



# FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

## REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL USO DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO EN MELASMA

Memoria de Trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2024

**Autora: Aroa Pérez Pascual**

Tutora: Amelia Ramón López

Modalidad: Revisión bibliográfica

# ÍNDICE

<i>RESUMEN</i> .....	3
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	4
<i>OBJETIVO</i> .....	13
<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> .....	13
<i>RESULTADOS</i> .....	15
<i>DISCUSIÓN</i> .....	20
<i>CONCLUSIÓN</i> .....	30
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	31



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El melasma es patología cutánea frecuente, crónica y recurrente caracterizada por hiperpigmentación. Aunque existen varias opciones terapéuticas, su eficacia es limitada y las recaídas son comunes. En este contexto, el ácido tranexámico ha surgido como alternativa prometedora por su capacidad de inhibir procesos asociados a la melanogénesis.

**OBJETIVO:** Revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad del ácido tranexámico en pacientes con melasma.

**MÉTODO:** La recopilación de datos se realizó a partir de las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed), The Cochrane Library y Scopus, utilizando los siguientes términos: “Melanosis”, “Melasma”, “Chloasma”, “Tranexamic acid” y “Treatment outcome”.

**RESULTADOS:** Se identificaron un total de 111 artículos, de los cuales 7 se aceptaron para llevar a cabo la revisión.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de esta revisión sistemática confirmaron que el ácido tranexámico constituye una opción terapéutica eficaz y segura para el manejo del melasma moderado a severo en las diferentes vías de administración. Aunque los efectos adversos fueron mínimos y transitorios, debido a las limitaciones presentes en los estudios es necesario investigaciones adicionales que evalúen la eficacia a largo plazo.

## INTRODUCCIÓN

El melasma es un trastorno frecuente, crónico y recurrente que provoca hiperpigmentación, siendo resultado de una disfunción de la melanogénesis debido a la hiperactividad de los melanocitos, los cuales depositan un exceso de melanina en la epidermis, en la dermis o en ambos.

El melanocito se localiza en la epidermis y es la única célula capaz de sintetizar melanina, el pigmento responsable de determinar el color de la piel, cuya variabilidad depende de su cantidad y distribución. Cada melanocito, mediante sus prolongaciones dendríticas, interactúa con aproximadamente 30-40 queratinocitos, conformando lo que se conoce como “unidad melano-epidérmica”. (6,7)

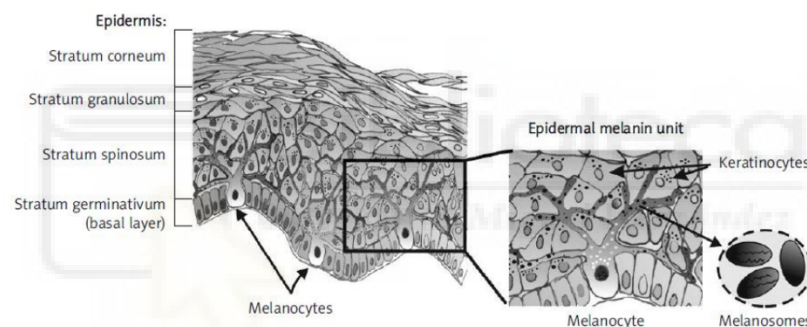


Figura 1. Unidad melano-epidérmica (6)

Dentro de los melanocitos, la síntesis de melanina ocurre en orgánulos especializados unidos a la membrana llamados melanosomas, donde tiene lugar la melanogénesis, siendo un proceso complejo constituido por varias etapas que comienza a partir del aminoácido tirosina y que está regulado por la enzima tirosinasa, la cual cataliza la conversión de L-Tirosina en L-DOPA y posteriormente de L-Dopa a dopaquinona. Por lo que esta enzima limita la tasa de síntesis de melanina. La melanina producida es transportada a través de las prolongaciones dendríticas de los melanocitos hacia los queratinocitos que la reciben y distribuyen en las capas superiores de la piel para cumplir su función de proteger la piel contra efectos de la radiación UV. (6,7)

En los melanosomas se sintetizan dos tipos de melanina: eumelanina y feomelanina, las cuales se diferencian en su color y la forma de síntesis. <sup>(6,7)</sup> La coloración de la piel está determinada por el tipo, número y tamaño de los melanosomas que se transfieren a los queratinocitos circundantes. En las pieles más oscuras (fototipos IV a VI de Fitzpatrick) predominan paquetes de eumelanina en melanosomas más grandes y numerosos, en comparación con los fototipos claros (fototipos I a III de Fitzpatrick) que presentan melanosomas más pequeños y en etapas más tempranas de maduración. <sup>(8)</sup>

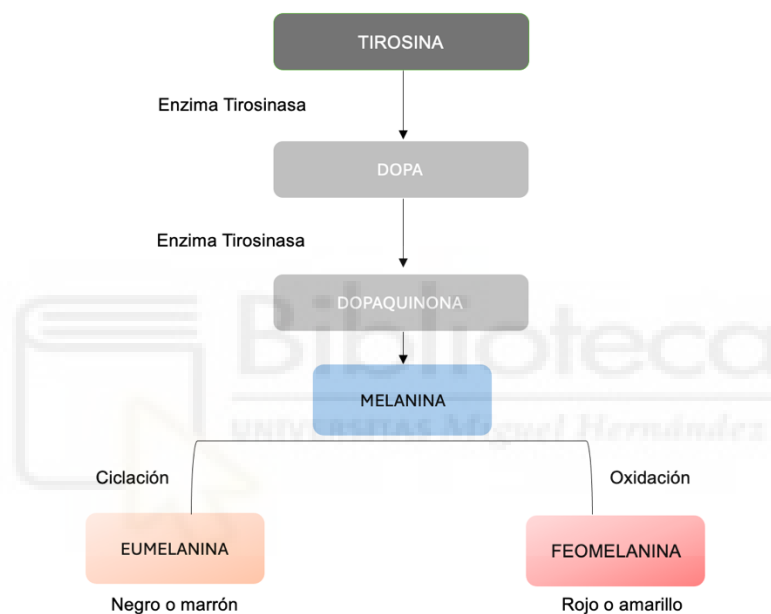


Figura 2. Vía melanogénesis. Elaboración propia

Histológicamente, en el melasma se ha observado un número constante de melanocitos, pero con un tamaño agrandado y un aumento de la melanina en los queratinocitos epidérmicos, macrófagos dérmicos o ambos. Además, se puede apreciar elastosis solar más prominente, degeneración del colágeno y una mayor vascularización en la dermis superficial en comparación con la piel normal. <sup>(12,13)</sup>

La causa exacta que desencadena la aparición del melasma no está del todo establecida. Sin embargo, se han identificado una serie de factores de riesgo que podrían estar involucrados. Los principales factores son antecedentes

genéticos, exposición al sol e influencias hormonales. La exposición a la radiación UV activa los receptores de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH), incrementando la producción de melanina. Además, induce inflamación dérmica y activa los fibroblastos, los cuales secretan el factor de células madre (SCF), promoviendo la melanogénesis a través de la vía de la tirosina quinasa. Otros cambios dérmicos que se producen son alteraciones en la membrana basal y la hipervascularización. Respecto a los factores hormonales como el embarazo o el tratamiento con terapia hormonal o uso de anticonceptivos, se ha observado que niveles altos de estrógeno y progesterona juegan un rol importante en la regulación de la melanogénesis, promoviendo la actividad de la tirosinasa en los melanocitos y la producción de melanina. <sup>(2)</sup>

