versus hidroquinona sola en pacientes con melasma encontró que el uso de los agentes de triple combinación diario comparado al uso de hidroquinona sola dos veces al día llevó a un porcentaje de mejoría de un 30% de aclaramiento con un costo bajo.⁴⁵

En conclusión, la terapia tópica con un agente con triple combinación parece ser la terapia clínica inicial más efectiva para pacientes con melasma. Hidroquinona al 4% en conjunto con fotoprotección regular aunque menos efectiva, es una buena alternativa para un agente de triple combinación. Los retinoides como monoterapia son menos eficaces que todos los agentes antes descritos y requieren significativamente más tiempo antes de resultados visibles.^{44, 46}

F. OTROS AGENTES TOPICOS UTILIZADOS

1. ACIDO AZELAICO

El ácido azelaico es 9-ácido carbono dicarboxílico derivado del *Pityrosporum ovale*, que actúa como un competidor débil reversible inhibidor de la tirosinasa. Esta molécula puede tener efectos citotóxicos y antiproliferativos en los melanocitos, posiblemente al interferir con la respiración mitocondrial y síntesis de DNA en melanocitos anormales. Otro mecanismo de acción posible incluye el descenso de la formación de radicales libres. Los efectos secundarios más reportados de las preparaciones que contienen ácido azelaico incluyen prurito, eritema leve, descamación y quemaduras.⁴⁷

Se ha demostrado que es seguro utilizarlo en combinación con retinoides. En un estudio a doble ciego comparando ácido azelaico al 20% versus un vehículo en pacientes con piel Fitzpatrick IV a VI con al menos melasma moderado, las puntuaciones de los investigadores mostraron una mejoría significativa superior en el grupo manejado con ácido azelaico.^{47, 48}

Mediciones cromamétricas de la intensidad del pigmento mostraron una pequeña pero significativa disminución estadística de su intensidad en el grupo tratado comparado con el grupo control. Fue notorio, que pacientes con melasma dérmico manejados con ácido azelaico fueron excluidos del análisis. En comparación con la hidroquinona, el ácido azelaico al 20% demostró mayor eficacia que la hidroquinona al 2% en un estudio de 6 meses y que es igual de eficaz como hidroquinona al 4% en un estudio de 24 semanas.⁴⁹

2. ACIDO KOJICO

El ácido kójico es una molécula producida por *Aspergillus oryzae* y *Penicillium* spp. Actúa como inhibidor de la tirosinasa por la quelación del cobre en el sitio activo de la enzima. Este agente está usualmente disponible sin prescripción a una concentración de 2%. Es importante mantener en mente que el ácido kójico es un conocido sensibilizador. Estudios examinando la eficacia del ácido kójico en melasma muestran resultados mixtos. En un estudio comparando la preparación del ácido glicólico/ ácido kójico con ácido glicólico/preparación de hidroquinona, los autores no encontraron significancia estadística contrastante entre las dos formulaciones en términos de eficacia clínica, y la preparación que contenía ácido kójico era más irritante para los pacientes. Otro estudio examinando un gel que contenía ácido glicólico e hidroquinona mostraron mayor mejoría en pacientes que se aplicaban el gel que solo contenía ácido kójico (60%) versus el gel que solo contenía ácido glicólico e hidroquinona.^{50, 51}

3. ACIDO ASCORBICO

Ácido ascórbico, también conocido como Vitamina C, se ha pensado que disminuye el pigmento al interactuar con el cobre en el sitio activo de la tirosinasa y al reducir dopaquinona al bloquear la oxidación del ácido 2- dihidrochinindol carboxil. Sin embargo, esta molécula se oxida rápidamente, es altamente inestable y no trabaja sola; por lo que está usualmente combinada con extractos de regaliz y soya para aumentar la eficacia. Estudios in vitro han mostrado que la vitamina C puede inhibir significativamente la tirosinasa de hongos.⁵²

En otro estudio al azar, pacientes que se aplicaban hidroquinona al 4% en un lado de la cara y ácido ascórbico al 5% en el otro lado, notaron mejoría subjetiva en el lado manejado con hidroquinona (93% vs 62.5% en el sitio tratado con ácido ascórbico). Sin embargo, análisis colorimétrico no mostró diferencia alguna entre tratamientos. Ácido ascórbico causa significativamente menor irritación que hidroquinona; por lo que, podría ser un útil tratamiento coadyuvante en pacientes que no pueden tolerar los efectos secundarios de la hidroquinona.^{52, 53}

4. ARBUTINA/ DEOXIARBUTINA

Arbutina es un derivado de la β -D glucuronidasa de la hidroquinona que es derivado de la Uva ursi folium (la planta de la cereza) y puede encontrarse también en hojas de arándano. Su mecanismo de acción es inhibir la tirosinasa, la polimerasa del ácido 5,6 hidroxindole 2-carboxílico (DHICA) y la inhibición de la maduración del melanosoma. La deoxiarbutina sintética es un inhibidor de tirosinasa más potente y en exámenes humanos ha demostrado que es más efectivo y más rápido. Estos agentes no se han reportado en el tratamiento del melasma.^{54, 55}

En conclusión, el ácido azelaico puede representar un tratamiento tópico útil de segunda línea en pacientes que no toleran o que no tienen acceso a preparaciones que contengan hidroquinona. El ácido ascórbico puede ser un útil tratamiento tópico coadyuvante. El ácido kójico puede dar una mejoría modesta en el melasma, pero usualmente causa irritación.⁵⁵

G. PEELINGS QUIMICOS

Aunque los peelings químicos pueden mejorar los desordenes de la hiperpigmentación al remover la melanina no deseada, pueden causar también irritación, lo que puede llevar a hiperpigmentación postinflamatoria. Este efecto secundario es especialmente común en pacientes con tipos de piel más oscuros; por lo que, peelings o cualquier otro procedimiento que causen daño a la piel deben realizarse con extrema precaución en pacientes con melasma.⁵⁶

1. PEELINGS DE ALFA HIDROXIACIDOS

Ácidos glicólico y láctico son derivados alfa hidroxiaácidos utilizados en peelings químicos para desordenes de hiperpigmentación. Se piensa que trabajan inhibiendo la actividad de tirosinasa en una manera ph dependiente. Estos agentes han demostrado que disminuyen la formación de melanina en una manera dosis dependiente utilizando muestras de melanina en ratones B16 y líneas celulares de melanoma humano.^{56, 57}

En estudios clínicos, peelings de acido glicólico han demostrado beneficio modesto. Un análisis de dosis respuesta que estudiaba los efectos de varias concentraciones de peelings de acido glicólico para melasma, mostraron que 52.5% de acido glicólico aplicado por 3 minutos mostraron mejoría clínica mientras concentraciones más bajas no lo mostraron. Otro estudio abierto desarrollado en mujeres de la India tratadas con melasma con fotoprotección involucraron el uso de loción de acido glicólico al 10% por las noches por 2 semanas seguidos por peelings faciales de acido glicólico al 50% por 3 meses. Los autores encontraron

que los pacientes con melasma mixto o epidérmico mostraron una disminución en el índice MASI al final de la estudio.⁵⁸

El ácido glicólico también ha sido examinado como un tratamiento tópico coadyuvante. Usado en combinación con una fórmula de Kligman-Willis modificada (hidroquinona 5%, tretinoína 0.05%, acetato de hidrocortisona 1%) demostró disminuir el índice MASI en un 79.9%. Efectos adversos en este estudio incluyeron eritema y descamación, y dos pacientes desarrollaron hiperpigmentación postinflamatoria. Un estudio similar evaluó pacientes con melasma epidérmico tratados con ácido azelaico más adapaleno en el que mitad del grupo se trató adicionalmente con peelings de ácido glicólico de concentraciones elevadas cada 2 semanas. Los investigadores encontraron que el grupo tratado con peelings más agentes tópicos tuvieron una disminución de 83% en el índice MASI comparado con la disminución del 69% del grupo utilizando solo tópicos. Pretratamiento con hidroquinona al 2% por 2 semanas antes de realizar peeling de ácido glicólico ha demostrado que realza la mejoría cuando se compara con peelings hechos solos.^{56, 59}

Basado en la evidencia reciente, los peelings de ácido glicólico son utilizados mejor como terapia coadyuvante en casos refractarios de melasma epidérmico. La evidencia de que sean efectivos esta dividida.⁵⁷

Peelings de ácido láctico han mostrado algún beneficio en pacientes con melasma epidérmico, con índices de MASI disminuyendo en casi 57% en fototipos de piel Fitzpatrick IV sin recaídas vistas en un seguimiento de 6 meses.⁵⁸

2. PEELINGS DE ACIDO SALICILICO

El ácido salicílico es un beta hidroxiácido que ha sido estudiado como tratamiento para melasma e hiperpigmentación postinflamatoria resultante del acné. En un estudio abierto pequeño realizado por Grimes en pacientes con Fitzpatrick V y VI con melasma, acné, hiperpigmentación postinflamatoria y piel grasa fueron tratados previamente con hidroquinona 4% por 2 semanas antes de someterse a peelings de ácido salicílico para un total de 5 tratamientos (dos de 20% y tres de 30%) con la hidroquinona reiniciada 2 días después de cada peeling. Respuesta clínica medida por investigadores independientes reveló que cuatro de seis pacientes con melasma tuvo mejoría significativa moderada. En el grupo, tuvo un aproximado de dos peelings antes de que se notara mejoría. Efectos adversos fueron vistos en cuatro pacientes y fueron leves, incluyendo hipo e hiperpigmentación transitoria y resequedad temporal o costras. No se observaron cambios pigmentarios permanentes al final del estudio, pero no hubo seguimiento a largo plazo. El ácido salicílico parece que provee beneficio mínimo cuando es utilizado solo y basado en estudios piloto es difícil discernir si agrega beneficios adicionales a la hidroquinona.^{62,63}

En conclusión los peelings de ácido glicólico en concentraciones elevadas pueden ser útiles como terapia tópica adicional, especialmente si pacientes son tratados previamente con hidroquinona por 2 semanas antes del procedimiento. Sin embargo, dado el riesgo de hiperpigmentación postprocedimiento, una discusión extensa de los riesgos y beneficios potenciales deben ser llevados a cabo con el paciente antes del tratamiento. Peelings de ácido láctico no han sido estudiados lo suficientemente bien para recomendarlo en este momento. Los peelings de ácido

salicílico no han demostrado agregar beneficios significativos a la terapia tópica sola en pacientes con melasma y no parecen ser efectivos como monoterapia.⁶³

3. OTROS PEELINGS QUIMICOS

Otros agentes que han sido utilizados para peelings químicos incluyen peelings de tretinoína al 1%, solución de Jessner (compuesta de ácido salicílico, ácido láctico, resorcinol y etanol) y ácido tricloroacético TCA del 10% al 50%. Peelings de soluciones de tretinoína y Jessner no han demostrado ser más eficaces que el ácido glicólico en estudios clínicos, aunque la tretinoína puede ser menos irritante.⁶⁴ La solución de Jessner también ha sido comparada con peelings de ácido láctico en un estudio aleatorio en el que no se encontró diferencia significativa estadísticamente en la reducción del MASI entre ambos tratamientos. TCA en varias concentraciones llevó a una mejoría del más de 50% al evaluar entre 11 a 20 pacientes, pero no hubo grupo de comparación. Un factor en común es la variación entre regímenes de pre y post peel y el uso de terapias tópicas concomitantes y fotoprotección. También, en el estudio del Jessner, de los cinco pacientes que regresaron para una visita de seguimiento a los 6 meses, solo esos que continuaron la terapia tópica mantuvieron sus resultados, mientras el resto de los sujetos sufrieron recaída. Hasta que se presente nueva evidencia, el uso de peelings químicos con agentes despigmentantes puede no agregar beneficios a largo plazo en pacientes con melasma.^{65, 66}

H. TERAPIA DE LASER Y LUZ PULSADA

Lasers (amplificación de luz por emisión estimulada de radiación) son fuentes de luz de alta intensidad monocromática coherente que se pueden utilizar para el tratamiento de diversas afecciones de la piel en función de la longitud de onda, las características del pulso, y la fluencia del láser que se usa y de la naturaleza de la condición a tratar. Además, la luz de alta intensidad incoherente y multicromático (IPL) se puede utilizar para indicaciones similares.

