



Ácido tranexámico para el tratamiento del melasma. Artículo de revisión

Tranexamic acid for the treatment of melasma. Review article

Ácido tranexâmico para o tratamento do melasma. Artigo de revisão

José Francisco Ramos-Cevallos ^I
jfrc92@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2080-5394>

Verónica Mariel Lascano-Portero ^{II}
md.mlascano@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9041-7285>

Jocelyne Carolina Lluglla-López ^{III}
josscarolinalluglla@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6951-3873>

Diana Carolina Valle-Valles ^{IV}
dianavalle062@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3217-880X>

Correspondencia: jfrc92@gmail.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

***Recibido:** 30 de enero de 2022 ***Aceptado:** 18 de febrero de 2022 * **Publicado:** 16 marzo de 2022

- I. Médico General, Hospital general docente Ambato, Ecuador.
- II. Médico Cirujano, Médico independiente, Ecuador.
- III. Médica General, Centro Médico Medicenter, Ecuador.
- IV. Médico Cirujano, Médico en atención primaria de salud (médico rural), Ecuador.

Resumen

El objetivo del presente estudio es poder recurrir a múltiples fuentes bibliográficas de páginas científicas y obtener información actualizada para poder afrontar adecuadamente la terapéutica de esta patología, para ello se empleó como metodología la revisión documental digital relacionada con el tema ácido tranexámico para el tratamiento del melasma, para el mismo las fuentes consultadas fueron revistas, páginas web(Medline plus, Biblioteca virtual de la salud, Scielo, Pubmed, Google Académico) se consultaron en total más de 20 temas a cerca de la temática. Sus resultados ayudaran a reducir la intensidad del pigmento, disminuir el área de mancha, prevenir la recurrencia y por ende mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El melasma es un trastorno adquirido crónico de origen multifactorial que representa una de las principales causas de consulta en dermatología, tiene una distribución mundial afectando generalmente a mujeres en distinto grado, dependiendo la población hispanos, asiáticos y afroamericanos. Clínicamente se manifiesta con la aparición de maculas hiperpigmentadas simétricas y bilateral pudiéndose localizar en diferentes sitios anatómicos como región malar, frontal, labio cutáneo superior y mentón. Se ha demostrado en estos pacientes un aumento en el número de melanocitos hiperfuncionantes causando un deposito exagerado de melanina en la dermis y epidermis. Existen factores asociados que pueden desencadenar esta patología, como el uso de hormonas exógenas, embarazo, antecedentes familiares, alta exposición a radiación UV, fármacos fotosensibilizantes, cosméticos, enfermedad tiroidea, hepática. Las múltiples revisiones concluyen que el ácido tranexámico es un activo antiangiogénico con potencial clarificador que puede ser administrada por vía tópica y oral de forma segura.

Palabras claves: melasma; tratamiento; despigmentantes; ácido tranexámico

Abstract

The objective of the present study is to be able to resort to multiple bibliographic sources of scientific pages and to obtain updated information to be able to face adequately the therapeutics of this pathology, for it was used as methodology the digital documentary review related to the topic tranexamic acid for the treatment of melasma, for the same the consulted sources were magazines, web pages (Medline plus, Virtual Library of the health, Scielo, Pubmed, Google Academic) were consulted in total more than 20 topics near the thematic one. Their results will help to reduce the

intensity of the pigment, reduce the area of stain, prevent recurrence and therefore improve the quality of life of patients.

Melasma is a chronic acquired disorder of multifactorial origin that represents one of the main causes of consultation in dermatology, has a worldwide distribution generally affecting women in varying degrees, depending on the population Hispanics, Asians and African Americans. Clinically it manifests with the appearance of symmetrical and bilateral hyperpigmented macules which can be located in different anatomical sites such as malar region, frontal, upper cutaneous lip and chin. It has been demonstrated in these patients an increase in the number of hyperfunctioning melanocytes causing an exaggerated melanin deposition in the dermis and epidermis. There are associated factors that can trigger this pathology, such as the use of exogenous hormones, pregnancy, family history, high exposure to UV radiation, photosensitizing drugs, cosmetics, thyroid and liver disease. Multiple reviews conclude that tranexamic acid is an antiangiogenic active with clarifying potential that can be safely administered topically and orally.

Key words: melisma; treatment; depigmenting agents; tranexamic acid.