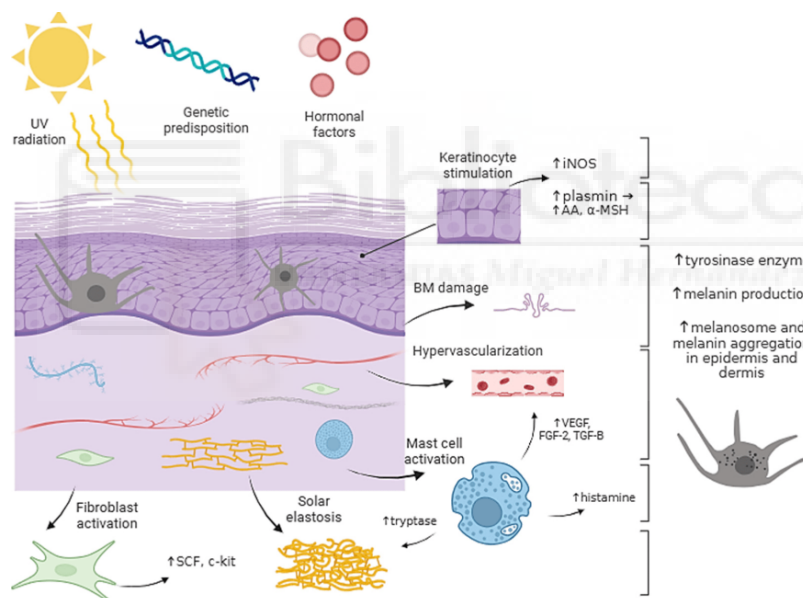


Figura 3. Patogenia del melasma <sup>(17)</sup>

Otros factores asociados que también pueden contribuir son los medicamentos, ciertos factores ambientales que produzcan estrés oxidativo, uso de cosméticos y productos irritantes. <sup>(11,12)</sup>

El melasma se caracteriza por la presencia de máculas y manchas de color marrón claro a oscuro, relativamente simétricas, con bordes irregulares y suele afectar a zonas expuestas al sol, especialmente en la zona de la cara y

ocasionalmente al cuello y brazos. <sup>(1)</sup> Se clasifica en diferentes patrones: centrofacial, malar y mandibular. El patrón más común es el patrón centrofacial, presentándose en torno al 50-80% de los casos y afecta a la frente, la nariz, labio superior o mentón. El patrón malar, afecta sobre todo a las mejillas. El patrón mandibular afecta a nivel del maxilar inferior. Generalmente, la mayoría de los pacientes muestra una mezcla de estos patrones. <sup>(2)</sup>

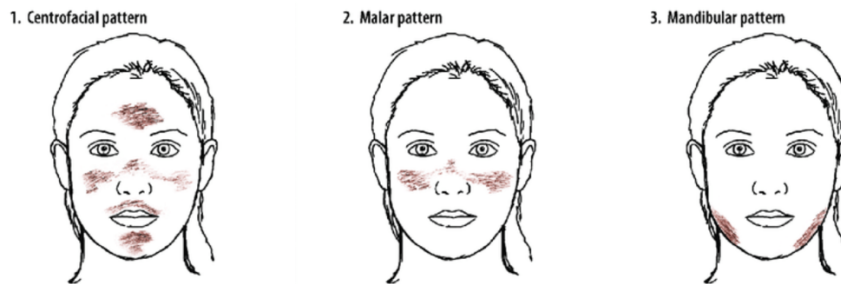


Figura 4. Patrones de melasma. Patrón centrofacial, malar y mandibular <sup>(9)</sup>

En términos generales, la prevalencia de melasma en la población general se estima alrededor del 1%, aunque puede alcanzar valores de hasta un 50% en poblaciones de alto riesgo. <sup>(2)</sup> Presenta una mayor incidencia en mujeres. Los hombres constituyen menos de un 20% de los casos. Esta patología se puede presentar en todas las etnias, siendo predominante en individuos con tipos de piel Fitzpatrick de III a V, en los cuales el tratamiento es más costoso. La edad promedio de inicio se encuentra en torno a los 30 años. <sup>(3,4)</sup>

El diagnóstico del melasma se realiza generalmente en función de la presentación clínica, pero como ayuda diagnóstica se puede utilizar la luz de Wood, la cual emite radiación ultravioleta A entre 320-400nm realzando los cambios de pigmentación producidos por depósitos de melanina. Esta técnica es útil únicamente para demostrar la extensión de la mancha, pero no permite determinar la profundidad del pigmento. Además, otro factor limitante, puede ser de no utilidad en el tipo de piel más oscuros como V y VI de Fitzpatrick. De acuerdo con el examen de la luz de Wood, se presentan cuatro tipos de patrones de pigmentación. <sup>(10)</sup>

Tipo	Luz normal	Luz de Wood	Histología
Epidérmico	Café claro	Realza el contraste del color.	Depósito de melanina en las capas basal y suprabasal de la epidermis
Dérmico	Gris azul	No hay realce en el contraste del color.	Macrófagos repletos de melanina en una ubicación perivascular encontrada en la dermis superficial y media
Mixto	Café oscuro	Realza el contraste del color en algunas áreas y en otras no.	Los depósitos de melanina se encuentran en la epidermis y la dermis.
Indeterminado	Gris azul o desconocido	Tipos de piel 5 y 6	Los depósitos de melanina se encuentran en la dermis

Tabla 1. Correlación clínico-patológica <sup>(10)</sup>

El melasma epidérmico suele ser el más común y fácil de tratar, ya que se presenta en las capas más superficiales de la piel, mientras que el de tipo dérmico, se vuelve más resistente a los tratamientos.

Diversos métodos subjetivos permiten valorar la intensidad o gravedad del melasma, resultandos fundamentales en los ensayos clínicos y para medir la eficacia de nuevos tratamientos, monitorizando su progreso. Para ello, se utilizan escalas de evaluación específicas, entre las que destacan el Índice de Área y Severidad del Melasma (MASI; Melasma Area and Severity Index) y la versión modificada de este, el mMASI. <sup>(14)</sup>

El MASI, es una medida de resultados desarrollada para proporcionar una cuantificación más precisa de la gravedad del melasma y los cambios durante la terapia en función de la extensión y la severidad del pigmento. Evalúa cuatro zonas de la cara ponderando cada una en función de su extensión: 30% a la



frente, 30% a la región malar derecha, 30% a la región malar izquierda y 10% el mentón. Cada una de estas áreas recibe puntuación basada en el área (A) de afectación que recibe un valor numérico de 0 a 6 (0= sin afectación; 1= <10%; 2=10%-29%; 3=30-49%; 4=50-69%; 5=70%-89%; y 6=90-100%). La oscuridad (D) del pigmento y la homogeneidad (H) se califican en una escala de 0 a 4 (0= ausente; 1=leve; 2=leve; 3=marcada y 4=máxima). La puntuación MASI se calcula sumando la suma de las calificaciones de gravedad de oscuridad y homogeneidad, multiplicada por el valor del área de afectación, para cada una de las 4 áreas faciales. El puntaje total de MASI varía entre 0 y 48, donde las puntuaciones más altas reflejan mayor severidad del melasma. <sup>(14)</sup>

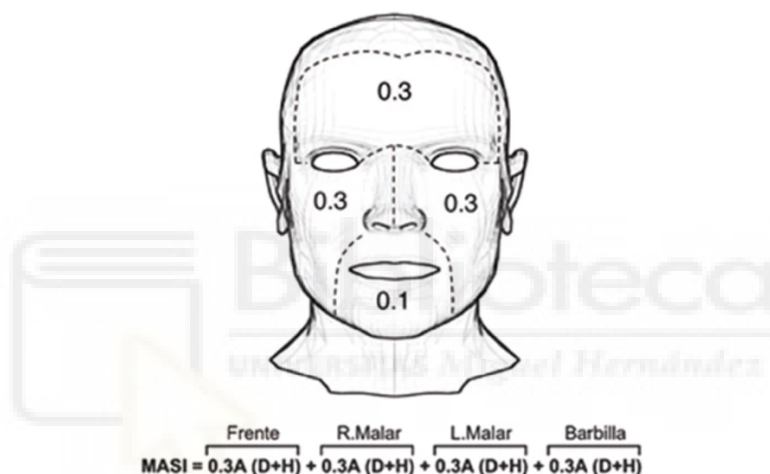


Figura 5. Cálculo del índice de área y severidad del melasma y porcentaje de este (MASI). En la fórmula, A; área afectada porcentaje; D: oscuridad; H: homogeneidad. <sup>(15)</sup>