El tratamiento con láser de las lesiones pigmentadas se basa en la teoría de la fototermólisis selectiva propuesto por Anderson y Parrish, que establece que cuando una longitud de onda específica de la energía es entregada en un período de tiempo más corto que el tiempo de relajación térmica (TRT) del cromóforo diana, la energía está restringida a la diana y causa menos daño al tejido circundante.⁶⁶ Por lo tanto, un láser debe emitir una longitud de onda que es específica y bien absorbida por el cromóforo particular que se trata. Una ventana selectivo para la focalización melanina se encuentra entre 630 y 1100 nm, donde hay buena penetración en la piel y la absorción preferencial de melanina en oxihemoglobina.⁶⁷ La absorción de melanina disminuye cuando aumenta la longitud de onda, pero una longitud de onda más larga permite una penetración más profunda piel. Longitudes de onda cortas (<600 nm) dañan células pigmentadas con fluencias de energía más bajas, mientras que las longitudes de

onda más largas (> 600 nm) penetran más profundo, pero necesitamos más energía para causar daño melanosomas.

Además de longitud de onda, la especificidad de pigmento de láser también depende de la anchura del pulso. Con un estimado de TRT de 250-1000 ns, melanosomas requieren pulsos láser submicrosegundos (<1 ms) para su destrucción selectiva, pero más largas duraciones de pulso en el dominio milisegundo no parecen causar daños melanosoma específico. ⁶⁷

Varios láseres que se han utilizado para el melasma incluyen lo siguiente⁶⁸:

- Luz verde: lámpara de destellos de bombeo láser de colorante pulsado (PDL) (510 nm), QS de doble frecuencia Nd: YAG (Q Switched de Neodimio: itrio aluminio granate-532 nm)
- Luz roja: QS Rubí (694 nm), QS alejandrita (755 nm)
- Infrarrojo cercano: QS Nd: YAG (1064 nm)

Los láseres de luz verde no penetran tan profundamente en la piel como los otros dos grupos en función de sus longitudes de onda más cortas. Por tanto, son eficaces solamente en el tratamiento de melasma epidérmico.

Dado que la longitud de onda verde también es absorbida por la oxihemoglobina, moretones y púrpura se puede producir a la irradiación láser siguiente. La púrpura se resuelve en 1-2 semanas después del tratamiento, y las lesiones clínicas se

aligeran en 4-8 semanas. En ocasiones, los moretones pueden llevar a PIH. ⁶⁷ Láseres de luz verde a menudo tienen una respuesta variable y por lo tanto puntos de prueba puede ser prudente antes de tratar toda la zona. ⁶⁸

Láseres rojos tienen longitudes de onda más largas y por lo tanto puede penetrar más profundamente en la dermis. También puede utilizarse para tratar lesiones pigmentadas epidérmicas sin moretones, ya que no se absorben por la hemoglobina. ⁶⁷ La duración del pulso del láser de rubí QS varía de 20 a 50 ns y que de QS láser de alejandrita 50 a 100 ns. Además de la fototermólisis selectiva, estos láseres también llevar a una alteración mecánica fotoacústica de melanina causada por la rápida expansión de tejido térmico.

Cerca de láseres infrarrojos incluyen QS láser Nd: YAG (1064 nm) que tiene una duración de pulso de 10 ns. A pesar de una menor absorción de esta longitud de onda por la melanina en comparación con los láseres de luz verde y roja, su ventaja radica en su capacidad de penetrar más profundamente en la piel. Además, puede resultar más útiles en el tratamiento de las lesiones en las personas con piel más oscura. ⁶⁸

Ambos láseres e IPL se han utilizado en el tratamiento del melasma. El campo de la cirugía láser se ha visto revolucionado por la introducción del concepto de

fototermólisis fraccional por Manstein y Anderson.⁶⁹ fototermólisis fraccional implica la emisión de luz en zonas de tratamiento microscópicas, por lo tanto, la creación de pequeñas columnas de lesión a la piel y la preservación de la piel circundante no tratada. Los efectos secundarios son el tiempo de inactividad y menos con estos láseres fraccionales que operan a través de este concepto de FP. Láseres fraccionales se han utilizado para el tratamiento de una variedad de lesiones pigmentadas incluyendo melasma,^{70,71} nevus de Becker,⁷² nevus de Ota,⁷³ y la PIH. ^{74,75}

Pre-operatorio preparación

- Historia: La alergia al anestésico tópico, condición médica, el tratamiento (H / O el uso de isotretinoína), H / S herpes labial
- Evitar el sol estricta
- Despigmentantes tópicos: pre-y post-tratamiento
- El consentimiento informado
- Pre-tratamiento de fotografías
- Puntos de prueba (para los láseres Q-switched)
- Asesorar a los pacientes de acuerdo a esperar resultados razonables
- Protección ocular adecuada, protectores oculares, las precauciones universales

1. Q SWITCHED LÁSER

El TRT de los melanosomas oscila entre 50 a 500 ns y su espectro de absorción de la melanina es amplio. Q switched láser (Q Switched Nd: YAG, Q Switched Rubí, Alejandrita Q Switched láser) entregan duración de pulso de nanosegundo, de ahí que dirigen selectivamente melanosomas con difusión térmica.

2. ND Q-S: YAG

El QS-1064 nm Nd: YAG es bien absorbida por la melanina y siendo una longitud de onda ya no provoca un daño a la epidermis ya que no es absorbida por la hemoglobina. La penetración en la piel más profunda es también útil para orientar la melanina dérmica. Dosis baja de QS láser Nd: YAG induce lesión subletal de los melanosomas que causan la fragmentación y la ruptura de los gránulos de melanina en el citoplasma. ^{66,76} Este efecto es altamente selectivo para melanosomas como esta longitud de onda es absorbida por la melanina en relación con otras estructuras. También hay daño subcelular al plexo superior dérmico vascular que es uno de los factores patogénicos en melasma. ⁷⁷ La lesión subliminal a la dermis circundante estimula la formación de colágeno en la piel que resulta más brillante y más fuerte. ⁷⁸

QS-Nd: YAG es el láser más ampliamente utilizado para el tratamiento del melasma. Varios estudios ^{79,80,81,82,83,84,85,86,87,88} La fluencia usada es menor que 5 J / cm², tamaño del punto 6 mm, y la frecuencia de 10 Hz. El número de sesiones de tratamiento varía de 5 a 10 en intervalos de 1-semana.

Esta técnica utilizada en los estudios anteriores ha sido recientemente denominado "tono láser" o "láser facial" y se ha convertido cada vez más popular. Es ampliamente utilizado en los países asiáticos para el rejuvenecimiento de la piel y el melasma. Laser tonificación implica el uso de un tamaño de punto grande (6-8 mm), baja fluencia (1.6 a 3.5 J / cm²), múltiples pasado QS 1064 nm Nd: YAG a cabo cada 1-2 semanas durante varias semanas.⁸³ Si bien la eficacia pocos estudios documentan bien con esta técnica,^{87,89} que algunos otros han encontrado hipopigmentación y despigmentación tras una serie de tonificación láser.^{79,83,90} Chan et al. trató cinco pacientes chinos con melasma con tonificación láser.⁸³ No hubo una mejoría significativa en la melasma y los cinco pacientes desarrollaron despigmentación inducida por láser. Los posibles mecanismos patogénicos de esta despigmentación puede ser fluencias elevadas provocan fototoxicidad directa y la destrucción celular de melanocitos efecto, aditivo subumbral de dosis múltiples irregularidades intrínsecas de pigmentación de la piel, y no uniforme de salida de la energía láser.⁸³ Varios efectos secundarios mencionados en la literatura incluyen hiperpigmentación rebote, urticaria física, erupciones acneiformes, petequias, y la reactivación del herpes simplex. Hiperpigmentación rebote podría ser debido a las exposiciones subumbral múltiples que pueden estimular la melanogénesis en algunas áreas.

Blanqueamiento de pelo fino también puede ocurrir debido a la despigmentación folicular. Anderson et al⁹⁰ llevó a cabo un estudio en cobayas para examinar los efectos de la fototermólisis selectiva de la pigmentación cutánea con QS Nd: Láser YAG después de la exposición para un pulso único en 1064, 532, y 355 nm

de conejillos de indias. Se encontró que sólo 532 y 1064 nm en el umbral y la dosis suprathreshold producido leucotriquia permanente. En la exposición subumbral, ninguna de estas longitudes de onda causa hipopigmentación pero se aceleró la melanogénesis.

Para evitar efectos secundarios graves, se recomienda que muchas sesiones de láser (> 6-10) o demasiado frecuentes (cada semana) con QS Nd: YAG se debe evitar. Hipopigmentación debe buscarse después de cada período de sesiones.

3. Q SWITCHED LÁSER RUBÍ

La eficacia de Q Switched Láser Rubí (QSRL) para el melasma es aún controversial. El mecanismo es el mismo que el de QS láser Nd: YAG, es decir, que causa la destrucción altamente selectiva de los melanosomas. QS láser de Rubí, siendo una longitud de onda de 694 nm, es más selectivo para la melanina de la QS Nd: YAG (1064 nm).

