

EFICACIA DE LA LUZ PULSADA INTENSA COMO TRATAMIENTO ÚNICO O COMBINADO EN EL MELASMA

Nucette Liliana¹; Castro Elizabeth²

1 Médico Cirujano. Doctora en Ciencias Médicas. Magister en Administración Hospitalaria. Docente de Fisiología de la Escuela de Medicina. Universidad del Zulia. Venezuela.

2 Médico Cirujano. Especialista en Anestesiología. Diplomado en Docencia Universitaria Universidad Central Lisandro Alvarado. Centro Médico Humbolt. Caracas- Venezuela.

RESUMEN

El Melasma es una patología de la pigmentación, compleja y multifactorial, donde se encuentra un incremento de los depósitos de melanina acompañada o no de alteraciones vasculares. Se han intentado diferentes protocolos de tratamiento, tópicos, orales y con dispositivos de luz. Muchos estudios involucran el uso combinado del IPL con otras terapias. El IPL es capaz de actuar en el pigmento superficial y dérmico, así como en estructuras vasculares, y al combinarlo con despigmentantes (orales/tópicos) o láser se ha probado obtener mejores resultados. Sin embargo, se desconoce la eficacia de una u otra combinación de tratamiento. El propósito de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia del uso del IPL como estrategia única o combinada en el tratamiento del Melasma. Se realizó búsqueda sistemática en Pub Med, Science Direct y Cochrane, de marzo a mayo del 2020, se obtuvo un total de 354 artículos, que, al aplicárseles filtros de selección, criterios de inclusión y exclusión, quedaron 10. A los artículos seleccionados se les aplicaron las escalas Categorización de la Evidencia y Grado de Fortaleza de Green y Britten. La muestra constituida por 10 artículos reúne a 355 pacientes, 98,8% eran del sexo femenino, y fototipo alto, 10,7% tratadas con IPL solo, 37,5% combinado con láser, y 51,8% con despigmentantes tópicos u orales. El IPL es un dispositivo que posee efecto modesto en el tratamiento del Melasma. El uso el IPL combinado con láser redujo el MASI alrededor del 60%, y la combinación con despigmentantes tópicos u orales alrededor de un 40%. La combinación IPL más láser es la combinación más eficaz, sobre todo si el láser es en modalidad Q-Switched, en el tratamiento del Melasma.

Palabras Clave: Despigmentante; IPL; Láser; Melasma; Q-Switched; Tratamiento

EFFECTIVENESS OF INTENSE PULSED LIGHT AS A SINGLE OR COMBINED TREATMENT IN MELASMA

Summary

Melasma is a complex multifactorial pathology of skin pigmentation with increased deposits of melanin with or without vascular alterations. Many light platforms have been used alone and in combination with topical agents. In this research we found that IPL was combined with oral and topicals to target both melanin and hemoglobin components. However, the efficacy of one or another treatment combination is unknown. The purpose of this systematic review is to evaluate the efficacy of the use of IPL as a single or combined strategy in the treatment of Melasma. A systematic search was carried out in Pub Med, Science Direct and Cochrane, from March to May 2020, a total of 354 articles were obtained, which when applying selection filters, inclusion and exclusion criteria, left 10. The selected articles were Green and Britten's Evidence Categorization and Strength Rating scales applied. The sample consisting of 10 articles gathers 355 patients, 98.8% were female, and of high phototype, 10.7% treated with IPL alone, 37.5% combined with laser and 51.8% with topical or oral depigmenting agents. The IPL is a device that has a modest effect in the treatment of Melasma. Using the IPL combined with lasers reduced the MASI by around 60%, and the combination with topical or oral depigmenting agents by about 40%. The IPL plus laser combination is the most effective combination, especially if the laser is in Q-Switched combination, in the treatment of Melasma.

Key Words: Depigmenting; IPL; Melasma; Laser; Q-Switched; Treatment

Introducción

El Melasma es una hipermelanosis adquirida, recurrente; caracterizada por manchas hiperpigmentadas en áreas fotoexpuestas, de color café claro a oscuro. Más frecuente en mujeres Fitzparitck III a VI. Incluye como factores predisponentes, exposición a los rayos Ultravioleta (UV), factores genéticos, hormonales, y fármacos.