Pese a ser la medida predominante que se emplea en la valoración del melasma durante más de 20 años, puede haber una gran variabilidad entre evaluadores en la calificación del componente de homogeneidad, debido a que es un parámetro subjetivo. Esto hace que surja una fórmula simplificada dando lugar al MASI modificado (mMASI), en la cual se elimina la homogeneidad (H) de las manchas. En este caso el puntaje total de mMASI varía entre 0 y 24. <sup>(2, 14)</sup>

El melasma, a pesar de ser una condición cutánea benigna, puede tener un impacto significativo en la calidad de vida y salud psicológica de quienes lo padecen pudiendo causar baja autoestima, preocupación estética e incomodidad

derivando en ansiedad y/o depresión en muchos casos. La herramienta más empleada para evaluar la calidad de vida en esta patología es el cuestionario MelasQoL, el cual consta de 10 preguntas con una puntuación de 1 (nada molesto) a 7 (molestar todo el tiempo). Cuanto mayor sea la puntuación obtenida, menor será la calidad de vida. Sin embargo, la relación entre el MASI y las puntuaciones obtenidas mediante la escala de calidad de vida del melasma (MelasQoL) no están del todo clara, la mayoría de los estudios no muestran correlación, sugiriendo que, aunque haya una leve pigmentación con un valor bajo de MASI puede asociarse con una puntuación elevada en el MelasQoL, indicando un impacto considerable en la calidad de vida. <sup>(16)</sup>

El tratamiento del melasma suele ser complicado, con respuesta incompleta y recaídas frecuentes. Actualmente, los tratamientos disponibles incluyen agentes tópicos, agentes sistémicos, peelings químicos y terapias basadas en láser y luz. Los tratamientos tópicos, incluida la fotoprotección, suelen ser las terapias de primera línea. El uso concomitante de varias terapias tópicas con diferentes mecanismos de acción es preferible a la monoterapia, siendo la mejor opción la combinación de hidroquinona, retinoide y corticoide durante un mínimo de 3 meses consecutivos. <sup>(2, 18)</sup>

La base del tratamiento del melasma es el uso diario de fotoprotectores de amplio espectro, ya que la exposición a los rayos UV y a la luz visible puede agravar la pigmentación. Se recomienda protectores solares con SPF alto, como mínimo 30, y que contenga filtros físicos como el óxido de zinc o dióxido de titanio para una mayor protección. <sup>(2, 18)</sup>

La hidroquinona es uno de los tratamientos más efectivos y mejor estudiados. Actúa inhibiendo la enzima tirosinasa, lo que impide la conversión de DOPA en melanina. Sin embargo, pueden aparecer efectos adversos asociados con el uso como la dermatitis irritante y el uso crónico puede conducir a ocronosis exógena. <sup>(2, 18)</sup>

Los retinoides ayudan a la renovación celular, estimulando el recambio de queratinocitos, lo que permite una mayor penetración de otros agentes despigmentantes y mejora el aclaramiento de las manchas. El ácido retinoico es uno de los más usados, pero causa irritación y enrojecimiento. Como alternativa si no es tolerado, el adapaleno es un retinoide sintético que genera menos irritación. (2, 18)

Los corticoides tópicos pueden prevenir la pigmentación mediante la supresión no selectiva de la melanogénesis y la acción antiinflamatoria. No deben ser utilizados como monoterapia, debido a sus efectos adversos a largo plazo como atrofia cutánea o acné, entre otros. (2, 18)

Existen otros agentes tópicos naturales disponibles que se emplean para suprimir la producción de melanina y por sus efectos antiinflamatorios. Entre estos se incluyen el ácido kójico, ácido azelaico, ácido ascórbico o arbutina, los cuales actúan mediante la inhibición de la enzima tirosinasa. Asimismo, la niacinamida (vitamina B3), actúa bloqueando la transferencia de pigmento hacia los queratinocitos. Todos ellos, constituyen una opción adecuada para las pieles sensibles o para aquellas que presentan irritación con la hidroquinona, dado que su perfil de efectos secundarios es más leve, aunque poseen un menor poder despigmentante. (2, 18)

El ácido tranexámico ha sido una alternativa emergente y prometedora para el melasma moderado a severo, tanto por vía oral, inyecciones intradérmicas o tratamiento tópico. Es un antifibrinolítico que ha ganado reconocimiento en dermatología por su papel en el tratamiento del melasma. Es un derivado sintético del aminoácido lisina, el cual ha demostrado propiedades que ayudan a reducir la hiperpigmentación. Esto lo logra al bloquear la activación de los melanocitos que ocurre debido a factores como la luz UV, cambios hormonales y otros daños en los queratinocitos. Su mecanismo de acción se basa en unirse a los residuos de lisina del plasminógeno e inhibir su conversión a plasmina, lo que bloquea el sistema activador del plasminógeno/plasmina. Esta

inhibición reduce la liberación de factores de crecimiento y mediadores inflamatorios, como las prostaglandinas y el ácido araquidónico, que promueven la melanogénesis. Al impedir la interacción entre queratinocitos y melanocitos, reduce la actividad de la tirosinasa en los melanocitos epidérmicos. Además, puede modular la angiogénesis en la piel, lo cual ayuda a disminuir la vascularización relacionada con el desarrollo del melasma. (2, 18, 19,20)

Como tratamientos de segunda línea actualmente, que nunca deben emplearse en monoterapia, se encuentran los láseres, la luz pulsada intensa (IPL) y peelings químicos. (2, 18)

Las tecnologías de láser fraccionado e IPL contribuyen a eliminar la melanina de las capas superficiales de la piel. Sin embargo, su uso debe ser cuidadoso, ya que pueden desencadenar hiperpigmentación posinflamatoria y, en consecuencia, agravar el melasma. Entre los tratamientos láser, los dispositivos de baja energía, como los láseres de picosegundo o de Q-switched, suelen ser las opciones más seguras para minimizar estos riesgos. Esta opción presenta factores limitantes, como la necesidad de múltiples sesiones durante varios meses, además de la carga financiera que supone para los pacientes. (2, 18)

Respecto a los peelings químicos, como el uso de ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico o ácido tricloroacético en concentraciones controladas puede ayudar a exfoliar las capas superficiales de la piel, disminuyendo la pigmentación. Sin embargo, estos tratamientos deben ser administrados con precaución y supervisión dermatológica para evitar complicaciones, por los efectos secundarios a corto y largo plazo que presentan. (2, 18)

## OBJETIVO

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es realizar una revisión sistemática de la eficacia y seguridad del ácido tranexámico en pacientes con melasma.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO

Estudio descriptivo y análisis crítico de ensayos clínicos recuperados a través de una revisión sistemática.

### FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS

Los datos utilizados en la realización del trabajo se obtuvieron mediante acceso directo, vía internet, a bases de datos bibliográficas del campo de ciencias de la salud. Estas bases de datos fueron MEDLINE (vía PubMed), Scopus y Cochrane Library.

### TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Para establecer los términos de la búsqueda, se utilizó el *Thesaurus* desarrollado por la *U.S. National Library of Medicine*.

Se consideró adecuado el uso de los Términos “Melanosis”, “Melasma”, “Chloasma”, “Tranexamic acid” y “Treatment outcome”, tanto como Descriptores como texto en los campos de registro del título y el resumen. Asimismo, se hizo uso del filtro <<Clinical Trial>>. La ecuación de búsqueda final fue:

((Melanosis[MeSH Terms]) OR (melanosis[Title/Abstract]) OR(melasma[Title/Abstract]) OR (chloasma[Title/Abstract])) AND ((tranexamic acid[Title/Abstract]) OR (tranexamic acid[MeSH Terms])) AND ((treatment outcome[MeSH Terms]) OR (treatment outcome[Title/Abstract])) Filters: Clinical Trial

La estrategia se ajustó para su aplicación en las bases de datos consultadas, Scopus y Cochrane Library. La búsqueda se llevó a cabo en junio de 2024 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

## **SELECCIÓN FINAL DE LOS ARTÍCULOS**

Los criterios de inclusión que se utilizaron para la elección de los artículos fueron:

- Artículos originales publicados en revistas sometidas a revisión por pares.
- Artículos que se adecuen al objetivo de la búsqueda.
- Artículos redactados en inglés o castellano.