Resumo

O objetivo do presente estudo é poder recorrer a múltiplas fontes bibliográficas de páginas científicas e obter informações atualizadas para poder enfrentar adequadamente a terapêutica dessa patologia, para o qual a revisão documental digital relacionada ao tópico ácido tranexâmico para o tratamento do melasma foi utilizado como metodologia. , para o mesmo as fontes consultadas foram revistas, páginas da web (Medline plus, Biblioteca Virtual em Saúde, Scielo, Pubmed, Google Acadêmico) foram consultados um total de mais de 20 tópicos sobre o assunto. Seus resultados ajudarão a reduzir a intensidade do pigmento, diminuir a área da mancha, prevenir a recorrência e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O melasma é uma doença crônica adquirida de origem multifatorial que representa uma das principais causas de consulta em dermatologia, tem distribuição mundial, acometendo geralmente mulheres em diferentes graus, dependendo da população hispânica, asiática e afro-americana. Clinicamente, manifesta-se com o aparecimento de máculas hiperpigmentadas simétricas e bilaterais que podem estar localizadas em diferentes sítios anatômicos como região malar, região frontal, lábio cutâneo superior e mento. Um aumento no número de melanócitos hiperfuncionantes tem sido demonstrado nesses pacientes, causando uma deposição exagerada de melanina na derme

e na epiderme. Existem fatores associados que podem desencadear essa patologia, como o uso de hormônios exógenos, gravidez, histórico familiar, alta exposição à radiação UV, medicamentos fotossensibilizantes, cosméticos, doença da tireoide, doença hepática. Várias revisões concluem que o ácido tranexâmico é um ingrediente ativo antiangiogênico com potencial de esclarecimento que pode ser administrado com segurança por via tópica e oral.

Palavras-chave: melasma; tratamento; despigmentante; ácido tranexâmico

Introducción

La piel es el órgano más grande del cuerpo, está formada por tres capas: epidermis, dermis e hipodermis, desde su exterior a su capa más interna. La epidermis, es la capa más externa y se renueva continuamente. Los queratinocitos de la capa basal se multiplican rápidamente e inducen la formación de queratina. Intercaladas con los queratinocitos en distintos niveles se encuentran otras células, como los melanocitos: encargados de la síntesis de la melanina, las células de Langerhans y las células de Merkel. La epidermis carece de vasos y nervios, se nutre por difusión desde la dermis. Inmediatamente por debajo y separada por la membrana basal, está la dermis, esta capa está formada por fibras colágenas y elásticas, que sirven de sostén y alberga los plexos vasculonerviosos y a los anexos cutáneos. Debajo de la dermis está el tejido celular subcutáneo constituido por adipocitos y elementos vasculonerviosos. ⁽¹⁾

Los melanocitos, llamados también células claras o células de Masson, se observan a nivel de la capa basal como células de citoplasma claro y núcleo pequeño y oscuro. Las proyecciones dendríticas de los melanocitos permiten el paso de melanina a los queratinocitos basales. Dentro de los melanocitos, la melanina se sintetiza en el aparato de Golgi, en organelas citoplasmáticas llamadas melanosomas y sirven de protección contra los efectos de la radiación ultravioleta sobre el ADN de los queratinocitos y además es la responsable de la pigmentación y el bronceado de la piel. ⁽²⁾

Una vez conocidos sobre la estructuración de la piel y los órganos encargados de la pigmentación se puede definir al melasma como una hiperpigmentación facial adquirida recurrente y multifactorial de la piel que afecta a mujeres entre 20 y 45 años, resultando de una hiperactividad focal de clones de melanocitos epidérmicos hiperfuncionantes. ^(3,4) Es un problema relativamente común, se presenta más en las mujeres (90% casos) especialmente las de piel más oscura, mujeres de mediana edad, aunque en los últimos años existe un aumento del porcentaje de hombres

afectados. En raras ocasiones persiste después de la menopausia. Se manifiesta principalmente en mujeres de origen hispánico, asiático, norteafricano afroamericano, indio, árabe, europeos mediterráneos, americanos, judíos, alemanes y rusos. En razas de piel oscura (hindús), puede observarse desde la infancia. El tener un familiar afectado de melasma aumenta las probabilidades de padecerlo, especialmente en los hombres, hay una base genética que predispone al melasma. ⁽⁵⁾