De etiopatogenia aún desconocida, se postula la presencia de melanocitos hiperactivos y aumento de la expresión factores angiogénicos.¹

Según el lugar de depósito del pigmento se clasifica en Epidérmico, Dérmico, Mixtos e Indeterminado. Las formas dérmica y mixta, son predominantes en nuestra población. Su tratamiento es un reto por la facilidad de desarrollar hiperpigmentaciones post-inflamatorias (HPI), y a la asociación de cuidados domiciliarios extremos por parte de los pacientes. El tratamiento convencional incluye agentes despigmentantes tópicos, peelings químicos, protección solar y el uso de Láser o de luces como la Luz Intensa Pulsada (IPL).²

El IPL emite luz no coherente, no colimada, su ventaja es que gracias a su amplio espectro puede actuar a diferentes profundidades en la piel, además de actuar en dos cromóforos, melanina y hemoglobina² Se propone el concepto de terapia combinada con el uso del

IPL como centro del tratamiento, con otras modalidades terapéuticas, aunque hay múltiples combinaciones con resultados aún elusivos. De allí que el propósito de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia de la IPL como tratamiento único o combinado en el Melasma.

Metodología

Se incluyeron estudios publicados de abril a mayo del 2020, a través de Pub-Med, Science Direct y Cochrane. Las palabras clave fueron: Melasma, Intensed Pulsed Light, IPL, Treatment (Melasma, Luz Intensa Pulsada, IPL y tratamiento). Se aplicaron filtros de búsqueda avanzada, como publicaciones de la última década, idioma español o inglés y disponibilidad en texto completo.

Los criterios de inclusión fueron: Estudios publicados de enero 2010 a diciembre 2019, idioma español o inglés, aleatorizados, doble ciego o casos/control con diagnóstico de Melasma, todos usan el IPL como base de tratamiento, sólo o combinado con otras estrategias terapéuticas. Fueron excluidos los que reunieran estos criterios.

Se encontraron 354 artículos a los que se aplicó filtros de búsqueda, esto los redujo a 37 (20 por Pub-Med y 17 de Cochrane). Se excluyeron 4 artículos repetidos,⁶ revisiones sistemáticas y meta-análisis,⁴ con objetivos diferentes, 7 con otro diagnóstico,³ no presentaban al IPL como tratamiento central y

3 con sólo el resumen. Se seleccionó un total de 10 artículos, los cuales fueron categorizados de acuerdo al modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses). (Ver Figura 1)

Se clasificó el nivel de fortaleza y de calidad de la evidencia a través de las escalas: Categorización de la Evidencia y Grado de Fortaleza de Green y Britten. La categoría de evidencia fue: 60% tipo Ib y 40% IIa. Y el grado de fortaleza 60% tipo A, y 40% tipo B. Se elaboró una matriz de resultados de la evidencia donde se categoriza el título, autor y año de publicación, diseño, número de pacientes, fototipo, sexo, terapia utilizada, parámetros utilizados en IPL o Láser, otro tratamiento y las mediciones de eficacia utilizados. (Ver tabla 2)

Resultados

Se evaluaron 355 pacientes con diagnóstico de Melasma, 98,8% del sexo femenino, todos Fototipos III a V. El IPL se usó con Longitudes de onda de 550 a 950nm, fluencias de 6.8 a 16 J/cm², amplitud de 2.5 a 10 ms, retardo de 10 ms y a dobles pulsos. El 75% lo aplicó con láser QS-Nd:YAG (1064nm), con parámetros de: fluencias de 1-2,8 J/cm², Spot de 6-8 mm y Anchos de pulsos de 10ns, frecuencias de 10 Hz. También se comparó con Láser Colorante Pulsado 694nm (PDL), con Fluencia de: 7-10 J/cm², Ancho de pulso de: 20ms y Spot: 7mm. Y con Q-Switched Láser Rubí 532nm (QSRL),

con Fluencias: 2,5-3,5J/cm², Ancho de pulso: 40ns y Spot: 7,1 x 7,1 mm y 3 sesiones.^{3, 4}