Los artículos que no cumplieron con los siguientes criterios de exclusión fueron eliminados:

- Artículos no realizados en humanos.
- Artículos que no se pueda descargar el texto completo.
- Artículos de ensayos clínicos comparativos con técnicas láser o combinaciones de principios activos distintos del fármaco de interés, es decir, del ácido tranexámico.

## RESULTADOS

Se lograron recuperar un total de 111 referencias tras aplicar los criterios de búsqueda descritos, de las cuales 52 (46,85%) provienen de Cochrane, 46 (41,44%) de Medline y 13 (11,71%) de Scopus. De la totalidad de artículos obtenidos, 52 (46,85%) fueron descartados por estar duplicados en más de una base de datos bibliográfica. Posteriormente, de los 59 artículos seleccionados se realizó la primera lectura de los *abstracts* y se aplicó los criterios de inclusión y exclusión. Como resultado, se eliminaron 49 artículos por no adecuarse al tema de estudio. De los 10 (9,01%) artículos restantes seleccionados se excluyeron 3 (2,70%) por la imposibilidad de acceder a la información completa, por lo tanto, se incluyeron 7 (6,31%) para llevar a cabo la revisión sistemática.

Los trabajos revisados fueron 7 ensayos clínicos aleatorizados. Los artículos proceden de distintos países: India (3), Egipto (2), Irán y Texas (1). Todos los artículos estaban redactados en inglés. Los años de publicación de los artículos incluidos es de 2018 a 2023, siendo el año con mayor número de artículos el 2021, con tres publicaciones.

El periodo de seguimiento en los estudios se encontraba alrededor de 12 semanas de tratamiento y hasta las 28 semanas en total desde el inicio. La patología estudiada en todos los ensayos clínicos seleccionados fue el melasma, por lo general moderado a grave, evaluando la eficacia y seguridad. La media de edad estaba comprendida entre 30-50 años.

La medición de la eficacia de los tratamientos se obtiene a través de la escala de Índice de Área y Severidad del Melasma (MASI; Melasma Area and Severity Index) y la versión modificada de este, el mMASI. Para la evaluación de la calidad de vida se llevó a cabo el uso de cuestionarios MelasQoL.

En el siguiente diagrama de flujo se muestra un esquema de la búsqueda bibliográfica y los artículos seleccionados finalmente (Figura 6).

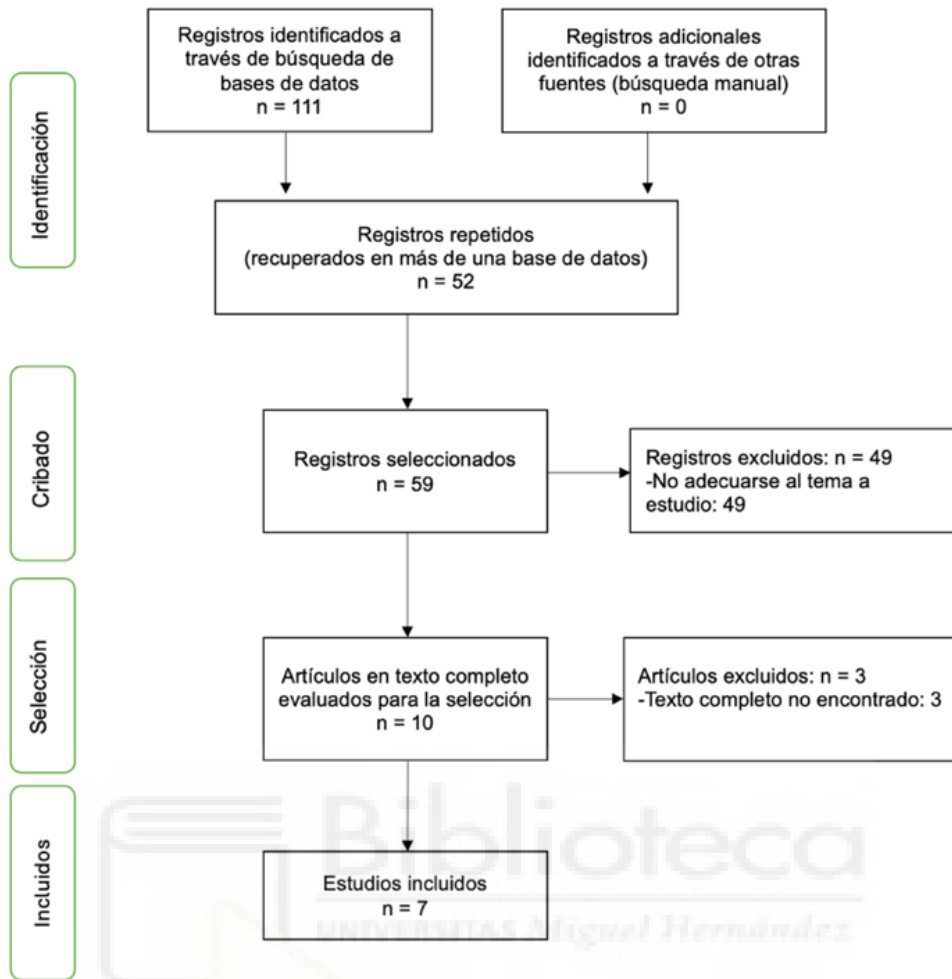


Figura 6: Identificación y selección de estudios.



**Tabla 2. Resumen de los artículos incluidos en la revisión sistemática.**

Artículo	Apellido del primer autor y año de publicación	País del estudio	Nº de pacientes	Objetivo del artículo	Periodo de seguimiento	Resultados/ Conclusiones
A randomized, open-label study to compare two different dosing regimens of oral tranexamic acid in treatment of moderate to severe facial melasma	Bhattacharjee R, 2023	India	50 pacientes (> 18 años) de ambos sexos. 46 mujeres y 4 hombres. Edad media: 31 años	Evaluación y comparación de dos regímenes de dosificación, 250 mg y 500 mg de ácido tranexámico vía oral en pacientes con melasma moderado y grave, junto a protector solar.	24 semanas	Ambas dosis estudiadas son igual de eficaces y seguras con baja tasa de recaídas en los dos grupos, manteniendo los resultados tras las 12 semanas de seguimiento sin tratamiento.
A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and tranexamic acid microinjections in patients with melasma	Khurana VK, 2019	India	64 pacientes (>18 años) de ambos sexos, 54 mujeres y 10 hombres. La edad media entre 20-50 años.	Comparar la eficacia y seguridad de la administración de ácido tranexámico por diferentes vías utilizando microinyecciones localizadas y vía oral (250 mg).	6 meses	Las dos vías de administración mostraron mejoría tras finalizar el tratamiento, siendo superior los pacientes tratados por vía oral. La administración en microinyecciones podría mejorar aumentando la frecuencia.
Efficacy of topical versus intradermal injection of Tranexamic Acid In Egyptian melasma Patients: A randomised clinical trial	Badran AY, 2021	Egipto	60 pacientes mujeres. Edad entre 18-50 años. Edad media: 31 años ± 7.57 años	Evaluar la eficacia del ácido tranexámico en el melasma mediante 2 vías de administración diferentes. Se utilizaron la vía tópica e inyecciones intradérmicas. En la aplicación de inyecciones intradérmicas se utilizaron dos concentraciones diferentes.	12 semanas	Ambas vías de administración presentan buena tolerancia, son seguras y eficaces, presentando una eficacia superior la inyección intradérmica que la vía tópica. Por otra parte, un aumento de concentración a través de inyección intradérmica no se obtuvieron resultados significativos.

