

# Melasma en el 2021: actualización en la patogénesis y en el enfrentamiento terapéutico

Daniela Calderón<sup>1</sup>, María Catalina Alarcón<sup>1</sup>, Ignacia Fuentes<sup>1</sup>, Patricia Apt<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interna de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago de Chile

<sup>2</sup>Médico Cirujano especialista en Dermatología, Clínica Las Condes, Santiago de Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés. Recibido el 21 de julio 2021, aceptado el 10 de mayo 2022.

Correspondencia a: Patricia Apt  
Correo electrónico: patriciaapt@gmail.com

## RESUMEN

El Melasma es una patología con alta prevalencia a nivel mundial presente en alrededor de un 10% de la población Latinoamericana. Se caracteriza por ser una hipermelanosis cutánea adquirida que ocurre con más frecuencia en cara y cuello de mujeres con fototipos de piel III-VI de Fitzpatrick. Su patogenia aún no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, existe evidencia que respalda la asociación del melasma con la radiación ultravioleta, la luz visible, la estimulación hormonal, factores genéticos y procesos inflamatorios. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, y es apoyado por instrumentos de medición que nos permiten objetivar la severidad e impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados. El tratamiento continúa siendo un desafío ya que, si bien existen múltiples terapias que han demostrado efectividad, aún no han logrado una remisión completa, presentando una alta tasa de recurrencia. Dentro de las opciones terapéuticas destacan los tratamientos tópicos combinados, los peelings químicos y las terapias basadas en láser, sin embargo, lo más importante es hacer énfasis en la fotoprotección como medida preventiva. En esta revisión pretendemos actualizar sobre los últimos avances tanto de la fisiopatología como del tratamiento del melasma.

**Palabras clave:** melasma; hipermelanosis; fisiopatología; tratamientos; láser.

## SUMMARY

Melasma is a pathology with a high prevalence worldwide, present in approximately 10% of the Latin American population. It is a cutaneous hypermelanosis that presents itself more frequently on the face and neck of women with Fitzpatrick skin phototypes III-VI. Its pathogenesis has not yet been fully elucidated, however, there is evidence that supports its association with ultraviolet radiation, hormonal stimulation, genetic factors, and inflammatory processes. Its diagnosis is fundamentally clinical, and is supported by clinical scores that allow us to objectify the severity and impact on the quality of life of patients who suffer from it. Treatment continues to be a challenge since, although there are multiple therapies that have demonstrated effectiveness, they have not yet achieved a complete and / or definitive remission of the disease, presenting a high recurrence rate. Treatment options include combined topical therapy, chemical peels and laser-based treatments. Much emphasis has been placed lately on photoprotection of the skin as a preventive measure. In this review we intend to update the latest advances in both the pathophysiology and treatment of melasma.

**Key words:** melanosis; pathogenesis; therapeutics; lasers.

El Melasma es una hipermelanosis cutánea adquirida que afecta a millones de personas alrededor del mundo, con una prevalencia estimada del 9 al 40%<sup>1</sup>. Su prevalencia es principalmente en mujeres, de entre 40 y 50 años, con fototipos de piel III-VI de Fitzpatrick y suele ser responsable de un importante estrés psicológico, alterando el autoestima y calidad de vida de quienes lo padecen<sup>2,3</sup>.

El diagnóstico es esencialmente clínico, caracterizado por máculas hiperpigmentadas, bilaterales y simétricas en áreas fotoexpuestas, principalmente en cara y cuello<sup>2</sup>, distribuyéndose en tres patrones, que en orden de frecuencia son el centofacial, malar y mandibular<sup>1</sup>.

## PATOGÉNESIS

A la fecha la patogénesis no ha sido totalmente esclarecida. Se han propuesto múltiples factores involucrados, dentro de los que destacan la exposición crónica a radiación ultravioleta (RUV), la estimulación hormonal, procesos inflamatorios y factores genéticos, con clara tendencia familiar y predominio de ciertos grupos raciales, como asiáticos e hispanos. Sobre esto último, se ha visto que pacientes con melasma tienen una regulación a la baja del gen H19, tanto en piel hiperpigmentada como en piel sana, lo que estimula la melanogénesis y aumenta la transferencia de melanina a los queratinocitos<sup>4,5</sup>.

Dado que la dificultad terapéutica es una de las principales preocupaciones, para un tratamiento exitoso es esencial entender en profundidad la patogenia del melasma.