La monoterapia con IPL reporta resultados excelentes en 43,37% de las pacientes, 28,95% bueno, 13,16% moderado y 10,52% pobre, miden la eficacia del tratamiento con escala cualitativa de reducción de la pigmentación. El resto lo hace a través del IE (Índice de Eritema), MI (Índice de Melanina) y MASI (Melasma Area and Severity Index). Para calcular estos valores porcentuales, fueron comparadas las mediciones antes y después de la intervención con IPL y láser siendo además estadísticamente significativas (p<0,01).⁵

Un estudio utilizó el Pulse in Pulse-IPL (PIP-IPL), el cual emite subpulsos en 10 ms, con reducción de 54,4% del MASI al aplicarlo sólo, y 50% en el grupo combinado (IPL convencional más QS:Nd:YAG /1064nm).⁶ También se usó el Índice de Aclaramiento Relativo (R*LI), con mejoría del 53% en el grupo de IPL más QS-Nd:YAG, mientras que el grupo control, mejoró en un 40%.⁷ El IPL combinado con QSRL reporta disminución del IE en 18,8%, MI en 22,3% y el MASI en 62%.³ Otro estudio utiliza PDL en un lado del rostro e IPL en el lado contrario, reportan mejoría sin diferencias significativas, 65,1% con PDL y 69,9% con IPL.⁸

El tratamiento del IPL con despigmentantes, dos estudios emplearon la fórmula de Kligman,

(Fluocinolona 0,01%, Hidroquinona (HQ) 4% y tretinoína 0,05%). Evalúan los resultados a través de la Evaluación Global del Investigador (IGA) y MASI, reportan diferencias significativas del MASI, con reducción del 49,4% en las pacientes tratadas con IPL más fórmula de Kligman.^{9, 10} La combinación de IPL con Ácido Tranexámico (ATN) vía oral, IPL y Láser QS-Nd:YAG, observan disminución del MASI en 43,8%; en contraste con ATN e IPL solo, lo redujo en 23,6%¹⁹. También el ATN tópico (2%), reporta disminución del MASI en 36,2% al combinarlo con IPL, y el grupo control 13,7%.⁴

Figura 1. Proceso de obtención de la muestra modelo PRISMA.