The efficacy of oral vs different dilutions of intradermal tranexamic acid microinjections in melasma-A randomized clinical trial	El Hadidi H, 2021	Egipto	40 mujeres. Edad: 40,90 ± 9,24 años	Evaluar la seguridad y eficacia del ácido tranexámico, comparando 2 vías de administración diferentes, además, dentro de la misma vía de administración de inyecciones intradérmicas comparar los resultados de diferentes concentraciones de principio activo.	12 semanas	Ambos métodos de administración mostraron resultados al concluir el tratamiento, observándose una respuesta más rápida en los pacientes tratados por vía oral. Además, ambas vías son seguras y presentan alta tolerabilidad. Los efectos adversos presentados fueron de carácter leve.
Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study	Chowdhary B, 2021	India	132 pacientes adultos. 109 mujeres y 23 hombres. Edad: 18-52 años, siendo la media 34,73 ± 6,65 años.	Estudio de ácido tranexámico por vía oral en dos concentraciones y pautas posológicas diferentes. Se administró una dosis de 250 mg una vez al día en un grupo y 500 mg dos veces al día en el otro grupo.	28 semanas	La administración de ácido tranexámico vía oral de 250 mg y 500 mg han demostrado ser seguras, tolerables y eficaces. En el grupo que recibió 500 mg se observó una respuesta más rápida, por lo que se puede concluir, que se podría utilizar como dosis de inicio, siendo la dosis de mantenimiento 250 mg.
Tranexamic acid microinjections versus tranexamic acid mesoneedling in the treatment of facial melasma: A randomized assessor-blind split-face controlled trial	Poostiyan N; 2023	Irán	27 mujeres. Edad media: 44,22 ± 8,39 años	Comparar la administración de ácido tranexámico mediante microinyecciones intradérmicas y mesoneedling para demostrar su eficacia y seguridad.	12 semanas	La eficacia de las dos vías de administración fue semejante según los resultados obtenidos, mientras que los pacientes mostraron mayor satisfacción con el mesoneedling a pesar de presentar una alta frecuencia de complicaciones como eritema, descamación o edema.

Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to-severe melasma	Del Rosario, E; 2018	Texas	44 mujeres. Edad media grupo AT: 43,9 años. Edad media grupo placebo: 44,2 años.	Determinar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico vía oral frente a placebo junto con protector solar en ambos casos, en pacientes con melasma moderado-grave.	24 semanas	El ácido tranexámico resultó ser eficaz tanto en melasma moderado como grave, siendo mayor la respuesta en este último. Sin embargo, los pacientes que presentaban melasma grave no mantuvieron los efectos igual que el moderado tras la retirada del tratamiento. Al mismo tiempo, se demostró que las dosis empleadas son seguras, presentando únicamente efectos secundarios leves.
---	----------------------	-------	--	---	------------	---



## DISCUSIÓN

El melasma es un trastorno crónico, complejo y multifactorial que afecta a la calidad de vida que lo padecen. Actualmente no existe un único tratamiento que controle esta patología. El ácido tranexámico, según las guías terapéuticas, es considerado un tratamiento de segunda línea o un coadyuvante a las terapias de primera línea, especialmente en casos refractarios. Sin embargo, esta situación está evolucionando a medida que se realizan más estudios sobre su eficacia. En la actualidad, se emplea con frecuencia como tratamiento *off-label*.

A continuación, en la siguiente discusión, se presenta la descripción y el análisis de los datos derivados de los 7 ensayos clínicos seleccionados para la revisión sistemática. Todos tienen como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico en melasma, en la mayoría, por diferentes vías de administración y diferentes regímenes de dosificación.

Uno de los factores más cuestionados e importantes en la administración de ácido tranexámico son los posibles efectos adversos asociados. Los efectos adversos reportados en los estudios revisados fueron, en general, leves y transitorios, desapareciendo tras la suspensión del tratamiento; entre ellos se incluyen molestias gastrointestinales y oligomenorrea. Esto se debe a que las dosis utilizadas son considerablemente menores en comparación con las empleadas para el manejo de las hemorragias. En cuanto a la administración intradérmica, algunos pacientes experimentaron ardor temporal, eritema y edema en el lugar de inyección, los cuales remitieron en pocas horas.

Es esencial realizar una evaluación exhaustiva de los pacientes antes de comenzar el tratamiento para identificar cualquier riesgo de tromboembolismo, dado que el ácido tranexámico está contraindicado en situaciones específicas como el embarazo, lactancia, el uso de anticonceptivos o terapia hormonal, el tratamiento con anticoagulantes, antecedentes personal o familiares de enfermedad tromboembólica, entre otros.

Las limitaciones más destacadas de todos los ensayos clínicos recogidos son un tamaño de muestra muy pequeño, el escaso tiempo de tratamiento y seguimiento de los pacientes.

Seguidamente, se realiza un resumen de los artículos seleccionados:

En el primer artículo revisado, *Bhattacharjee R et al.* <sup>(21)</sup> realizó un estudio para comparar dos regímenes de dosificación diferentes de ácido tranexámico vía oral en pacientes que presentaban melasma moderado o grave, junto a protección solar durante todo el periodo de seguimiento. Se trata de un estudio aleatorizado y abierto en el que incluye a 50 pacientes. El tratamiento se administró durante 12 semanas y posteriormente se realizó un seguimiento de 12 semanas más, siendo en total 24 semanas. Se asignaron dos grupos, a los cuales se les administró diferentes dosis, el grupo A recibió 250 mg dos veces al día y el grupo B, recibió 500 mg dos veces al día. La primera medida de resultado fue evaluar la proporción de pacientes que lograron una reducción del 75% del índice modificado de área y gravedad (mMASI) del melasma, obteniéndose un 20% en el grupo A y un 25% en el grupo B, sin ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0,71$ ). Después de las 12 semanas de tratamiento, se pudo observar una disminución del mMASI entorno al 50% en ambos grupos, siendo estadísticamente significativo.

La medida de resultados secundaria del estudio se centró en la disminución del porcentaje medio de la encuesta sobre la calidad de vida del melasma (MelasQOL). Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos observándose una importante reducción tras ser evaluados en la entrevista basal y tras las 12 semanas de tratamiento, con una reducción promedio mayor en el grupo de menor dosis.

Por último, se evaluó la tasa de recaída tras finalizar las 12 semanas de tratamiento, obteniéndose datos muy bajos en ambos grupos, manteniéndose los efectos del tratamiento durante las siguientes 12 semanas de seguimiento

con protector solar únicamente. Como conclusión, ambos regímenes de dosificación son eficaces y seguros, ya que no se presentó ningún efecto adverso durante el periodo de estudio.

Por otra parte, *Khurana VK et al.* <sup>(22)</sup> se centra en la comparación de la eficacia de ácido tranexámico vía oral con una dosificación de 250 mg dos veces al día frente a microinyecciones localizadas en las zonas afectadas de 4mg/ml una vez al mes durante 3 meses consecutivos, junto a protector solar de factor de protección 50 en ambos casos, durante los 6 meses de periodo de seguimiento. Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban piel tipo 4 o 5 y diferentes tipos de melasma. Para evaluar la gravedad del melasma y eficacia del tratamiento se usó el sistema de puntuación del índice de área y severidad del melasma (MASI) realizándose al inicio y al final del ensayo. Se obtuvo como resultado una disminución media del área de melasma y la puntuación del índice de gravedad significativamente mayor en el grupo que había recibido ácido tranexámico vía oral que en el grupo de microinyecciones localizadas. El porcentaje de mejora de reducción en el MASI que se obtuvo vía oral fue de 57,5% y en el grupo de microinyecciones fue de 43,6%. Dentro de los pacientes del grupo de vía oral, 8 pacientes presentaron una mejoría superior al 75%, respecto al grupo de microinyecciones que solo 3 presentaron este porcentaje.