Inicialmente se pensaba que esta era una condición exclusiva de los melanocitos, en la que había un aumento en la producción de melanina, sin aumentar el número de estos<sup>6</sup>, sin embargo, estudios recientes han demostrado que esto sería producto también de un desorden cutáneo de fotoenvejecimiento<sup>5</sup>. Esto se plantea ya que las características histopatológicas del melasma son muy similares a los marcadores de piel fotoenvejecida, como son la elastosis solar, disrupción de la membrana basal (MB), aumento de vascularización y de mastocitos, hallazgos presentes en más del 80% de los pacientes<sup>4</sup>.

Los mastocitos al exponerse al sol, liberan histamina y triptasa. La histamina activa la tirosinasa, la que induce la producción de melanina al unirse con sus receptores presentes en melanocitos<sup>7</sup>. La triptasa activa precursores de las metaloproteinasas que degradan colágeno tipo IV y VI dañando la MB, permitiendo el descenso de melanocitos y melanina hacia la dermis, lo que contribuye a la naturaleza persistente de la enfermedad. Esta enzima pareciera también estimular la producción de elastina, agravando la elastosis solar. Sumado a lo anterior, los mastocitos y queratinocitos secretan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), los que aumentan el tamaño, densidad y dilatación de vasos sanguíneos, generando la hipervascularización característica del melasma que puede verse en la dermatoscopia como telangiectasias<sup>4,6,8</sup>.

Por su parte, la RUV juega un rol importante, basado tanto en hallazgos histológicos, como en la localización macroscópica de las lesiones, y en que esta condición suele iniciarse y agravarse posterior a la exposición solar<sup>5</sup>.

La RUV estimula la melanogénesis tanto por efecto directo en los melanocitos como por efectos indirectos en fibroblastos y queratinocitos; estos liberan factores melanogénicos, como el FGF, la endotelina-1 y los péptidos derivados de proopiomelanocortina, como la hormona estimuladora de melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH) y la hormona adrenocorticotrofica<sup>5</sup>. Lo anterior genera una melanogénesis inducida por RUV producto de una interacción paracrina entre queratinocitos y melanocitos<sup>1,5</sup>.

Se ha evidenciado formación de 1,2-diacilglycerol por melanocitos, activación de proteínas kinasas y aumento del óxido nítrico como parte del efecto directo de la RUV<sup>5</sup>. Además, aumenta el número de receptores de  $\alpha$ -MSH, conocidos como receptores de melanocortina-1 (MC1-R), permitiendo mayor unión de la hormona a sus receptores y por ende mayor melanogénesis<sup>4,6</sup>.

La RUV, además, induce una regulación a la baja de genes implicados en el metabolismo de lípidos, lo que podría tener un rol en el desarrollo del melasma al afectar la función de barrera de la piel. Sumado a lo anterior, se ha observado un adelgazamiento del estrato córneo, evidenciado en biopsias de piel de pacientes con melasma<sup>2</sup>.

Se ha observado además, que la luz visible (LV) juega un rol importante en la patogenia del melasma, el cual suele ser subreportado, y es responsable de generar hiperpigmentación más intensa y permanente que la RUV, con una relación inversa entre la longitud de onda y la profundidad de penetración del espesor cutáneo<sup>22</sup>. Esto es debido a que LV induce la liberación de especies reactivas de oxígeno (EROS), los que generan una respuesta inflamatoria que induce a un aumento de la melanogénesis, generando foto-envejecimiento e hiperpigmentación. Estudios recientes han demostrado un efecto sinérgico entre la LV y la RUV en el desarrollo del melasma en comparación con la RUV por sí sola<sup>22</sup>.

Los estrógenos (Es) por su parte juegan un rol importante en la patogenia de esta patología, actuando a nivel nuclear induciendo pigmentación y aumentando la expresión de MC1-R en melanocitos. Su efecto se evidencia con el aumento de melasma en embarazadas, usuarias de anticonceptivos y de terapia de reemplazo hormonal. Sumado a lo anterior, estudios han demostrado un aumento del número de receptores estrogénicos y de progestágenos en la dermis y epidermis de pacientes con piel comprometida<sup>1,5,6,7</sup>.

Estudios recientes han planteado un rol de los microARNs en el desarrollo del melasma. Estas son moléculas de ARN no codificante, capaces de silenciar ARNm, regulando así la expresión genética a nivel post-transcripcional. Estos parecieran tener un efecto en la melanogénesis y en la transferencia melanosómica. Se ha visto que la expresión del microARN 675, liberada por queratinocitos, está reducida en la piel hiperpigmentada de pacientes con melasma, lo que aumentaría la expresión de tirosinasa en los melanocitos<sup>5</sup>.