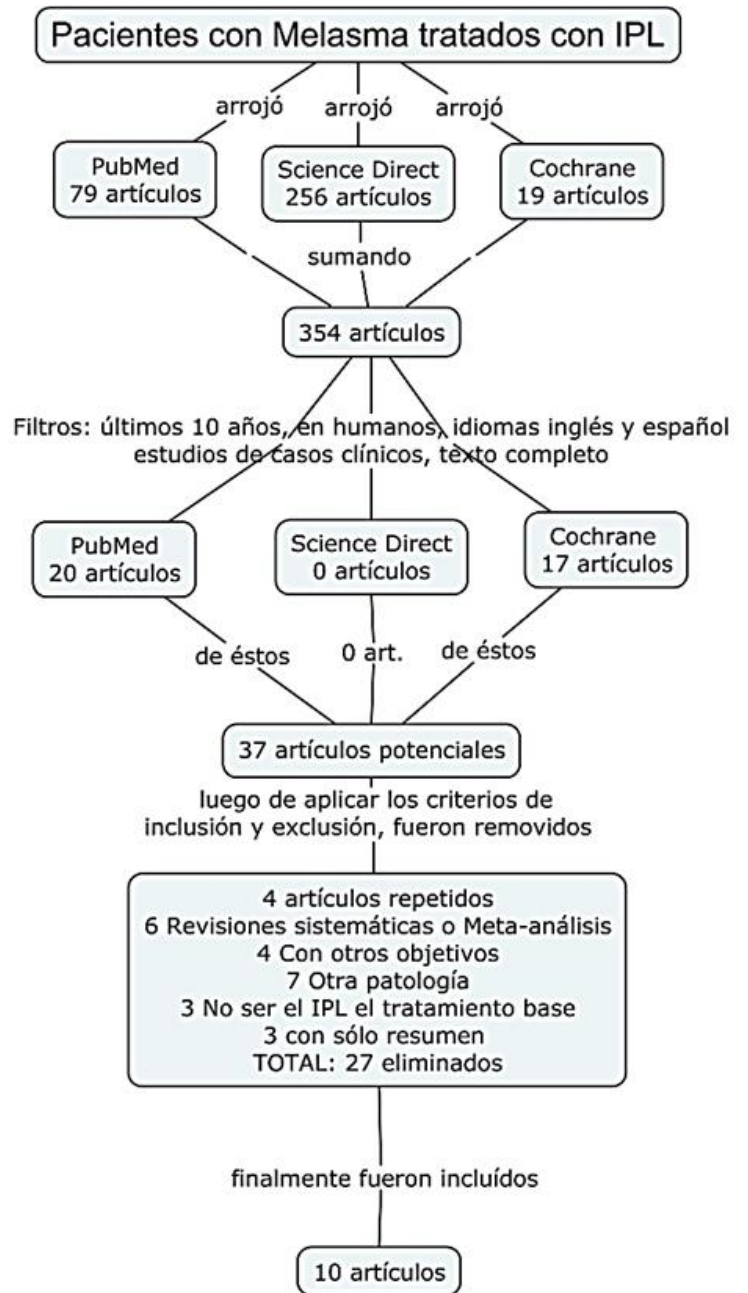


Tabla 2. Eficacia de la IPL como tratamiento único o combinado del melasma

Título/autor/año	Tipo de estudio	Número de pacientes FP/Género	Terapia Utilizada	Parámetros IPL	Tratamiento combinado con IPL	RESULTADOS		
						Mediciones de eficacia Realizadas pre y post tratamiento Se observaron diferencias significativas en las comparaciones realizadas (p<0,01) ó (p<0,05)		
Melasma treated with intense pulsed light Zoccalli et al (2010)	Controlado no aleatorio	38 FP: III-IV Femenino	IPL como terapia única	LO: 550nm F: 6-14 J/cm2 A:5-10ms R:10-20ms Sesiones: 3-5	Ninguno	Escala cualificación reducción de pigmentación y tono oscuro: Excelente: 43.37%, Bueno: 28.95%, Moderado: 13,16%, Pobre:10.52% (con recurrencia de repigmentación)		
Pulse in Pulse Intense Pulsed Light for Melasma Treatment: A pilot study Jong Yoon Chung et al (2014)	Controlado aleatorizado	12 FP: Asiático Femenino	IPL + láser	LO: 550-800nm F: 9-9.4 J/cm2 A:2.5ms R:10ms Pulsos: Dobles Sesiones: 1	Grupo A: PIP-IPL Grupo B: IPL+QS-Nd-Yag F: 1-1,2 J/cm ² Spot: 8 mm, A: 10ns, Sesiones: 6	IE Incremento (6 meses) Grupo A = Grupo B	MI ↓ 32% Grupo A = Grupo B	MASI Grupo A: ↓54,4% Grupo B: ↓ 50%
Intense pulsed light and low fluence Q-Switched Nd:YAG laser treatment en Melasma patients Se Youn Na et al (2012)	Controlado no aleatorizado	20 FP: III-IV Femenino		LO: 550*950 F: 10-10.5 J/cm2 A:2.5ms R:10ms Pulsos: Dobles Sesiones: 1	Láser QS-Nd:YAG: 1064nm F: 2 a 2,5 J/cm ² Spot: 6 mm F: 10 Hz Sesiones: 4	↓ 19.2%	↓ 26%	↓ 59%
Low-fluence QS Nd-YAG 1064nm laser and intense pulsed light for the treatment of melasma. Vachiramom et al (2015)	Aleatorio controlado	20 FP: Asiático Femenino		LO: 550-950nm F: 6.8-10.5J/cm2 A:2.5-3.0ms R:10ms Pulsos: Dobles Sesiones; 3	Grupo A: QS-Nd-Yag 1064nm F: 2,6-2,8 J/cm ² Spot: 6mm. F: 10 Hz Sesiones: 5 Grupo B: IPL	-	-	Grupo A: ↓40% Grupo B: ↓ 60%
Combination of Fractional QSRL and IPL for Melasma Treatment in Chinese population Tong L, et al (2017)	Controlado no aleatorio	53 FP: Asiático Femenino		LO: 590-640nm F: 14-16 J/cm2 A:4ms R:40ms Pulsos: Triples Sesiones: 1	Láser QSRL F:2,5-3,5J/cm ² A: 40ns Spot: 7,1 x 7,1 mm. Sesiones: 3	↓ 18.8%	↓ 22.3%	↓ 62%
Pulsed Dye Laser versus Intensed Pulsed Light in Melasma: a split face comparative study (2018) Hassan A et al(2018)	Controlado aleatorizado)	28 FP: IV-V Femenino		LO: 550nm F: 8-12 J/cm2 A:5ms R:10-20ms Spot: 6.2 cm2 Sesiones: 3	Grupo A: PDL F: 7-10 J/cm2. A: 20ms Spot: 7mm Sesiones: 3 Grupo B: IPL	-	-	Grupo A = ↓ 65,5% Grupo B = ↓ 69,9%