Así que, teóricamente QSRL se espera que sea más eficaz que la QS Nd: YAG para el melasma. Tse Y y colegas compararon la eficacia y el perfil de efecto secundario de la QSRL 1064 y QS Nd: YAG en la eliminación de las lesiones cutáneas pigmentadas incluyendo melasma y encontraron que QSRL proporciona una respuesta al tratamiento ligeramente mejor que el Nd QS: YAG. ⁹¹

El papel de Ruby láser es controversial con estudios que muestran resultados contradictorios. Se necesitan más estudios para establecer su eficacia y seguridad en el melasma.

4. ERBIUM: YAG LÁSER

El erbio: YAG (Erbium: itrio-aluminio-granate) láser emite luz con una longitud de onda de 2940-nm que es altamente absorbida por el agua. Por lo tanto, la ablación de la piel con el mínimo daño térmico. El riesgo de HIP se reduce. Hay muy pocos estudios sobre el uso de erbio: YAG para el melasma.

Manaloto et al. trataron 10 pacientes de sexo femenino con melasma refractario utilizando erbio: YAG, a niveles de energía de 5,1-7,6 J / cm.⁹² Se observó una notable mejoría del melasma inmediatamente después del tratamiento. Sin embargo, entre 3 y 6 semanas después de la operación, todos los pacientes desarrollaron HIP que respondieron bien a exfoliaciones bisemanales con ácido glicólico y ácido azelaico tópico y protectores solares. La HIP puede ser debido a la reacción inflamatoria dérmica inducida por láser que estimula la actividad de los melanocitos en la piel tratada. La ocurrencia de HIP limita el uso de este láser para melasma recalcitrante. Además, apenas hay estudios que documentan su eficacia en la melasma.

5. PULSED DYE LASER

El uso de láser de colorante pulsado (PDL) para el tratamiento del melasma se basa en la teoría de que la vascularización de la piel juega un papel importante en la patogénesis del melasma. Los melanocitos expresan receptores vasculares endoteliales del factor de crecimiento 1 y 2 que están implicadas en el proceso de pigmentación. ⁹³ PDL, que se utiliza principalmente para las lesiones vasculares, se dirige el componente vascular en lesiones del melasma, la disminución de la estimulación de melanocitos y las recaídas posteriores.

6. LÁSER FRACCIONAL

La fototermólisis fraccional es un nuevo concepto en la terapia de láser en el que múltiples zonas microscópicas de daño térmico se crean dejando la mayor parte de la piel intacta. Este último sirve como un depósito para la curación. Estas columnas múltiples de daño térmico se llaman zonas micro tratamiento (MTZ) y conducen a la extrusión de restos epidérmicos microscópico necrótico (repara) que incluye un pigmento en la capa basal. Los queratinocitos viables en los márgenes de la herida facilitan la migración de Mends. La profundidad y el diámetro de MTZ se determina por los niveles de energía utilizado. 6 mJ / MTZ corresponde a un diámetro de 80 micras y una profundidad de 360 micras en cada MTZ. [71] La densidad utilizada y el número de pasadas determinar la proporción de área de superficie tratada.

Son muchas las ventajas de la terapia láser fraccional. La técnica no crea una herida abierta. El estrato córneo se encuentra para ser intacta después de 24 h de tratamiento. Por lo tanto, la recuperación es más rápida y las complicaciones de heridas abiertas, tales como hiper o hipopigmentación se evitan. Hay menos riesgo de áreas de mala cicatrización así como el cuello y el pecho que son más propensos a las cicatrices, pueden tratarse con seguridad. También, mayores profundidades de penetración se pueden lograr como superficie de la piel no se realiza la ablación. Por lo tanto, el melasma dérmico puede ser objetivo.

Se puede inferir que agentes tópicos de blanqueo debe ser considerado como el patrón oro en la terapia del melasma. ^{94,95} El tratamiento es barato y menos doloroso.

7. LUZ PULSADA INTENSA

IPL fue desarrollado en la década de 1990 e implica el uso de una lámpara de xenón-cloruro que emite luz que es no coherente no colimada y tiene un amplio espectro (500-1200 nm). La ventaja de IPL reside en la flexibilidad de los parámetros. La longitud de onda, fluencia, número, duración, y el retraso de los pulsos se puede cambiar para cada paciente para orientar eficazmente el cromóforo. Por lo tanto, se puede utilizar para el tratamiento de una variedad de condiciones como las lesiones vasculares, depilación, y lesiones melanocíticas. Sin embargo, existen muy pocos estudios sobre el tratamiento del melasma con IPL.

Según Kawada et al., El mecanismo de la eficacia de IPL implica la absorción de energía de la luz por la melanina en los queratinocitos y los melanocitos que conducen a la coagulación de la epidermis debido a la fototermólisis seguido por la formación microcrust. ⁹⁶ Estas costras que contienen melanina se desprenden de ahí la mejoría clínica en la pigmentación.

Los estudios muestran que el IPL es efectivo para el melasma epidérmico. El melasma dérmico o mixto o refractario puede ser objetivo con mayores fluencias aunque el riesgo de PIH debe tenerse en cuenta en la piel más oscura. Es un buen método para utilizar fluencias bajas y retraso largo entre los pulsos en casos como el realizado por Wang et al. ⁹⁷ Además, la protección solar y la hidroquinona se debe utilizar durante todo el tratamiento y posteriormente.

Los pacientes tratados en estos estudios también tuvieron beneficios adicionales del color de la piel más brillante, más suave textura de la piel y la pigmentación uniforme. ⁹⁷

8. COMBINACIÓN DE LÁSERES

La combinación de láseres ablativos selectivos y el pigmento se ha intentado en melasma. Melasma refractario contiene pigmento anormal tanto en epidermis y

dermis. Láseres ablativos eliminan la epidermis (que contiene exceso de melanina y los melanocitos anormales). Esto puede ser seguido por el uso de láser Q pigmento conmutación selectiva que llega más profundo a la lesión en dermis (melanófagos dérmicos) sin causar efectos secundarios graves.

Angsuwarangsee et al. estudio llevado a cabo en seis pacientes con melasma refractario y comparó la combinación de láser de CO 2 UltraPulse y QS láser de alejandrita (QSAL) solo. El sitio que recibió tratamiento de combinación mostró una respuesta significativa en comparación con el sitio que se trató con QSAL solo. ⁹⁸ Sin embargo, dermatitis de contacto y la hiperpigmentación se observó en algunos pacientes. Este último se ha visto en pacientes de piel oscura. Por lo tanto, el enfoque sólo se debe utilizar para el melasma refractario.

VII. DISCUSION

El melasma puede ser difícil de tratar. El pigmento de melasma se desarrolla gradualmente, y la resolución es también gradual. Los casos resistentes o recurrencias de melasma se producen con frecuencia y es seguro que ocurran si no se evita estrictamente la luz del sol. Todas las longitudes de onda de la luz solar, incluyendo el espectro visible, son capaces de inducir melasma. El mejor tratamiento sigue siendo una crema tópica hidroquinona, evitar el sol, y no exposición a los estrógenos. Un peeling químico o el tratamiento láser puede ayudar en aproximadamente un tercio de los casos, el otro tercio de los casos siguen permaneciendo igual, y otro tercio de los casos muestran hiperpigmentación.⁹⁹

Soluciones rápidas con modalidades destructivas (por ejemplo, la crioterapia, la profundidad media peelings químicos, láser) producen resultados imprevisibles y se asocian con una serie de posibles efectos adversos, incluida la necrosis epidérmica, hiperpigmentación postinflamatoria, y las cicatrices hipertróficas.^{100,101} la forma en que estas modalidades pueden ser utilizadas no ha sido completamente delineado. Sin embargo, en algunas manos expertas, se han reportado anecdóticamente su seguridad y eficacia y producen resultados mucho más rápidos que los medicamentos tópicos.¹⁰² Jeong et al reportó que el tratamiento combinado con crema de combinación triple seguido de un tratamiento con láser (1064 nm-Q -switched Nd: YAG) fue eficaz, sin efectos adversos¹⁰³

Aunque el estudio fue pequeño, se sugiere que el tratamiento tópico debe empezar por lo menos 8 semanas antes del tratamiento con láser para el melasma con el fin de lograr resultados óptimos ¹⁰⁴

Otro estudio comparó el tratamiento tópico con triple terapia tópica con terapia láser fraccional no ablativo. ¹⁰⁵ Ambos tratamientos fueron algo beneficiosos. Sin embargo, en el estudio no se ha identificado claramente los pacientes que experimentaron brotes después de la terapia con láser. Por lo general, la hiperpigmentación reactiva se desarrolla en torno a un tercio de los casos, especialmente en pacientes con piel oscura. Las recomendaciones actuales son tratar con crema de triple durante 8 semanas antes de un tratamiento con láser fraccional. Los pacientes aún deben ser advertidos de la posibilidad de ataque. Evitar la luz absoluta es necesaria, por lo que un buen protector solar debe ser utilizado durante el día, incluso cuando dentro.

Se requiere un estudio más cuidadoso antes de que pueda recomendarse como tratamiento estándar. La hidroquinona tópica sigue siendo el criterio estándar para el tratamiento, y, a concentraciones de 4% o menos, pocos pacientes experimentan efectos adversos del tratamiento tópico. ¹⁰⁶

En un intento por acelerar la resolución del melasma, muchos médicos intentan la exfoliación suave con peelings químicos superficiales. Lo racional es que si se inhibe la melanogénesis con agentes blanqueantes y rotación de los queratinocitos

se aumenta, el tiempo de resolución puede reducirse. Un número de estudios han demostrado que el tratamiento de melasma con las exfoliaciones químicas superficiales y un agente de blanqueamiento son seguros y eficaces. Ya sea que las exfoliaciones químicas superficiales contra agentes blanqueadores en realidad sólo aceleran la resolución de pigmento es debatible. Los estudios que comparan los agentes blanqueadores solamente a la combinación de agentes blanqueadores y peelings químicos superficiales están en curso y puede ayudar a resolver el debate.

El uso de tretinoína (ácido trans retinoico) pueden ser eficaz como monoterapia.^{107,108} Sin embargo, la respuesta al tratamiento es menor que con HQ y puede ser lento, con la mejora de tomar 6 meses o más.