En cuanto a las puntuaciones medias del área de melasma y del índice de gravedad, se obtuvo en el inicio del estudio una puntuación MASI en el grupo vía oral de 7,48 y 4,11 en el grupo de microinyecciones. Tras el periodo de seguimiento, se puede observar una disminución significativa de MASI, obteniéndose valores de 3,18 para el grupo de vía oral y 2,32 para el grupo tratado con microinyecciones.

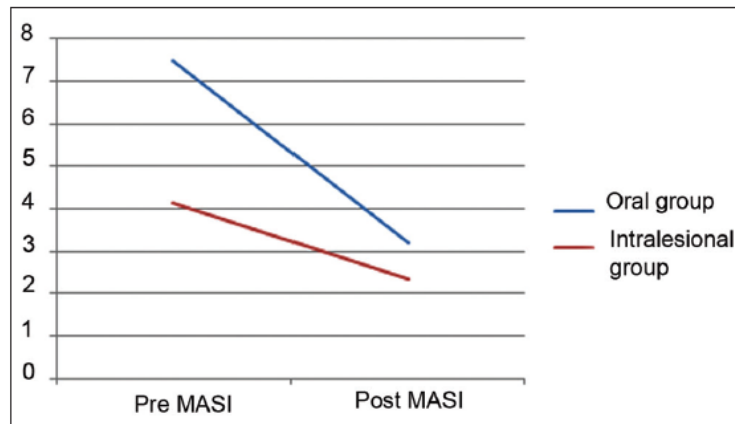


Figura 7. Gráfico comparativo de la disminución de la superficie y gravedad del índice en los grupos oral y microinyecciones.

Durante el estudio también se evaluó la tasa de recidivas una vez al mes tras finalizar el tratamiento durante 3 meses, obteniéndose resultados bajos. Presentaron oscurecimiento de las lesiones en el grupo oral un 6,2% y el grupo intralesional el 9,4% al cabo de los 6 meses. Además, se evaluó durante todo el periodo la presencia de efectos adversos, no observándose ninguno de elevada relevancia.

En tercer lugar, *Badran AY et al.* <sup>(23)</sup> realizó un estudio que tenía como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico por diferentes vías de administración, utilizando la vía tópica frente a la inyección intradérmica, esta última a dos concentraciones diferentes. Además, el tratamiento se completó junto con protector solar SPF 30 o superior. El periodo de seguimiento fue de 12 semanas y los pacientes fueron divididos en tres grupos aleatoriamente, en los cuales el grupo A recibió inyecciones intradérmicas con una concentración de 4 mg/ml y el grupo B, inyecciones intradérmicas con una concentración de 10 mg/ml cada dos semanas en ambos casos. El grupo C fue tratado con una crema tópica al 10% aplicada dos veces al día. Cabe destacar, que el 90% de las pacientes presentaba un tipo de piel 4 y 5 según la escala Fitzpatrick y diferentes tipos de melasma, predominando con un 55% el melasma de tipo epidérmico. Para evaluar los resultados obtenidos se utilizó el índice de área y severidad de melasma (MASI), obteniéndose una reducción de la puntuación tras finalizar el



tratamiento del 62,7% en el grupo B, 39,1% en el grupo A y un 4,2% en el grupo C. Aunque se obtuvo una mejoría mayor en el grupo B respecto al grupo A, la diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Mientras que si se pudo observar una diferencia significativa entre el grupo A y C y entre el grupo B y C. En cuanto a la mejoría clínica, el grupo B mostró los mejores resultados, con una proporción del 30% de pacientes que alcanzaron una respuesta excelente y otro 30% muy buena.

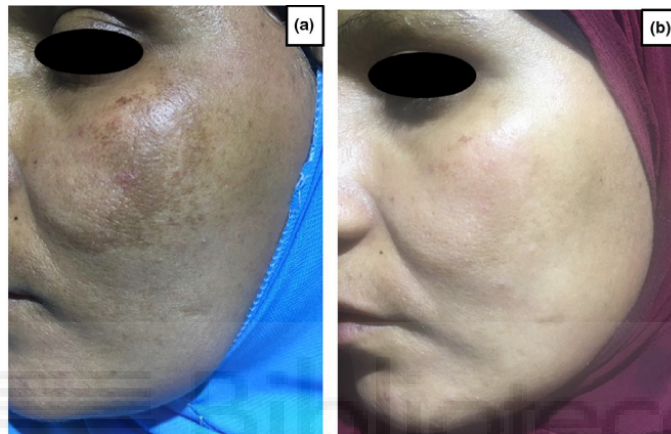


Figura 8. Paciente tratada con ácido tranexámico 10 mg/ml vía intradérmica. (a) antes del tratamiento (b) después del tratamiento.



Figura 9. Paciente tratada con ácido tranexámico 4 mg/ml vía intradérmica. (a) antes del tratamiento (b) después del tratamiento

Además, durante el estudio se evaluó la satisfacción de las pacientes obteniéndose un resultado del 50% en el grupo B muy satisfechos, mientras que en los dos otros grupos los porcentajes eran inferiores, presentando un 75% de



los pacientes tratados por vía tópica no satisfechos. En cuanto a los efectos adversos observados, un pequeño porcentaje de los pacientes tratados por vía intradérmica presentó dolor leve durante la inyección y solo 2 pacientes (10%) tratados por vía tópica presentaron ligera irritación.

Por otra parte, *El Hadidi H et al* <sup>(24)</sup> estudió la eficacia y seguridad del ácido tranexámico por vía oral frente a las inyecciones intradérmicas de diferentes concentraciones. Además, los pacientes debían administrarse protector solar SPF 50+ todos los días durante las 12 semanas del periodo de seguimiento. El estudio dividió a las 40 pacientes en tres grupos aleatoriamente, presentando la mitad de ellas un fototipo de piel III y la otra mitad IV. El tratamiento se administró durante 8 semanas. El grupo A recibió por vía oral con una dosis de 250 mg 2 veces al día, el grupo B recibió inyecciones intradérmicas de 100 mg/ml y el grupo C recibió las inyecciones intradérmicas de 4 mg/ml cada 2 semanas ambos grupos. La gravedad del melasma se determinó calculando la puntuación MASI modificada (mMASI), además, se midió el índice de melanina (MI) y de eritema (EI) con espectrofotómetro de reflectancia durante la semana 4, 8 y 12. Como medida secundaria del estudio, se evaluó la satisfacción de las pacientes mediante una escala. Tras las 8 semanas de tratamiento, se pudo observar que las pacientes tratadas por vía oral mostraron una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) del mMASI, el IM y el IE, siendo el porcentaje de reducción del mMASI de un 43,33%.

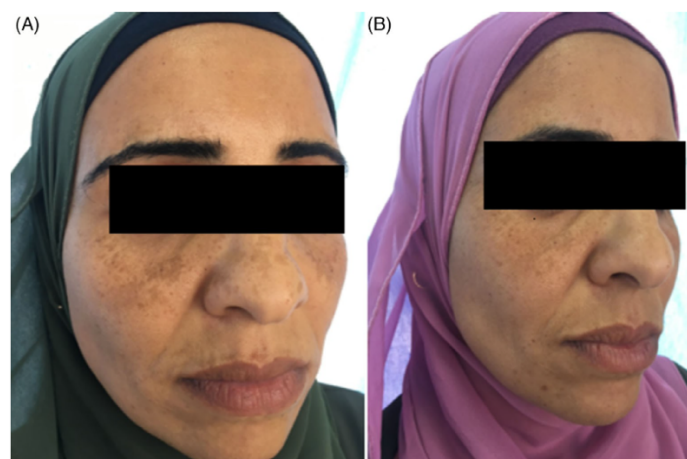


Figura 10. Paciente antes (A) y tras (B) 8 semanas de ácido tranexámico oral 250 mg

En el grupo que se administraron inyecciones intradérmicas de 100 mg/ml, se observó una disminución estadísticamente significativa de mMASI y MI, pero no en EI. El porcentaje de reducción de mMASI en este caso fue de 44,1%.