Desarrollo

La palabra Melasma, deriva del griego, melas significa negro, se considera una hiperpigmentación común y adquirida que afecta principalmente a las regiones expuestas al sol, como la cara, y menos común en el cuello y los antebrazos. La producción exagerada de melanina puede generar un trastorno en la pigmentación de la piel, dando lugar a la aparición de hiperpigmentaciones. ⁽⁶⁾ El estudio sobre el melasma con más trascendencia en dermatología se realizó en la década de 1980, cuando el Massachusetts General Hospital de la Universidad de Harvard y el Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico formaron una alianza investigativa. De esa manera se realizó un estudio pionero para describir las características clínicas, histológicas e inmunológicas del melasma en una cohorte de mujeres puertorriqueñas. El estudio demostró que la clasificación del melasma acorde a su histología y apariencia bajo la lámpara de Wood es una pieza clave para poder seleccionar el tratamiento adecuado. ⁽⁷⁾ El melasma es un trastorno de la hiperpigmentación adquirido que afecta principalmente a mujeres de entre 30 y 40 años, con mayor frecuencia de fototipos altos. ⁽⁸⁾

Su prevalencia oscila del 8.8 al 40% predominando en fototipos oscuros. ⁽⁸⁾ El principal factor desencadenante es la radiación ultravioleta (RUV), pues ésta incrementa la melanogénesis. Si bien existen otros factores relacionados, principalmente: la luz visible que induce mayor pigmentación que la radiación UVA en fototipos oscuros; el embarazo (hasta 70%); el uso de anticonceptivos hormonales orales (11.3-46%); el uso de cosméticos y de medicamentos fotosensibilizantes; hiperpigmentación postinflamatoria; la predisposición familiar (10.2-61%), ^(9,10) la disfunción tiroidea aumenta cuatro veces más este problema dermatológico ⁽¹¹⁾ los fototipos con mayor pigmentación son el III y IV. ^(9,10) Su gravedad puede valorarse con el mMASI (modified melasma area and severity index). ⁽¹²⁾ Esta escala es validada y ofrece estimaciones numéricas precisas para medir los resultados terapéuticos. ⁽¹³⁾

La patogénesis del melasma no se ha dilucidado por completo, sin embargo, se han identificado factores como ⁽¹⁴⁾ regulación excesiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), liberación de la hormona estimulante de melanocitos (MSH) y consecuente estimulación de la tirosinasa asociada al estímulo estrogénico y factor de crecimiento de células madre (kit-ligand). Por otra parte, las radiaciones ultravioletas desencadenan la liberación de citoquinas, IL-1 endotelinas y la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que regulan la proliferación de melanocitos y melanogénesis. Kim y cols. realizaron una investigación sobre los niveles del VEGF en la piel con melasma vs. piel normal en muestras de 50 pacientes coreanas y observaron una relación significativa del número y tamaño de vasos sanguíneos y la pigmentación en las pacientes con melasma. Bak y cols. Llevaron a cabo investigaciones sobre el papel del sistema neural y los neuropéptidos (NEP) en melasma, demostrando en la piel afectada de las seis pacientes estudiadas presencia de niveles más elevados del receptor del factor de crecimiento de los nervios (NGFR) y NEP. ⁽¹⁵⁾

Histológicamente se observa aumento de melanina en la epidermis y/o la dermis, además de hallazgos de fotoenvejecimiento como elastosis solar, disrupción de la membrana basal, aumento de la vascularización e incremento en el número de mastocitos El rol de los mastocitos en el desarrollo del melasma no está claro, se ha demostrado que la histamina actúa en la melanogénesis. La liberación de histamina en los mastocitos está desregulada en respuesta a la radiación uv, estimula la proliferación y migración de los melanocitos. Recientemente se ha sugerido que el factor de diferenciación de crecimiento 15, miembro de la familia del factor de crecimiento transformante β (tgf- β), desempeña un papel en la melanogénesis inducida por histamina. ⁽¹⁶⁾