Por lo tanto, la combinación de tretinoína con la hidroquinona, con o sin un corticosteroide tópico, se ha promovido.¹⁰⁹ De hecho, el ungüento tópico sólo actualmente aprobado por los EE.UU. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del melasma es la crema de triple combinación, un compuesto de hidroquinona al 4%, 0,05% tretinoína, y acetona de fluocinolona al 0,01%. Los estudios comparativos de la eficacia de la crema de triple combinación tópica vs HQ sugieren que la combinación de crema es más rápida y más eficaz para reducir la pigmentación de melasma, pero conlleva un riesgo ligeramente mayor de una reacción adversa.¹¹⁰

El efecto adverso principal es leve, generalmente irritación de la piel, especialmente cuando las concentraciones más altas se utilizan. Fotosensibilidad temporal e hiperpigmentación paradójica también pueden ocurrir. La tretinoína se cree que funciona mediante el aumento de volumen de queratinocitos y por lo tanto limitan la transferencia de melanosomas a los queratinocitos. Un estudio de 2010 encontró que la crema de triple combinación es segura y eficaz cuando se utiliza de forma intermitente o continua durante un máximo de 24 semanas. ¹¹¹

El ácido azelaico, disponible como un 20% a base de crema formulación, parece ser una alternativa eficaz a 4% de HQ y puede ser superior a 2% de HQ en el tratamiento del melasma. ^{112,113} El mecanismo de acción no se entiende completamente. La síntesis de ADN se reduce, y los productos mitocondriales de energía celular están inhibidos en los melanocitos. A diferencia de la HQ, el ácido azelaico parece dirigirse únicamente a los melanocitos hiperactivos y por lo tanto no aclarar la piel con melanocitos que funciona normalmente. El efecto adverso principal es la irritación de la piel. No se observaron reacciones fototóxicas o fotoalérgicas.

Otros agentes despigmentantes que se han estudiado en el tratamiento del melasma son 4-N-butilresorcinol, fenólica-tioéter, 4-isopropilcatecol, ácido kójico y ácido ascórbico. ¹¹⁴

Amer y Metwalli ¹¹⁴ evaluaron la eficacia de la crema HQ al 4% usada en conjunto con protección solar de amplio espectro en pacientes con diversos trastornos de la pigmentación. De los 70 pacientes incluidos en el estudio, 50 tenían melasma, 10 tenían efelides, y 10 hiperpigmentación postinflamatoria (HPI). La intensidad del pigmento de la piel con respecto a las áreas no afectadas se determinó con una escala de 4 puntos siendo: 1 no hay diferencia, 2 pigmentación leve, 3 pigmentación moderada, y 4 pigmentación severa. De la semana 0 a 12 (final del tratamiento) el número de pacientes con pigmentación moderada disminuyeron de 28 (56%) a 1 (2,1%), y los pacientes con pigmentación severa disminuyeron de 22 (44%) a 4 (8,4%). Además, el número de pacientes con melasma sin diferencias entre áreas afectadas y no afectadas aumentó de ninguno en la semana 0 a 41 pacientes (85,4%) en la semana 12. El estudio consideró que existía una respuesta buena a excelente alcanzado en 89,5% de los pacientes con melasma y que el tratamiento con HQ es beneficioso en pacientes con trastornos hiperpigmentarios. ¹¹⁴ Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con cautela, ya que este estudio no es aleatorizado o placebo controlado. Por otra parte, el estudio parece carecer de una descripción detallada de los métodos realizados y no parece haber ningún análisis estadístico.

Las pruebas de peelings de ácido glicólico (AG) para tratar el melasma, Hurley et al ¹¹⁶ descubrieron que el 4% HQ monoterapia con la aplicación diaria de crema solar no sólo mejora el melasma, pero es tan eficaz como su propuesto peeling HQ mas régimen. En este estudio aleatorizado, ciego, ensayo prospectivo, 21

mujeres hispanas (18 de los cuales completaron el estudio) se trataron con 4% deHQ y 4 cáscaras de ácido glicólico (concentración del 20% en las dos primeras visitas del 30% en la próxima dos) en un lado y 4% de HQ sólo en la otro. Ambos equipos tuvieron un tratamiento estadísticamente significativo efecto ($P \leq 0.001$). Sin embargo, entre los dos grupos, no hubo ninguna diferencia significativa en ninguno el grado de pigmentación de aligeramiento o en el MASI, los resultados desde el inicio hasta final del tratamiento concluyeron que la HQ 4% en crema, como una monoterapia es un adecuado agente para tratar melasma.¹¹⁶

El uso crónico de altas concentraciones de HQ han reportado producir ocronosis y coloide milium.¹¹⁷ En el estudio de Amer y Metwalli, ¹¹⁴se observó irritación total en la mayoría de los pacientes, pero ocronosisexógena no se observó.

Un estudio aleatorizado, controlado por Haddad et al¹¹⁵ reportócuriosamente, que su impresión a partir de observaciones clínicas fue que muchos de los efectos secundarios que se experimentan puede ocurrir por el mal uso, el uso excesivo y la aplicación de la de múltiples preparaciones.¹¹⁸ También ha sido sugerido que los pacientes pueden utilizar la limpieza con agentes inadecuados, realizando el frotamiento vigoroso del área afectada, y que se aplican cantidades excesivas de medicación.¹¹⁹

Griffiths et al¹²⁰escogió al azar 50 mujerescaucásicas (38 de las cuales completaron el tratamiento) con melasma facial en un estudio de 40 semanas de duración con la tretinoína tópica 0,1% frente al vehículo. La eficacia se evaluó

basándose en la respuesta clínica general, calificando en una escala que va desde e2 (Muchworse de línea de base) a 2 (muy mejorado). La colorimetría y el análisis histológico se realizaron también. En el grupo tratado con tretinoína, el 68% (13 de 19) se calificó como mejorado o muy mejorado, comparado con el 5% del grupo del vehículo. La reducción de la gravedad global del grupo de la tretinoína fue significativamente mayor que el grupo de vehículo ($P = .0003$). Además, la tretinoína aligeró significativamente áreas del melasma a un valor de 1.560.3 U, pero las áreas tratadas con vehículo se oscurecieron. Estos resultados fueron coherentes con los resultados de colorimetría, que también mostraron un rayo con tretinoína y oscurecimiento con el vehículo. La histología mostró que el pigmento epidérmico se redujo en un 36% después del tratamiento tretinoína, pero hubo un aumento del 50% con la vehículo.¹²⁰ Kimbrough-Green et al¹²¹ realizaron un estudio al azar con 30 pacientes afroamericanos (28 de los cuales completaron el tratamiento) con melasma de moderado a severo, doble ciego de 40 semanas de duración que implicaba tratamiento de 0,1% tretinoína crema versus vehículo. Al final del estudio, el promedio MASI para el grupo tretinoína disminuyó en un 32%, el grupo del vehículo experimentó una disminución del 10%. La respuesta total en la semana 40 fue sólo marginalmente estadísticamente significativo en comparación con el vehículo ($P = .07$). De los 15(73%) pacientes tratados con tretinoína, 11 fueron considerados mejorados o muy mejorados, mientras que 6 de 13 (46%) pacientes que utilizan vehículo. No se observó empeoramiento clínico con tretinoína, pero 15% de los pacientes que utilizan vehículo calificaron como peores al final el juicio. El análisis colorimétrico reveló un 40% de aligeramiento hacia el color normal de la piel dentro del grupo tretinoína, en comparación con un

aligeramiento 4% en el vehículo grupo. El análisis histológico indicó que la terapia con tretinoína produce una disminución del 8% en la pigmentación epidérmica, mientras que hubo un aumento de 55% con el vehículo.¹²¹

La tretinoína está disponible en 3 formas: gel, crema, y líquido, a las intensidades que van desde 0,01% a 0,1% y ¹¹⁷ está aprobado para el tratamiento del acné vulgar y fotoenvejecimiento.^{117,122} como monoterapia no es un aprobado tratamiento para el melasma, sin embargo, es parte de una combinación HQ, tretinoína, y acetónido de fluocinolona (FA) crema (Tri-Luma, Galderma) que es un tratamiento aprobado para melasma.¹²²

La seguridad y tolerabilidad. El lado más común de los efectos de la tretinoína incluyen una dermatitis retinoide caracterizado por ardor o escozor, eritema, descamación, y piel seca.¹²³ Dado que la tretinoína puede ser irritante, la dosis debe ser ajustada para evitar la inflamación.

Esta inflamación puede causar hiperpigmentación, especialmente en las personas con piel oscura. Afortunadamente, la mayoría efectos adversos son reversibles con la interrupción de la terapia, aunque la hiperpigmentación /hipopigmentación pueden persistir durante muchos meses.¹²⁴ Las reacciones cutáneas reportadas por Griffiths et al¹²⁰ se consideran moderadas en el 88% de los pacientes tratados con tretinoína y el 29% de los que recibieron vehículo. En 5 miembros (20%) del grupo de tretinoína la reacción se consideró grave (grado 4), lo que no era visto con la vehículo.^{120,121} Kimbrough et-Green informó de que las reacciones cutáneas se limitan a eritema, descamación, o tanto de la zona de aplicación y se

observaron en el 67% (10 de 15) de los pacientes tratados con tretinoína y de un paciente tratado con vehículo. Los efectos secundarios fueron caracterizados como generalmente leves y no dio lugar a la retirada del paciente.

Ningún paciente experimentó hiperpigmentación.¹²¹ Pacientes sensibles a la acitretina, el etretinato, isotretinoína, u otros derivados de vitamina A puede ser también sensible a tretinoína.³⁶ Además, los pacientes utilizando ácido de vitamina A también pueden estar en un riesgo mayor de quemaduras solares y son más susceptibles a la irritación de tretinoína viento, el frío y resequedad.¹²³ el tópico no es considerado mutagénico o carcinogénico, sin embargo, ensayos con animales han demostrado evidencia de teratogenicidad. No han sido suficientes y bien controlados los estudios realizados en mujeres embarazadas. Además, la seguridad del gel de tretinoína no ha sido establecida en niños menores de 12 años, ni tiene la seguridad de la crema emoliente en pacientes menores de 18 años.¹¹⁷

El uso de corticoides en el tratamiento de melasma se ve más a menudo en conjunción con otros tratamientos tópicos (por ejemplo, la tretinoína y HQ). Como monoterapia se ha investigado poco, resultando en sólo dos estudios a pequeña escala.

La terapia de combinación: HQ, tretinoína, y un esteroide; un tratamiento eficaz para hipermelanosis epidérmico. La combinación inhibe fuertemente la producción de melanina sin la destrucción de los melanocitos.

Kligman y Willis propusieron una preparación que contiene HQ 5%, 0,1% tretinoína, y dexametasona 21-acetato de 0,1%, que se aplica diariamente durante 5 a 7 semanas, y se encontró que era eficaz en el tratamiento de melasma. Además, descubrieron que la omisión de cualquiera de los componentes resultó en una pérdida de eficacia.