Título/autor/año	Tipo de estudio	Número de pacientes FP/Género	Terapia utilizada	Parámetros IPL	Tratamiento combinado con IPL	RESULTADOS		
						Mediciones de eficacia Realizadas pre y post tratamiento Se observaron diferencias significativas en las comparaciones realizadas (p<0,01) ó (p<0,05)		
Sequential treatment with triple combination cream and Intense Pulsed Light is More Efficacious than sequential treatment with as inactive (control) cream and Intense Pulsed Light in patients with moderate to severe melasma. Goldman et al (2011)	Controlado aleatorio	56 FP:II- IV Femenino	IPL + tratamiento tópico u oral	LO: 560nm F: 14-18 J/cm2 A:3-3.5ms R:10-30ms Pulsos: Dobles 2do IPL 10% fluencia mayor	Crema triple combinada (Kilgman) x 2 semanas (antes y después del IPL)	Evaluación global del investigador (IGA): Mejora del melasma estadísticamente significativa al aplicar IPL combinado con crema tópica TC Grupo experimental = 57% Grupo control = 23%		
Single-session intense pulsed light combined with stable fixed-dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. Figueredo y Trancoso (2012)	Controlado doble ciego aleatorio	62 FP: II-V Femenino: 58 Masculino: 4		LO: 560nm F:12-22 J/cm2 A: NI R:NI Pulsos: NI	Grupo A: Crema despigmentante Triple combinada (TC) + IPL Grupo B: TC	IE	MI	MASI
Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser Hyun Hee et al (2013)	Controlado no aleatorio	51 FP: III-IV Femenino		LO: NI F: 9.9-10 J/cm2 A:2.5ms R:10ms Pulsos: Dobles	Grupo A: Ácido tranexámico oral durante el tratamiento y después del IPL + Láser QSNd:AG Grupo B: Ácido tranexámico oral durante el tratamiento y después del IPL	-	-	Grupo A: ↓ 43.8% Grupo B: ↓23.6% Autoevaluación del paciente: Mayor mejoría en el Grupo A
Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: side by side comparison clinical study (2015) Chung J, Lee J, Lee J.	Controlado Aleatorio	15 FP: Asiáticas Femenino		LO: NI F: 8-9.4 J/cm2 A:2.5ms R:10ms Pulsos: Dobles	Grupo control: Crema tópica sin ATN Grupo experimental: Crema tópica con ATN al 2% x 12 semanas de seguimiento	-	Grupo control: ↓30.7% Grupo experimental: ↓ 75.3	Grupo control: ↓13.7% Grupo experimental: ↓ 36.2%

Leyenda: FP: Fritzpatrick, LO: Longitud de onda, F: Fluencia, A: Ancho del pulso, R: Retardo, NI: No informa, ATN: Ácido tranexámico. Elaboración propia (20)



Discusión

El tratamiento del Melasma es un reto, por su recurrencia, refractariedad y patogenia aún no muy clara. Afecta principalmente al sexo femenino y fototipos altos, quienes a su vez presentan alta recurrencia y mayor probabilidad de desarrollar HPPI. En su etiopatogenia destaca la hiperactividad del melanocito con incremento del número de melanosomas en fases III y IV, estadios maduros donde hay un incremento de la actividad de la Tirosinasa, con mayor transferencia de melanosomas a los queratinocitos epidérmicos, y consecuente hiperpigmentación. También hay incremento en la vascularidad, con presencia del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) demostrado en estudios de Inmunohistoquímica.⁵ por ello en el tratamiento es importante el uso de dispositivos que actúen sobre la melanina y las estructuras vasculares.