## HISTOLOGÍA

Histológicamente el melasma se clasifica en 3 tipos: epidérmico, dérmico y mixto<sup>1,7</sup>. El primero presenta un aumento de pigmento epidérmico, sobre todo en las capas basal y suprabasal. Los melanocitos en la epidermis se ven hipertrofiados, con un aumento del número de dendritas y melanosomas, lo que traduce un estado hipermetabólico<sup>7,9</sup>.

El tipo dérmico presenta melanófagos perivasculares en todo su espesor, con menor pigmentación epidérmica. Además, presenta infiltrado linfocítico dérmico en áreas con mayor depósito de melanina. Finalmente, el tipo mixto muestra características de ambos tipos<sup>1,7,9</sup>.

## INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Existen múltiples herramientas para objetivar las diversas aristas de la enfermedad. Destaca en primer lugar el cuestionario MelasQol (melasma quality of life), que permite evaluar el impacto sobre la calidad de vida y hacer una estimación subjetiva de la efectividad del tratamiento. Por otra parte el Score MASI

(Melasma Area and Severity Index), sirve para objetivar la severidad clínica del melasma -según zona afectada del rostro, intensidad y homogeneidad de la pigmentación - y para evaluar la respuesta a tratamiento<sup>3,9</sup>. Considerando lo anterior, varios autores plantean que debido a la variación interobservador, debiera usarse el melasQOL por sobre el Score MASI para evaluar los resultados terapéuticos<sup>9</sup>, ya que no debemos olvidar que esta patología suele ir acompañada de alteraciones emocionales significativas, las que no necesariamente se correlacionan con la severidad de la enfermedad.

## TRATAMIENTOS

Hasta la fecha el manejo del melasma continúa siendo un desafío, debido a que los resultados suelen ser inconsistentes con el tratamiento y se asocian a recaídas frecuentes, lo que suele generar baja satisfacción tanto del médico como del paciente.

Debido a la importancia que hoy se le atribuye al fotoenvejecimiento como uno de los principales responsables de esta enfermedad, los principales objetivos del tratamiento son lograr una adecuada fotoprotección, disminuir la actividad melanocítica y atacar los cambios tisulares propios de este fenómeno.

Es por lo anterior que se recomienda el uso de tratamientos combinados que apunten a combatir los distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. Dentro de estos se incluyen medidas generales de fotoprotección combinadas con agentes tópicos, exfoliación química, láser, tratamientos de luz pulsada y agentes sistémicos<sup>4,6,10</sup>.

### Tratamientos tópicos

#### 1. Hidroquinona (HQ)

Tradicionalmente, losl tratamientos de elección han sido los despigmentantes tópicos, siendo la HQ el agente más efectivo. Este es un inhibidor de la tirosinasa, que evita la conversión de 1-3,4-dihydroxyphenilalanina a melanina. Se usa en concentraciones variables y se recomienda que su elaboración sea sobre una base emoliente que le genere estabilidad ya que si se oxida pierde su eficacia<sup>10</sup>.

Preocupan los efectos adversos reportados, como la ocronosis exógena, despigmentación permanente, el potencial riesgo carcinogénico y dermatitis irritativa<sup>7</sup>. Es debido a lo anterior que han surgido terapias alternativas con efectividad despigmentante similar, como lo son 4-n-butylresorcinol, la niacinamida, el ácido ascórbico, el ácido azelaico y el ácido Kojico<sup>4,6</sup>

## 2. Retinoides tópicos

Los retinoides actúan como hipopigmentantes directos y estimulan el antienvjecimiento, promoviendo el metabolismo y recambio de queratinocitos, inhibiendo la síntesis de melanina y la transcripción de tirosinasa, generando una disminución en la transferencia de melanosomas y facilitan la penetración transepidermica de otras terapias tópicas, por lo que suele usarse en combinaciones.

El uso de tretinoína tópica como monoterapia está limitado, ya que no ha mostrado mayor eficacia que la HQ o terapia combinada. Además de que para lograr mejoras clínicas significativas requiere un uso prolongado, y debido a los múltiples efectos adversos reportados por su uso, como el eritema y la irritación cutánea<sup>10</sup>.