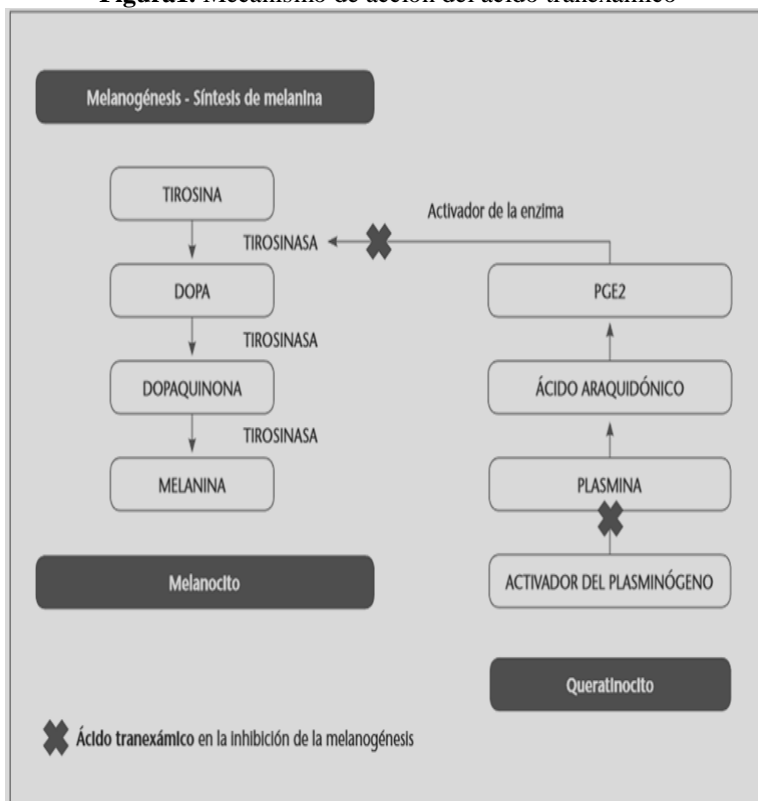
En cuanto a su mecanismo de acción el ácido tranexámico es un derivado de la lisina utilizado como hemostático gracias a sus propiedades antifibrinolíticas. Inhibe la activación del plasminogeno al bloquear los ligandos de la lisina de tirosinasa (TRP). También activaría el sistema autofágico celular, favoreciendo la degradación de los melanosomas. ⁽¹⁷⁾

Se une de forma reversible al plasminógeno y, por lo tanto, evita su conversión en plasmina y la posterior degradación de la fibrina. Adicionalmente, el AT reduce la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF; del inglés, vascular endotelial growth factor) y la endotelina-1, que también actúa para minimizar el sangrado y obstaculizar la angiogénesis. Aunque su principal indicación es la reducción del sangrado abundante (hemorragias fisiológicas) durante el ciclo menstrual en las

Fuente: Elisa Suñer Ollé, 2021 ⁽¹⁸⁾

mujeres, se utiliza cada vez más en diversas enfermedades dermatológicas. Después del descubrimiento fortuito del AT como tratamiento para la urticaria y el angioedema, recientemente se ha reavivado el interés en este principio activo por su eficacia en el tratamiento del melasma. Se cree que el AT reduce la melanogénesis, al inhibir la actividad de la plasmina inducida por luz ultravioleta. ⁽¹⁸⁾ (Figura 1)

Figura1. Mecanismo de acción del ácido tranexámico



Fuente: Elisa Suñer Ollé, 2021 (18)

Su diagnóstico es clínico, aunque existen métodos auxiliares que son de utilidad para determinar la profundidad del pigmento y con ello poder emitir el pronóstico del resultado terapéutico; entre ellos se encuentra la lámpara de Wood, que emite un haz de luz cuya longitud de onda es de 320-400 nm, con penetración hasta la dermis; a través de esta luz podemos clasificar al melasma en cuatro tipos:

1. Epidérmico o superficial: el pigmento se encuentra en toda la epidermis, con la luz de Wood se acentúa la pigmentación; es el tipo más común de melasma, tanto en hombres como en mujeres,
2. Dérmico o profundo: el pigmento se encuentra en la dermis; con la luz de Wood no hay cambios en la intensidad de la pigmentación
3. Mixto: la mayoría de los pacientes tienen un componente mixto; a través de la luz de Wood, el componente superficial se hace más evidente en algunas áreas, mientras que en el componente profundo no se observan cambios.
4. Corresponde al denominado melasma indeterminado, el cual se observa en pacientes con fototipo V o VI; en esta variedad, la luz de Wood no es útil. ⁽¹⁹⁾

En cuanto a su tratamiento el ácido tranexámico tópico e inyectable ha sido estudiado como tratamiento alternativo del melasma. Sus estudios de laboratorio sugieren que previene la pigmentación inducida por los rayos UV, y su uso intradérmico, puede generar un rayo rápido. El mecanismo de acción de este ácido sería el bloqueo de la conversión de plasminógeno en plasmina, inhibiendo así el activador del plasminógeno. El más utilizado es el 3%, usándolo dos veces al día. Existe también el AT inyectable, con la concentración utilizada de 1,4 mg. Inyectable El tratamiento inyectable es mucho más eficaz que el tratamiento tópico. Recordando que no ofrece muchos efectos adversos al paciente ofrece muchos efectos adversos para el paciente. ⁽²⁰⁾ Existen estudios clínicos sobre el ácido tranexámico por vía oral, a distintas dosis terapéuticas con los efectos adversos más pronunciados en el grupo de estudio. (figura 2)