La terapia fotónica ha sido utilizada con La longitud de onda común del IPL fue de 550nm, la cual posee mayor selectividad por la melanina y puede llegar a epidermis profunda². El 50% utilizó amplitudes de pulso de 2,5 ms, 70% utilizó pulsos dobles y tiempo de retardo de 10 ms. Con amplitud de pulso de 5-10ms se logra el enfriamiento de la epidermis puesto y menor riesgo de daño térmico. diversos resultados. Entre los

dispositivos se cuenta con el IPL, con las mismas indicaciones del Láser, con efectos colaterales mínimos, entre los que destacan: dolor, sensación de quemadura y eritema transitorio. Y posibles complicaciones como cambios pigmentarios y rara vez cicatrices. Emite en un amplio rango de longitudes de onda, de manera que puede actuar en diferentes cromóforos y profundidades para mejorar el Melasma, lo que representa una gran ventaja frente a los láseres.⁴

El IPL genera daño selectivo a la melanina con rangos de longitud de onda de 351-1064nm, con longitud de onda corta (500-600nm) penetra 200 nm en epidermis y llegar a melanocitos superficiales; y con longitud más larga (1064nm) llega a más de 3,7mm, útil para lesiones melanocíticas dérmicas.⁵ El tratamiento de la forma epidérmica es el más exitoso, con baja recurrencia y complicaciones, a diferencia del tipo dérmico o mixto.

La longitud de onda del IPL es absorbida por la melanina en queratinocitos y melanocitos, con coagulación epidérmica por fototermólisis, seguido de la formación de microcostra que luego se desprende. La amplitud de pulso debe ser igual o menor al Tiempo de Relajación Térmica (TRT) del cromóforo, que en el melanosoma es de 250-1000 ns.

Los pulsos en nanosegundos (ns) generan ondas de choque que micro fragmentan el pigmento, que son fagocitados por macrófagos dérmicos y drenados a la circulación linfática.¹ Sin embargo el IPL emite pulsos en milisegundos (ms), por lo que se debe reducir los tiempos de exposición de la energía, para no provocar daño térmico residual, y enfrentar complicaciones como quemaduras e HPPI.

La longitud de onda común del IPL fue de 550nm, la cual posee mayor selectividad por la melanina y puede llegar a epidermis profunda². El 50% utilizó amplitudes de pulso de 2,5 ms, 70% utilizó pulsos dobles y tiempo de retardo de 10 ms. Con amplitud de pulso de 5-10ms se logra el enfriamiento de la epidermis puesto y menor riesgo de daño térmico. Las fluencias varían de 6 a 22 J/cm², lo que puede obedecer a las diferencias de los equipos y a la adecuación según fototipo y profundidad del Melasma.

El MASI (Melasma Area and Severity Index de los estudios) fue utilizado en el 80%, es un método clinimétrico que establece con precisión sistemática la severidad del trastorno y los cambios durante la terapia. Califica el porcentaje total del área afectada según una escala de 0 (no afectación) a 6 (90 a 100% de afectación), oscurecimiento (O) y homogeneidad de la pigmentación (H), por tanto, la disminución en el MASI es un

indicador de efectividad del tratamiento y mejora del melasma.

La respuesta general al uso del IPL es de modesta o leve, menor al 50%, con alta recurrencia existiendo mayor riesgo en Fototipos altos. Sin embargo, en esta revisión, todos los Fototipos son de III-V, y se observa mejoría moderada en el Melasma, a través del MASI. El estudio de Zocalli et al⁵, reafirma esta evidencia ya que reporta resultados excelentes en el 43,37% de su muestra, sin evidencia de complicaciones.

El Pulse in Pulse IPL (PIP-IPL) permite elevar la temperatura del cromóforo diana hasta destruirla, respetando el TRT, requiere múltiples sesiones y reduce el MASI en una mayor proporción que el IPL convencional, incluso combinado con láser QS Nd: YAG.⁶ Al combinar el IPL con láser, los de modo Q-Switched (Nd:YAG 1064 nm y Láser Rubí 755nm) fueron los más frecuentes (80%), emiten pulsos en nanosegundos (ns) y de alta intensidad. Todos estos estudios reportan reducciones del MASI del 50 al 60%. Al comparar el tratamiento con IPL solo, con mejoría del 70 y 80%. Estos valores sólo fueron superados, con diferencias no significativas, en el uso de PIP-IPL como monoterapia, comparado con IPL clásico más QS Nd: YAG.⁶

Conclusiones

Se concluye que la mejor estrategia terapéutica para el Melasma es la combinación de tratamientos. El IPL es una herramienta útil para el tratamiento del Melasma en Fototipos altos. Sin embargo, la combinación del IPL con Láser QS resulta ser más eficaz, sobre todo el Láser QS-Nd:YAG.