La reducción de las concentraciones de los componentes disminuyó la frecuencia de irritación, pero también disminuyó la potencia de la mezcla.¹²⁵ A pesar de su eficacia, esta preparación contiene altas concentraciones de dexametasona, tretinoína e HQ, que es un esteroide potente fluorado. A través de los años, esta combinación ha sido alterada para obtener una formulación con efectos secundarios menos graves, manteniendo o mejorando la eficacia. Gano y García realizaron un estudio de melasma tratados con tretinoína al 0,05%, betametasona valerato crema 0,1%, y 2,0% crema HQ durante 10 semanas y se encontró una mejora del 65%. Los efectos secundarios fueron frecuentes, pero mínimos en gravedad y el tratamiento se consideró exitoso, incluso durante la primavera y el verano temprano, cuando hay un aumento de la exposición de la luz UV. Pathak et al.¹¹¹ evaluaron los regímenes de tratamiento que incluyeron 2% a 5% de HQ cremas, con o sin 0,05% o 0,1% de tretinoína aplicado dos veces al día durante 3 meses.

Más recientemente, Taylor et al.,¹²⁵ con 641 pacientes, investigaron los efectos del 4% de HQ en combinación con 0,05% de tretinoína, y 0,01% de flucinolona. Esta combinación (Tri-Luma) está aprobada actualmente en los Estados Unidos para el tratamiento del melasma. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, investigador

ciego de 8 semanas se encontró que significativamente más pacientes tratados con tretinoína, hidroquinona, y flucinolona (77%) experimentaron compensación completa o casi completa, en comparación con cada una de las terapias duales (HQ 1 FA, RA 1 FA, RA 1 HQ) ($P < 0.001$). Eritema en el sitio de aplicación, descamación, ardor, sequedad y prurito fueron los efectos secundarios más frecuentemente experimentados. Esta triple combinación se consideró ser bien tolerada, la atrofia general y la piel se observó en sólo uno paciente en el ensayo. Este paciente estaba en el grupo que recibió HQ y esteroides, pero no hay tretinoína.¹²⁵ La evidencia sugiere que los retinoides utilizados en conjunto con esteroides ayuda a prevenir la atrofia en piel asociada con esteroide tópico^{126,127}; Sin embargo, la precaución debe ser ejercida aún cuando utilizando los tratamientos que implican un componente esteroideo, especialmente en la piel facial.

Torok et al.¹²⁸ realizó un estudio abierto con la terapia de combinación de crema (HQ 4%, tretinoína al 0,05%, FA 0,01%), seguido por 228 pacientes con melasma facial (173 de los cuales completaron el estudio). La crema se aplicó una vez al día y eran pacientes evaluados sobre una base mensual hasta que hubo una resolución satisfactoria (puntuación de gravedad de 0 o 1), en que el tiempo de tratamiento se detuvo.

Algunos pacientes recibieron varios cursos de tratamiento durante el estudio de 12-meses. De los pacientes que recibieron tratamiento, 129 (57%) con experiencia relacionada con el tratamiento AES, el más frecuente de los cuales eran aplicación de sitio descamación y eritema, que se producen en aproximadamente un tercio

de los pacientes.. La incidencia de acontecimientos adversos en aplicación in situ aumentaron con el número de ciclos de tratamiento incrementándose hasta 6 meses, momento en el cual esta tendencia se estabilizó. No hubo casos de atrofia de la piel o adelgazamiento, rosácea, o hipopigmentación. Otros eventos adversos incluidos los brotes de acné / acné, dermatitis perioral, hiperpigmentación y telangiectasia.¹²⁸

Lowe et al, ¹²⁹ en un estudio multicéntrico de 24-semanas, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de 52 pacientes, evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de crema de ácido azelaico al 20% en comparación con su vehículo para el tratamiento de la hiperpigmentación facial en personas de fototipo IV a VI. De los 25 pacientes tratados con AZA y 27 tratados con el vehículo, 21 y 24 pacientes, respectivamente, completaron el estudio. La escala subjetiva del investigador encontró que el grupo AZA tuvo una disminución significativamente mayor en la intensidad de pigmento que en el grupo vehículo en tanto semana 16 ($P = .044$) y 24 ($P = 0,021$). En la semana 24 puntuaciones medias de intensidad del pigmento disminuyó significativamente en el grupo de ácido azelaico (20,0% de disminución) sobre el grupo vehículo (3,9% de disminución) ($P = 0,021$). Por el estudio final, 55% de los pacientes tratados con AZA frente a 12,5% de los tratados con vehículo experimentado una mejora intensidad de pigmento por uno o más grados. El grupo AZA mostraron una mejoría significativa en pigmento intensidad medida por un cromometro; el grupo del vehículo ($P = 0,039$). La intensidad del pigmento disminuyó de 4,29 a 3,39 en el grupo AZA, mientras que aumentó desde 5,35 hasta 5,41 en el grupo del vehículo. La mejoría global en

general se calificó significativamente mayor en el grupo AZA frente al del grupo del vehículo en las semanas 12 ($P = .026$), 20 ($P = .030$), y 24 ($P = .008$). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a la lesión del área durante el estudio.¹²⁹

Verallo-Rowell¹¹⁹ et al realizaron un estudio comparativo, doble ciego, al azar, de 24 semanas de duración entre un 20% AzA y el 2% de cremas de HQ con 155 pacientes ($n = 77$ AzA, $n = 78$ HQ) con melasma. La intensidad del pigmento se evaluó mediante una escala de calificación de 5 puntos en comparación con el color de la piel de un paciente típico, donde 1 representaba ninguna diferencia, 2 ligeramente más pigmentada, 3 pigmentada, moderadamente más pigmentada, 4 marcadamente más pigmentada, y 5 más intensamente pigmentada.

En total, 65 (84,4%) y 67 (85,9%) de los pacientes de los grupos de AzA y HQ, respectivamente, completaron el estudio. De los pacientes en el grupo AZA, 57% tuvieron una reducción por 2 ó 3 niveles de intensidad de pigmento. El grupo HQ experimentó una reducción de 2 ó 3 niveles de intensidad de pigmento en el 37% de los pacientes; este fue significativamente diferente del grupo AZA ($P < 0.5$; prueba χ^2). La reducción del tamaño de la lesión se observó en más pacientes tratados con AZA que con HQ. En total 48 pacientes utilizando AzA poseían respuesta favorable después de 24 semanas, 11 excelentes, 37 buenos, 15 justos; 2 fallos), mientras que el grupo HQ dió 12 excelentes, 34 buenos, y 20 fracasos. Los resultados globales fueron significativamente diferentes entre el ácido azelaico y grupos HQ ($P < .001$; χ^2 prueba).¹¹⁹

A las 24 semanas fue realizado un estudio aleatorizado, doble ciego en 329 mujeres por Balina y Graupe¹³⁰ comparando Aza crema al 20% con una formulación de 4% HQ. En total, 122 pacientes en el grupo AZA y 121 en el de HQ completaron el tratamiento. Hubo un 71% de reducción en el tamaño de la lesión mediana en el grupo AZA y una reducción del 78% en el grupo HQ. A más del 50% reducción en el tamaño inicial de la lesión se observó en el 60% y 66% de los pacientes que usan ácido azelaico y HQ, respectivamente.

Una reducción de 1 a 3 niveles de intensidad de pigmento apareció en el 84,2% y el 89,2% de los pacientes con AZA y HQ, respectivamente. No hubo efecto significativo diferente entre los dos grupos para cualquiera de las lesiones en su tamaño o en la intensidad del pigmento. Los resultados buenos o excelentes se han conseguido en el 64,8% (79 pacientes) de los del grupo de Aza, frente al 72,5% (87 pacientes) de la Sede grupo (p no significativa) .¹³⁰

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, (grupo de estudio de los pacientes con hiperpigmentación facial) que implica la combinación de ácido azelaico 20% y ácido glicólico al 15% o 20% en comparación con HQ 4% fue llevada a cabo por Kakita y Lowe.¹³¹ En la semana 24, en general mejora; hay reducción en el área de lesión, la gravedad de la intensidad del pigmento, y la enfermedad fueron comparables entre los dos grupos. La combinación de ácido azelaico y GA fue tan eficaz como 4% de crema de HQ, con un tasa ligeramente mayor de irritación local en el último grupo. Desafortunadamente, el impacto de GA en la eficacia de Aza no se informó y, por lo tanto, es difícil determinar con

precisión si estos datos apoyarían las conclusiones de otros ECA que impliquen Aza y HQ.¹³¹

El estudio controlado con vehículo indica que AzA puede ser útil en la mejora de melasma y datos sugieren que en el tratamiento del melasma 20% AzA crema es más eficaz que el 2% de HQ, y de comparable eficacia y el 4% HQ. La crema tópica AzA 20% se utiliza como tratamiento fuera de etiqueta para el melasma. Disponible por prescripción, se debe aplicar en una dos veces al día base y el tratamiento mantenido durante un período de por lo menos 2 a 3 meses.¹²⁴

A menudo se utiliza como un ingrediente (frecuentemente en una concentración de 10%) en cremas aclaradoras de piel, el ácido glicólico (GA), un ácido alfa hidroxilado, también se utiliza en mayores fortalezas como un agente de descamación. Lim y Tham¹³² llevaron a cabo un estudio a pequeña escala de 26 semanas, doble ciego, derecha / izquierda donde participaban 10 mujeres asiáticas que se trataron con cáscaras de ácido glicólico al 20% -70% cada 3 semanas en un lado de la cara y un porcentaje de HQ al 2% mas ácido glicólico al 10% crema que se aplica a ambos lados. Mejoraron en el color de melasma, se calificó en una escala de -1 (peor que línea de base), 0 (sin cambios), 1 (0-33% más ligero), 2 (34% - 66% más ligero) y 3 ([66% más ligero). Al final del estudio, el paciente y la evaluación del investigador indicaron que la parte que había experimentado las cáscaras era más ligera en comparación con la situación basal en todos los pacientes. En la evaluación del investigador también se encontró que un melasma con puntuación de color 1 fue alcanzado por 6 pacientes y una anotación de 2 por 4 pacientes en el lado de la piel de la cara. Por control lateral de la cara (HQ 1 crema GA

solamente), 7 pacientes tenían una puntuación de 1, un paciente tenía una puntuación de 2, y no hubo cambios en dos pacientes. Algunos presentaron prurito y el enrojecimiento se vivió durante y después de cada cáscara. Un paciente tuvo una quemadura después de un 20% GA cáscara, lo que resultó en una hiperpigmentación transitoria que compensado en el plazo de 2 meses. No hubo cicatrices o empeoramiento de melasma.¹³²

Javaheri et al¹³³ realizaron un estudio con 25 mujeres con melasma. El grado de mejoría fue medido sobre la base de los cambios en las puntuaciones de MASI. La respuesta de cada paciente se clasificó como no respuesta (Ninguna disminución en la puntuación de MASI), leve (< 25%), moderada (25% a < 50%), buena (50% a < 75%), y muy buena (>75%). Un total de 23 pacientes completaron el estudio.