Las contraindicaciones son: hipersensibilidad, antecedentes de trombosis venosa profunda, tratamiento anticoagulante, enfermedades tromboembólicas, neoplasia, antecedente de accidente cerebro vascular encefálico o hemorragia subaracnoidea, embarazo o lactancia, insuficiencia renal grave, enfermedad cardiovascular o respiratoria grave. ⁽¹⁸⁾

Tabla 1. Estudios clínicos de tratamiento con ácido tranexámico por vía oral

| Estudio (año) | N° de casos | Ácido tranexámico (VO) | Duración (semanas) | Resultados | Efectos adversos |
|-------------------------|-------------|--|--------------------|---|---|
| Zhu, et al. (2001) | 128 | 750 mg/día + Vit C y E | 6-8 | Mejoría 20% >95%, 30% >60%, 33% = 2%-60% | Leves, gastrointestinales |
| Liu, et al. (2005) | 176 | 750 mg/día + Vit C y E | 8 | 24% >90%, 40% >60% | 5% gastrointestinales |
| Wu, et al. (2008) | 256 | 500 mg/día | 24 | 10.5% >90%, 19% >60%, 51%, 30% | 4.3% gastrointestinales, 3.5% irregularidades menstruales |
| Mafune, et al. (2008) | 99 | 2.25 g/día | 8 | Mejoría en el 76.8% de los participantes | 1, dolor transitorio torácico |
| Cho, et al. (2011) | 24 | 500 mg/día +IPL/láser Nd:Yag | 24 | Disminución del mMASI, 43.8% | Leves, cefalea en 4 participantes |
| Shin, et al. (2012) | 23 | 750 mg/día láser QS-ND:YAG | 8 | Disminución del mMASI no significativo | Gastrointestinales |
| Wu, et al. (2012) | 75 | 250 mg/2 veces por día | 24 | Excelente 10.8%, bueno 54%, aceptable 31.1%, pobre 4.1% | 5.4%, gastrointestinales; 58%, hipomenorrea |
| Kam, et al. (2012) | 130 | 250 mg/2 veces por día + tratamiento tópico | 12 | Disminución estadísticamente significativa del MASI | No descritos |
| Aamir, et al. (2014) | 65 | 250 mg/2 veces por día | 24 | 15, respuesta excelente; 41, buena; 8, aceptable | Leves, gastrointestinales oligomenorrea, palpitaciones |
| Padhi, Pradhan (2015) | 20 | 250 mg/2 veces por día Triple tratamiento tópico | 8 | 54.65% disminución del MASI (15.42-6.99), 88% (18.24-2.19) | No descritos |
| Tan, et al. (2016) | 25 | 250 mg/2 veces por día Tratamiento tópico | | Mejoría del 69% del MASI | No descritos |
| Lee, et al. (2016) | 561 | 250 mg/2 veces por día | 16 | 89.7% mejoría, 10% sin cambios, 0.4% empeoramiento | 7.1% gastrointestinal y cefalea; 1 TVP (def. prot. S) |
| Colferai, et al. (2018) | 20 | 250 mg/2 veces por día | 12 | 50% de mejoría | Sin efectos graves |
| Sun, Zhu, et al. (2019) | 82 | 500 mg/día, 750 mg/día, 1 g/día, 1.5 g/día | 8 semanas a 2 años | Mejoría estadísticamente significativa en todos los grupos con diferentes | Gastrointestinales, hipomenorrea |

Obtenido de: Feola Hernán 2021 ⁽²¹⁾

Conclusiones

El melasma es una patología crónica que afecta más a las mujeres en edad fértil, cuyo origen es multifactorial, se ha vinculo su origen al receptor VEGF, se sabe que el ácido tranexámico es un

activo anti angiogénico, además presenta su acción blanqueadora que puede ser administrado por vía tópica oral o inyectable, se ha visto que ha dosis bajas de 250 a 500mg ha mostrado su efectividad con pocos efectos adversos. Si bien es cierto puede ser efectivo a dosis bajas sin embargo existe medidas básicas de protección como el uso de protector solar que puede ayudar a mantener los efectos terapéuticos. Al ser un tratamiento relativa mente nuevo en esta área dermatológica se deberá seguir investigando sobre las recaídas que podría provocar a corto y largo plazo.