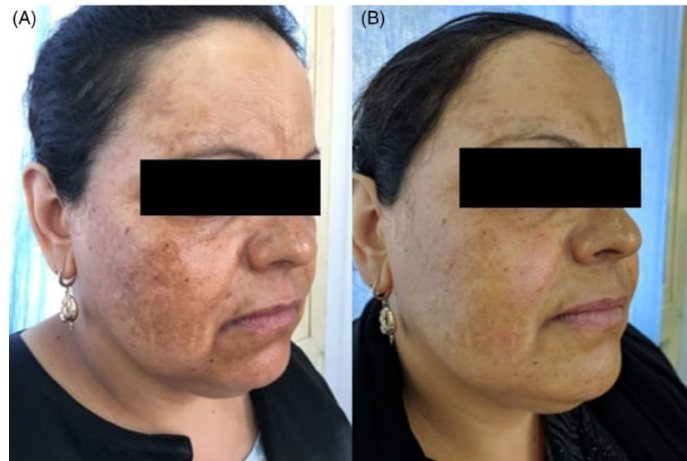


Figura 11. Paciente antes (A) y tras (B) 8 semanas de ácido tranexámico 100 mg/ml.

Y, por último, en el grupo que se administraron las inyecciones intradérmicas de 4 mg/ml, mostraron una reducción estadísticamente significativa en mMASI y MI, pero no en EI. La reducción porcentual de mMASI fue del 20%. En este caso, se pudo observar que tras 12 semanas si hubo una reducción estadísticamente significativa de mMASI, MI y EI, aumentando el porcentaje de reducción de mMASI hasta un 44%.



Figura 12. Paciente antes (A) y tras (B) 8 semanas de ácido tranexámico 4 mg/ml.

Sin embargo, al comparar los datos de los tres grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los cambios de mMASI, el IM, el EI y nivel de satisfacción de los pacientes, pudiendo concluir que ambas vías parecen ser eficaces.

En cuanto a los efectos adversos, solo se observaron a nivel sistémicos en el grupo vía oral siendo estos de manera ligera, mientras que el grupo de inyecciones intradérmicas todas desarrollaron sensación de quemazón, eritema y edema en el lugar de la inyección remitiendo a las 48 horas posteriores.

En el estudio realizado por *Chowdhary B et al.* <sup>(25)</sup>, se comprobó la eficacia y seguridad del ácido tranexámico vía oral 250 mg una vez al día frente a 500 mg dos veces al día durante 16 semanas. Se obtuvo como resultado que ambas concentraciones son eficaces, pudiéndose ver que administrando 500 mg dos veces al día se obtuvo una respuesta clínica temprana y mejores resultados, pero con más efectos adversos, aunque estos de carácter leve.

Se obtienen resultados en ambos grupos estadísticamente significativos a las 16 semanas, observándose una disminución de la puntuación MASI. En el grupo A, tras recibir 250 mg una vez al día, a las 16 semanas se obtuvo una puntuación media MASI de 5,22 frente a 13,09 que se obtuvo previa al inicio del tratamiento, mientras que en el grupo B, tras recibir 500 mg 2 veces al día se obtuvo una puntuación media MASI de 3,16 frente a 14,41 obtenida al inicio. Sin embargo, en el grupo A esa disminución de la puntuación no fue estadísticamente significativa hasta la semana 8 de tratamiento, observando un tiempo de respuesta menor en el grupo B en la semana 4. El porcentaje de reducción de la puntuación media MASI obtenido tras las 16 semanas de tratamiento fue mayor en el grupo que recibió 500 mg, coincidiendo con el nivel de satisfacción de los pacientes, medido con la escala de Likert. Asimismo, en este grupo, se registró un mayor porcentaje de recaídas tras la valoración a las 28 semanas.

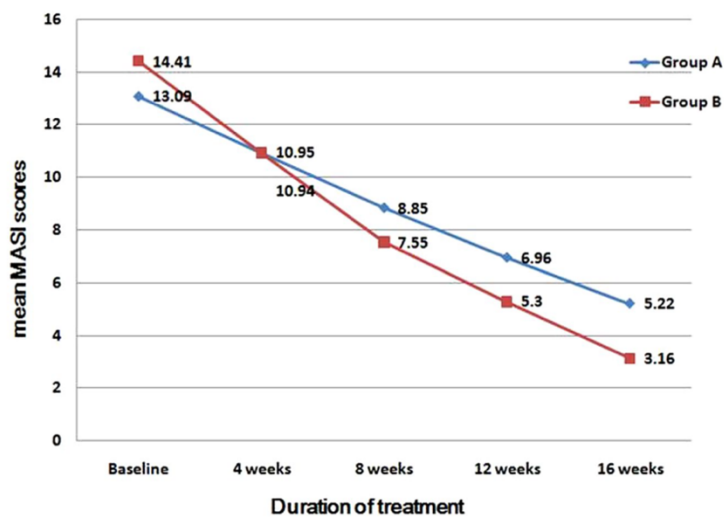


Figura 13. Reducción de la puntuación media MASI del grupo A y grupo B al inicio y tras 16 semanas de tratamiento.

Por otro lado, *Poostiyan N et al.* <sup>(26)</sup> centró su estudio en comprobar la eficacia y seguridad del ácido tranexámico mediante dos formas diferentes de administración, las microinyecciones y el mesoneedling. Durante 1 mes antes y todo el periodo de seguimiento recibieron protector solar SPF 30. Todas las pacientes incluidas en el estudio presentaban melasma malar simétrico, por lo que en un lado de la cara recibieron el tratamiento mediante mesoneedling y en el otro lado con microinyecciones. Como resultado se observó que ambos grupos no mostraron diferencias significativas en la reducción de las puntuaciones del mMASI antes y después del tratamiento. Sin embargo, la satisfacción de los pacientes y la presentación de efectos adversos fueron mayores estadísticamente significativas en el tratamiento con mesoneedling.

Por último, el estudio realizado por *Del Rosario, E et al.* <sup>(27)</sup> se administró 250 mg de ácido tranexámico vía oral frente a placebo dos veces al día durante 3 meses, junto a protector solar SPF 30. Tras este tiempo, se mantuvo únicamente el protector solar durante 3 meses más. Todas las pacientes presentaban melasma de moderado a grave. Como resultado se obtuvo que tras finalizar los 3 meses de tratamiento se produjo una reducción porcentual de la

puntuación mMASI del 49% en el grupo que recibió ácido tranexámico y del 18% en el grupo de placebo, con respecto a los valores obtenidos en la visita basal.

Tras 3 meses después del tratamiento, se observó una disminución del porcentaje de reducción mMASI, siendo del 26% en el grupo de ácido tranexámico y del 19% en el de placebo, respecto al inicial. Cabe destacar, que los pacientes con melasma grave mejoraron más que los de melasma moderado, obteniendo porcentaje de reducción de mMASI del 51% y 45% respectivamente. Sin embargo, no mantuvieron su mejoría en comparación con el moderado. Al mismo tiempo, se midió el índice de melanina observándose resultados similares a los obtenidos de mMASI, por lo que ambos grupos tenían puntuaciones más bajas a las 24 semanas.