La reducción en el 70% de los pacientes, la pigmentación fue aparente después de la primera cáscara. Al final de la tercera cáscara, 4 pacientes mostraron una buena respuesta, 11 tuvieron una respuesta moderada, y 6 mostraron una respuesta leve. Dos pacientes no mostraron mejoría. En general, la mejoría en melasma (reducción MASI) se observó en el 91% de los pacientes ($P < .01$). Los pacientes con melasma epidérmico demostraron una mejor respuesta al tratamiento que aquellos con melasma mixto ($P < .05$). Al finalizar el tratamiento, una paciente experimentó un leve grado de hiperpigmentación, pero durante el seguimiento ningún paciente desarrolló alguna complicación.¹³³

En un estudio prospectivo, aleatorizado, investigador ciego, 26 mujeres hispanas con melasma se trataron con 4 GA cáscaras (ya sea 20% o 30%) más el 4% de

HQ en un lado de la cara y el 4% de HQ crema sola en la otra. De los 18 pacientes que completaron el estudio no hubo diferencia significativa en el grado de alivio, o la diferencia en los puntajes MASI, desde el inicio hasta final del estudio. La mayoría de los pacientes sentían hormigueo y algunos desarrollaron eritema leve. A partir de este estudio parece que, a pesar de las exfoliaciones con GA pueden mejorar el melasma, si no son más efectivos que HQ sola. Sin embargo, si hay que señalar que estos investigadores recomiendan que más estudios realicen la comparación de la eficacia de Sede con los peelings de ácido glicólico.¹¹⁶

Grimes, de 61 años, mientras estudiaba los efectos de una serie de 5 exfoliaciones con ácido salicílico (20% y 30%) en 25 pacientes con diversos trastornos pigmentarios (6 de los cuales tenían melasma), encontró que los peelings superficiales fueron bien tolerados en el pacientes con tipos de piel V y VI, que los efectos secundarios estuvieron ausentes en el 84% de los tratados, y su mejoría estaba en el 66% de las personas con melasma cuando se trataron con una combinación de 4% de HQ y ácido salicílico.¹³⁵

Chun et al¹³⁶ analizaron el uso de TCA focal, un derivado de ácido acético, produciendo descamación en la piel oscura de individuos con diversas lesiones pigmentadas, incluyendo melasma. La aplicación focal de TCA en concentraciones de los pacientes 10% a 50% a 20 con melasma. En total, 11 pacientes (55%) experimentaron una respuesta clínica positiva. No se observaron complicaciones significativas reportadas, como eritema persistente, hiperpigmentación, herpes simplex, cicatrices, o queloides. El eritema leve e hiperpigmentación postinflamatoria transitoria ocurrió sólo en casos excepcionales. El estudio

concluyó que las cascaras focales del TCA son un método seguro y eficaz en el tratamiento de lesiones pigmentarias benignas.

Moreno Arias y Ferrando¹³⁷ realizaron el seguimiento de 20 pacientes con diversas lesiones pigmentadas tratados con luz pulsada intensa (IPL). Aquellos con lesiones superficiales, tales como melasma epidérmico, fueron tratados con dos pulsos, mientras que lesiones más profundas, tales como melasma mixto, se trataron con 4 pulsos. Una holgura de 76% a 100% se obtuvo para lesiones superficiales (por ejemplo, melasma epidérmico), sin embargo, esos con lesiones profundas pigmentadas (incluida la mixta melasma) mostraron sólo un aclaramiento regular o malo (50%). Se observó HIP en pacientes con melasma mixto, y la mayoría de los pacientes tenía leve a moderado dolor y sensación de ardor. Sin embargo, las quemaduras, cicatrización, hipopigmentación no se observaron. El estudio concluyó que el IPL es una alternativa terapéutica eficaz de elección para la eliminación de lesiones pigmentadas, especialmente en lesiones epidérmicas, sin embargo, a largo plazo la protección solar y cremas blanqueadoras se deben utilizar después del tratamiento en los pacientes con melasma mixto, debido a un mayor riesgo de HIP.¹³⁷

Wang ¹³⁸ realizó un estudio en 33 mujeres con melasma que no respondían a tratamientos tópicos anteriores en una ECA estudiando los efectos de IPL. Cada paciente recibió 4% HQ y protector solar para evitar posibles HIP. En total, 17 pacientes fueron tratados con IPL en 4 sesiones a intervalos de 4 semanas y 16 pacientes entraron en el grupo de control (4% de crema de protección solar sólo HQ 1). En total, 31 pacientes completaron el estudio (17 IPL, 14 controles) en la

semana 16. Después de 4 sesiones con IPL no hubo una mejoría en el 39,8% en comparación con el valor inicial ($P \leq .005$). De los pacientes con IPL, el 35% recibió excelente / buena mejora nivel (51% -100%). El grupo control experimentó un cambio de 11,6% en pigmento intensidad ($P \leq .05$) de línea de base y 14% del control alcanzado el nivel bueno (51% -75%).

La diferencia en la tasa de mejoría entre los dos grupos fue significativa ($P \leq .05$), con una mejor respuesta en el grupo IPL. Sin embargo, el seguimiento de la semana 36 indicó que los tratamientos adicionales son necesarios para mantener los resultados. Se observó eritema y dolor con el tratamiento primero, pero fueron leves y de corta duración. No hubo casos de infección o cicatrización. El estudio concluyó que esta modalidad del tratamiento es segura y eficaz para el melasma refractario.¹³⁸ Además, el IPL podría ser utilizado como un adyuvante para la terapia tópica para acelerar la mejora de las lesiones y posteriormente esto puede mejorar el cumplimiento del paciente.

El tratamiento con láser

El uso de láser para el tratamiento de trastornos pigmentarios se basa en la teoría de la fototermólisis selectiva, que propone que el espectro específico de la luz emitida por un láser particular es absorbida selectivamente por una célula o un tipo de tejido.¹³⁹ Los pulsos de luz que son lo suficientemente breves (es decir, más cortos que el tiempo térmico de relajación de los melanosomas), y son preferentemente absorbidos por las estructuras pigmentadas en el tejido, pueden causar un calentamiento selectivo y causar daño térmico a las estructuras

pigmentadas.^{139,140} La elección de la longitud de onda determina la profundidad a la que la luz penetre con una densidad de energía suficiente para efectuar cambios en los tejidos. Si la piel se irradia con longitudes de onda en el 400 - a la región de 600-nm, la oxihemoglobina competirá fuertemente con la melanina para la absorción de fotones y predominantemente se producirá daño vascular. En longitudes de onda más visibles (600 nm), donde la absorción por la oxihemoglobina se reduce sustancialmente o hay absorción ausente, por la melanina sobre pigmentos de sangre domina con daño limitado al pigmento melanina cargado de estructuras.¹⁴¹

A través de los años ha habido diferentes tipos de tratamientos con láser utilizados como opciones de tratamiento para melasma, con resultados variables. Muchos de los estudios tienen un reclutamiento de pacientes muy pequeño y son a menudo simple ciego o diseño abierto, ya que es difícil cegar el paciente que experimenta un tratamiento con láser, a menos dos tratamientos con láseres diferentes están siendo comparados. Hay dos tipos de Q-switched de neodimio: itrio-aluminio-granate-(YAG), un frequencydoubled (532 nm) y nonfrequency-duplicado (1064 nm) láser. Ambos tipos de láseres son orientados para destruir el pigmento 72, sin embargo, el láser de doble frecuencia tiene una longitud de onda que también es absorbida por la hemoglobina.¹⁴² Tse^{143,144} trataron a 20 pacientes que poseen lesiones pigmentadas (3 de ellos con melasma) que comparaban el neodimio: YAG con la de la Qswitched láser de rubí, e informó de que ni láser fue eficaz.

El melasma tiene una respuesta variable a Q-switched rubí láser (694 nm), y la mayoría de los estudios reportan pobres resultados, con recidivas poco después del tratamiento. Goldberg informó que aunque los pacientes con justa tez parecen mostrar una mayor respuesta, el melasma a menudo se repiten, a veces, poco después de tratamiento. ¹⁴⁵

Una combinación de Q-switched láser de Alejandrita (755 nm) y el dióxido de carbono (CO₂) en un estudio piloto aleatorizado con 8 pacientes fue efectiva en la eliminación de hiperpigmentación, en todos los pacientes mostró completa resolución.¹⁴⁶ El láser de CO₂ solo parecía menos eficaz en dos pacientes que adquirieron hiperpigmentación periférica después del tratamiento. Esta se cree que se produce a causa de la menor energía en los bordes resultantes en HIP en las zonas que tenían melanocitos intactas. A pesar de ello, el estudio llegó a la conclusión que esta terapia con láser es seguro, ya que no había ninguna cicatrizo infección y que la combinación del láser de dos terapias fue eficaz en la eliminación de la hiperpigmentación. ¹⁴⁶ Sin embargo, un estudio de parte de la cara de 6 mujeres tailandesas por Angsuwarangsee y Polnikorn encontraron que con una sola pasada de un láser de CO₂ y después de una pasada un Q-switched láser de alejandrita, la HIP fue comúnmente encontrada en los tipos de pieles más oscuras. En el melasma refractario la combinación de láseres de CO₂ y Alejandrita Q-Switched láser era impredecible.¹⁴⁶

El erbio: YAG láser emite luz con 2940-nm longitud de onda que es altamente absorbida por el agua que contiene tejido. Esta propiedad permite que el láser

cause ablación de la piel con el mínimo daño térmico residual, así potencialmente minimizar los riesgos de HIP.

Un estudio realizado por Manaloto y Alster¹⁴⁷ donde trataron 10 pacientes (Fototipos II-V) con 3 tratamientos consecutivos de cara completa. Aunque varias propiedades del laser son teóricamente excelentes para el rejuvenecimiento cutáneo, la reacción inflamatoria dérmica resultante estimula la actividad de los melanocitos en melasma irradiando piel, conduciendo a un deterioro temporal del pigmento.

Sin embargo, este estudio encontró que cualquier HIP que se desarrolló respondieron bien al tratamiento con las exfoliaciones y los tratamientos tópicos. El estudio concluyó que los erbio: YAG láser resurfacing es efectivo para mejorar el melasma, sin embargo, la aparición casi universal de HIP transitoria requiere pronta y persistente intervención. El uso de esta terapia laser fue, por lo tanto, recomendada sólo para melasma refractario / recalcitrante.¹⁴⁸

La lesión pigmentada láser de colorante (500-520 nm) Se ha encontrado que no es eficaz en el tratamiento de profundas lesiones dérmicas pigmentadas como melasma, e HIP. Grekin¹⁴⁹ encontró que de los 10 pacientes con tratamiento para el melasma, 8 no obtuvo mejoría y aligeramiento mínimo se observó en sólo dos. El melasma no responde bien a este láser, a menudo da como efecto hiperpigmentación.