Referencias

1. Lasser, E. B. S. J., & Rodríguez, E. C. (2020). Microagujas y ácido tranexámico como opción terapéutica para el melasma. Revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana*, 58(2). Disponible en: <http://revista.svderma.org/index.php/ojs/article/view/1462/1442>
2. Franco, G. N. (2003). Histología de la piel. *Rev Fac Med UNAM [Internet]*, 46(4), 130-3.
3. Miot, L. D. B., Miot, H. A., Silva, M. G. D., & Marques, M. E. A. (2009). Physiopathology of melasma. *Anais brasileiros de dermatologia*, 84, 623-635.
4. Trout, C. R., Levine, N., & Wu Chang, M. (2004). Trastornos de hiperpigmentación. Bologna L, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatología*. Madrid, España, 1001-1002.
5. Juárez Jiménez M^aV, et al (2017)- Melasma en Atención Primaria. *Med fam Andal*. 2: 168-175
6. Silva, L. A., Silva, M. A. S., & Santos, J. R. (2021). Benefícios do uso do ácido tranexâmico no tratamento do Melasma. *Research, Society and Development*, 10(16), e472101624104-e472101624104. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/24104/21125>
7. Dueño, E. D. J. R. Melasma: Clasificación y tratamiento. disponible en : <https://www.galenusrevista.com/?Melasma>
8. Dagdug VAG, Guevara HC, Arellano MI. (2020)Actualidades en el tratamiento de melasma. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. 18(4):307-317.
9. Santa-Cruz, F. J., Ortiz-Lobato, L., Sánchez, M. A. M., & Pedrero, M. L. P. (2019). Ácido tranexámico oral y tópico en el tratamiento del melasma. Revisión sistemática. *Rev Cent Dermatol Pascua*, 28(2), 53-64.

10. Seth, V. M., & Pandya, A. G. (2011). Melasma: a comprehensive update part II. *J Am Acad Dermatol*, 65, 699-711.
11. Handel, A. C., Lima, P. B., Tonolli, V. M., Miot, L. D. B., & Miot, H. A. (2014). Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *British Journal of Dermatology*, 171(3), 588-594.
12. Pandya, A. G., Hynan, L. S., Bhore, R., Riley, F. C., Guevara, I. L., Grimes, P., ... & Ortonne, J. P. (2011). Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 64(1), 78-83.
13. Abou-Taleb, D. A., Ibrahim, A. K., Youssef, E. M., & Moubasher, A. E. (2017). Reliability, validity, and sensitivity to change overtime of the modified melasma area and severity index score. *Dermatologic Surgery*, 43(2), 210-217.
14. Juárez Jiménez M^aV, et al (2017)- Melasma en Atención Primaria. *Med fam Andal*. 2: 168-175
15. Pimentel, M. A. I. (2018). Melasma: What we know so far. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 46(2), 85-86.
16. Villegas, A. G. D., Hernández, C. G., & Mendoza, I. A. (2021). Actualidades en el tratamiento de melasma. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*, 18(4), 307-317.
17. Morgado-Carrasco, D., Terc, F., Combalia, A., & Ferrándiz, L. (2018). Tratamiento oral del melasma: nueva evidencia a favor del uso del ácido tranexámico. *Piel: Formación continua en dermatología*, 33(5), 320-324. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2017.12.003>
18. Ollé, E. S. (2021). Ácido tranexámico en dermatología. *Más dermatología*, (34), 21-27.
19. Pérez, D. A., Villaseñor, N. E., & Santa Cruz, F. J. (2015). Melasma en hombres. *Revista del Centro Dermatológico Pascua*, 24(1), 14-20.
20. Cunha, I. G., da Silva, C. P., & Oliveira, G. B. (2020). Principais tratamentos do melasma. *Humanidades e tecnologia (FINOM)*, 23(1), 302-315. Disponible: http://revistas.icesp.br/index.php/FINOM_Humanidade_Tecnologia/article/view/1185/863
21. Feola, H. A., Córdoba, L. M., Mancinelli, M. C., Giménez, Y. L., Bertolotti, M. L., & Vereá, M. A. (2021). Tratamiento de melasma refractario con ácido tranexámico oral como

monoterapia: reporte de un caso y revisión de la literatura. Medicina cutánea ibero-latinoamericana, 49(2), 98-103.