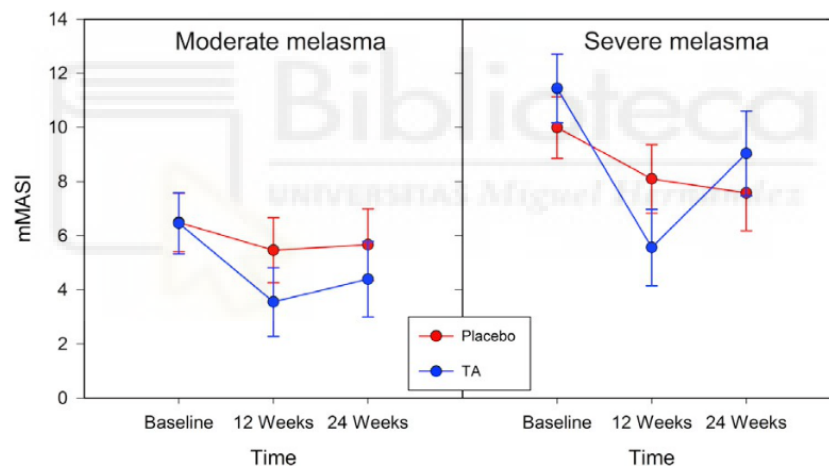


Figura 14. Mejoría en las puntuaciones del índice modificado de área y gravedad del melasma (mMASI) en pacientes con melasma moderado y grave tras ser tratados con ácido tranexámico frente a placebo.

## CONCLUSIÓN

El ácido tranexámico ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento del melasma, una afección dermatológica compleja y recurrente. A través de la revisión sistemática de los ensayos clínicos analizados, se evidencia que su uso puede reducir significativamente la severidad del melasma, mejorando tanto los parámetros objetivos como la calidad de la vida de los pacientes, medido mediante escalas como MASI y MelasQoL.

Aunque su administración oral ha mostrado una mayor eficacia en términos de velocidad de respuesta y durabilidad de los resultados, también se ha comprobado que las aplicaciones tópicas e intradérmicas son válidas, especialmente en casos donde se buscan minimizar efectos secundarios sistémicos. Los efectos adversos reportados, en su mayoría leves y transitorios, refuerzan su perfil de seguridad.

Sin embargo, la mayoría de los estudios presentan limitaciones como tamaño muestral reducido y períodos de seguimiento limitados, lo que deja en evidencia la necesidad de seguir realizando investigaciones que evalúen su eficacia y seguridad a largo plazo.

En conclusión, el ácido tranexámico representa una alternativa terapéutica prometedora, especialmente en casos de melasma moderado a severo y en pacientes refractarios a tratamientos convencionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Das S. Hiperpigmentación [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Disponible en:  
<http://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-dermatológicos/trastornos-de-la-pigmentación/hiperpigmentación>
2. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: An up-to-date comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2017;7(3):305–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-017-0194-1>
3. Grimes PE, Ijaz S, Nashawati R, Kwak D. New oral and topical approaches for the treatment of melasma. *Int J Womens Dermatol* [Internet]. 2019;5(1):30–6. Disponible en:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352647518300431>
4. Pérez DA, Villaseñor NE, Cruz F. Melasma en hombres. 2015;24:14–20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2015/cd151b.pdf>
5. Diagnostic M. Guías de diagnóstico y manejo de melasma [Internet]. Medigraphic.com. Disponible en:  
<http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm181c.pdf>
6. Espósito ACC, Cassiano DP, da Silva CN, Lima PB, Dias JAF, Hassun K, et al. Update on Melasma-part I: Pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2022;12(9):1967–88. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1007/s13555-022-00779-x>
7. Darío LCI, Jairo y. VC. Anatomía y Fisiología del Melanocito: revisión de tema [Internet]. Org.ar. Disponible en:  
<http://www.archivosdermato.org.ar/wpcontent/uploads/2020/11/Anatom%C3%ADa-y-Fisiolog%C3%ADa-del-Melanocito-PDF.pdf>



8. Physiopathology M. Fisiopatología del melasma [Internet]. Medigraphic.com. 2010. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2010/dcm103l.pdf>
9. Researchgate.net. Disponible en: [https://www.researchgate.net/figure/Differnet-patterns-ofmelasma\\_fig1\\_265412421](https://www.researchgate.net/figure/Differnet-patterns-ofmelasma_fig1_265412421)
10. Arellano-Mendoza I, Arias-Gómez I, Barba-Gómez JF, et al. Melasma: Consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de los Trastornos Pigmentarios. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2007;5(2):112-122.
11. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2013;27 Suppl 1:5–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12049>
12. Lee A-Y. Recent progress in melasma pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res [Internet]. 2015;28(6):648–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12404>
13. Kim, En Hyung et al. “The vascular characteristics of melasma.” Journal of dermatological science vol. 46,2 (2007): 111-6. doi:10.1016/j.jdermsci.2007.01.009
14. Pandya AG, Hynan LS, Bhole R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2011;64(1):78-83.e2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962209023020>
15. Seme.org. Disponible en: <https://www.seme.org/revista/articulos/tratamiento-del-melasma->



mediante-mesoterapia-con-acido-tranexamico-peelings-y-cosmeticos-  
topicos

16. Zhu, Yuan et al. "Evaluating the quality of life among melasma patients using the MELASQoL scale: A systematic review and meta-analysis." PloS one vol. 17,1 e0262833. 27 Jan. 2022, doi:10.1371/journal.pone.0262833
17. Parać E, Bukvić Mokos Z. Unmasking Melasma: Confronting the treatment challenges. *Cosmetics* [Internet]. 2024;11(4):143. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-9284/11/4/143>
18. McKesey, Jacqueline et al. "Melasma Treatment: An Evidence-Based Review." *American journal of clinical dermatology* vol. 21,2 (2020): 173-225. doi:10.1007/s40257-019-00488-w
19. Tse, Tsz Wah, and Edith Hui. "Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma." *Journal of cosmetic dermatology* vol. 12,1 (2013): 57-66. doi:10.1111/jocd.12026
20. CIMA :: FICHA TECNICA ACIDO TRANEXAMICO ZENTIVA 500 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. Aemps.es. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80781/FT\\_80781.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80781/FT_80781.html)
21. Bhattacharjee R, Hanumanthu V, Thakur V, Bishnoi A, Vinay K, Kumar A, Parsad D, Kumaran MS. A randomized, open-label study to compare two different dosing regimens of oral tranexamic acid in treatment of moderate to severe facial melasma. *Arch Dermatol Res.* 2023 Aug;315(6):1831-1836. doi: 10.1007/s00403-023-02549-x.
22. Khurana VK, Misri RR, Agarwal S, Thole AV, Kumar S, Anand T. A randomized, open-label, comparative study of oral tranexamic acid and

- tranexamic acid microinjections in patients with melasma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Jan-Feb;85(1):39-43. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL\_801\_16.
23. Badran AY, Ali AU, Gomaa AS. Efficacy of topical versus intradermal injection of Tranexamic Acid In Egyptian melasma Patients: A randomised clinical trial. *Australas J Dermatol.* 2021 Aug;62(3):e373-e379. doi: 10.1111/ajd.13575.
24. El Hadidi H, Mosaad R, Ragab N. The efficacy of oral vs different dilutions of intradermal tranexamic acid microinjections in melasma-A randomized clinical trial. *Dermatol Ther.* 2021 May;34(3):e14924. doi: 10.1111/dth.14924.
25. Chowdhary B, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Sharma V, Sharma A, Vashist S, Kumar P. Therapeutic efficacy and safety of oral tranexamic acid 250 mg once a day versus 500 mg twice a day: a comparative study. *Arch Dermatol Res.* 2021 Mar;313(2):109-117. doi: 10.1007/s00403-020-02078-x.
26. Poostiyan, Nazila, et al. "Tranexamic Acid Microinjections versus Tranexamic Acid Mesoneedling in the Treatment of Facial Melasma: A Randomized Assessor-blind Split-face Controlled Trial". *Journal of Cosmetic Dermatology*, vol. 22, núm. 4, 2023, pp. 1238–1244, doi:10.1111/jocd.15580.
27. Del Rosario E, Florez-Pollack S, Zapata L Jr, Hernandez K, Tovar-Garza A, Rodrigues M, Hynan LS, Pandya AG. Randomized, placebo-controlled, double-blind study of oral tranexamic acid in the treatment of moderate-to severe melasma. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb;78(2):363-369. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.053.