## 3. Terapias tópicas combinadas (TTC)

Los agentes despigmentantes por sí solos no son suficientes para restaurar la piel fotoenvejecida, por lo que debieran ser combinados con tratamientos anti-envejecimientos. Es por esto que en el último tiempo ha cobrado importancia una TTC triple, la que es considerada actualmente como el estándar de oro. Esta contiene HQ al 4%, tretinoína al 0.05% y acetónido de fluocinolona al 0.01%, y es la única droga que contiene HQ aprobada por la FDA para el tratamiento de melasma<sup>4,7,10</sup>.

Esta combinación minimiza la irritación, disminuye la tasa de recaídas, maximiza el efecto en un período de tiempo más corto que cuando se utilizan los agentes de manera individual y/o dual, previene la oxidación de la HQ y mejora la penetración de agentes tópicos en la epidermis<sup>10</sup>.

## 4. Otros agentes

El extracto de *Polypodium Leucotomus* (PLE) tiene una actividad probada contra UVA-B, posee efectos antiinflamatorios y antioxidantes, al inhibir las EROS, y de fotoprotección debido a que actúa como un inhibidor competitivo de la tirosinasa<sup>7,10,11</sup>. También disminuye el daño de la matriz extracelular causado por la RUV, al aumentar la expresión de metaloproteinasas de la matriz y disminuir la síntesis de colágeno<sup>11</sup>. Sin embargo, no ha demostrado significancia estadística en la reducción del puntaje MASI.

El ácido tranexámico (ATx) es un tratamiento prometedor para el melasma recurrente, ya que se ha visto que inhibe la síntesis de melanina y la proliferación melanocítica<sup>12</sup>. Además, es un agente antifibrinolítico que inhibe la formación de plasmina, la que induce la síntesis de mediadores inflamatorios responsables de estimular la melanogénesis, por lo que, al inhibir la plasmina, se inhibe con ella la síntesis exagerada de melanina<sup>4,6</sup>.

Su uso sistémico ha demostrado disminuir el nivel de mastocitos, VEGF y entotelina-1<sup>7,11</sup>, disminuyendo la inflamación, el edema y la neovascularización, lo cual lo convierte en uno de los únicos tratamientos con estos efectos<sup>6</sup>. En cuanto a su seguridad, se concluyó que el uso oral de ATx puede ser una terapia efectiva para el melasma refractario, sin embargo, se debe realizar un screening de factores de riesgo para tromboembolismo previo al inicio de la terapia debido al aumento de riesgo de trombosis venosa que conlleva su uso<sup>13</sup>.

Se ha visto también que sustancias naturales podrían cumplir un rol adyuvante en el manejo del melasma y tendrían menos efectos adversos que el tratamiento convencional. Dentro de estas destaca la vitamina C, la que actúa como fotoprotector, aumenta la síntesis de colágeno y posee propiedades despigmentantes. Esto último al inhibir la tirosinasa y quelar el calcio -cofactor de la melanogénesis<sup>14,15</sup>. Además su actividad antioxidante ayudaría a combatir el efecto de la LV, en especial si se usa en conjunto con vitamina E, fortaleciendo nuestros mecanismos antioxidantes endógenos, que suelen verse sobrepasados al estar expuestos a dosis excesivas de RUV y LV<sup>22</sup>.

### **Plasma rico en plaquetas (PRP)**

El factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento transformador, contenidos en las plaquetas, inhiben la síntesis de melanina, mejorando la pigmentación de la piel. Garg et al. presentó el caso de una paciente con melasma resistente a múltiples tratamientos, que se sometió a 6 sesiones de PRP, mostrando una reducción del puntaje MASI de 64 a 34 puntos y sin recaída a los 3 meses, por lo que podría ser considerado como una alternativa en casos de melasma resistente a otros tratamientos<sup>16</sup>.

### **Peelings/Exfoliantes**

Estos aumentan la remodelación epidérmica<sup>7</sup> con remoción de melanina epidermal, sin embargo, se recomienda usarlos con precaución debido al alto riesgo de hiperpigmentación postinflamatoria (HPI) que poseen<sup>8</sup>. Dentro de este grupo destacan el ácido glicólico (AG), el ácido salicílico (AS) y el ácido tricloroacético (TCA). Este último ha reportado mejores resultados a corto plazo en comparación con el AG, sin embargo presenta mayores efectos adversos. Por su parte el AS no ha demostrado superioridad frente a otros despigmentantes y faltan estudios que avalen su seguridad. Con respecto al AG, estudios actuales recomiendan su uso como terapia complementaria y con precaución, considerando que la concentración de su presentación y el nivel de efectos adversos tienen una relación inversamente proporcional<sup>10,17</sup>.