El tratamiento del Melasma debe indicarse con recomendaciones post-tratamiento de protección solar de amplio espectro y evitar la exposición a los rayos UV. Es importante ampliar y continuar este estudio para unificar criterios con las tendencias más eficaces para. En futuras investigaciones se recomienda estandarizar los equipos, y evaluar el nivel de satisfacción del paciente, disconfort e índice de recurrencia a largo plazo.

Referencias bibliográficas

1. Godec O, Elbuluk N. Melasma: An Up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther.* [revista on-line]. 2017[consultado en enero 12 2020]; 7:305-318. Disponible en: DOI: 10.1007/s13555-017-0194-1.
2. Yi, J., Hong, T., Zeng, H., Li, P., Li, P., Wang, S et al. A Meta-analysis-based assessment of intense pulsed light for treatment of Melasma. *Aesth Plast Surg.* [Revista on-line]. 2020 [consultado en mayo 10 de 2020]; Disponible en: Doi: 10.1007 / s00266-020-01637-x
3. Tong LG, Wu Y, Wang B, Xu XG, Tu H D, Chen HD, Li YH. Combination of fractional QSLR and IPL form melasma treatment in chinese population. *JCLT.* 2016. Sept 07. [Epub ahead of print]. Disponible en: doi: 10.1080 / 14764172.2016.1228980
4. . Chung JY, Lee JH, Lee JH. Topical tranexamic acid as an adjuvant treatment in melasma: side-by-side comparison clinical study. *Jour Dermatol Treat.* 2015 [Epub ahead of print]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01177405/>
5. . Zoccali G, Piccolo D, Allegra P; Giuliani M. Melasma treated with intense pulsed light. *Aesth Plast Surg.* [Revista on-line] 2010 [consultado 17 de mayo 2020]; 34(4): 486-493. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20225000/>
6. Jong Yoon Chung, Choi M, Hyung Lee J, Cho S, Lee Hee J. Pulse in pulse intense pulsed light for melasma treatment: a pilot study. *Dermatol Surg.* [Revista on-line] 2014 [consultado 17 de mayo 2020]; 40: 162-168. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dsu.12414>
7. Vachiramon V, Sirithanabadeekul P, Sahawatwong S. Low Fluence Q-switched Nd-YAG 1064 nm laser and intense pulsed light for the treatment of Melasma. *JEADV.* [Revista on-line] 2015 [consultado 13 octubre 2019] 29:1339-1346. Disponible en: doi: 10.1111 / jdv.12854
8. Hassan A M, Elfar N N, Rizk O M, Eissa, N Y. Pulsed dye laser versus intense pulsed light in Melasma: a split/face comparative study. *JDT.* 2018. Oct 24. [Epub ahead of print]. Disponible: doi: 10.1080 / 09546634.2018.1441487
9. Goldman MP, Gold MH, Palm MD, Colón LE, Preston N, Johnson LA, Gottschalk RW (2011). Sequential treatment with combination cream and intense pulsed light is more efficacious than sequential treatment with an inactive (control) cream and intense pulsed light in patients with moderate to severe melasma. *CD.* [Revista on-line] 2011[consultado febrero 12 2020];

- 37 (2):224–233. Disponible en: doi: 10.1111 /j.1524-4725.2010. 01849.x
10. Figueredo S L, Trancoso S S. (2012). Single-session intense pulsed light combined with stable fixed-dose triple combination topical therapy for the treatment of refractory melasma. DT [Revista on-line] 2012 [consultado 15 mayo 2020]; 25(5):477–480. Disponible en: doi:10.1111/j.1529-8019.2012. 01530.x
11. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. JDT. [Revista on-line] 2012 [consultado 25 febrero 2020]; 24(4): 292-296. Disponible en: DOI: 10.3109/09546634.2011.643220