Independientemente de los tratamientos utilizados, todo fallará si la luz del sol no es estrictamente evitada. Medidas prudentes para evitar la exposición al sol

incluyen sombreros y otras formas de sombra junto con la aplicación de un protector solar de amplio espectro, por lo menos una vez al día. Protectores solares que contienen bloqueadores físicos, tales como dióxido de titanio y óxido de zinc, son preferibles sobre los bloqueadores químicos debido a su protección más amplia. UV-B, UV-A y la luz visible son capaces de estimular la melanogénesis. Además, los pacientes deben ser advertidos de que la resolución es gradual y puede tardar muchos meses. El mejor tratamiento sigue siendo una crema tópica hidroquinona, evitar el sol, y no exposición a los estrógenos.

VIII. CONCLUSION

De acuerdo a los estudios realizados concluimos que la mejor alternativa en el tratamiento del melasma es la aplicación de la crema tópica con hidroquinona, evitar el sol, y no exposición a los estrógenos ya que se ha comprobado que es un tratamiento eficaz y con el menor riesgo de efectos secundarios para el paciente.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol 2005;131:1453-7.
2. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire on Spanish language. J Am Acad Dermatol 2006; 55:59-66.
3. Werlinger KD, Guevara IL, Gonzalez CM, Rincon ET, Caetano R, Haley RW, et al. Prevalence of self-diagnosed melasma among pre-menopausal Latino women in Dallas and Forth Worth, Tex. Arch Dermatol 2007;143:424-5.
4. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23:1254-62.

5. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. *J Am Acad Dermatol* 2001; 4:698-709.
6. Mandry-Pagan RM, Sanchez JL. Mandibular melasma. *P R Health Sci J* 2000; 19:231-4.
7. Gilchrist BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR, Parrish JA. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol* 1977; 96:245-8.
8. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27:96-101.
9. Im S, Kim J, On WY, Kang WH. Increased expression of α -melanocyte-stimulating hormone in the lesional skin of melasma. *Br J Dermatol* 2007; 146:165-7.
10. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:463-5.

11. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 2003; 81:543-5.
12. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim J-Y, Lee E-S, et al. The dermal stem cell factor and c-kit are overexpressed in melasma. *Br J Dermatol* 2006; 154:1094-9.
13. Bak H, Lee HJ, Chang S-E, Choi J-H, Kim MN, Kim BJ. Increased expression of nerve growth factor receptor and neural endopeptidase in the lesional skin of melasma. *Dermatol Surg* 2009; 35:1244-50.
14. Kim EH, Kim YC, Lee E-S, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Derm Sci* 2007; 46:111-6.
15. Trout CR, Levine N, Chang MW. Disorders of hyperpigmentation. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. New York: Mosby Elsevier Limited; 2003. pp. 975-6.
16. Pandya A, Berneburg M, Ortonne J-P, Picardo M. Guidelines for clinical trials on melasma. *Br J Dermatol* 2007; 156(suppl 1): 21-8.
17. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol* 2004; 130:727-33.

18. Tomb RR, Nassar JS. Profile of skin diseases observed in a department of dermatology (1995-2000). *J Med Liban* 2000; 48: 302-9.
19. Morton CA, McKenna KE, Rhodes LE. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol* 2008; 159:1245-66.
20. Mahmoud BH, Hexsel CL, Owen MR, Liu Y, Kollias N, Lim HW, et al. Impact of long wavelength UVA and visible light on melanocompetent skin. Presented in poster form at the 2008 American Society for Laser Medicine and Surgery Meeting, Kissimmee, FL, April 2-6, 2008.
21. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:1048-69.
22. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983; 32:92, 95-6.
23. Khadir K, Amal S, Hali F, Nejjam F, Lakhdar H. Les signes dermatologiques physiologiques de la grossesse. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:15-9.
24. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seite S, et al. Evaluation of the effectiveness of broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:738-42.

25. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res* 2003; 16:101-10.

26. Fitzpatrick TB, Arndt KA, el-Mofty AM, Pathak MA. Hydroquinone and psoralens in the therapy of hypermelanosis and vitiligo. *Arch Dermatol* 2008; 93:589-600.

27. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, Costa D Jr. A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs. placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42:153-6.

28. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschien E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003; 72:67-72.

29. Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42:966-72.

30. Kramer K, Lopez A, Stefanato C, Phillips TJ. Exogenous ochronosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:869-71.

31. Olumide YM, Akinkugbe AO, Altraide D, Mohammed T, Ahamefule N, Ayanlowo S, et al. Complications of chronic use of skin lightening cosmetics. *Int J Dermatol* 2008; 47:344-53.
32. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57:854-72.
33. Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology—a potential health risk. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4:55-9.
34. Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonne JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20:781-7.
35. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. *Dermatol Ther* 2007; 20:308-13.
36. Fleischer AB Jr, Schwartzel EH, Colby SI, Altman DJ. The combination of 2% 4-hydroxyanisole (Mequinol) and 0.01% tretinoin is effective in improving the appearance of solar lentigines and related hyperpigmented lesions in two double-blind multicenter clinical studies. *J Am Acad Dermatol* 2006; 42:459-67.
37. Ortonne JP. Retinoid therapy of pigmented disorders. *Dermatol Ther* 2006; 19:280-8.

38. Griffiths CEM, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma. A vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 2003; 129:415-21.
39. Kimbrough-Green CK, Griffiths CEM, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. *Arch Dermatol* 2004; 130:727-33.
40. Grimes P, Callender V. Tazarotene cream for postinflammatory hyperpigmentation and acne vulgaris in darker skin: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis* 2006; 77:45-50.
41. Dogra S, Kanwar AJ, Parsad D. Adapalene in the treatment of melasma: a preliminary report. *J Dermatol* 2002; 29:539-40.
42. Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW. Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett* 2006; 11:1-6.
43. Kligman AM, Willis I. A new formula for depigmenting human skin. *Arch Dermatol* 2005; 111:40-8.
44. Grimes PE. A microsphere formulation of hydroquinone 4% and retinol 0.15% in the treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation. *Cutis* 2004; 74:362-8.

45. Cestari TF, Hassun K, Sittart A, de Lourdes Viegas M. A comparison of triple combination cream and hydroquinone 4% cream for the treatment of moderate to severe facial melasma. *J Cosmet Dermatol* 2007; 6:36-9.
46. Cestari T, Adjadj L, Hux M, Shimizu MR, Rives VP. Costeffectiveness of a fixed combination of hydroquinone/ tretinoin/fluocinolone cream compared with hydroquinone alone in the treatment of melasma. *J Drugs Dermatol* 2007; 6:153-60.
47. Kim Y-J, Uyama H. Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:1707-23.
48. Fitton A, Goa KL. Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 2001; 41:780-98.
49. Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darker-skinned patients. *Clin Ther* 2008; 20:945-59.
50. Garcia A, Fulton JE Jr. The combination of glycolic acid and hydroquinone or kojic acid for the treatment of melasma and related conditions. *Dermatol Surg* 1996; 22:443-7.

51. Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. *Dermatol Surg* 1999; 25:282-4.
52. Choi YK, Rho YK, Yoo KH, Lim YY, Li K, Kim BJ, et al. Effects of vitamin C vs. multivitamin on melanogenesis: comparative study in vitro and in vivo. *Int J Dermatol* 2010; 49:218-26.
53. Espinal-Perez LE, Moncada B, Castanedo-Cazarez JP. A double-blind randomized trial of 5% ascorbic acid vs. 4% hydroquinone in melasma. *Int J Dermatol* 2004; 43:604-7.
54. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of chloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007; 25: 353-62.
55. Boissy RE, Visscher M, deLong MA. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skinlightening potency. *Exp Dermatol* 2005; 14:601-8.
56. Gupta RR, Mahajan BB, Garg G. Chemical peeling—evaluation of glycolic acid in varying concentrations and time intervals. *Cosmetology* 2001; 67:28-9.
57. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002; 28:828-32.

58. Erbil H, Sezer E, Tastan B, Arca E, Kurumlu Z. Efficacy and safety of serial glycolic acid peels and a topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. *J Dermatol* 2007; 34:25-30.
59. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002; 138:1578-82.
60. Garg VK, Sarkar R, Agarwal R. Comparative evaluation of beneficiary effects of priming agents (2% hydroquinone and 0.025% retinoic acid) in the treatment of melasma with glycolic acid peels. *Dermatol Surg* 2008; 34:1032-9.
61. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. *Dermatol Surg* 2005; 31:149-54.
62. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 2009; 25: 18-22.
63. Hyo HA, Kim I-H. Whitening effect of salicylic acid peels in Asian patients. *Dermatol Surg* 2006; 32:372-5.
64. Khunger N, Sarkar R, Jain RK. Tretinoin peels versus glycolic acid peels in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004; 30:756-60.

65. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels. *Dermatol Surg* 2006; 32:1429-36.
66. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peels method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004; 30:512-6.
67. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis. Precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 1983;220:524-7.
68. Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. *Dermatol Clin* 1997;15:397-406.
69. Manstein D, Herron GS, Sink RK, Tanner H, Anderson RR. Fractional photothermolysis: A new concept of cutaneous remodeling using microscopic patterns of thermal injury. *Lasers Surg Med* 2004;34:426- 38.
70. Rokhsar CK, Fitzpatrick RE. The treatment of melasma with fractional photothermolysis: A pilot study. *Dermatol Surg* 2005;31:1645-50.
71. Katz TM, Glaich AS, Goldberg LH, Firoz BF, Dai T, Friedman PM. Treatment of melasma using fractional photothermolysis: A report of eight cases with long-term follow-up. *Dermatol Surg* 2010;36:1273-80.

72. Glaich AS, Goldberg LH, Dai T, Kunishige JH, Friedman PM. Fractional resurfacing: A new therapeutic modality for Becker's nevus. *Arch Dermatol* 2007;143:1488-90.
73. Kouba DJ, Fincher EF, Moy RL. Nevus of Ota successfully treated by fractional photothermolysis using a fractionated 1440-nm Nd:YAG laser. *Arch Dermatol* 2008;144:156-8.
74. Katz TM, Goldberg LH, Firoz BF, Friedman PM. Fractional photothermolysis in the treatment of postinflammatory hyperpigmentation. *Dermatol Surg* 2009;35:1844-8.
75. Rokhsar CK, Ciocon DH. Fractional photothermolysis for the treatment of postinflammatory hyperpigmentation after carbon dioxide laser resurfacing. *Dermatol Surg* 2009;35:535-7.
76. Lee MW. Combination 532-nm and 1064-nm lasers for noninvasive skin rejuvenation and toning. *Arch Dermatol* 2003;139:1265-76.
77. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. *J Dermatol Sci* 2007;46:111-6.