### **Tratamientos basados en láser**

Los láseres utilizan energía para remover el exceso de melanosomas de la piel. Sin embargo, la acumulación de energía por uso repetido puede generar lesiones hiperpigmentadas por alteración de la melanogénesis, lo que ocurre con mayor frecuencia en personas con fototipos oscuros<sup>8,17</sup>. Por otro lado, si bien el láser presenta buenos resultados estéticos, no altera la patología del melasma, por lo que la recurrencia es alta al utilizarlo como monoterapia<sup>6</sup>.

### **1. Luz intensa pulsada (LIP)**

La LIP es un haz de amplio espectro. Wang y col. compararon la HQ tópica al 4% frente a su combinación con LIP para el melasma, observándose que un 35% del grupo con LIP mejoró un 50% en comparación al 14% del grupo control<sup>17,19</sup>.

Sin embargo, Goldman et al. observó que la LIP como monoterapia no es más eficaz que asociada a TCC.<sup>19</sup>

### **2. Q switched láser (QS)**

Es un haz de alta intensidad con pulsos cortos, cuyo objetivo es realizar termólisis selectiva subcelular, es decir, entregar energía sobre un punto, fragmentando la melanina sin destruir la célula, logrando mínimo daño térmico. Xi et al 2011 estudió a 50 pacientes tratados con 9 sesiones semanales con una longitud de onda de 1064 nm. Un 61% disminuyó puntos MASI, sin embargo, se evidenció un 64% de recurrencia a los 3 meses de seguimiento<sup>20</sup>.

### **3. Láser fraxel dual (LFD) 1927 nm**

El LFD crea columnas selectivas de daño microtérmico entremezclando las áreas tratadas con las no tratadas, generando una recuperación rápida y con menor inflamación, disminuyendo el riesgo de cicatrización o despigmentación post tratamiento.

Este es un láser fraccional no ablativo (LFNA) que penetra a una profundidad que se corresponde con la ubicación del melasma epidérmico. Polder y Bruce en el 2012 probaron este láser en 14 pacientes con melasma. Luego de 3 a 4 sesiones, en fluencias de 10 a 20 mJ, mostraron una mejora del MASI en 52%, 33% y 34% al 1°, 3° y 6° mes de seguimiento.

Este dispositivo ofrece mayor eficacia en comparación con los demás láseres, aunque aún no se ha determinado si tiene mayor eficacia para algún subtipo de melasma, ya sea epidérmico o dérmico. Su gran ventaja es la capacidad de tratar am-

plios tipos de piel, incluidos los fototipos III-VI de Fitzpatrick, que son los más frecuentemente afectados en el melasma, en comparación con los láseres IPL y Q-Switched, que solo deben usarse en los tipos I-III<sup>17,10,21</sup>.

#### 4. Láser picosegundos

Son láseres con duraciones de pulso más cortas, que dan como resultado efectos fotoacústicos que fragmentan el pigmento. Así, es más eficiente en la eliminación de pigmentos sin generar daño térmico en el tejido circundante<sup>7</sup>. Si bien aún faltan estudios de este láser para el melasma, pareciera ser una buena alternativa de tratamiento.

### PREVENCIÓN DEL MELASMA

Si bien previamente nos hemos referido a las distintas alternativas terapéuticas del melasma, es aceptado que el mejor tratamiento para este es su prevención, basado fundamentalmente en la fotoprotección, la que no solo minimiza los riesgos de hiperpigmentación adquirida por efecto del sol, sino también las quemaduras solares, fotoenvejecimiento y los distintos tipos de cánceres de piel.

Las recomendaciones más recientes por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), indican que la fotoprotección incluye entre otras medidas: evitar la exposición solar particularmente durante el mediodía, cubrir la mayor cantidad de piel con ropa, sombrero y anteojos de sol y aplicar protectores solares de amplio espectro con factor de protección solar mayor o igual 30<sup>23</sup>.

Con respecto a los protectores solares de amplio espectro estos otorgan protección contra la RUV-B y RUV-A, no así contra la LV, a excepción de los bloqueadores con color, los que contienen óxidos de hierro y dióxido de titanio pigmentado que actúan en conjunto como filtros para la LV. Estos actúan de manera sinérgica al aumentar la absorción y dispersión de la luz respectivamente, sin embargo, suelen ser subutilizadas debido a efectos cosméticos no deseados<sup>24</sup>.

Actualmente está en desarrollo la inclusión de antioxidantes en los protectores solares lo que permitiría eliminar los radicales libres y mediar el daño oxidativo de la piel, brindando protección contra las longitudes de onda UVA y VL<sup>23</sup>.

### CONCLUSIÓN

El melasma es una condición muy prevalente a nivel mundial y tiene un gran impacto en la calidad de vida de las personas que lo padecen. Su etiopatogenia es multifactorial, cuya comprensión es fundamental para un tratamiento eficaz. Para el manejo contamos con terapias tópicas, orales, peelings químicos y múltiples tipos de láser que siguen día a día desarrollándose. Es importante nunca dejar de lado la fotoprotección como parte esencial del tratamiento y prevención de esta patología.

Creemos que es necesario seguir avanzando en investigación para poder entender a cabalidad la fisiopatología de esta enfermedad, identificando las vías y mecanismos patógenos, con el fin de generar nuevas terapias y allanar el camino hacia un tratamiento eficaz y definitivo para el melasma.

## REFERENCIAS

1. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. *J Am Acad Dermatol*: 2011;65(4):689-697.
2. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross-cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. *J Am Acad Dermatol*: 2006;55(1):59-66.
3. Lieu TJ, Pandya AG. Melasma quality of life measures. *Dermatol Clin*: 2012;30(2):269-280.
4. Kwon SH, Na JI, Choi JY, Park KC. Melasma: Updates and perspectives. *Exp Dermatol*: 2019;28(6):704-708.
5. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. *Pigment Cell Melanoma Res*: 2015;28(6):648-660.
6. Rajanala S, Maymone MBC, Vashi NA. Melasma pathogenesis: a review of the latest research, pathological findings, and investigational therapies. *Dermatol Online J*: 2019;25(10):1-6.
7. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*: 2017;7(3):305-318.
8. Kwon SH, Hwang YJ, Lee SK, Park KC. Heterogeneous Pathology of Melasma and Its Clinical Implications. *Int J Mol Sci*: 2016;17(6):824.
9. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol*: 2014;89(5):771-782.
10. Rodrigues M, Pandya AG. Melasma: clinical diagnosis and management options. *Australas J Dermatol*: 2015;56(3):151-163.
11. Zhou LL, Baibergenova A. Melasma: systematic review of the systemic treatments. *Int J Dermatol*: 2017;56(9):902-908.
12. Nagaraju D, Bhattacharjee R, Vinay K, Saikia UN, Parsad D, Kumaran MS. Efficacy of oral tranexemic acid in refractory melasma: A clinico-immuno-histopathological study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018;31(5): 1-4.
13. Lee HC, Thng TG, Goh CL. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol*: 2016;75(2):385-392.
14. Nomakhosi M, Heidi A. Natural options for management of melasma, a review. *J Cosmet Laser Ther*: 2018;20(7-8):470-481.
15. Burke KE. Interaction of vitamins C and E as better cosmeceuticals. *Dermatol Ther (Heidelb)*: 2007;20(5):314-321.
16. Garg S, Khillan K, Bharija SC. Platelet-Rich Plasma Therapy in the Treatment of Recalcitrant Melasma. *Dermatol Surg*: 2019;45(3):482-484.
17. McKesey J, Tovar-Garza A, Pandya AG. Melasma Treatment: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*: 2020;21(2):173-225.
18. Shankar K, Godse K, Aurangabadkar S, Lahiri K, Mysore V, Ganjoo A et al. Evidence-based treatment for melasma: expert opinion and a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*: 2014;4(2):165-186.
19. 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(9):1196-1200.
20. 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(3):167-173.
21. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK. A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol*: 2017;3(1):11-20.
22. Lim K, Kohli I, Ruvolo E, Kolbe L, Hamzavi I. Impact of visible light on skin health; the role of antioxidants and free radical quenchers in skin protection. *J Am Acad Dermatol*: 2021;86(3):27-37.
23. Darrell S. Rigel, MD, MS, Susan C. Taylor, MD, Henry W. Photoprotection for skin of all color: Consensus and clinical guidance from an expert panel. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:S1-8.
24. Lyons A. , Trullas C. Kohli I. Photoprotection beyond ultraviolet radiation: A review of tinted sunscreen. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:1393-7