78. Schmults CD, Phelps R, Goldberg DJ. Nonablative facial remodeling, erythema reduction and histologic evidence of new collagen formation using a 300-microsecond 1064-nm Nd:YAG laser. *Arch Dermatol* 2004;140:1373-6.
79. Wattanakrai P, Mornchan R, Eimpunth S. Low-fluence Qswitched neodymium-doped yttrium aluminum garnet (1,064 nm) laser for the treatment of facial melasma in Asians. *Dermatol Surg* 2010;36:76-87.
80. Polnikorn N. Treatment of refractory melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser and alpha arbutin: A prospective study. *Cosmet Laser Ther* 2010;12:126-31.
81. Choi M, Choi JW, Lee SY, Choi SY, Park HJ, Park KC, et al. Low-dose 1,064-nm Qswitched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. *J Dermatol Treat* 2010;21:224-8.
82. Jeong SY, Shin JB, Yeo UC, Kim WS, Kim IH. Low-fluence Qswitched neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser for melasma with pre- or post-treatment triple combination cream. *Dermatol Surg* 2010;36:1-10.
83. Chan NP, Ho SG, Shek SY, Yeung CK, Chan HH. A case series of facial depigmentation associated with low fluence Q-switched 1,064 nm Nd:YAG laser for skin rejuvenation and melasma. *Lasers Surg Med* 2010;42:712-9.

84. Park KY, Kim DH, Kim HK, Li K, Seo SJ, Hong CK. A randomized, observer-blinded comparison of combined 1064 nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium laser plus glycolic acid peel vs. laser monotherapy to treat melasma. *Clin Exp Dermatol* 2011;864-70.
85. Zhou X, Gold MH, Lu Z, Li Y. Efficacy and safety of Q-switched 1064 nm neodymium-doped yttrium aluminium laser treatment of melasma. *Dermatol Surg* 2011;37:962-70.
86. Suh KS, Sung JY, Roh HJ, Jeon YS, Kim YC, Kim ST. Efficacy of the 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser for melasma. *J Dermatolog Treat* 2011;22:233-8.
87. Polnikorn N. Treatment of refractory dermal melasma with the MedLite C6 Q-switched Nd:YAG laser: Two case reports. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10:167-73.
88. Brown AS, Hussain M, Goldberg DJ. Treatment of melasma with low fluence, large spot size, 1064-nm Q-switched neodymium-doped yttrium aluminium garnet) Nd:YAG laser for the treatment of melasma in Fitzpatrick skin types II-IV. *J Cosmet Laser Ther* 2011;13:280-2.

89. Berlin AL, Dudelzak J, Hussain M, Phelps R, Goldberg DJ. Evaluation of clinical, microscopic, and ultrastructural changes after treatment with a novel Q-switched Nd:YAG laser. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10:76-9.
90. Kim MJ, Kim JS, Cho SB. Punctate leucoderma after melasma treatment using 1064-nm Q-switched Nd:YAG laser with low pulse energy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:960-2.
91. Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium:yttrium-aluminum-garnet laser: A comparative study. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:795-800.
92. Manaloto RMP, Alster TS. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999;25:121-3.
93. Plonka PM, Passeron T, Brenner M, Tobin DJ, Shibahara S, Thomas A, et al. What are melanocytes really doing all day long . . . ? *Exp Dermatol* 2009;18:799-819.
94. Picardo M, Carrera M. New and experimental treatments of cloasma and other hypermelanoses. *Dermatol Clin* 2007;25:353-62.

95. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma: Pigmentation Disorders Academy. *Br J Dermatol* 2006;156(Suppl):S21-8.
96. Kawada A, Asai M, Kameyama H, Sangen Y, Aragane Y, Tezuka T, et al. Videomicroscopic and histopathological investigation of intense pulsed light for solar lentigines. *J Dermatol Sci* 2002;29:91-6.
97. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulse light for the treatment of refractory melasma in Asian patients. *Dermatol Surg* 2004;30:1196-200.
98. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: Split face design. *Dermatol Surg* 2003;29:59-64.
99. Vazquez M, Maldonado H, Benmaman C, Sanchez JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. *Int J Dermatol* 1988; 27:25-7.
100. Sodhi VK, Sausker WF. Dermatoses of pregnancy. *Am Fam Physician* 1988;37:131-8.

101. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967;199:95-9.
102. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:28-31.
103. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983;81:543-5.
104. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. *Br J Dermatol* 2002;146:228-37.
105. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. *Br J Dermatol* 1991;125:192-3.
106. Gano SE, Garcia RL. Topical tretinoin, hydroquinone, and betamethasone valerate in the therapy of melasma. *Cutis* 1979;23:239-41.
107. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *DermatolSurg* 2003;29:204.

108. Gilchrist BA, Fitzpatrick TB, Anderson RR, Parrish JA. Localization of melanin pigmentation in the skin with Wood's lamp. *Br J Dermatol* 1977;96:245-8.
109. Salim A, Rengifo-Pardo M, Vincent S, Cuervo-Amore L. Melasma. In: Williams H, Bigby M, Diepgen T, Herxheimer A, Naldi L, Rzany B, editors. *Evidence-based dermatology*. London: BMJ Books; 2003. pp. 553-67.
110. Piamphongsant T. Treatment of melasma: a review with personal experience. *Int J Dermatol* 1998;37:897-903.
111. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:894-9.
112. Vazquez M, Sanchez JL. The efficacy of a broad-spectrum sunscreen in the treatment of melasma. *Cutis* 1983;32: 92, 95-6.
113. Palumbo A, d'Ischia M, Misuraca G, Protta G. Mechanism of inhibition of melanogenesis by hydroquinone. *Biochim BiophysActa* 1991;1073:85-90.
114. Amer M, Metwalli M. Topical hydroquinone in the treatment of some hyperpigmentary disorders. *Int J Dermatol* 1998;37:449-50.

115. Haddad AL, Matos LF, Brunstein F, Ferreira LM, Silva A, CostaDJr.A clinical, prospective, randomized, double-blind trial comparing skin whitening complex with hydroquinone vs placebo in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003;42:153-6.
116. Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *ArchDermatol* 2002;138:1578-82.
117. AHFS drug information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists Inc; 2004. pp. 3415, 3463-6.
118. Bentley-Phillips B, Bayles MA. Cutaneous reactions to topical application of hydroquinone: results of a 6-year investigation. *S Afr Med J* 1975;49:1391-5.
119. Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M. Double-blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma. *Acta DermVenereol Suppl (Stockh)* 1989;143:58-61.
120. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: a vehicle-controlled, clinical trial. *Br J Dermatol* 1993;129:415-21.

121. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 1994;130:727-33.
122. Murray L, editor. *Physicians' desk reference*. 57th ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2003. p. 545, 945, 1387.
123. Thomas JR III, Doyle JA. The therapeutic uses of topical vitamin A acid. *J Am Acad Dermatol* 1981;4:505-13.
124. USP DI: drug information for the health care professional. MICROMEDEX Thomson Health Care; 2004. pp. 459-60.
125. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. *Cutis* 2003;72:67-72.
126. Lesnik RH, Mezick JA, Capetola R, Kligman LH. Topical all-transretinoic acid prevents corticosteroid-induced skin atrophy without abrogating the anti-inflammatory effect. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:186-90.

127. 42. McMichael AJ, Griffiths CE, Talwar HS, Finkel LJ, Rafal ES, Hamilton TA, et al. Concurrent application of tretinoin (retinoic acid) partially protects against corticosteroid-induced epidermal atrophy. *Br J Dermatol* 1996;135:60-4.
128. Torok HM, Jones T, Rich P, Smith S, Tschen E. Hydroquinone 4%, tretinoin 0.05%, fluocinolone acetonide 0.01%: a safe and efficacious 12-month treatment for melasma. *Cutis* 2005;75:57-62.
129. Lowe NJ, Rizk D, Grimes P, Billips M, Pincus S. Azelaic acid 20% cream in the treatment of facial hyperpigmentation in darkerskinned patients. *Clin Ther* 1998;20:945-59
130. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasmaz: 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. *Int J Dermatol* 1991;30:893-5.
131. Kakita LS, Lowe NJ. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther*1998;20:960-70.
132. Lim JT, Tham SN. Glycolic acid peels in the treatment of melasma among Asian women. *Dermatol Surg* 1997;23:177-9.

133. Javaheri SM, Handa S, Kaur I, Kumar B. Safety and efficacy of glycolic acid facial peel in Indian women with melasma. *Int J Dermatol* 2001;40:354-7.
134. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. *Dermatol Surg* 2002;28:828-32.
135. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. *Dermatol Surg* 1999;25:18-22.
136. Chun EY, Lee JB, Lee KH. Focal trichloroacetic acid peel method for benign pigmented lesions in dark-skinned patients. *Dermatol Surg* 2004;30:512-6.
137. Moreno Arias GA, Ferrando J. Intense pulsed light for melanocytic lesions. *Dermatol Surg* 2001;27:397-400.
138. Wang CC, Hui CY, Sue YM, Wong WR, Hong HS. Intense pulsed light for the treatment of refractory melasma in Asian persons. *Dermatol Surg* 2004;30:1196-200.
139. Goldberg DJ. Laser treatment of pigmented lesions. *DermatolClin* 1997;15:397-407.

140. Anderson RR, Margolis RJ, Watanabe S, Flotte T, Hruza GJ, Dover JS. Selective photothermolysis of cutaneous pigmentation by Q-switched Nd:YAG laser pulses at 1064, 532, and 355 nm. *J Invest Dermatol* 1989;93:28-32.
141. Nelson JS, Applebaum J. Treatment of superficial cutaneous pigmented lesions by melanin-specific selective photothermolysis using the Q-switched ruby laser. *Ann Plast Surg* 1992;29:231-7.
142. Chan HH, Fung WK, Ying SY, Kono T. An in vivo trial comparing the use of different types of 532 nm Nd:YAG lasers in the treatment of facial lentiginosities in Oriental patients. *Dermatol Surg* 2000;26:743-9.
143. Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser: a comparative study. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:795-800.
144. Goldberg DJ. Benign pigmented lesions of the skin: treatment with the Q-switched ruby laser. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:376-9.

145. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer J. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched alexandrite laser: a pilot study. *Dermatol Surg* 1999;25:494-7.
146. Angsuwarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Qswitched alexandrite laser alone for refractory melasma: splitface design. *Dermatol Surg* 2003;29:59-64.
147. Manaloto RM, Alster T. Erbium:YAG laser resurfacing for refractory melasma. *Dermatol Surg* 1999;25:121-3.
148. Halder R, Nordlund JJ. Laser treatment of pigmentary disorders. In: Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Ortonne JP, editors. *The pigmentary system physiology and pathphysiology*. New York: Oxford University Press; 1998. pp. 995-7.
149. Grekin RC, Shelton RM, Geisse JK, Frieden I. 510-nm Pigmented lesion dye laser: its characteristics and clinical uses. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:380-7.

